

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED15165-78>

Метаболические нарушения и андрогенный дефицит в патогенезе мочекаменной болезни

З.К. Эмиргаев, Н.С. Тагиров, А.Г. Васильев, Р.Н. Тагиров

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

В данном обзоре содержится обобщение и критический анализ современных данных о патогенезе мочекаменной болезни (уролитиаз, нефролитиаз). Акцент сделан на таких вопросах, как: механизмы образования мочевых камней; факторы риска камнеобразования; роль окислительного стресса; химический состав почечных камней (и особенно оксалатов); роль бляшек Рэндалла, остеопонтина, уромодулина (белка Тамма – Хорсфолла), α -енолазы; механизм образования камней в собирательных трубках. Рассмотрены также недостаточно изученные вопросы влияния микробиоты — (а) почек и мочевыводящих путей и (б) желудочно-кишечного тракта. Уделено внимание новым подходам к пониманию патогенеза и лечению мочекаменной болезни, а именно работам по генетике, эпигенетике, геномной инженерии и протеомике. Показано несовершенство существующих экспериментальных моделей мочекаменной болезни. Отдельно рассмотрен вопрос о применении андрогенной заместительной терапии в лечении пациентов, страдающих уролитиазом. Главный теоретический результат данного аналитического обзора — обоснование представления о мочекаменной болезни как системном заболевании, при котором любое значительное отклонение констант внутренней среды нарушает тонкий баланс, обеспечивающий растворимость веществ в первичной моче и выведение их со вторичной мочой. Практический итог анализа литературы — подтверждение применимости андрогенной заместительной терапии в лечении пациентов, страдающих мочекаменной болезнью.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь; уролитиаз; нефролитиаз; метаболический синдром; патогенез; андрогены.

Как цитировать

Эмиргаев З.К., Тагиров Н.С., Васильев А.Г., Тагиров Р.Н. Метаболические нарушения и андрогенный дефицит в патогенезе мочекаменной болезни // Педиатр. 2024. Т. 15. № 1. С. 65–78. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED15165-78>

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED15165-78>

Metabolic disorders and androgen deficiency in the pathogenesis of urolithiasis

Zaur K. Emirgaev, Nair S. Tagirov, Andrei G. Vasiliev, Ruslan N. Tagirov

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

This review summarizes and critically analyzes current data on the pathogenesis of urolithiasis (urolithiasis, nephrolithiasis). Emphasis is placed on such issues as: mechanisms of urinary stone formation; risk factors for stone formation; the role of oxidative stress; the chemical composition of renal stones (and especially oxalates); the role of Randall's plaques, osteopontin, uromodulin (Tamm–Horsfall protein), α -enolase; and the mechanism of stone formation in the collecting ducts. Insufficiently studied issues of microbiota influence — (a) kidney and urinary tract and (b) gastrointestinal tract are also considered. Attention is paid to new approaches to understanding the pathogenesis and treatment of urolithiasis, namely works on genetics, epigenetics, genetic engineering and proteomics. The imperfection of existing animal models of urolithiasis is shown. The issue of application of androgen replacement therapy in the treatment of patients suffering from urolithiasis is considered separately. The author considers the main theoretical result of his work to be the approval of the idea of urolithiasis as a systemic disease, in which any significant deviation of the internal environment constants violates the delicate balance that ensures the solubility of substances in primary urine and their excretion with secondary urine. The practical result is to confirm the applicability of androgen replacement therapy in the treatment of patients suffering from urolithiasis.

Keywords: urolithiasis; nephrolithiasis; metabolic syndrome; pathogenesis; androgens.

To cite this article

Emirgaev ZK, Tagirov NS, Vasiliev AG, Tagirov RN. Metabolic disorders and androgen deficiency in the pathogenesis of urolithiasis. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2024;15(1):65–78. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED15165-78>

Received: 26.12.2023

Accepted: 17.01.2024

Published: 29.02.2024

МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Мочекаменная болезнь (МКБ, уролитиаз, нефролитиаз) преследует человечество с древних времен [28]. Почечные камни были обнаружены в останках человека, погребенного 7 тыс. лет назад [58].

Заболеваемость МКБ в настоящее время составляет в Азии от 1 до 5 %, в Европе 5–9 %, в Северной Америке от 7 до 13 % [13] и показывает тенденцию к росту. В Китае частота МКБ приближается к 6 % [81]. В последние два десятилетия во всем мире отмечается рост распространенности МКБ [71]. Некоторые исследователи оценивают заболеваемость МКБ по всему миру величиной около 12 % [14], другие оценки даже приближаются к 15 % [39]. В Российской Федерации МКБ составляет 2/5 от числа всех заболеваний урологической природы [1, 2].

Риск рецидивов

Частота рецидивов нефролитиаза в течение первых 5 лет после первого эпизода камнеобразования составляет от 30 до 50 % [15, 39, 41], а по некоторым данным, и более 50 % [45]. За следующее пятилетие частота рецидивов возрастает до 90 %, и в результате нефролитиаз ложится тяжким экономическим бременем на пациентов и общество в целом [57]. В настоящее время не существует удовлетворительного лекарственного препарата для лечения и/или профилактики рецидивов МКБ [14].

Мочекаменная болезнь как системное заболевание

Камни в почках — минеральные отложения в чашечках и лоханке — либо находятся в свободном состоянии, либо прикреплены к почечным сосочкам. Они содержат кристаллические и органические компоненты и образуются при перенасыщении мочи минералами [6, 7, 34].

Часть исследователей указывает на то, что нефролитиаз может проявляться образованием идиопатических кальциевых камней у пациентов без отчетливых симптомов системных заболеваний [22]. Все же, по мнению большинства специалистов, метаболические изменения при МКБ не могут быть описаны как изменения обмена лишь нескольких конкретных веществ [75], и поэтому нефролитиаз предлагают считать **системным заболеванием** [18].

Степень изученности МКБ

Как и в какой степени множественные факторы (генетические, биохимические, гигиенические и др.) взаимодействуют друг с другом и приводят к образованию, росту и рецидивам конкрементов в почках, до конца не ясно [18]. Необходимость разработки патофизиологии МКБ признается очевидной [14].

МЕХАНИЗМЫ ОБРАЗОВАНИЯ МОЧЕВЫХ КАМНЕЙ

Факторы риска камнеобразования

Факторами риска камнеобразования считаются: (а) малоподвижный образ жизни [39, 71]; (б) сахарный диабет и метаболический синдром [24, 62]; (в) гипертония [39, 71] и другие сердечно-сосудистые заболевания [33]; (г) низкое потребление жидкости и высокое — белка [15]; (д) неалкогольная жировая болезнь печени [31]; (е) малый объем выделяемой мочи и дегидратация [52]; (ж) первичный гиперпаратиреоз [15] и гиперкальциурия [52]; (з) гипероксалурия, гипоцитратурия [52].

У пациентов с гиперкальциурией часто наблюдается снижение минерализации костей вплоть до остеопороза, в связи с чем им назначают препараты витамина D и/или кальция. Такие назначения повышают риск развития МКБ за счет увеличения экскреции с мочой кальция, фосфатов и оксалатов [47].

Избыточное потребление оксалата с пищей, например со шпинатом, может способствовать образованию камней, а высокое содержание кальция в пище влияет на формирование бляшек Рэндалла [17].

Химический состав почечных камней

На долю оксалата кальция (CaOx) — кальциевой соли щавелевой кислоты $\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ — приходится 65,9 % общего числа почечных камней [77, 81].

Входящие в состав почечных камней соли фосфорной кислоты также представлены, главным образом, солями кальция (CaP). Это карбапатит (carapatite) $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, на долю которого приходится 15,6 % камней, и брушит (brushite) $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ — 1,7 % камней [77]. В сумме с CaOx соли фосфорной кислоты составляют более 80 % числа почечных конкрементов [11].

Относительно часто (12,4 %) встречаются камни, состоящие из уратов (urates) $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3$ — солей мочевой кислоты. Реже (2,7 %) обнаруживаются конкременты из водного фосфата магния и аммония — струвита (struvite) $\text{H}_4\text{MgPO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ [11].

Цистиновые камни (cystine stones) состоят из окисленного производного аминокислоты цистеина — $(\text{SCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H})_2$. На их долю приходится около 1 % МКБ у взрослых [35].

Оксалатные и уратные камни чаще встречаются у мужчин, а карбапатиты и струвиты — у женщин [20]. CaOx и карбапатиты наблюдаются чаще у людей в возрасте от 30 до 50 лет. Брушиты и струвиты преобладают у лиц моложе 20 и старше 70 лет. Ураты и струвиты чаще формируются не в почках, а в мочевом пузыре [77].

Анализ огромного статистического материала (50 тыс. больных МКБ) показал, что за последние десятилетия доля карбапатитовых камней уменьшилась, а доля брушитовых — увеличилась [23].

Для каждого типа камней характерна особая картина отложения минералов [27], но в понимании патогенеза наиболее распространенного типа камнеобразования — идиопатического кальциево-оксалатного камнеобразования — достигнут значительный прогресс [28].

Оксалат кальция

Конкременты, сформированные из CaOx , как сказано выше, составляют около 2/3 всех камней почки [14, 81], и оксалаты рассматриваются как основные промоторы кристаллообразования, они ускоряют кристаллизацию или агрегацию компонентов камня за счет активации нескольких механизмов [68].

Образованию камней способствует перенасыщение мочи оксалатом кальция [68]. Гомеостаз оксалатов поддерживается тонким балансом между эндогенными источниками, экзогенным поступлением и выведением из организма ряда веществ [25]. В частности, он контролируется оксалатным транспортером *SLC26A6* [59]. Эта эволюционно консервативная анионная транспортная система играет критическую роль в ионном гомеостазе и кислотно-основном балансе [67]. Помимо почек она присутствует и в стенке кишки [75].

На модели гипероксалурии *in vivo* [42] наблюдали повышенную экспрессию молекулы повреждения почек 1 (kidney injury molecule-1, KIM-1) в тканях почек крысы. Измерение содержания эктодомена молекулы KIM-1 в моче авторы предлагают в качестве маркера нефротоксичности при гипероксалурии.

Креатинин сыворотки крови

Креатинин сыворотки крови пока является наиболее распространенным методом глобальной оценки функции почек, хотя он обладает низкой чувствительностью в отношении ранних изменений скорости клубочковой фильтрации или при односторонней почечной патологии. Авторы соглашались с идеей использовать в качестве маркера тест на содержание KIM-1 [50].

Выведение оксалатов

Существует три основных пути выведения оксалатов: (а) снижение поступления, (б) увеличение экскреции и (в) превращение в другие вещества [75]. У пациентов с первичной или вторичной гипероксалурией, нефролитиазом, острой или хронической оксалатной нефропатией, хронической болезнью почек независимо от этиологии нарушается один или несколько из этих элементов.

Относительно образования камней в почках выдвинуты пять постулатов [68]:

1. Перенасыщение мочи и кристаллизация — движущие силы внутривисцерального выпадения кристаллов.

2. Бляшки Рэндалла — источник образования камней из CaOx .

3. Половые гормоны могут играть ключевую роль в развитии нефролитиаза и, следовательно, быть

потенциальными мишенями для новых препаратов, подавляющих образование камней в почках.

4. Микробиота почки и мочевыводящих путей (включая уреазопродуцирующие бактерии), а также толстой кишки, оказывает сильное (как положительное, так и отрицательное) влияние на урологическое здоровье благодаря своей метаболической активности.

5. Иммунный ответ, и в частности дифференцировка макрофагов, играет важнейшую роль в формировании почечных кристаллов CaOx .

Все же точные механизмы образования и роста камней в почках оцениваются как «не до конца выясненные» [28].

Фиксация камня

Каким образом камни удерживаются в почке, пока они имеют небольшие размеры, до конца не изучено. Рассматриваются два варианта удержания камней на ранних стадиях процесса их формирования: один — рост на интерстициальной бляшке Рэндалла; другой — рост на минерале, сформировавшемся в виде люминальной пробки в терминальной собирательной трубке [70].

Пока кристаллы свободно проходят по почечным канальцам и не задерживаются в почках, кристаллизация опасности не представляет [40]. Вероятно, в норме транзит мочи по нефрону происходит слишком быстро, чтобы кристаллы успели вырасти достаточно крупными для прикрепления. В почках должен существовать механизм фиксации («заякоривания») кристаллов. Их контакт с тканями вызывает повреждения и способствует прикреплению — либо к эпителиальным клеткам, либо к их базальной мембране.

Возможно, все-таки успевают произойти образование частиц, достаточно крупных, чтобы заблокировать канальцы, особенно в тех местах, где нарушено течение мочи из-за изменения диаметра просвета канальца. Результатом могут стать кристаллические отложения, закупоривающие отверстия собирательных трубочек. Таким образом, фиксация происходит либо за счет образования бляшек Рэндалла, либо за счет закупорки отверстий собирательных трубочек кристаллическими пробками, либо за счет субэпителиального отложения кристаллов [40].

Бляшки Рэндалла (Randall's plaques or plugs) названы по имени описавшего их американского хирурга Александра Рэндалла [56]. Бляшки появляются сначала в тонкой части петли Генле [27]. Это апатитовые, то есть состоящие из CaP , отложения в межклеточном пространстве, расположенные близко к поверхности почечного сосочка и рассматриваемые как основа, на которой образуются мочевые камни, хотя сами камни состоят, главным образом, из CaOx [14, 22, 28, 39, 73]. Кальцификация начинается в базальной мембране петель Генле, откуда бляшки распространяются через интерстиций в сторону уротелия [21].

Внутритубулярные кристаллы, проникая в почечный интерстиций, могут вызывать изменения в эпителиальных или эндотелиальных клетках, приводящие к образованию

бляшек Рэндалла [40]. Проксимально расположенные минеральные агрегаты находятся в наружной части ме-дуллярного комплекса и интратубулярно. Дистальная ин-терстициальная минерализация у вершины сосочка, со-ответствующая бляшке Рэндалла, не возникает прежде проксимальной минерализации [34].

В камнях есть апатитовая область, обычно <0,5 мм в поперечнике, и в ней встречаются свободные простран-ства — свидетельство происхождения из соединительной ткани сосочка [70]. После прикрепления к бляшке окса-латный камень продолжает увеличиваться в размерах. При нарушении целостности уротелия участки бляшки подвергаются воздействию мочи. Процессы пересыщения, зарождения, роста, агрегации и удержания компонентов мочевого камня в каналах следуют один за другим [14].

Остеопонтин (OPN) — белок, синтезируемый во мно-гих органах и тканях, обладает широким спектром функ-ций, в том числе в минерализации костей и заживлении ран. Контакт мочи, перенасыщенной кристаллами солей, OPN и уромодулином, с открытой (поврежденной) поверх-ностью клеток образует череду матрикса и кристаллов [21].

В почках OPN регулирует метаболизм кальция и фос-фатов. Благодаря своей способности прочно связываться с гидроксиапатитом OPN в почках способствует развитию воспаления и фиброза. У пациентов с хронической болез-нью почек (ХБП) концентрация OPN повышена в почках, крови и моче, особенно при сочетании этого заболевания с сахарным диабетом и гломерулонефритом. OPN рассма-тривается в качестве биомаркера ХБП [60].

В опытах *in vivo* на крысах CaOx усиливал окислитель-ный стресс, адгезию кристаллов, экспрессию остеопон-тина и KIM-1. Кроме того, наблюдалось снижение уровня цитрата мочи, а также повышение уровня креатинина и мочевины в сыворотке крови. Кальций-чувствительные рецепторы (CaSRs) также могут играть важную роль в ин-дукции нефролитиаза [74].

Уромодулин, или белок Тамма – Хорсфолла (uro- modulin aka Tamm–Horsfall protein, THP), — гликопро-теин, в норме наиболее распространенный белок в моче. Экскреция его с мочой происходит в результате про-теолиза предшественника, расположенного на люми-нальной поверхности клеток петли Генле. Это ингибитор кристаллизации кальция в почке — присутствуя в моче, он участвует в защите мочевыводящих путей от инфек-ций, — и эффективный биомаркер тяжести любых за-болеваний почек — при ХБП концентрация THP в моче снижается, коррелируя с изменениями скорости гломеру-лярной фильтрации. Уровень THP в сыворотке крови тесно связан с тяжестью поражения почек [64].

Собираательные трубочки (collecting ducts or ducts of Bellini). Камни, состоящие преимущественно из CaP (гидроксиапатит, брушит), часто формируются в собира-тельных трубочках. Такие отложения вызывают локальное повреждение тканей и могут стать местом роста минера-лов [22].

В чашечках обнаруживаются цистинурические кам-ни — многочисленные, мелкие, овальные, гладкие и желтые; что рассматривается как доказательство их образования в свободном растворе [28]. Камни, расту-щие на пробках в собирательных трубочках (ductal plugs), прикрепляются к кусочку апатита, но апатитовые участки обычно крупнее (часто >1 мм в длину и >0,5 мм в шири-ну), и они сплошные, без просветов, проходящих через них [70].

Окислительный стресс

Оксалатно-кальцевый уролитиаз — наиболее рас-пространенный тип МКБ — связан с окислительным стрессом и воспалением/повреждением тканей [19]. Щавелевая кислота и/или кристаллы CaOx поврежда-ют митохондрии, и те становятся источником реактив-ных форм кислорода в почечных эпителиальных клет-ках [66]. Индуцированный кислородом окислительный стресс играет ключевую роль в патогенезе МКБ [38]. Митохондриальная дисфункция участвует в удержании и агрегации кристаллов CaOx, а также в формирова-нии бляшек Рэндалла — местах образования камней в почках [19]. Проникая в эпителиоциты, кристаллы CaOx повреждают митохондрии, из них высвобожда-ются реактивные формы кислорода (reactive oxygen species, ROS), которые усиливают воспалительную ре-акцию [66], способствуют агрегации, росту и адгезии кристаллов, что в конечном итоге приводит к образова-нию камней [38]. Удержанию частиц на поверхности поч-ечных сосочков способствует повреждение клеток [14]. Продукцию ROS и прогрессирование окислительного стресса можно считать основой образования камней в почках [37].

Механизм повреждения почек в результате инфекции включает как прямую инвазию патогенов, так и отложе-ние комплекса антиген – антитело [12].

Роль моноцитов

Взаимодействие моноцитов с растворимыми и не-растворимыми оксалатами повреждает митохондрии и нарушает окислительно-восстановительный гомео-стаз [51]. Макрофаги — конечная стадия дифферен-цировки моноцитов крови — вызывают воспаление и так участвуют в формировании почечных кристаллов CaOx [48].

Нарушение оксалатного гомеостаза усиливает ло-кальное воспаление в почках, а противовоспалительные лекарственные препараты смягчают последствия оксала-тозависимых заболеваний [25].

Вторичный системный воспалительный ответ поддер-живается высоким уровнем инсулина в сочетании с инсу-линорезистентностью, и в совокупности с ожирением они составляют триаду признаков метаболического синдрома. Дисфункция эндотелия, в том числе в мочеполовой систе-ме, участвует в развитии уролитиаза [3].

РОЛЬ МИКРОБИОТЫ

Почка и мочевыводящие пути

Микробиота кишки состоит из комменсальных, симбиотических и патогенных микроорганизмов. У лиц, страдающих МКБ, микробиота почек и мочевыводящих путей отлична от таковой у здоровых людей: в наибольшей степени они различаются количеством микроорганизмов, принадлежащих к таксонам *Lactobacilli* и *Enterobacteriaceae* [36]. Сильными предикторами почечных камней являются *Escherichia coli*, *Staphylococcus* и *Lactobacillus* [30]. В образовании камней установлена роль уреазопродуцирующих бактерий *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Providencia stuartii*, *Serratia marcescens* и *Morganella morganii* [36]. Кристаллы CaOx образуются в присутствии уropатогенных бактерий *E. coli* и *K. pneumoniae* [36]. В проявлении литогенного действия CaOx участвуют и непатогенные бактерии *S. aureus* и *Streptococcus pneumoniae* [36].

Микробиота почек и мочевыводящих путей может быть вовлечена в образование камней через гипероксалурию и перенасыщение CaOx , образование и агрегацию биопленок, повреждение уротелия. Бактерии связывают кристаллы CaOx , что приводит к пиелонефриту и изменениям в нефронах с образованием бляшек Рэндалла [36].

Бактерии, продуцирующие уреазу, такие как *Aspergillus chimaera*, *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, регулируют образование CaP , расщепляя мочевины и стимулируя выработку CO_2 [26].

Желудочно-кишечный тракт

Lactobacillus участвует в метаболизме кишечных микроорганизмов, разлагая щавелевую кислоту, снижая уровень мочевой кислоты и скорости образования камней в почках. *Lactobacillus*, разлагающая оксалат, ассоциируется с более низким риском образования CaOx -камней в почках [46].

В модели мочекаменной болезни введение *Bacillus subtilis* 168 (BS168) в желудочно-кишечный тракт *Drosophila melanogaster* снижало количество камней в мальпигиевых канальцах и повышало выживаемость насекомых, что, по мнению авторов, позволяет предложить новую микробную терапию для лечения МКБ [13].

При экспериментальном (этиленгликолевом) нефролитиазе добавление *L. plantarum* N-1 (LPN1) в питьевую воду нормализовало обмен аргинина в микробиоте кишки крыс и уменьшало образование кристаллов CaOx в почках [44].

Данный терапевтический эффект обусловлен снижением содержания щавелевой кислоты в моче и экспрессии остеопонтина и CD44 в почках, при этом уменьшалось воспаление и восстанавливалась барьерная функция кишки, посредством воздействия на клаудин 2 (claudin-2) — белок кишечного барьера. Кроме того, вырастала

продукция короткоцепочечных жирных кислот (необходимых для питания эпителиоцитов кишки) и численность полезных бактерий, продуцирующих эти кислоты [69]. *L. plantarum* J-15, воздействуя на микробиоту кишки, снижает выраженность воспаления и тем восстанавливает кишечный барьер, а это, в свою очередь, уменьшает образование камней в почках [65]. В экспериментах на мышах *L. plantarum* усиливала метаболизм оксалатов в кишке, снижала их экскрецию с мочой и отложение кристаллов [59]. Рекомбинантные молочнокислые бактерии, экспрессирующие ферменты, разрушающие оксалат, предлагаются в качестве перорального лекарственного средства при гипероксалурии [82].

Oxalobacter formigenes — грамотрицательная анаэробная бактерия, обитающая в толстой кишке. Это основной источник фермента оксалил-КоА-декарбоксилазы, который перерабатывает оксалат путем декарбоксилирования в формиат и тем способствует удалению части потенциальных источников почечных камней [58, 61].

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Генетика и геновая инженерия

Выявлены генетические полиморфизмы, потенциально вовлеченные в патогенез кальциевого нефролитиаза. Установлены полиморфизмы 11 генов, ассоциированных с камнями. Гены *VDR*, *SLC34A1*, *SLC34A4*, *CLDN14* и *CaSR* кодируют белки, регулирующие канальцевую реабсорбцию фосфатов и кальция; гены *CaSR*, *MGP*, *OPN*, *PLAU* и *UMOD* кодируют белки, препятствующие выпадению солей кальция; ген *AQP1* кодирует водный канал в проксимальном канальце [16].

Созданы модели нокаутных мышей, у которых развивается интерстициальный кальциноз в почечных сосочках. Это мыши, дефицитные по белку Тамма – Хорсфолла, остеопонтину и одновременно по обоим названным белкам [73].

Эпигенетика

Факторы внешней среды и диета могут влиять на возникновение и развитие нефролитиаза через экспрессию генов [18]. Ингибирование экспрессии остеопонтина может ослабить повреждение почек [60]. Подавление экспрессии и высвобождения провоспалительных факторов может стать стратегией борьбы с камнями и их профилактики [75].

В качестве методов лечения также предлагаются: (а) сайленсеры генов на основе малых интерферирующих РНК; (б) рекомбинантные ферменты, расщепляющие оксалаты, и (в) штаммы бактерий, расщепляющих оксалаты [25].

Протеомика

На основе протеомики и масс-спектрометрии были созданы вычислительные инструменты для оценки взаимодействия между белками (protein-protein interactions, PPI).

Метод был применен для анализа биологических материалов, полученных от пациентов, страдающих МКБ, — мочи, матрикса почечных камней, бляшек Рэндалла, почечных сосочков, клеток почечных канальцев, митохондрий и иммунных клеток. Выявлена роль α -енолазы в качестве центрального узла PPI. Локализация α -енолазы на клеточной мембране указывает на то, что этот белок может быть рецептором кристаллов COM (CaOx monohydrate), способствующего образованию камней в почках [20, 78].

Модели МКБ

У собак и кошек образуются уролиты из оксалата кальция, которые могут быть рецидивирующими. Однако модель грызунов, на которой достоверно формировались бы бляшки Рэндалла, не создана. Ощущается потребность в подборе новой модели — животного, достаточно крупного, имеющего среду обитания, сходную с человеческой, небольшую продолжительность жизни (и меньшее время до рецидива нефролитиаза) [49].

В последнюю декаду исследования и разработки были нацелены на создание новых лекарственных средств, включая: (1) сенситизаторы инсулина; (2) пробиотическую терапию с использованием *O. formigenes*, рекомбинантных ферментов или инженерных бактерий; (3) методы лечения, включающие повышение секреции оксалата в просвете кишечника путем увеличения активности анионного транспортера Slc26a6, люминально-активных не всасывающихся агентов или связывающих оксалат веществ; (4) препараты, предотвращающие образование бляшек Рэндалла и/или спаек почечных клубочков [58].

ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВОВ УРОЛИТИАЗА

Традиционные методы

Риск образования камней повышается, если экскреция цитрата с мочой составляет менее 400 мг в сутки, поэтому для профилактики образования камней используется лечение цитратом калия [22].

Уровень кальция в моче >200 мг в сутки повышает риск образования камней и часто приводит к отрицательному кальциевому балансу. Снижение почечной реабсорбции кальция играет определенную роль в развитии идиопатической гиперкальциурии. Диеты с низким содержанием натрия и тиазидные диуретики (thiazide-type diuretics) снижают уровень кальция в моче и потенциально уменьшают риск рецидива камнеобразования и заболевания костей [22].

Обосновано применение щелочных агентов (alkaline agents) и тиазидов-диуретиков для снижения перенасыщения мочи минеральными веществами и предотвращения рецидивов [22]. Для профилактики камней используют также антиоксиданты, средства для связывания свободных радикалов, ингибиторы NADPH-оксидазы и ангиотензин-превращающего фермента [41].

Статины (используемые для снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности) уменьшают оксалатный нефролитиаз. Это показано в экспериментах на крысах, но клинические данные об их использовании для профилактики камнеобразования пока ограничены [41].

В экспериментах на животных противовоспалительные препараты смягчают или устраняют последствия оксалатозависимых заболеваний [25].

Цистинурия может вызывать образование камней и обструкцию почек, а альфа-липовая кислота — уменьшать отложение камней за счет ускорения растворимости цистина в моче [80].

Диета

В профилактике МКБ важную роль играют потребление жидкости (2,5–3,0 л/сут), диурез ($>2,0$ –2,5 л/сут), модификация образа жизни и привычек (поддержание нормального индекса массы тела, компенсация жидкости при работе в условиях высокой температуры, отказ от курения), а также управление питанием (например, достаточное количество кальция 1000–1200 мг/сут, потребление натрия не более 2 г/сут (или 3–5 г/сут NaCl), ограничение продуктов, богатых оксалатами, ограничение животных белков до 0,8–1,0 г/кг массы тела в сутки [52]. Высокое суточное потребление белка повышает риск рецидива камнеобразования [15]. В диете для пациентов с кальциевыми и мочекислыми камнями в почках следует увеличить количество растительных белков и долю цитрусовых. Таким больным предлагают отказаться от приема дополнительных количеств витаминов С и D [52].

Низкобелковая диета и высокое потребление растительного белка могут снижать экскрецию цистина, тем самым влияя на образование камней [72]. Рассматривается возможность использования кофеина и бактериальной эрадикации, а также пробиотиков [52], например, лактобактерин-содержащих [80].

Эффекты высоких доз андрогенов

Метаболизм оксалатов регулируется многими гормонами, и прежде всего половыми [75]. У пациентов, страдающих МКБ, уровни общего и свободного тестостерона, а также дигидротестостерона в сыворотке крови повышены [32]. Повышенный уровень андрогенов ассоциируется с усиленной экскрецией оксалатов с мочой, высокой концентрацией их в плазме крови и отложением почечных кристаллов CaOx . В экспериментальных условиях клетки почки, обработанные тестостероном, секретируют белки, которые значительно увеличивают образование кристаллов CaOx моногидрат (COM) [20, 63]. Повышенные дозы андрогена рассматривают в качестве предвестника почечных камней [76]; они индуцируют гибель клеток почечного канальцевого эпителия [55].

Механизм действия высоких доз тестостерона

Андроген стимулирует гликолат-оксидазу и влияет на экскрецию оксалата с мочой [75]. Трансдукция сигнала от рецепторов андрогенов (AR) способствует прямой регуляции гликолат-оксидазы в печени и NADPH-субъединицы P22-PHOx в почечном эпителии на транскрипционном уровне, что может повышать биосинтез оксалата. Напротив, таргетирование AR с помощью усилителя деградации ASC-J9 может подавлять этот эффект [43].

Андрогенные рецепторы

Усиленная сигнализация AR повышает уровень гликолат-оксидазы в печени, и это может усиливать биосинтез оксалатов [43]. Подавление уровня AR в эпителиоцитах почечных канальцев (renal tubular epithelial cells — RTECs) способствует рекрутированию макрофагов, усилению фагоцитоза внутрипочечных кристаллов CaOx. AR может ингибировать фагоцитоз кристаллов CaOx, опосредованный поляризацией макрофагов M2 [79]. Все перечисленные выше эффекты связаны с **повышенными** концентрациями тестостерона.

α-Енолаза локализована на апикальной поверхности RTECs. Активируя ее, андроген усиливает связывание кристаллов COM с поверхностью эпителиоцитов [20, 63], а гибель RTECs приводит к развитию камней [54]. Роль α-енолазы как рецептора кристаллов COM подтверждена экспериментально [20, 52]. Нейтрализация поверхностной α-енолазы с помощью анти-α-енолазных антител снижает адгезию [20]. Андроген, по-видимому, ускоряет камнеобразование и за счет подавления белка остеопонтина в почках [76].

Андрогенная недостаточность и заместительная терапия

Все перечисленные выше эффекты связаны с **повышенными** концентрациями тестостерона. Заслуживает рассмотрения вопрос и об эффектах андрогенной **недостаточности**. Заболеваемость МКБ у мужчин уменьшается с возрастом параллельно снижению уровня тестостерона в сыворотке крови [32]. Андрогенный дефицит может быть дополнительным фактором камнеобразования [4, 10]. В качестве предикторов рецидивирования уролитиаза у пациентов пожилого возраста назвал в том числе: (а) отношение «свободный тестостерон / эстрадиол» в плазме крови; (б) концентрацию инсулина в плазме крови; и (в) суммарное число клинических признаков метаболического синдрома [5].

При уровнях андрогенов ниже физиологической нормы, а также при метаболических нарушениях, сопровождающих МКБ, существенно возрастает число рецидивов [8]. Метаболические нарушения и андрогенный дефицит следует рассматривать как важные составляющие патогенеза нефролитиаза. Коррекция их способна снизить выраженность симптомов МКБ, такие меры считаются обязательными при проведении

хирургического лечения МКБ [8]. Эти предложения подтверждены результатами опытов на лабораторных животных [9]. Имеется также обширная сводка литературных данных о влиянии патологически высоких и патологически низких уровней тестостерона на развитие нефролитиаза [8].

Эффекты эстрогенов в мужском организме

В ряде экспериментальных моделей эстрогены оказывали ингибирующее действие на образование камней в почках. Женские половые гормоны снижают экскрецию оксалатов с мочой [32] и уровень α-енолазы, а также ее способность связывать кристаллы, формируя тем самым защитный эффект в отношении камней [53]. Эстрогены, по-видимому, препятствуют камнеобразованию, повышая экспрессию остеопонтина в почках [76]. Они способны снижать активность гликолат-оксидазы [75]. В экспериментах на мышах показано, что рецептор эстрогена β (*ERβ*) подавляет биосинтез оксалатов и повреждение почек, затормаживая экспрессию гликоксилатаминотрансферазы (AGT1), что предотвращает образование камней [83]. Однако более высокий уровень эстрадиола, по-видимому, не является защитным фактором у мужчин с МКБ, имеющих и более высокий уровень тестостерона в сыворотке крови [32].

Помимо прямого воздействия половые гормоны косвенно влияют на почечную экскрецию кальция, регулируя метаболизм кальция в кишечнике или костной ткани [29]. Эти данные используют для объяснения большей распространенности камней у мужчин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мочекаменную болезнь необходимо рассматривать как системное заболевание. Попытки развивать представления о патогенезе уролитиаза на основе одного или нескольких параметров внутренней среды организма (например, концентрации важнейших ионов или гормонов) вряд ли будут успешны. Поддержание солей и других соединений, входящих в состав мочи, в растворенном состоянии требует поддержания тонкого баланса между множеством факторов. Значительное отклонение от нормы любого из них (и в любую сторону) может нарушить баланс и привести к камнеобразованию. До настоящего времени недостаточное внимание было уделено роли, которую играют в процессах камнеобразования микроорганизмы, обитающие в мочевыводящих путях (или иногда попадающие в них), и тем более — микроорганизмы желудочно-кишечного тракта. Новые подходы к пониманию патогенеза мочекаменной болезни, ее профилактики и лечению лежат в активно разрабатываемых ныне областях — генетике, эпигенетике, геномной инженерии и протеомике. Существующие животные модели мочекаменной болезни отличает излишняя упрощенность. Необходима разработка новых моделей — на животных,

более близких к человеку по массе тела, среде обитания и характеру питания. Применение андрогенной заместительной терапии в лечении больных, страдающих уролитиазом на фоне андрогенного дефицита, остается перспективным направлением исследований.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аничкова И.В., Архипов В.В., Бенамень Ж.П., и др. Клиническая нефрология детского возраста. Санкт-Петербург: Сотис, 1997. 717 с. EDN: VRKSMB
2. Аполихин О.И., Сивков А.В., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ урологической заболеваемости в Российской Федерации в 2005–2010 годах // Экспериментальная и клиническая урология. 2012. № 2. С. 64–72. EDN: PDARKJ
3. Гаджиев Н.К., Малхасян В.А., Мазуренко Д.В., и др. Мочекаменная болезнь и метаболический синдром // Патфизиология камнеобразования. Экспериментальная и клиническая урология. 2018. № 1. С. 66–75. EDN: WCZJLF
4. Назаров Т.Х., Гулиев Б.Г., Стецик О.В., и др. Диагностика и коррекция метаболических нарушений у больных рецидивным уролитиазом после удаления камней эндоскопическими методами // Андрология и генитальная хирургия. 2015. Т. 16. С. 22–28. EDN: ULNBXH doi: 10.17650/2070-9781-2015-16-3-22-28
5. Ниткин Д.М. Предикторы рецидивирования мочекаменной болезни у пациентов с возрастными нарушениями андрогенного статуса // Медицинские новости. 2017. № 11. С. 53–56. EDN: XGLPPA
6. Смирнова Н.Н., Куприенко Н.Б. Уромодулин и его роль в образовании почечных конкрементов у детей и подростков // Children's Medicine of the North-West. 2022. Т. 10, № 1. С. 44–48.
7. Тагиров Н.С., Трашков А.П., Балашов Л.Д., Балашов Н.А. Роль андрогенного дефицита в развитии мочекаменной болезни на этиленгликолевой экспериментальной крысиной модели // Педиатр. 2015. Т. 6, № 3. С. 86–90. doi: 10.17816/PED6386-90
8. Тагиров Н. С. Патогенетическая коррекция метаболических нарушений и андрогенного дефицита в лечении больных уролитиазом (клинико-экспериментальное исследование). Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Санкт Петербург, 2019. 256 с. Доступен: https://vmeda.mil.ru/upload/site56/document_file/h50PaCxTzp.pdf
9. Трашков А.П., Васильев А.Г., Коваленко А.Д., Тагиров Н.С. Метаболическая терапия мочекаменной болезни на различных моделях поражения почек у крыс // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2015. Т. 78, № 3. С. 17–21. EDN: TNJRKB
10. Шустер П.И., Глыбочко П.В. Состояние процессов камнеобразования в почках на фоне андрогенной терапии // Саратов-

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведенным исследованием и публикацией настоящей статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

ский научно-медицинский журнал. 2009. Т. 5, № 4. С. 612–615. EDN: KXWZOF

11. 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. Vol. 2013. P. 292953. doi: 10.1155/2013/292953

12. Akagi S., Sugiyama H., Makino H. [Infection and chronic kidney disease] // Nihon Rinsho. 2008. Vol. 66, N. 9. P. 1794–1798.

13. Al K.F., Daisley B.A., Chanyi R.M., Bjazevic J., et al. Oxalate-degrading bacillus subtilis mitigates urolithiasis in a drosophila melanogaster model // mSphere. 2020. Vol. 5, N. 5. P. e00498–e00420. doi: 10.1128/mSphere.00498-20

14. Alelign T., Petros B. Kidney stone disease: an update on current concepts // Adv Urol. 2018. Vol. 2018. P. 3068365. doi: 10.1155/2018/3068365

15. Alshehri M., Alsaed H., Alrowili M., et al. Evaluation of risk factors for recurrent renal stone formation among Saudi Arabian patients: Comparison with first renal stone episode // Arch Ital Urol Androl. 2023. Vol. 95, N. 3. P. 11361. doi: 10.4081/aiua.2023.11361

16. Arcidiacono T., Mingione A., Macrina L., et al. Idiopathic calcium nephrolithiasis: a review of pathogenic mechanisms in the light of genetic studies // Am J Nephrol. 2014. Vol. 40, N. 6. P. 499–506. doi: 10.1159/000369833

17. Bagga H.S., Chi T., Miller J., Stoller M.L. New insights into the pathogenesis of renal calculi // Urol Clin North Am. 2013. Vol. 40, N. 1. P. 1–12. doi: 10.1016/j.ucl.2012.09.006

18. D'Ambrosio V., Ferraro P.M., Lombardi G., et al. Unravelling the complex relationship between diet and nephrolithiasis: the role of nutrigenomics and nutrigenetics // Nutrients. 2022. Vol. 14, N. 23. P. 4961. doi: 10.3390/nu14234961

19. Chaibari S., Thongboonkerd V. Mitochondrial dysfunction and kidney stone disease // Front Physiol. 2020. Vol. 11. P. 566506. doi: 10.3389/fphys.2020.566506

20. Changtong C., Peerapen P., Khamchun S., et al. *In vitro* evidence of the promoting effect of testosterone in kidney stone disease: A proteomics approach and functional validation // J Proteomics. 2016. Vol. 144. P. 11–22. doi: 10.1016/j.jpro.2016.05.028

21. Chung H.J. The role of Randall plaques on kidney stone formation // Transl Androl Urol. 2014. Vol. 3, N. 3. P. 251–254. doi: 10.3978/j.issn.2223-4683.2014.07.03

22. Coe F.L., Worcester E.M., Evan A.P. Idiopathic hypercalciuria and formation of calcium renal stones // *Nat Rev Nephrol.* 2016. Vol. 12, N. 9. P. 519–533. doi: 10.1038/nrneph.2016.101
23. Daudon M., Bouzidi H., Bazin D. Composition and morphology of phosphate stones and their relation with etiology // *Urological Research.* 2010. Vol. 38, N. 6. P. 459–467. doi: 10.1007/s00240-010-0320-3
24. Emami E., Heidari-Soureshjani S., Oroojeni Mohammadjavad A., Sherwin C.M. Obesity and the risk of developing kidney stones: a systematic review and meta-analysis // *Iran J Kidney Dis.* 2023. Vol. 1, N. 2. P. 63–72.
25. Ermer T., Nazzal L., Tio M.C., et al. Oxalate homeostasis // *Nat Rev Nephrol.* 2023. Vol. 19, N. 2. P. 123–138. doi: 10.1038/s41581-022-00643-3
26. Espinosa-Ortiz E.J., Eisner B.H., Lange D., Gerlach R. Current insights into the mechanisms and management of infection stones // *Nat Rev Urol.* 2019. Vol. 16, N. 1. P. 35–53. doi: 10.1038/s41585-018-0120-z
27. Evan A., Lingeman J., Coe F.L., Worcester E. Randall's plaque: pathogenesis and role in calcium oxalate nephrolithiasis // *Kidney Int.* 2006. Vol. 69, N. 8. P. 1313–1318. doi: 10.1038/sj.ki.5000238
28. Evan A.P., Worcester E.M., Coe F.L., et al. Mechanisms of human kidney stone formation // *Urolithiasis.* 2015. Vol. 43, N. S1. P. 19–32. doi: 10.1007/s00240-014-0701-0
29. Fuster D.G., Morard G.A., Schneider L., et al. Association of urinary sex steroid hormones with urinary calcium, oxalate and citrate excretion in kidney stone formers // *Nephrol Dial Transplant.* 2022. Vol. 37, N. 2. P. 335–348. doi: 10.1093/ndt/gfaa360
30. Gao H., Lin J., Xiong F., Yu Z., et al. Urinary microbial and metabolomic profiles in kidney stone disease // *Front Cell Infect Microbiol.* 2022. Vol. 12. P. 953392. doi: 10.3389/fcimb.2022.953392
31. Gianmoena K., Gasparoni N., Jashari A., et al. Epigenomic and transcriptional profiling identifies impaired glyoxylate detoxification in NAFLD as a risk factor for hyperoxaluria // *Cell Rep.* 2021. Vol. 36, N. 8. P. 109526. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109526
32. Gupta K., Gill G.S., Mahajan R. Possible role of elevated serum testosterone in pathogenesis of renal stone formation // *Int J Appl Basic Med Res.* 2016. Vol. 6, N. 4. P. 241–244. doi: 10.4103/2229-516X.192593
33. Hamano S., Nakatsu H., Suzuki N., et al. Kidney stone disease and risk factors for coronary heart disease // *Int J Urol.* 2005. Vol. 12, N. 10. P. 859–863. doi: 10.1111/j.1442-2042.2005.01160.x
34. Hsi R.S., Ramaswamy K., Ho S.P., Stoller M.L. The origins of urinary stone disease: upstream mineral formations initiate downstream Randall's plaque // *BJU Int.* 2017. Vol. 119, N. 1. P. 177–184. doi: 10.1111/bju.13555
35. Jeong J.Y., Oh K.J., Sohn J.S., et al. Clinical course and mutational analysis of patients with cystine stone: a single-center experience // *Biomedicines.* 2023. Vol. 11, N. 10. P. 2747. doi: 10.3390/biomedicines11102747
36. Jung H.D., Cho S., Lee J.Y. Update on the effect of the urinary microbiome on urolithiasis // *Diagnostics (Basel).* 2023. Vol. 13, N. 5. P. 951. doi: 10.3390/diagnostics13050951
37. Khan S.R. Is oxidative stress, a link between nephrolithiasis and obesity, hypertension, diabetes, chronic kidney disease, metabolic syndrome? // *Urol Res.* 2012. Vol. 40, N. 2. P. 95–112. doi: 10.1007/s00240-011-0448-9
38. Khan S.R. Reactive oxygen species as the molecular modulators of calcium oxalate kidney stone formation: evidence from clinical and experimental investigations // *J Urol.* 2013. Vol. 189, N. 3. P. 803–811. doi: 10.1016/j.juro.2012.05.078
39. Khan S.R., Pearle M.S., Robertson W.G., et al. Kidney stones // *Nat Rev Dis Primers.* 2016. Vol. 2. P. 16008. doi: 10.1038/nrdp.2016.8
40. Khan S.R. Histological aspects of the «fixed-particle» model of stone formation: animal studies // *Urolithiasis.* 2017. Vol. 45, N. 1. P. 75–87. doi: 10.1007/s00240-016-0949-7
41. Khan S.R., Canales B.K. Proposal for pathogenesis-based treatment options to reduce calcium oxalate stone recurrence // *Asian J Urol.* 2023. Vol. 10, N. 3. P. 246–257. doi: 10.1016/j.ajur.2023.01.008
42. Khandrika L., Koul S., Meacham R.B., Koul H.K. Kidney injury molecule-1 is up-regulated in renal epithelial cells in response to oxalate *in vitro* and in renal tissues in response to hyperoxaluria *in vivo* // *PLoS One.* 2012. Vol. 7, N. 9. P. e44174. doi: 10.1371/journal.pone.0044174. Retraction in: *PLoS One.* 2020. Vol. 15, N. 6. P. e0234862
43. Liang L., Li L., Tian J., et al. Androgen receptor enhances kidney stone-CaOx crystal formation via modulation of oxalate biosynthesis & oxidative stress // *Mol Endocrinol.* 2014. Vol. 28, N. 8. P. 1291–1303. doi: 10.1210/me.2014-1047
44. Liu Y., Jin X., Tian L., et al. *Lactiplantibacillus plantarum* reduced renal calcium oxalate stones by regulating arginine metabolism in gut microbiota // *Front Microbiol.* 2021. Vol. 12. P. 743097. doi: 10.3389/fmicb.2021.743097
45. Matsuura K., Maehara N., Hirota A., et al. Two independent modes of kidney stone suppression achieved by AIM/CD5L and KIM-1 // *Commun Biol.* 2022. Vol. 5, N. 1. P. 783. doi: 10.1038/s42003-022-03750-w
46. Mehta M., Goldfarb D.S., Nazzal L. The role of the microbiome in kidney stone formation // *Int J Surg.* 2016. Vol. 36, Pt D. P. 607–612. doi: 10.1016/j.ijsu.2016.11.024
47. Messa P., Castellano G., Vettoretti S., et al. Vitamin D and calcium supplementation and urolithiasis: a controversial and multifaceted relationship // *Nutrients.* 2023. Vol. 15, N. 7. P. 1724. doi: 10.3390/nu15071724
48. Nikolic-Paterson D.J., Wang S., Lan H.Y. Macrophages promote renal fibrosis through direct and indirect mechanisms // *Kidney Int Suppl.* (2011). 2014. Vol. 4, N. 1. P. 34–38. doi: 10.1038/kisup.2014.7
49. O'Kell A.L., Grant D.C., Khan S.R. Pathogenesis of calcium oxalate urinary stone disease: species comparison of humans, dogs, and cats // *Urolithiasis.* 2017. Vol. 45, N. 4. P. 329–336. doi: 10.1007/s00240-017-0978-x
50. Olvera-Posada D., Dayaratna T., Dion M., et al. Kim-1 is a potential urinary biomarker of obstruction: results from a prospective cohort study // *J Endourol.* 2017. Vol. 31, N. 2. P. 111–118. doi: 10.1089/end.2016.0215
51. Patel M., Yarlagaadda V., Adedoyin O., et al. Oxalate induces mitochondrial dysfunction and disrupts redox homeostasis in a human monocyte derived cell line // *Redox Biol.* 2018. Vol. 15. P. 207–215. doi: 10.1016/j.redox.2017.12.003
52. Peerapen P., Thongboonkerd V. Protective cellular mechanism of estrogen against kidney stone formation: a proteomics approach and functional validation // *Proteomics.* 2019. Vol. 19, N. 19. P. e1900095. doi: 10.1002/pmic.201900095

53. Peerapen P., Thongboonkerd V. Protein network analysis and functional enrichment via computational biotechnology unravel molecular and pathogenic mechanisms of kidney stone disease // *Biomed J.* 2023. Vol. 46, N. 2. P. 100577. doi: 10.1016/j.bj.2023.01.001
54. Peng Y., Fang Z., Liu M., et al. Testosterone induces renal tubular epithelial cell death through the HIF-1 α /BNIP3 pathway // *J Transl Med.* 2019. Vol. 17, N. 1. P. 62. doi: 10.1186/s12967-019-1821-7 Erratum in: *J Transl Med.* 2021. Vol. 19, N. 1. P. 146.
55. Peng Y., Fang Z., Liu M., et al. Correction to: Testosterone induces renal tubular epithelial cell death through the HIF-1 α /BNIP3 pathway // *J Transl Med.* 2021. Vol. 19, N. 1. P. 146. doi: 10.1186/s12967-021-02799-1 Erratum in: *J Transl Med.* 2019. Vol. 17, N. 1. P. 62.
56. Randall A. The origin and growth of renal calculi // *Ann Surg.* 1937. Vol. 105, N. 6. P. 1009–1027. doi: 10.1097/00000658-193706000-00014
57. Rivera M., Jaeger C., Yelfimov D., Krambeck A.E. Risk of chronic kidney disease in brushite stone formers compared with idiopathic calcium oxalate stone formers // *Urology.* 2017. Vol. 99. P. 23–26. doi: 10.1016/j.urology.2016.08.041
58. Sakhaee K. Recent advances in the pathophysiology of nephrolithiasis // *Kidney Int.* 2009. Vol. 75, N. 6. P. 585–595. doi: 10.1038/ki.2008.626
59. Shimshilashvili L., Aharon S., Moe O.W., Ohana E. Novel human polymorphisms define a key role for the SLC26A6-stas domain in protection from Ca²⁺-oxalate lithogenesis // *Front Pharmacol.* 2020. Vol. 11. P. 405. doi: 10.3389/fphar.2020.00405
60. Sinha S.K., Mellody M., Carpio M.B., et al. osteopontin as a biomarker in chronic kidney disease // *Biomedicines.* 2023. Vol. 11, N. 5. P. 1356. doi: 10.3390/biomedicines11051356
61. Siener R., Bangen U., Sidhu H., et al. The role of *Oxalobacter formigenes* colonization in calcium oxalate stone disease // *Kidney Int.* 2013. Vol. 83, N. 6. P. 1144–1149. doi: 10.1038/ki.2013.104
62. Spatola L., Ferraro P.M., Gambaro G., et al. Metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: insulin resistance in focus // *Metabolism.* 2018. Vol. 83. P. 225–233. doi: 10.1016/j.metabol.2018.02.008
63. Sueksakit K., Thongboonkerd V. Protective effects of finasteride against testosterone-induced calcium oxalate crystallization and crystal-cell adhesion // *J Biol Inorg Chem.* 2019. Vol. 24, N. 7. P. 973–983. doi: 10.1007/s00775-019-01692-z
64. Thielemans R., Speeckaert R., Delrue C., et al. Unveiling the hidden power of uromodulin: a promising potential biomarker for kidney diseases // *Diagnostics (Basel).* 2023. Vol. 13, N. 19. P. 3077. doi: 10.3390/diagnostics13193077
65. Tian L., Liu Y., Xu X., et al. *Lactiplantibacillus plantarum* J-15 reduced calcium oxalate kidney stones by regulating intestinal microbiota, metabolism, and inflammation in rats // *FASEB J.* 2022. Vol. 36, N. 6. P. e22340. doi: 10.1096/fj.202101972RR
66. Veena C.K., Josephine A., Preetha S.P., et al. Mitochondrial dysfunction in an animal model of hyperoxaluria: a prophylactic approach with fucoidan // *Eur J Pharmacol.* 2008. Vol. 579, N. 1–3. P. 330–336. doi: 10.1016/j.ejphar.2007.09.044
67. Wang J., Wang W., Wang H., Tuo B. Physiological and pathological functions of SLC26A6 // *Front Med (Lausanne).* 2021. Vol. 7. P. 618256. doi: 10.3389/fmed.2020.618256
68. Wang Z., Zhang Y., Zhang J., et al. Recent advances on the mechanisms of kidney stone formation (Review) // *Int J Mol Med.* 2021. Vol. 48, N. 2. P. 149. doi: 10.3892/ijmm.2021.4982
69. Wei Z., Cui Y., Tian L., et al. Probiotic *Lactiplantibacillus plantarum* N-1 could prevent ethylene glycol-induced kidney stones by regulating gut microbiota and enhancing intestinal barrier function // *FASEB J.* 2021. Vol. 35, N. 11. P. e21937. doi: 10.1096/fj.202100887RR
70. Williams J.C., Worcester E., Lingeman J.E. What can the microstructure of stones tell us? // *Urolithiasis.* 2017. Vol. 45, N. 1. P. 19–25. doi: 10.1007/s00240-016-0944-z
71. Wong Y.V., Cook P., Somani B.K. The association of metabolic syndrome and urolithiasis // *Int J Endocrinol.* 2015. Vol. 2015. P. 570674. doi: 10.1155/2015/570674
72. Woodard L.E., Welch R.C., Veatch R.A., et al. Metabolic consequences of cystinuria // *BMC Nephrol.* 2019. Vol. 20, N. 1. P. 227. doi: 10.1186/s12882-019-1417-8
73. Wu X.R. Interstitial calcinosis in renal papillae of genetically engineered mouse models: relation to Randall's plaques // *Urolithiasis.* 2015. Vol. 43 Suppl. 1(01). P. 65–76. doi: 10.1007/s00240-014-0699-3
74. Xiaoran Li X., Chen S., Feng D., et al. Calcium-sensing receptor promotes calcium oxalate crystal adhesion and renal injury in Wistar rats by promoting ROS production and subsequent regulation of PS ectropion, OPN, KIM-1, and ERK expression // *Ren Fail.* 2021. Vol. 43, N. 1. P. 465–476. doi: 10.1080/0886022X.2021.1881554
75. Xu Z., Yao X., Duan C., et al. Metabolic changes in kidney stone disease // *Front Immunol.* 2023. Vol. 14. P. 1142207. doi: 10.3389/fimmu.2023.1142207
76. Yagisawa T., Ito F., Osaka Y., et al. The influence of sex hormones on renal osteopontin expression and urinary constituents in experimental urolithiasis // *J Urol.* 2001. Vol. 166, N. 3. P. 1078–1082.
77. Ye Z., Zeng G., Yang H., et al. The status and characteristics of urinary stone composition in China // *BJU Int.* 2020. Vol. 125, N. 6. P. 801–809. doi: 10.1111/bju.14765
78. Yoodee S., Thongboonkerd V. Bioinformatics and computational analyses of kidney stone modulatory proteins lead to solid experimental evidence and therapeutic potential // *Biomed Pharmacother.* 2023. Vol. 159. P. 114217. doi: 10.1016/j.biopha.2023.114217
79. Yuan P., Sun X., Liu X., et al. Kaempferol alleviates calcium oxalate crystal-induced renal injury and crystal deposition via regulation of the AR/NOX2 signaling pathway // *Phytomedicine.* 2021. Vol. 86. P. 153555. doi: 10.1016/j.phymed.2021.153555
80. Zee T., Bose N., Zee J., et al. α -Lipoic acid treatment prevents cystine urolithiasis in a mouse model of cystinuria // *Nat Med.* 2017. Vol. 23, N. 3. P. 288–290. doi: 10.1038/nm.4280
81. Zeng G., Mai Z., Xia S., et al. Prevalence of kidney stones in China: an ultrasonography based cross-sectional study // *BJU Int.* 2017. Vol. 120, N. 1. P. 109–116. doi: 10.1111/bju.13828
82. Zhao C., Yang H., Zhu X., et al. Oxalate-degrading enzyme recombined lactic acid bacteria strains reduce hyperoxaluria // *Urology.* 2018. Vol. 113. P. 253.e1–253.e7. doi: 10.1016/j.urology.2017.11.038
83. Zhu W., Zhao Z., Chou F.J., et al. The protective roles of estrogen receptor β in renal calcium oxalate crystal formation via reducing the liver oxalate biosynthesis and renal oxidative stress-mediated cell injury // *Oxid Med Cell Longev.* 2019. Vol. 2019. P. 5305014. doi: 10.1155/2019/5305014

REFERENCES

1. Anichkova IV, Arkhipov VV, Benameño JP, et al. *Clinical pediatric nephrology*. Saint Petersburg: Sotis; 1997. 717 p. EDN: VRKSMB
2. Apolikhin OI, Sivkov AV, Solntseva TV, Komarova VA. Analysis of urological morbidity in the Russian Federation within the period of 2005–2010. *Experimental and Clinic Urology*. 2012;(2):64–72. EDN: PDARKJ
3. Gadzhiev NK, Malkhasyan VA, Mazurenko DV, et al. Urolithiasis and metabolic syndrome. Pathophysiology of stone formation. *Experimental & Clinical Urology*. 2018;(1):66–75. EDN: WCZJLF
4. Nazarov TH, Guliev BG, Stetsik OV, et al. Diagnostics and correction of metabolic disorders in patients with recurrent urolithiasis after endoscopic removal of stones. *Andrology and Genital Surgery*. 2015;16(3):22–28. EDN: ULHBXH doi: 10.17650/2070-9781-2015-16-3-22-28
5. Nitkin DM. Predictors of recurrent urolithiasis in patients with age-related androgenic disorders. *Medical News*. 2017;(11):53–56. EDN: XGLPPA
6. Smirnova NN, Kuprienko NB. Uromodulin and its role in the formation of renal components in children and adolescents. *Children's Medicine of the North-West*. 2022;10(1):44–48.
7. Tagirov NS, Trashkov AP, Balashov LD, Balashov NA. The role of androgenous deficiency in the development of urolithiasis in experimental ethylenglycol rat model. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2015;6(3):86–90. doi: 10.17816/PED6386-90
8. Tagirov NS. Pathogenetic correction of metabolic disorders and androgen deficiency in the treatment of patients with urolithiasis (clinical and experimental study) [Dissertation]. Saint Petersburg; 2019. 256 p. (In Russ.) Available from: https://vmeda.mil.ru/upload/site56/document_file/h50PaCxTzp.pdf
9. Trashkov AP, Vasiliev AG, Kovalenko AD, Tagirov NS. Metabolic therapy of nephrolithiasis in two different rat models of kidney disease. *Éksperimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2015;78(3):17–21. EDN: TNJRKB
10. Shuster PI, Glybochko PV. Condition of lithogenesis processes in kidneys secondary to androgynous therapies lithogenesis processes in kidneys at receiving androgynous therapy. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2009;5(4):612–615. EDN: KXWZOF
11. Aggarwal KP, 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. doi: 10.1155/2013/292953
12. Akagi S, Sugiyama H, Makino H. [Infection and chronic kidney disease]. *Nihon Rinsho*. 2008;66(9):1794–1798. (In Japanese).
13. Al KF, Daisley BA, Chanyi RM, Bjazevic J, et al. Oxalate-degrading bacillus subtilis mitigates urolithiasis in a drosophila melanogaster model. *mSphere*. 2020;5(5):e00498–e00420. doi: 10.1128/mSphere.00498-20
14. Alelign T, Petros B. Kidney stone disease: an update on current concepts. *Adv Urol*. 2018;2018:3068365. doi: 10.1155/2018/3068365
15. Alshehri M, Alsaheed H, Alrowili M, et al. Evaluation of risk factors for recurrent renal stone formation among Saudi Arabian patients: Comparison with first renal stone episode. *Arch Ital Urol Androl*. 2023;95(3):11361. doi: 10.4081/aiua.2023.11361
16. Arcidiacono T, Mingione A, Macrina L, et al. Idiopathic calcium nephrolithiasis: a review of pathogenic mechanisms in the light of genetic studies. *Am J Nephrol*. 2014;40(6):499–506. doi: 10.1159/000369833
17. Bagga HS, Chi T, Miller J, Stoller ML. New insights into the pathogenesis of renal calculi. *Urol Clin North Am*. 2013;40(1):1–12. doi: 10.1016/j.ucl.2012.09.006
18. D'Ambrosio V, Ferraro PM, Lombardi G, et al. Unravelling the complex relationship between diet and nephrolithiasis: the role of nutrigenomics and nutrigenetics. *Nutrients*. 2022;14(23):4961. doi: 10.3390/nu14234961
19. Chaifarit S, Thongboonkerd V. Mitochondrial dysfunction and kidney stone disease. *Front Physiol*. 2020;11:566506. doi: 10.3389/fphys.2020.566506
20. Changtong C, Peerapen P, Khamchun S, et al. *In vitro* evidence of the promoting effect of testosterone in kidney stone disease: A proteomics approach and functional validation. *J Proteomics*. 2016;144:11–22. doi: 10.1016/j.jprot.2016.05.028
21. Chung HJ. The role of Randall plaques on kidney stone formation. *Transl Androl Urol*. 2014;3(3):251–254. doi: 10.3978/j.issn.2223-4683.2014.07.03
22. Coe FL, Worcester EM, Evan AP. Idiopathic hypercalciuria and formation of calcium renal stones. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12(9):519–533. doi: 10.1038/nrneph.2016.101
23. Daudon M, Bouzidi H, Bazin D. Composition and morphology of phosphate stones and their relation with etiology. *Urological Research*. 2010;38(6):459–467. doi: 10.1007/s00240-010-0320-3
24. Emami E, Heidari-Soureshjani S, Oroojeni Mohammadjavad A, Sherwin CM. Obesity and the risk of developing kidney stones: a systematic review and meta-analysis. *Iran J Kidney Dis*. 2023;1(2):63–72.
25. Ermer T, Nazzari L, Tio MC, et al. Oxalate homeostasis. *Nat Rev Nephrol*. 2023;19(2):123–138. doi: 10.1038/s41581-022-00643-3
26. Espinosa-Ortiz EJ, Eisner BH, Lange D, Gerlach R. Current insights into the mechanisms and management of infection stones. *Nat Rev Urol*. 2019;16(1):35–53. doi: 10.1038/s41585-018-0120-z
27. Evan A, Lingeman J, Coe FL, Worcester E. Randall's plaque: pathogenesis and role in calcium oxalate nephrolithiasis. *Kidney Int*. 2006;69(8):1313–1318. doi: 10.1038/sj.ki.5000238
28. Evan AP, Worcester EM, Coe FL, et al. Mechanisms of human kidney stone formation. *Urolithiasis*. 2015;43(S1):19–32. doi: 10.1007/s00240-014-0701-0
29. Fuster DG, Morard GA, Schneider L, et al. Association of urinary sex steroid hormones with urinary calcium, oxalate and citrate excretion in kidney stone formers. *Nephrol Dial Transplant*. 2022;37(2):335–348. doi: 10.1093/ndt/gfaa360
30. Gao H, Lin J, Xiong F, Yu Z, et al. Urinary microbial and metabolomic profiles in kidney stone disease. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:953392. doi: 10.3389/fcimb.2022.953392
31. Gianmoena K, Gasparoni N, Jashari A, et al. Epigenomic and transcriptional profiling identifies impaired glyoxylate detoxification in NAFLD as a risk factor for hyperoxaluria. *Cell Rep*. 2021;36(8):109526. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109526
32. Gupta K, Gill GS, Mahajan R. Possible role of elevated serum testosterone in pathogenesis of renal stone formation. *Int J Appl Basic Med Res*. 2016;6(4):241–244. doi: 10.4103/2229-516X.192593
33. Hamano S, Nakatsu H, Suzuki N, et al. Kidney stone disease and risk factors for coronary heart disease. *Int J Urol*. 2005;12(10):859–863. doi: 10.1111/j.1442-2042.2005.01160.x

34. Hsi RS, Ramaswamy K, Ho SP, Stoller ML. The origins of urinary stone disease: upstream mineral formations initiate downstream Randall's plaque. *BJU Int.* 2017;119(1):177–184. doi: 10.1111/bju.13555
35. Jeong JY, Oh KJ, Sohn JS, et al. Clinical course and mutational analysis of patients with cystine stone: a single-center experience. *Biomedicines.* 2023;11(10):2747. doi: 10.3390/biomedicines11102747
36. Jung HD, Cho S, Lee JY. Update on the effect of the urinary microbiome on urolithiasis. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(5):951. doi: 10.3390/diagnostics13050951
37. Khan SR. Is oxidative stress, a link between nephrolithiasis and obesity, hypertension, diabetes, chronic kidney disease, metabolic syndrome? *Urol Res.* 2012;40(2):95–112. doi: 10.1007/s00240-011-0448-9
38. Khan SR. Reactive oxygen species as the molecular modulators of calcium oxalate kidney stone formation: evidence from clinical and experimental investigations. *J Urol.* 2013;189(3):803–811. doi: 10.1016/j.juro.2012.05.078
39. Khan SR, Pearle MS, Robertson WG, et al. Kidney stones. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16008. doi: 10.1038/nrdp.2016.8
40. Khan SR. Histological aspects of the “fixed-particle” model of stone formation: animal studies. *Urolithiasis.* 2017;45(1):75–87. doi: 10.1007/s00240-016-0949-7
41. Khan SR, Canales BK. Proposal for pathogenesis-based treatment options to reduce calcium oxalate stone recurrence. *Asian J Urol.* 2023;10(3):246–257. doi: 10.1016/j.ajur.2023.01.008
42. Khandrika L, Koul S, Meacham RB, Koul HK. Kidney injury molecule-1 is up-regulated in renal epithelial cells in response to oxalate *in vitro* and in renal tissues in response to hyperoxaluria *in vivo*. *PLoS One.* 2012;7(9): e44174. doi: 10.1371/journal.pone.0044174. Retraction in: *PLoS One.* 2020;15(6): e0234862
43. Liang L, Li L, Tian J, et al. Androgen receptor enhances kidney stone-CaOx crystal formation via modulation of oxalate biosynthesis & oxidative stress. *Mol Endocrinol.* 2014;28(8):1291–1303. doi: 10.1210/me.2014-1047
44. Liu Y, Jin X, Tian L et al. *Lactiplantibacillus plantarum* reduced renal calcium oxalate stones by regulating arginine metabolism in gut microbiota. *Front Microbiol.* 2021;12:743097. doi: 10.3389/fmicb.2021.743097
45. Matsuura K, Maehara N, Hirota A, et al. Two independent modes of kidney stone suppression achieved by AIM/CD5L and KIM-1. *Commun Biol.* 2022;5(1):783. doi: 10.1038/s42003-022-03750-w
46. Mehta M, Goldfarb DS, Nazzari L. The role of the microbiome in kidney stone formation. *Int J Surg.* 2016;36(Pt D):607–612. doi: 10.1016/j.ijsu.2016.11.024
47. Messa P, Castellano G, Vettoretti S, et al. Vitamin D and calcium supplementation and urolithiasis: a controversial and multifaceted relationship. *Nutrients.* 2023;15(7):1724. doi: 10.3390/nu15071724
48. Nikolic-Paterson DJ, Wang S, Lan HY. Macrophages promote renal fibrosis through direct and indirect mechanisms. *Kidney Int Suppl (2011).* 2014;4(1):34–38. doi: 10.1038/kisup.2014.7
49. O'Kell AL, Grant DC, Khan SR. Pathogenesis of calcium oxalate urinary stone disease: species comparison of humans, dogs, and cats. *Urolithiasis.* 2017;45(4):329–336. doi: 10.1007/s00240-017-0978-x
50. Olvera-Posada D, Dayarathna T, Dion M, et al. Kim-1 is a potential urinary biomarker of obstruction: results from a prospective cohort study. *J Endourol.* 2017;31(2):111–118. doi: 10.1089/end.2016.0215
51. Patel M, Yarlagadda V, Adedoyin O, et al. Oxalate induces mitochondrial dysfunction and disrupts redox homeostasis in a human monocyte derived cell line. *Redox Biol.* 2018;15:207–215. doi: 10.1016/j.redox.2017.12.003
52. Peerapen P, Thongboonkerd V. Protective cellular mechanism of estrogen against kidney stone formation: a proteomics approach and functional validation. *Proteomics.* 2019;19(19):e1900095. doi: 10.1002/pmic.201900095
53. Peerapen P, Thongboonkerd V. Protein network analysis and functional enrichment via computational biotechnology unravel molecular and pathogenic mechanisms of kidney stone disease. *Biomed J.* 2023;46(2):100577. doi: 10.1016/j.bj.2023.01.001
54. Peng Y, Fang Z, Liu M, et al. Testosterone induces renal tubular epithelial cell death through the HIF-1 α /BNIP3 pathway. *J Transl Med.* 2019;17(1):62. doi: 10.1186/s12967-019-1821-7 Erratum in: *J Transl Med.* 2021;19(1):146.
55. Peng Y, Fang Z, Liu M, et al. Correction to: Testosterone induces renal tubular epithelial cell death through the HIF-1 α /BNIP3 pathway. *J Transl Med.* 2021;19(1):146. doi: 10.1186/s12967-021-02799-1 Erratum in: *J Transl Med.* 2019;17(1):62.
56. Randall A. The origin and growth of renal calculi. *Ann Surg.* 1937;105(6):1009–1027. doi: 10.1097/0000658-193706000-00014
57. Rivera M, Jaeger C, Yelfimov D, Krambeck AE. Risk of chronic kidney disease in brushite stone formers compared with idiopathic calcium oxalate stone formers. *Urology.* 2017;99:23–26. doi: 10.1016/j.urology.2016.08.041
58. Sakhaee K. Recent advances in the pathophysiology of nephrolithiasis. *Kidney Int.* 2009;75(6):585–595. doi: 10.1038/ki.2008.626
59. Shimshilashvili L, Aharon S, Moe OW, Ohana E. Novel human polymorphisms define a key role for the SLC26A6-stas domain in protection from Ca²⁺-oxalate lithogenesis. *Front Pharmacol.* 2020;11:405. doi: 10.3389/fphar.2020.00405
60. Sinha SK, Mellody M, Carpio MB, et al. Osteopontin as a biomarker in chronic kidney disease. *Biomedicines.* 2023;11(5):1356. doi: 10.3390/biomedicines11051356
61. Siener R, Bangen U, Sidhu H, et al. The role of *Oxalobacter formigenes* colonization in calcium oxalate stone disease. *Kidney Int.* 2013;83(6):1144–1149. doi: 10.1038/ki.2013.104
62. Spatola L, Ferraro PM, Gambaro G, et al. Metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: insulin resistance in focus. *Metabolism.* 2018;83:225–233. doi: 10.1016/j.metabol.2018.02.008
63. Sueksakit K, Thongboonkerd V. Protective effects of finasteride against testosterone-induced calcium oxalate crystallization and crystal-cell adhesion. *J Biol Inorg Chem.* 2019;24(7):973–983. doi: 10.1007/s00775-019-01692-z
64. Thielemans R, Speeckaert R, Delrue C, et al. Unveiling the hidden power of uromodulin: a promising potential biomarker for kidney diseases. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(19):3077. doi: 10.3390/diagnostics13193077
65. Tian L, Liu Y, Xu X, et al. *Lactiplantibacillus plantarum* J-15 reduced calcium oxalate kidney stones by regulating intestinal microbiota, metabolism, and inflammation in rats. *FASEB J.* 2022;36(6): e22340. doi: 10.1096/fj.202101972RR
66. Veena CK, Josephine A, Preetha SP, et al. Mitochondrial dysfunction in an animal model of hyperoxaluria: a prophylactic approach with fucoidan. *Eur J Pharmacol.* 2008;579(1–3):330–336. doi: 10.1016/j.ejphar.2007.09.044

67. Wang J, Wang W, Wang H, Tuo B. Physiological and pathological functions of SLC26A6. *Front Med (Lausanne)*. 2021;7:618256. doi: 10.3389/fmed.2020.618256
68. Wang Z, Zhang Y, Zhang J, et al. Recent advances on the mechanisms of kidney stone formation (Review). *Int J Mol Med*. 2021;48(2):149. doi: 10.3892/ijmm.2021.4982
69. Wei Z, Cui Y, Tian L, et al. Probiotic *Lactiplantibacillus plantarum* N-1 could prevent ethylene glycol-induced kidney stones by regulating gut microbiota and enhancing intestinal barrier function. *FASEB J*. 2021;35(11): e21937. doi: 10.1096/fj.202100887RR
70. Williams JC Jr, Worcester E, Lingeman JE. What can the microstructure of stones tell us? *Urolithiasis*. 2017;45(1):19–25. doi: 10.1007/s00240-016-0944-z
71. Wong YV, Cook P, Somani BK. The association of metabolic syndrome and urolithiasis. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:570674. doi: 10.1155/2015/570674
72. Woodard LE, Welch RC, Veach RA, et al. Metabolic consequences of cystinuria. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):227. doi: 10.1186/s12882-019-1417-8
73. Wu XR. Interstitial calcinosis in renal papillae of genetically engineered mouse models: relation to Randall's plaques. *Urolithiasis*. 2015;43 Suppl. 1(01):65–76. doi: 10.1007/s00240-014-0699-3
74. Xiaoran Li X, Chen S, Feng D, et al. Calcium-sensing receptor promotes calcium oxalate crystal adhesion and renal injury in Wistar rats by promoting ROS production and subsequent regulation of PS ectropion, OPN, KIM-1, and ERK expression. *Ren Fail*. 2021;43(1):465–476. doi: 10.1080/0886022X.2021.1881554
75. Xu Z, Yao X, Duan C, et al. Metabolic changes in kidney stone disease. *Front Immunol*. 2023;14:1142207. doi: 10.3389/fimmu.2023.1142207
76. Yagisawa T, Ito F, Osaka Y, et al. The influence of sex hormones on renal osteopontin expression and urinary constituents in experimental urolithiasis. *J Urol*. 2001;166(3):1078–1082.
77. Ye Z, Zeng G, Yang H, et al. The status and characteristics of urinary stone composition in China. *BJU Int*. 2020;125(6):801–809. doi: 10.1111/bju.14765
78. Yoodee S, Thongboonkerd V. Bioinformatics and computational analyses of kidney stone modulatory proteins lead to solid experimental evidence and therapeutic potential. *Biomed Pharmacother*. 2023;159:114217. doi: 10.1016/j.biopha.2023.114217
79. Yuan P, Sun X, Liu X, et al. Kaempferol alleviates calcium oxalate crystal-induced renal injury and crystal deposition via regulation of the AR/NOX2 signaling pathway. *Phytomedicine*. 2021;86:153555. doi: 10.1016/j.phymed.2021.153555
80. Zee T, Bose N, Zee J, et al. α -Lipoic acid treatment prevents cystine urolithiasis in a mouse model of cystinuria. *Nat Med*. 2017;23(3):288–290. doi: 10.1038/nm.4280
81. Zeng G, Mai Z, Xia S, et al. Prevalence of kidney stones in China: an ultrasonography based cross-sectional study. *BJU Int*. 2017;120(1):109–116. doi: 10.1111/bju.13828
82. Zhao C, Yang H, Zhu X, et al. Oxalate-degrading enzyme recombined lactic acid bacteria strains reduce hyperoxaluria. *Urology*. 2018;113:253.e1–253.e7. doi: 10.1016/j.urology.2017.11.038
83. Zhu W, Zhao Z, Chou FJ, et al. The protective roles of estrogen receptor β in renal calcium oxalate crystal formation via reducing the liver oxalate biosynthesis and renal oxidative stress-mediated cell injury. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:5305014. doi: 10.1155/2019/5305014

ОБ АВТОРАХ

Завр Келбялиевич Эмиргяев, аспирант кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; eLibrary SPIN: 6771-7532; e-mail: zaur.emirgaev@mail.ru

Наир Сабирович Тагиров, д-р мед. наук, профессор кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-4362-3369; eLibrary SPIN: 9810-1650; e-mail: ruslana73nair@mail.ru

***Андрей Глебович Васильев**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической физиологии с курсом иммунопатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0000-0002-8539-7128; eLibrary SPIN: 1985-4025; e-mail: avas7@mail.ru

Руслан Наирович Тагиров, студент 5-го курса стоматологического факультета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0002-9375-4364

AUTHORS' INFO

Zaur K. Emirgaev, Postgraduate Student, Pathophysiology Department, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; eLibrary SPIN: 6771-7532; e-mail: zaur.emirgaev@mail.ru

Nair S. Tagirov, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Pathophysiology Department, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-4362-3369; eLibrary SPIN: 9810-1650; e-mail: ruslana73nair@mail.ru

Andrei G. Vasiliev, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of Pathophysiology Department, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russian Federation; address: 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0002-8539-7128; eLibrary SPIN: 1985-4025; e-mail: avas7@mail.ru

Ruslan N. Tagirov, Student, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0002-9375-4364

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author