

Исследование динамики содержания одновалентных ионов в моче на различных этапах развития уролитиаза в эксперименте *in vivo*

Н. А. Верлов¹, Л. С. Гулина², В. С. Бурдаков¹, И. С. Кулаков¹, С. Б. Ланда^{1,4}, А. А. Богданов³,
А. В. Яковлева⁴, В. Л. Эмануэль⁴

¹ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики имени Б.П. Константинова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», г. Гатчина, Ленинградская обл.

²ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург

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

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

РЕЗЮМЕ

Введение. Одной из наиболее перспективных и удобных для применения в практике моделей оксалатного уролитиаза на грызунах является модель с внутрибрюшинным введением оксалата натрия (NaOx).

Цель исследования. Описание процесса формирования уролитиаза у экспериментальных животных в контексте изменений ионного баланса на различных этапах формирования патологии.

Материалы и методы. Моделирование нефролитиаза проводили на самцах аутбредных лабораторных мышей ICR (CD-1) посредством внутрибрюшинного введения раствора оксалата натрия (NaOx). Методом капиллярного электрофореза определяли ионный состав мочи и сыворотки крови мышей из контрольной и экспериментальной группы. Тяжесть патологии оценивали по наличию кристаллов оксалатов в осадке мочи, и по гистологическим данным.

Результаты и выводы. Через 4 часа и 24 часа после введения NaOx наблюдали увеличение содержания ионов Na и Ca на фоне снижения уровня ионов K, NH₄, Mg, что можно расценивать как депрессию канальцевой реабсорбции и секреции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: уролитиаз, мыши, натрия оксалат, капиллярный электрофорез.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Research of dynamics of monovalent ions in urine at various stages of urolithiasis development in *in vivo* experiment

N. A. Verlov^{1,3}, L. S. Gulina², V. S. Burdakov^{1,3}, I. S. Kulakov¹, S. B. Landa^{1,4}, A. A. Bogdanov³,
A. V. Yakovleva⁴, V. L. Emanuel⁴

¹Petersburg Institute for Nuclear Physics n.a. B.P. Konstantinov of National Research Centre 'Kurchatov Institute', Gatchina, Leningrad region, Russia

²State Research Institute for Highly Pure Biological Products, Saint Petersburg, Russia

³Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Centre for Specialized Health Care (Oncological), Saint Petersburg, Russia

⁴First Saint Petersburg State Medical University n.a. academician I.P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Introduction. Experimental model of intraperitoneal injection of sodium oxalate is one of the most promising and practical models of oxalate urolithiasis in rodents.

Purpose of the study. To describe the urolithiasis progression in experimental animals with regard to the changes in the ion balance at various stages of pathology formation.

Materials and methods. We treated male ICR (CD-1) outbred laboratory mice with a single injection of sodium oxalate (NaOx) to perform nephrolithiasis modeling. The ionic composition of urine and blood serum in the control and experimental groups was examined by capillary electrophoresis. The presence of oxalate crystals in the urine sediment and histological data can assess the severity of the pathology.

Results and conclusions. Increase of the level of Na and Ca ions and decrease of the level of K, NH₄, Mg ions was observed in 4 hours and 24 hours after intraperitoneal injection of sodium oxalate, that can be regarded as a depression of tubular reabsorption and secretion.

KEYWORDS: urolithiasis, mice, sodium oxalate, capillary electrophoresis.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Многие виды животных страдают мочекаменной болезнью, более того, есть все основания считать, что механизмы ее формирования аналогичны таковым у человека.

С 1991 года можно встретить описания различных моделей уролитиаза на разных видах животных, однако наиболее часто в экспериментах используются крысы. Хотя собаки, кошки и свиньи в большей мере подвержены уролитиазу,

чем грызуны, эти модели сохраняют свою актуальность для понимания патогенеза мочекаменной болезни у человека и поиска методов лечения. Наиболее распространенными литогенными агентами, применяемыми в исследованиях на животных, являются этиленгликоль, оксалат натрия и 1-гидроксипролин. Нами использована модель оксалатного уролитиаза, индуцированного интраперитонеальным введением оксалата натрия (NaOx) самцам аутобредных лабораторных мышей ICR (CD-1). Кристаллы образуются внутри просвета в проксимальных канальцах коры почек [2]. Доза и концентрация препарата оказывают существенное влияние на размер, количество и локализацию кристаллов. Высокие дозы NaOx (до 10 мг/кг) индуцируют канальцевый некроз и дилатацию почки крысы, а также субкортикальные кровоизлияния; характерно развитие гипернатриемии [3]. К преимуществам NaOx модели, несомненно, можно отнести быстротечность формирования оксалатного уролитиаза через 2–4 часа после введения препарата. Однако описанные патохимические изменения мочеобразования не формируют патогенетические механизмы ренальных дисфункций при уролитиазе, индуцированном в используемой модели.

Материалы и методы

Моделирование патологии in vivo

Экспериментальная модель нефролитиаза была выполнена на 12 половозрелых самцах аутобредных лабораторных мышей ICR (CD-1). На момент начала эксперимента все животные были клинически здоровы и осмотрены ветеринарным врачом. Животные содержались в аналогичных условиях в клетках по шесть голов с 12-часовым режимом «день – ночь» при температуре 22 °С и получали стандартный рацион питания. Рандомно были сформированы две группы: контрольная ($n = 12$) и опытная ($n = 12$). В контрольной группе в момент начала эксперимента каждому животному вводили 100 мкл физиологического раствора внутривенно, в экспериментальной группе каждому животному вводили 100 мкл раствора NaOx в дозе 7 мг на 100 г веса животного. Исследование проводилось в соответствии с правилами работы с лабораторными животными и с соблюдением правил биоэтики. Сбор мочи для проведения общеклинического и биохимического анализов, исследования микроскопии осадка проводили в момент формирования экспериментальных групп, через 4 часа после начала эксперимента и через 24 часа после начала эксперимента. Взятие образцов сыворотки крови и материалов для гистологического исследования почки проводили в контрольных точках 4 и 24 часа. Эвтаназия мышей осуществлялась посредством шейной дислокации.

Общеклинический анализ мочи

Общеклинический анализ мочи проводился с использованием тест-полосок Labstrip U 11 Plus GL на анализаторе мочи DocUReader 2 Pro (77 Elektronika Kft, Венгрия), определяли следующие параметры: билирубин, уробилиноген, кетоны (ацетоуксусная кислота), аскорбиновая кислота, глюкоза, протеин (альбумин), эритроциты (гемоглобин), уровень pH, нитриты, лейкоциты, удельный вес мочи.

Биохимический анализ мочи и сыворотки крови

Биохимический анализ сыворотки крови и мочи проводили на автоматическом биохимическом анализаторе А-15 (BioSystems, Испания). В образцах сыворотки крови определяли следующие компоненты: креатинин («Креатинин-Ново-А»; «Вектор-Бест», Россия), мочевиная кислота («Мочевина-Ново»; «Вектор-Бест», Россия), общий белок («Белок общий»; «Вектор-Бест», Россия), альбумин («Альбумин»; «Вектор-Бест», Россия). В образцах мочи определяли концентрацию креатинина («Креатинин-Ново-А»; «Вектор-Бест», Россия).

Капиллярный электрофорез

Определение массовой концентрации катионов и анионов в моче и сыворотке крови проводили методом капиллярного электрофореза с использованием системы капиллярного электрофореза КАПЕЛЬ-105М («Люмэкс», Россия). Свежесобранные образцы мочи для анализа центрифугировали 1800 g 5 минут, отбирали супернатант, для анализа разбавляли его в 250 раз. Образцы сыворотки после центрифугирования также разбавляли в 15 раз. В образцах сыворотки крови и мочи проводили измерение массовой концентрации катионов аммония, калия, натрия, лития, магния, стронция, бария и кальция, а также измерение массовой концентрации анионов хлорид-, нитрит-, сульфат-, нитрат-, фторид- и фосфат-ионов.

Анализ осадка мочи

Для обнаружения и подсчета кристаллов в моче проводилась микроскопия осадка при помощи цитосистемы Cytospin 4, моча помещалась в цитокамеру на предварительно обработанное PLL (Poly-L-Lysine) предметное стекло с последующим центрифугированием 1100 g в течение 5 минут. Осадок изучали с использованием системы визуализации EVOS FL Auto.

Гистологическое исследование почки

Макроскопическое исследование почки животных включало в себя внешний и внутренний осмотр почки, оценивались следующие параметры: форма, величина, цвет, состояние поверхности, наличие различных включений, определение границы между корковым и мозговым веществом, наличие кровоизлияний. Оценка массовых коэффициентов производилась после взвешивания лабораторного животного и изъятых органов.

Анализ наличия конкрементов в почках проводили на криосрезах. Для этого образец при помощи среды, содержащей поливиниловый спирт, крепится на предметном столике ротационного микротомы, помещенного в камеру с охлаждением при температуре –20 °С. Полученный срез препарата толщиной 100 мкм исследовали под световым микроскопом с режимом фоновых контраста для выявления кристаллов. Для микроскопии использовали систему визуализации EVOS FL Auto.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения R language в среде R Studio. Для сравнения выборок использовали тест Стьюдента, критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался как $p < 0,05$.

Результаты

Масса животных в эксперименте составляла $30,3 \pm 3,31$ г в контрольной группе и $28,6 \pm 2,14$ г – в экспериментальной и не показывала достоверных отличий

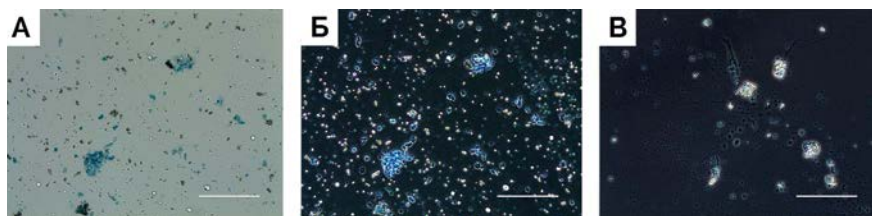


Рисунок 1. Микроскопия осадка мочи животного из экспериментальной группы через 4 часа после начала эксперимента (А – проходящий свет; Б – фазовый контраст, отметка 200 мкм), через 24 часа после начала эксперимента (В – фазовый контраст, отметка 400 мкм).

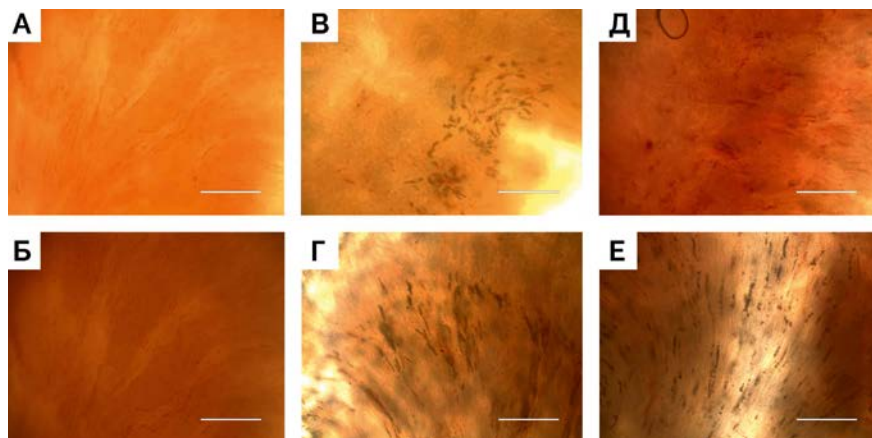


Рисунок 2. Данные гистологического исследования почки в контрольной группе (А – проходящий свет; Б – фазовый контраст), через 4 часа (В, Г) и 24 часа (Д, Е) после начала эксперимента в экспериментальной группе.

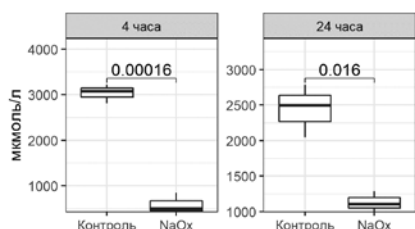


Рисунок 3. Концентрация креатинина в моче животных контрольной (Контроль) и экспериментальной (NaOx) групп в контрольных точках.

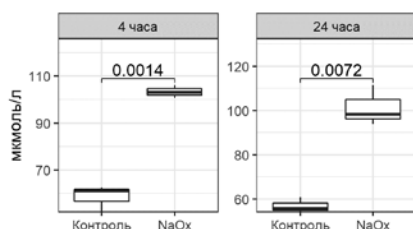


Рисунок 4. Концентрация креатинина в крови животных контрольной (Контроль) и экспериментальной (NaOx) групп в контрольных точках.

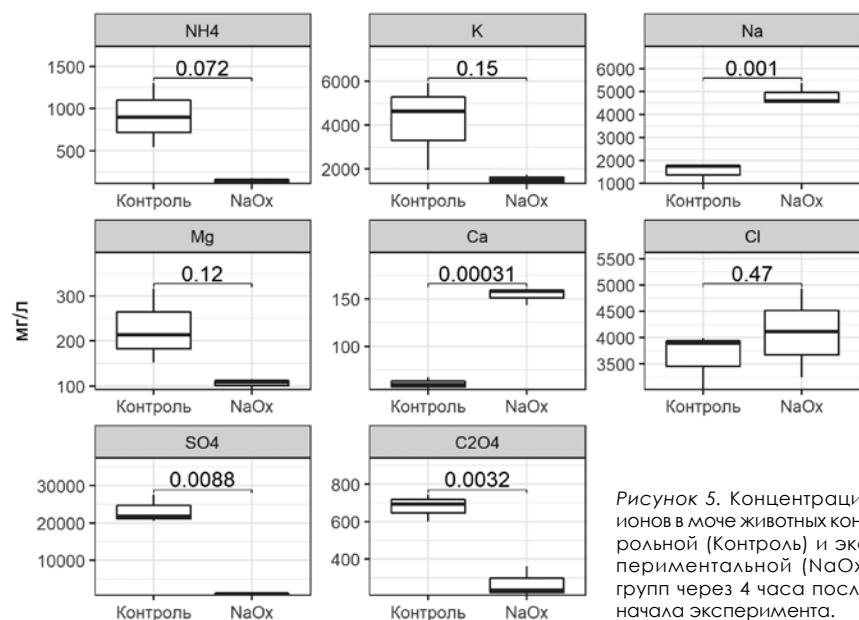


Рисунок 5. Концентрация ионов в моче животных контрольной (Контроль) и экспериментальной (NaOx) групп через 4 часа после начала эксперимента.

на протяжении всего периода наблюдений. Измерение массы и определение массового коэффициента органа (МКО) для почек изъятых в контрольных точках 4 часа и 24 часа ($n = 3$) показало следующую динамику: в точке 4 часа в контрольной группе масса почек составила 440 ± 30 мг (МКО = $1,30 \pm 0,04\%$) и достоверно отличалась от массы почек в экспериментальной группе (масса 530 ± 80 мг, МКО = $1,80 \pm 0,13\%$, $p = 0,020$). В точке 24 часа масса почек в экспериментальной группе (масса 620 ± 110 мг, МКО = $2,21 \pm 0,21\%$) также была достоверно выше, чем в контрольной (380 ± 30 мг, МКО = $1,29 \pm 0,03\%$, $p = 0,003$).

Общеклинический анализ мочи выявил снижение у животных в экспериментальной группе относительно контрольной группы плотности мочи до уровня $1,005$ г/см³ в точке 4 часа и до уровня $1,015$ г/см³ в точке 24 часа (в контрольной группе – $1,030$ г/см³). В экспериментальной группе отмечали увеличение содержания белка в моче (более 500 мг/дл – в точке 4 часа, 100 мг/дл – в точке 24 часа, 30 мг/дл – в контрольной группе) и увеличение pH (pH = 8 в точке 4 часа, pH = 5 в точке 24 часа и в контрольной группе). В экспериментальной группе в точке 24 часа в моче детектировали эритроциты (более 50 клеток в 1 мкл) и лейкоциты (более 500 клеток в 1 мкл), в образцах мочи животных контрольной группы клетки крови не были обнаружены.

Исследование микроскопии осадка мочи животных в контрольной и экспериментальной группах в точке 0 часов обнаруживало единичные кристаллы в поле (рис. 1). В точке 4 часа у животных контрольной группы не обнаружено изменений в анализе осадка мочи, в экспериментальной группе у всех животных обнаружены многочисленные кристаллы оксалатов. При окраске осадка бриллиантовым голубым G250 при исследовании микропрепарата в режиме фазового контраста хорошо видна белковая составляющая осадка (окрашено синим) и кристаллы оксалатов. В точке 24 часа в осадке экспериментальных животных обнаруживаются единичные кристаллы.

Данные гистологического исследования материала почек в контрольных точках у животных из контрольной и экспериментальной групп пред-

ставлены на *рисунке 2*. У животных контрольной группы исследования препаратов почки не выявили отклонений от нормы, в канальцах нефронов отсутствуют включения кристаллов. В экспериментальной группе во всех исследованных препаратах в точках 4 часа и 24 часа канальцах нефрона обнаруживались единичные и множественные кристаллы оксалатов, частичные или полностью перекрывающие их.

Биохимический анализ мочи включал в себя определение креатинина. В экспериментальной группе концентрация креатинина в точках 4 часа и 24 часа достоверно ниже, чем в образцах мочи животных из контрольной группы (*рис. 3*).

Биохимический анализ образца сыворотки крови включал в себя определение уровня альбумина, креатинина, мочевой кислоты и общего белка. Данные уровня креатинина в крови представлены на *рисунке 4*. Уровень мочевой кислоты в контрольных точках достоверно выше в моче животных экспериментальной группы, чем у животных контрольной группы (в точке 4 часа – $74,70 \pm 5,71$ и $19,10 \pm 4,78$ мкмоль/л соответственно, $p = 0,00025$; в точке 24 часа – $71,20 \pm 7,95$ и $23,70 \pm 3,85$ мкмоль/л, $p = 0,00300$). Аналогично уровень альбумина в сыворотке крови экспериментальных животных через 4 часа после введения NaOx оказался выше, чем у животных контрольной группы ($24,30 \pm 2,35$ и $30,60 \pm 2,54$ г/л, $p = 0,03500$). Уровень общего белка не показал достоверных отличий между исследуемыми группами.

На основании данных биохимии крови можно заключить, что имеет место снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у животных экспериментальной группы по меньшей мере в 6 раз в точке 4 часа и в 5 раз – в точке 24 часа.

Анализ ионного состава мочи в точках 4 и 24 часа представлены на *рисунках 5 и 6*. Можно отметить выраженные разнонаправленные изменения в концентрации ионов Na, K, Ca в контрольной точке 4 часа. В точке 24 часа концентрация всех определяемых ионов в моче животных экспериментальной группы уменьшается в сравнении с показателями животных контрольной группы.

Данные ионного состава сыворотки крови в точках 4 и 24 часа представлены на *рисунках 7 и 8*. Изменения concentra-

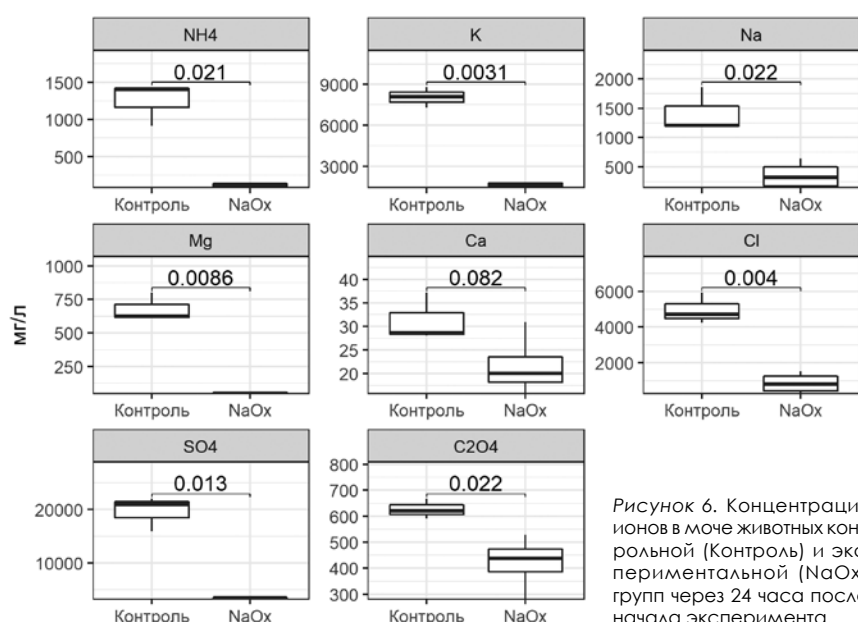


Рисунок 6. Концентрация ионов в моче животных контрольной (Контроль) и экспериментальной (NaOx) групп через 24 часа после начала эксперимента.

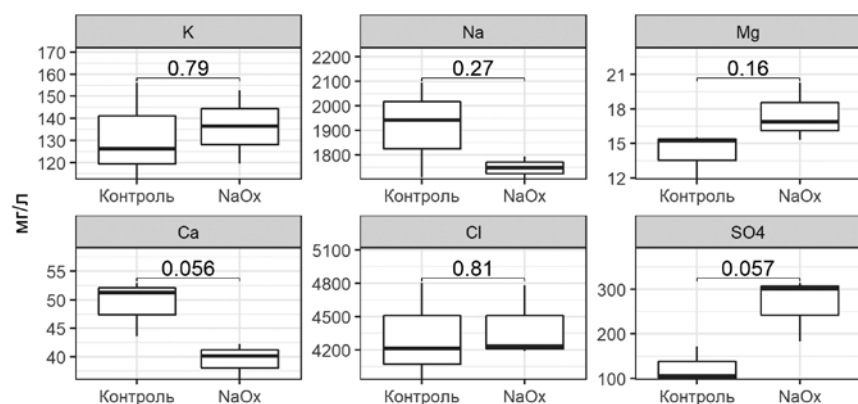


Рисунок 7. Концентрация ионов в крови животных контрольной (Контроль) и экспериментальной (NaOx) групп через 4 часа после начала эксперимента.

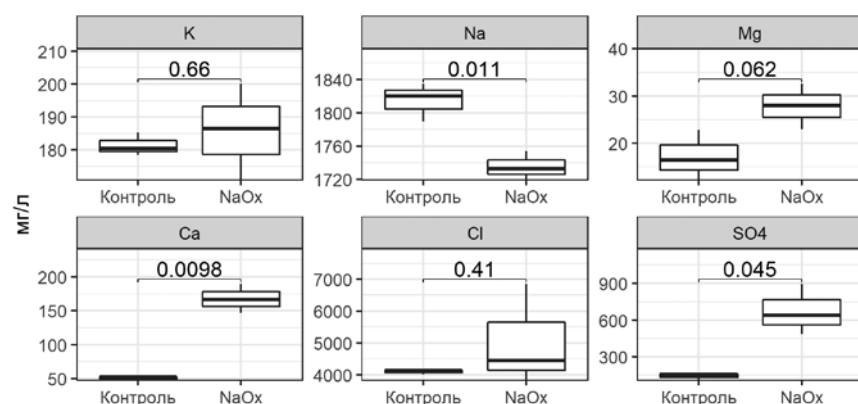


Рисунок 8. Концентрация ионов в крови животных контрольной (Контроль) и экспериментальной (NaOx) групп через 24 часа после начала эксперимента.

ции ионов в сыворотке крови ожидаемо носят менее выраженный характер и не являются статистически достоверными. Однако динамика изменения концентрации ионов в сыворотке крови хорошо согласуется с аналогичными показателями в моче в соответствующих контрольных точках.

Обсуждение

Данные микроскопии осадка мочи и исследования тканей почки позволяют сделать вывод о том, что при внутрибрюшинном введении NaOx экспериментальным животным через 4 часа формировался оксалатный уrolитиаз. Появление

кристаллов в осадке мочи и тканях почки согласуется с данными биохимического анализа мочи и сыворотки крови, в частности изменения уровня креатинина. Наблюдаемое уменьшение СКФ ассоциировано с повышением внутрипочечного давления вследствие отложений в просвете канальцев кристаллов оксалата кальция. Важно отметить, что осадок, обнаруживаемый в моче экспериментальных животных через 4 часа после введения NaOH, содержит не только кристаллы с формой, характерной для оксалатов кальция, но и кристаллические образования неправильной формы, которые тем не менее хорошо видны в режиме фазового контраста, окруженные включениями белка (контраст с использованием кумасси бриллиантовый синий). Вероятно, что в период до 4 часов в почках в просвете нефрона формируются кристаллы оксалатов, которые, однако, удается вывести в мочеточник отчасти потому, что их рост ингибирует белковый матрикс, состоящий из уромулина и альбумина.

Снижение числа функционирующих нефронов приводит к тому, что оставшиеся нефроны переходят в режим гиперфильтрации, что способствует тому, что в них не успевают образовываться достаточно крупные конкременты.

Содержание одно и двухвалентных катионов и анионов в моче также подтверждает, что механизмы реабсорбции и секреции в функциональных нефронах на фоне развития патологии редуцируются, моча становится разбавленной, pH мочи растет (до 7), а плотность падает. Через 24 часа после индукции патологии концентрация катионов и анионов в моче мышей из экспериментальной группы ниже, чем у животных контрольной группы, что обусловлено не только нарушениями канальцевой секреции и реабсорбции, но и изменениями в структуре почки, ассоциированными

с повреждением интерстиция, кровоизлияниями и асептического воспаления на фоне нефролитиаза (эритроцитурия и лейкоцитурия). Анализ биохимии сыворотки крови и мочи в контрольной точке 24 часа свидетельствует о развитии почечной недостаточности (гиперкреатинемия и гиперурикемия), и вероятном гемолизе с повышением концентрации внутриклеточных ионов и внеклеточной гипергидратации (гипоальбуминемия) вследствие токсемии (среднемолекулярными компонентами).

В целом представленные данные, а также динамика биофизических свойств мочи, таких как плотность и pH, свидетельствуют о том, что при развитии нефролитиаза, индуцированного внутривенным введением NaOH, часть нефронов почки блокируются «солевым селом» – кристаллами оксалата в просвете канальцев, а оставшиеся переходят в режим гиперфильтрации, при которой нарушается клубочково-канальцевый баланс, нивелируются процессы канальцевой реабсорбции и секреции. Тотальное снижение массы действующих нефронов и канальцевые дисфункции формируют острое повреждение почек смешанного генеза гидродинамической природы вследствие повышения внутрипочечного давления и острого повреждения канальцев, что в итоге приводит к развитию токсемии.

Список литературы / References

1. Li Yinghui et al. Characterization of Ethylene Glycol-Induced Urolithiasis Model in Rats. *Journal of the Urological Association of the Republic of China*. 1991. Vol. 2, No. 3.
2. Khan S.R., Finlayson B., Hackett R.L. Histologic study of the early events in oxalate induced intraneuronic calculosis // *Invest Urol*. 1979. Vol. 17, No. 3. P. 199–202.
3. de Araújo L. et al. Sodium Oxalate-Induced Acute Kidney Injury Associated with Glomerular and Tubulointerstitial Damage in Rats. *Front. Physiol*. 2020. Vol. 11. P. 1076.

Статья поступила / Received 01.03.23

Получена после рецензирования / Revised 06.03.23

Принята в печать / Accepted 10.03.23

Сведения об авторах

Верлов Николай Александрович, к.б.н., зав. ресурсным центром ОМП¹. E-mail: verlov_na@pnpi.nrcki.ru. ORCID: 0000-0002-3756-0701

Гулина Лидия Сергеевна, лаборант ОМП². E-mail: gulina_ls@pnpi.nrcki.ru

Бурдаков Владимир Станиславович, м.н.с. ОМП¹. E-mail: burdakov_vs@pnpi.nrcki.ru. ORCID: 0000-0001-6025-7367

Кулаков Игнатий Анатольевич, лаборант ОМП¹. E-mail: ignaty2000@mail.ru. ORCID: 0009-0003-5952-4773

Ланда Сергей Борисович, к.б.н., с.н.с. ОМП¹, в.н.с. Научно-методического центра молекулярной медицины Минздрава России⁴. E-mail: sergey.landa@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5546-250X

Богданов Алексей Александрович, к.ф.-м.н., зам. директора по научной работе³. E-mail: a.bogdanov@oncocentre.ru. ORCID: 0000-0002-7887-4635

Яковлева Анастасия Владимировна, врач клинической лабораторной диагностики, зав. лабораторией⁴. E-mail: gi_ns@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6663-7045

Эмануэль Владимир Леонидович, д.м.н., проф., зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, директор Научно-методического центра молекулярной медицины Минздрава России⁴. E-mail: vladimirem1@gmail.com. ORCID: 0000-0002-2079-0439

¹ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики имени Б.П. Константинова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», г. Гатчина, Ленинградская обл.

²ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург

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

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

Автор для переписки: Верлов Николай Александрович. E-mail: verlov_na@pnpi.nrcki.ru

Для цитирования: Верлов Н.А., Гулина Л.С., Бурдаков В.С., Кулаков И.С., Ланда С.Б., Богданов А.А., Яковлева А.В., Эмануэль В.Л. Исследование динамики содержания одновалентных ионов в моче на различных этапах развития уролитиаза в эксперименте in vivo. *Медицинский алфавит*. 2023; (4): 18–22. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-4-18-22>.

About authors

Verlov Nikolai A., PhD Bio, head of Resource Centre of Dept of Molecular and Radiation Biophysics¹. E-mail: verlov_na@pnpi.nrcki.ru. ORCID: 0000-0002-3756-0701

Gulina Lydia S., lab assistant at Dept of Molecular and Radiation Biophysics¹. E-mail: gulina_ls@pnpi.nrcki.ru

Burdakov Vladimir S., junior researcher at Dept of Molecular and Radiation Biophysics¹. E-mail: burdakov_vs@pnpi.nrcki.ru. ORCID: 0000-0001-6025-7367

Kulakov Ignaty A., lab assistant at M Dept of Molecular and Radiation Biophysics¹. E-mail: ignaty2000@mail.ru. ORCID: 0009-0003-5952-4773

Landa Sergey B., PhD Bio, senior researcher at Dept of Molecular and Radiation Biophysics¹, leading researcher at Scientific and Methodological Center for Molecular Medicine of Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: sergey.landa@gmail.com

Bogdanov Aleksei A., PhD in Physics and Mathematics, deputy director for scientific work³. E-mail: a.bogdanov@oncocentre.ru. ORCID: 0000-0002-7887-4635

Yakovleva Anastasiya V., clinical laboratory diagnostics specialist, head of laboratory⁴. E-mail: gi_ns@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6663-7045

Emanuel Vladimir L., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Clinical Laboratory Diagnostics with a Course in Molecular Medicine, director of Scientific and Methodological Center for Molecular Medicine of Ministry of Health of the Russian Federation⁴. E-mail: vladimirem1@gmail.com. ORCID: 0000-0002-2079-0439

¹Petersburg Institute for Nuclear Physics n.a. B.P. Konstantinov of National Research Centre 'Kurchatov Institute', Gatchina, Leningrad region, Russia

²State Research Institute for Highly Pure Biological Products, Saint Petersburg, Russia

³Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Centre for Specialized Health Care (Oncological), Saint Petersburg, Russia

⁴First Saint Petersburg State Medical University n.a. academician I.P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Verlov Nikolai A. E-mail: verlov_na@pnpi.nrcki.ru

For citation: Verlov N.A., Gulina L.S., Burdakov V.S., Kulakov I.S., Landa S.B., Bogdanov A.A., Yakovleva A.V., Emanuel V.L. Research of dynamics of monovalent ions in urine at various stages of urolithiasis development in in vivo experiment. *Medical alphabet*. 2023; (4): 18–22. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-4-18-22>.

