

Образование криогеля в холодной пробе мочи – маркер нарушений посттрансляционного процессинга уромодулина

М. Г. Залеский¹, Н. А. Верлов², А. В. Яковлева³, К. Дюсупова³, В. Л. Эмануэль³

¹ ООО Санаторий (курорт) «Краинка», Тульская область, Россия

² ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики имени Б. П. Константинова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Ленинградская область, Гатчина, Россия

³ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. С XVI века известен феномен «*Sedimentum lateritium*» (SL), заключающийся в том, что при охлаждении мочи в некоторых пробах наряду с осадком солей происходило образование гелеобразной субстанции – криогеля (КГ). Диагностическое значение эффекта образования КГ изучено в серии работ на разработанной лабораторной модели – холодной пробе мочи (ХПМ) [1].

Цель исследования. Определить диагностическую значимость феномена криогелеобразования (SL) для выявления нарушений посттрансляционного процессинга уромодулина.

Материалы и методы. Образование КГ проанализировано с позиций современных представлений о функциональном фенотипе изоформ основного ренального протеома – белка Тамма-Хорсфалла или уромодулина (УМО). КГ рассматривается как результат фазового перехода (золь-гель) стереохимически модифицированных изоформ УМО цилиндрической формы с гидродинамическим размером около 400 нм и молекулярной массой 28x10⁶ Д – УМО (28).

Результаты. Формирование геля в коллоидных растворах предполагает наличие нитеобразных высокомолекулярных соединений (ВМС), взаимодействие которых формирует общую структуру геля. Наиболее изученными в моче структурами, отвечающими этим характеристикам, являются изоформы УМО при уролитиазе. Устойчивое нарушение постгенного процессинга УМО ведет к изменению коллоидной устойчивости мочи и увеличению кристаллизации неорганических компонентов мочи.

Заключение. Констатируется, что КГ – чувствительный биомаркер дисфункции постгенного процессинга УМО в эндотелиоцитах нефрона, характеризующий повреждения почек различной этиологии и дебют хронической болезни почек.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *Sedimentum lateritium*; холодная проба мочи; криогель мочи; белок Тамма-Хорсфалла, уромодулин; маркер повреждения почек, хронической болезни почек.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cryogel formation in a cold urine sample as a marker of aberrant post-translational uromodulin modification

M. G. Zalesky¹, N. A. Verlov², A. V. Iakovleva³, K. Dyussupova³, V. L. Emanuel³

¹ Sanatorium (Resort) "Krainka" LLC, Tula region, Russia

² Petersburg Nuclear Physics Institute named by B. P. Konstantinov of National Research Centre "Kurchatov Institute", Leningrad region, Gatchina, Russia

³ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

SUMMARY

Background. Since the 16th century the phenomenon of "*Sedimentum lateritium*" (SL) has been known. It consists in the formation of a gel-like substance, cryogel (CG), in some cooled urine samples, along with salt sediment. The diagnostic value of the CG formation effect was studied in a series of studies based on a laboratory model – a cold urine sample (CUS) [1].

Aim. To determine the diagnostic significance of the SL phenomenon for detecting disorders of uromodulin posttranslational processing.

Materials and methods. The analysis of CG formation is grounded in current concepts of the renal proteome, focusing on the functional characteristics of different isoforms of uromodulin (UMO, Tamm-Horsfall protein). CG is considered as the result of the "sol-gel" phase transition of stereochemically modified cylindrical UMO isoforms with a hydrodynamic size of about 400 nm and a molecular weight of 28x10⁶ D – UMO (28).

Results. Gel formation in colloidal solutions presupposes the presence of filamentous high molecular weight compounds (HMWC), the interaction of which forms the overall structure of the gel. The most studied structures in urine that meet these characteristics are the isoforms of UMO in urolithiasis. A stable violation of the postgenomic processing of UMO leads to a change in the colloidal stability of urine and an increase in the crystallization of inorganic urine components.

Conclusion. Our results indicate that CG formation is a universal sensitive biomarker for impaired post-translational processing of UMO in nephron epithelial cells. This phenomenon characterizes renal damage of diverse etiologies and marks the onset of chronic kidney disease (CKD).

KEYWORDS: *Sedimentum lateritium*; cold urine sample; urine cryogel; Tamm-Horsfall protein (uromodulin); marker of renal pathologies, protein coagulation.

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

Введение

Эффект образования осадка солей при охлаждении мочи с гелеобразным, аморфным компонентом известен более 400 лет как феномен *Sedimentum lateritium* (SL) [2, 3, 4, 5].

Осадок чаще всего образуется в насыщенной, имеющей высокую плотность моче, и легко растворяется при слабом нагревании [6].

В начале XX столетия, в 1904 году приват-доцентом, доктором Берлинского университета Ф. Блюменталем в монографии «Патология мочи у постели больного. Пособие для врачей и студентов» феномен упоминается при болезнях сердца, почек, пневмонии, лихорадке [7].

Известно, что высокомолекулярные соединения (ВМС) обладают коллоидными свойствами и способны образовывать гели [8]. Среди компонентов мочи таковыми являются белки. Протеом мочи, выявляемый, как правило, методами преципитации, реже электрофоретически и иммунохимически при оценке селективности протеинурии: альбумин, трансферрин, альфа1-микроглобулин, ретинол связывающий белок, цистатин С, бета2-микроглобулин, IgG – при температуре +4 °С – +8 °С стабильны в течение 7 дней [9]. Среди белков мочи особое место занимает белок Тамма-Хорсфалла или уромодулин (УМО).

Сегодня хорошо изучено формирование основного ренального протеома: уромодулина (УМО) – продукта генома UMOD [10]. Мономер УМО с молекулярной массой 87 кДа синтезируется в эндоплазматическом ретикулуме эндотелиоцитов восходящего отдела петли Генле нефрона. Приобретая уникальную третичную конфигурацию с 24мя дисульфидными связями, далее транспортируется в аппарате Гольджи, где гликируется, сиаляется и, далее секретируется через апикальную мембрану эпителия канальца в мочу в виде высокомолекулярного олигомера 7×10^6 Да (УМО(7)) – гликопротеина, имеющего глобулярную матрицу и, благодаря большому содержанию сиаловых кислот, обладает высоким отрицательным зарядом [11,12].

УМО(7), являясь ВМС, проявляет свойства гидрофильных коллоидов. Его молекулы создают своеобразное «покрывало» вокруг микрокристаллов нерастворимых минеральных компонентов мочи, препятствуя их адгезии и росту кристаллов [13].

УМО(7) обладает свойствами ингибировать гемагглютинацию вирусов [14] и осуществляет захват микроорганизмов, прежде всего, наиболее актуальных для мочевого тракта: *E.coli*, *Proteus* [15]. Эта функция раскрывает стереохимический зигзагообразный каркас УМО с латерально выступающими ответвлениями, формирующими многовалентный лиганд для бактериального пилиуса адгезина. Так, УМО, связываясь с уропатогенами, опосредует их агрегация и, этим ингибируя адгезию к эпителиальным рецепторам [16]. Суточная экскреция в мочу УМО составляет 50–100мг [17], при этом УМО(7) при охлаждении в осадок не выпадает [18]. Однако, ни эмпирические, ни известные научные исследования не раскрыли механизм феномена и, следовательно, его диагностическое значение.

Цель исследования

Данное исследование направлено на изучение диагностического потенциала феномена криогелеобразования (SL) в холодной пробе мочи в качестве неинвазивного универсального маркера нарушений посттрансляционной модификации уромодулина.

Материалы и методы

Изучения процесса образования и состава гелеобразной субстанции в моче при ее охлаждении проведено на лабораторной модели – холодной пробе мочи (ХПМ) [1]. ХПМ проводится путем отбора в мерную центрифужную пробирку 10 мл утренней порции мочи, которая помещается в холодильную камеру (бытового холодильника, например) при температуре +4°С на 5 часов. При «положительной ХПМ» в пробирке наблюдается локализация гелеобразной субстанции – криогеля (КГ), чаще всего, прикрытой сверху кристаллами солей. Оценка ХПМ осуществляется на основе визуальной индикации КГ. Объем субстанции определяется по шкале, нанесенной на градуированных пробирках [19].

Первоначально исследована популяция из 22254 пациентов, находившихся на санаторно-курортном лечении в санатории общего профиля «Краинка» Тульской области.

В дальнейшем, инициированное нами межцентровое, сквозное, эпидемиологическое исследование, включающее 1200 человек (Тульская область, г. Санкт-Петербург, Якутия – Республика Саха) показало, что образование КГ регистрируется в популяции с различной частотой, нарастающей среди лиц, находящихся на стационарном лечении ($19 \pm 2,2\%$) и, особенно ярко, среди пациентов ОРИТ, прежде всего при заболеваниях легких ($28 \pm 3,4\%$) и ССС ($24 \pm 3,1\%$) [20].

Для понимания механизма биофизической трансформации «золь-гель», а именно, фазового перехода биологической жидкости, в частности, мочи, нами использованы результаты исследований состава ВМС мочи, выполненных в рамках НИР по госзаданию ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» МЗ РФ [21] в коллективе ведущей научной школы по клинической лабораторной диагностике Санкт-Петербурга (решение Комитета по науке и высшей школе Правительства Санкт-Петербурга, 2013 г).

Валидация биофизического процесса проведена следующими методами: динамического светорассеивания – лазерная корреляционная спектроскопия (анализатор ЛКС-03-«Интокс», ПИЯФ РАН, Россия); анализом траекторий наночастиц (NTA анализатор NanoSight LM10, Malvern Instruments, Великобритания) и атомно-силовой микроскопией (АСМ) молекул на сканирующем зондовом микроскопе Solver-Bio (NT-MDT, Россия). Одновременное использование трех средств измерений, основанных на разных методиках, обеспечило метрологическую объективность результатов (размеры, заряд, форма частиц) изучения одного и того же объекта – УМО в нативной моче и модельных растворах, имитирующих различные физико-химические условия мочеобразования [22].

Результаты и обсуждение

Изучение биохимического состава КГ проведено по трем направлениям: реакции КГ с биуретовым реагентом на пептидную связь, с пробой Молиша на углеводы и реакции на сиаловые кислоты. Положительные результаты свидетельствуют о том, что КГ ХПМ является гликопротеином, богатым сиаловыми кислотами, и относится к высокомолекулярным соединениям (ВМС) [23].

Процесс гелеобразования даже при низкой температуре не происходит мгновенно и требует определенного периода времени. При температуре +10 °C образование КГ начинается через 9 часов и заканчивается через 12 часов. При +7 °C те же процессы происходят соответственно через 5 и 7 часов, при +5 °C занимает 1 и 7 часов, при 0 – +1 °C оба процесса происходят в течение 1 часа [1]. Количество проб с объемом КГ 0,1–0,5 мл составляет 44,5 %, 0,6–1,0 мл – 38,1 %, 1,1–1,5 мл – 11,3 %, 1,6–6,0 мл – 6,1 %. Объем выборки 937 положительных ХПМ [19].

Образование КГ в моче происходит под действием понижения температуры, и как правило, при достижении относительной плотности мочи 1,010 (ионная сила раствора составляет 0,29М) и выше [24].

Это указывает на присутствие в исследуемой моче ВМС, которые при охлаждении переходят из растворенного состояния в гель [25].

Формирование геля в коллоидных растворах предполагает наличие нитеобразных ВМС, взаимодействие которых формирует общую структуру геля. Известно, что макромолекулы ВМС, имеющие вытянутую форму, образуют гели даже в очень разбавленных растворах. При коагуляции ВМС цепеобразные молекулярные структуры прочно связываются между собой в относительно немногих точках водородными связями и образуют пространственную сетку охватывающую своими объемами заключенную в ней растворитель [8].

Наиболее изученными в моче структурами, отвечающими этим характеристикам, являются изоформы УМО при уролитиазе. Известно, что около 7 % популяции имеют устойчивое нарушение постгеномного процессинга УМО в аппарате Гольджи эпителиоцитов нефрона, при котором не осуществляется полноценное (полное или частичное) сialiрование, предусмотренное на 7 сайтах N-гликозидов молекулы УМО. Дефектные изоформы УМО не обеспечивают коллоидную устойчивость мочи и, уже в физиологическом диапазоне концентраций Na, K, NH₄ в моче они трансформируются: четыре десалированные молекулы олигомера УМО(7) со сниженным отрицательным зарядом полимеризуются в жесткую нитеобразную тетрамерную структуру макромолекулы УМО(28) шириной 8–10 нм и длиной 1200 нм [26,17], при этом становясь центрами кристаллизации для неорганических компонентов мочи. Такие «молекулярные» центры кристаллизации, размером более 1000 нм, регистрируются методом динамического светорассеивания в моче при уролитиазе [27]. Иначе говоря, появление таких макрочастиц в моче приводит к полной метаморфозе системы из саногенетической к патогенетической. Верификация этих нитеобразных молекул УМО(28) в формате КГ в моче и происходит путем их объединения в сетчатые или ячеистые структуры, пустоты которых заполнены жидкостью и происходит фазовый переход из растворенного состояния в гель.

Для метафилактики уролитиаза, т.е. для снижения активности кристаллогенеза при наличии описанного биологического дефекта саногенетической системы, можно уменьшить количество таких «молекулярных»

центров кристаллизации их деполимеризацией муколитиками. Предварительные исследования подтверждают перспективность такого вектора фармакологической коррекции [28].

Однако, феномен образования КГ регистрируется в моче и здоровых лиц. Какие ВМС в моче здоровых людей воспроизводят этот фазовый переход, если УМО(7) остается в состоянии золя при охлаждении мочи?

В моче здоровых людей при высокой ее осмоляльности наряду с олигомером УМО(7) глобулярной формы, регистрируется наличие УМО(28) цилиндрической формы с молекулярной массой 28МДа [26, 29]. Это объясняется тем, что при существенном нарастании ионной силы мочи, прежде всего, за счет одновалентных ионов, эквивалентных концентрированию мочи в условиях водной депривации около суток, электростатические силы одноименно заряженных макромолекул УМО(7) не обеспечивают необходимую коллоидную устойчивость мочи и УМО(7) претерпевает стереохимическую модификацию из глобулярной формы преобразуется в УМО(28). При этом формируются сетчатые структуры из полимерных нитей УМО, размер ячеек которой определяет селективное ограничение подвижности частиц различного размера, что демонстрируют важную роль УМО в формировании уникальных реологических свойств мочи для предотвращения патологического камнеобразования [30].

Адаптационный механизм изменений третичной структуры изоформ УМО объясняет эмпирическое наблюдение в начальный период изучения фенотипической функции изоформ УМО: при выделении УМО из мочи методом «высаливания», т.е. повышением концентрации NaCl до 0,6М и охлаждением до 4 °C в течение 24 часов отмечено: «...в результате образуется вязкая гелеобразная масса», которая теряет способность ингибировать гемоагглютинацию вирусов. Однако при снижении ионной силы до 0,3М потерянное свойство ингибировать восстанавливается [14]. Аналогично, при разработке ХПМ было отмечено, что КГ положительной ХПМ, растворенный в дистиллированной воде, т.е. при снижении ионной силы, теряет способность при охлаждении возвращаться в гелеобразное состояние. Однако при увеличении ионной силы водным раствором NaCl с относительной плотностью мочи более 1,010 г/мл, он вновь приобретает ранее утраченное свойство и при охлаждении вновь переходит в гелеобразное состояние [31].

Поскольку концентрация УМО в моче составляет всего около 0,004–0,007 %, процесс коагуляции не охватывает одновременно весь объем охлаждаемой жидкости, а начинается с объединения коллоидных частиц в флоккулы – хлопья, которые в результате седиментации локализуются в осадке [11].

Итак, при уролитиазе образование КГ из модифицированных (десалированных) изоформ УМО можно считать патогномичным и, даже, диагностическим тестом. Регистрация КГ у здоровых лиц свидетельствует об адаптационном изменении УМО(7) в тетрамер УМО(28) иной стереохимической конфигурацией при высокой ее осмоляльности.

Какие составляющие в моче воспроизводят фазовый переход у лиц без уролитиаза, которые были зафиксированы среди пациентов на стационарном лечении, причем, подверженных в той или иной степени интоксикации, исходящей из первичного поражения легких или сердечно-сосудистой системы?

Данные о положительной ХПМ среди urgentных пациентов ОРИТ необходимо расценивать как наличие в моче патологических ВМС, отражающих повреждения метаболизма мочеобразования, ибо КГ формируется не только из УМО(28), но и из иных модифицированных, нефункциональных изоформ УМО. Внутриклеточное накопление дефектных белковых молекул, формирование «болезней накопления», значительно трагичнее реализуется их транспортом через базальную мембрану эпителиоцитов в интерстициальный компартмент нефрона, инициируя биохимический каскад иммунологических процессов с исходом в фиброз, т.е. в дебют ХБП [32].

Зеркально, пул дефектных изоформ UMD, прежде всего стереохимически не глобулярной формации, освобождая внутриклеточное депо, поступает в мочу и реализует образование КГ, при чем быстрее, чем из модифицированных изоформ при уролитиазе [33]. Т.е. КГ формируется не только из УМО(28), но и из иных модифицированных, не функциональных изоформ УМО. С этих позиций получает окончательное понимание механизм формирования гиалиновых цилиндров, особенно, в дискуссионном контексте возможности обнаружения таковых у здоровых лиц [34]. Факт состава гиалиновых цилиндров из УМО (в прежней терминологии – белка Тамма-Хорсфалла) многократно доказан. Но, почему многофункциональный белок, модулирующий ключевые процессы мочеобразования – фундаментальной системы клиренса организма, обнаруживается «денатурированным» у здоровых лиц? Поверженным в стихии биохимических преобразований ультрафильтрата УМО может быть только модифицированный на стадиях созревания в эпителиоцитах. Этот постгенномный процессинг, действительно, уязвим, учитывая высокий уровень энтропии системы, обеспечивающей массовый обмен около 150 литров в сутки многокомпонентного состава ультрафильтрата. Нарушения формирования третичной структуры за счет дисульфидных связей и/или в сочетании неполноценного синалирования всех семи сайтов, формирует пул УМО, который и денатурирует в мочевом пространстве, визуализируясь как «гиалиновые цилиндры». Также на жизненном пути здорового человека множество ксенобиотиков: как эндогенных, так и экзогенных, нарушающих или только дополнительно напрягающих метаболизм эндотелиоцитов, приводя к митохондриальной дисфункции. Аргументом в пользу такой концепции можно использовать недавно проведенное исследование о диагностической информативности констатации гиалиновых цилиндров по истечении нескольких часов после проведения коронарографии у лиц без исходного снижения скорости клубочковой фильтрации [35].

Обнаружение у лиц с различными нозологическими формами созвучных лабораторных параметров или, даже «отклонения от нормы, выявленные при исследовании мочи при отсутствии установленного диагноза» – R80-R82 в МКБ10, может явиться «знаменателем», раскрывающим единые механизмы коморбидных патологических процессов, например, мочекаменная болезнь и атеросклероз, отраженных в масштабном обзоре [36].

Заключение

КГ мочи состоит из модифицированных изоформ УМО. Регистрацию образования КГ можно рассматривать в качестве диагностического скринингового теста, характеризующего нарушения посттрансляционного процессинга УМО при ОПП различной этиологии и, возможного дебюта ХБП.

Список литературы / References

1. Залеский М.Г. Способ формирования группы риска с заболеваниями почек. Пат. № 2402769. Рос. Федерация. Заявл. 27.04.09; Опубл. 27.10.10. Зарежистр. 27.10.2010. 9с.
2. Zaleskiy M.G. Method for forming a risk group with kidney diseases. Patent. No. 2402769. Russian Federation. Claimed. 27.04.09; Published. 27.10.10. Registered. 27.10.2010. 9 p. (In Russ.).
3. Краевский В.Я. Атлас микроскопии осадков мочи. М. (Медицина), 1976, 8 с., ил. Kraevsky V. Ya. Atlas of urine sediment microscopy. Moscow "Medicine", 1976, 8 p., ill. (In Russ.).
4. Тодоров И.Т. Клинические лабораторные исследования в педиатрии. Перевод с болгарского. София.; Гос.изд. Медицина и физкультура; 1960. 608 с. Todorov I.T. Clinical laboratory tests in pediatrics. Translation from Bulgarian. Sofia.; State Publishing House Medicine and Physical Education; 1960. 608 p. (In Russ.).
5. Berüter J, Colombo J.P, Schlunegger U.P. Isolation and identification of the urinary pigment uroeritrin. Eur J Biochem. 1975 Aug 1; 56 (1): 239–244.
6. Heintz Robert: Das Harnsediment: Atlas Untersuchungstechnik – Beurteilung/Robrt Heintz: Sabine Althoff. – 5., überarb Aufl. – Stuttgart; New York: Thieme, 1993.
7. Шкляр Б.С. Диагностика внутренних болезней. К.; «Вища школа»; 1972. 516 с. Shklyar B.S. Diagnostics of internal diseases. K.; "Higher school"; 1972. 516 p. (In Russ.).
8. Блюменталь Ф. Патология мочи у постели больного. Для врачей и студентов. / Пер. с нем. – СПб.: Современная медицина и гигиена. 1904–331 с. Blumenthal F. Pathology of urine at the patient's bedside. For doctors and students. / Translated from German. – St. Petersburg: Modern medicine and hygiene. 1904–331 p. (In Russ.).
9. Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэл В. Биохимия человека: в 2-х т. Т. 2. Перс англ. – М.: Мир. 1993. – 415 с. Murray R., Grenner D., Mayes P., Rodwell W. Human biochemistry: in 2 volumes. V.2. Persian English: – M.: Mir. 1993. – 415 p. (In Russ.).
10. Дати Ф., Метцманн Э. Белки. Лабораторные тесты и клиническое применение. / Пер. с англ. – М.: Лабора. 2007–560 с. <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-12-728-734>
11. Dafi F., Metzmann E. Proteins. Laboratory tests and clinical application. / Translated from English – M.: Labora. 2007–560 p. (In Russ.). <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-12-728-734>
12. Хасун М., Орлова С.А., Каюков И.Г. и др. Уромодулин и почки. Нephrologia.2020, T 24 (1): 22–38.
13. Hasun M., Orlova S.A., Kayukov I.G. et al. Uromodulin and kidneys. Nephrology.2020, T 24 (1): 22–38. (In Russ.).
14. Зверев Я.Ф., Жариков А.Ю., Брюханов В.М. и др. Модуляторы оксалатного нефролитиаза. Ингибиторы кристаллизации. Нephrologia.2010; 14.1: 29–49.
15. Zverev Ya.F., Zharikov A. Yu., Bryukhanov V.M. et al. Modulators of oxalate nephrolithiasis. Crystallization inhibitors. Nephrology.2010; 14.1: 29–49. (In Russ.).
16. Knorle R., Schnierle P., Koch A. et al. Tamm-Horsfall Glycoprotein: Role in Inhibition and Promotion of Renal Calcium Oxalate Stone Formation Studied with Fourier – Transform Infrared Spectroscopy. Clin.Chem 1994; 40 (9): 1739–1743.
17. Ланда С.Б., Егоров В.В., Чуловин А.Б., и др. Применение метода динамического рассеивания для исследования мегамолекулярных комплексов белка Тамма – Хорсфалла и их роли в ранней диагностике уролитиаза. :Клинико-лабораторный консилум. 2008; 6 (25): 33–38.
18. Landa S.B., Egorov V.V., Chuklovin A.B. et al. Application of the dynamic scattering method for studying megamolecular complexes of Tamm-Horsfall protein and their role in early diagnostics of urolithiasis: Clinical and laboratory consultation. 2008; 6 (25): 33–38. (In Russ.).
19. Tamm I., Horsvall F.L. Characterization and separation of an inhibitor of viral hemagglutination present in urine. Proc Soc Exp Biol Med 1950; 74: 108–114.
20. Верлов Н.А., Бурдаков В.С., Кулаков И.А. и др. Роль микробиоты мочевого тракта и протеома мочи в патогенезе уролитиаза. Нephrologia.2024; 28 (2): 85–93. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2024-28-2-85-93>. EDN: PRGIJT
21. Verlov N.A., Burdakov V.S., Kulakov I.A. et al. The role of urinary tract microbiota and urine proteome in the pathogenesis of urolithiasis. Nephrology. 2024; 28 (2): 85–93. (In Russ.). <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2024-28-2-85-93>. EDN: PRGIJT
22. Верлов Н.А., Ланда С.Б., Егоров В.В. и др. Уромодулин: связь олигомерных форм и функции // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2021; 65 (1): 133–140. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2021.01.133-140>
23. Verlov NA, Landa SB, Egorov VV et al. Uromodulin: the relationship between oligomeric forms and functions // Pathological Physiology and Experimental Therapy. 2021; 65 (1): 133–140. (In Russ.). <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2021.01.133-140>

17. Левицкая Е. С., Батюшин М. М., Гасанов М. З. Уромодулин – биологическая значимость и перспектива клинического применения. Архив внутренней медицины. 2023.- № 1. – С 5–12.
Levitskaya E. S., Batiushin M. M., Gasanov M. Z. Uromodulin: biological significance and prospects for clinical use. Archives of Internal Medicine. 2023.- № 1. – P 5–12. (In Russ.).
18. Аль-Шукри С.Х., Голощапов Е.Т., Горбачев М.И. и др. Способ диагностики уролитиаза. пат. № 2504786. Рос. Федерация. Заявл. 21.09.12; Опубл. 20.01.14, Бюл. № 2. Зареп.20.01.2014.13с.
Al-Shukri S. Kh., Goloschchapov E. T., Gorbachev M. I. et al. Method for diagnosing urolithiasis. Patent No. 2504786. Rus. Federation. Claimed 21.09.12; Publ. 20.01.14, Bull. No. 2. Reg.20.01.2014.13s. (In Russ.).
19. Залеский М.Г. Эффект Sedimentum lateritium является маркером патологических процессов в почках. //Поликлиника.–2018.–№ 4(1) (Спецвыпуск «Лаборатория ЛПУ»), № 13 – С 43–46.
Zaleskiy MG The effect of Sedimentum lateritium is a marker of pathological processes in the kidneys. // Polyclinic.–2018.–№ 4(1) (Special issue "Laboratory of LPU"). № 13 – P. 43–46. (In Russ.).
20. Яковлева А.В., Скибо И.И., Семенова Е.В. и др. Скрининг хронической болезни почек в метафизике болезней цивилизации (межцентровое исследование) // Материалы научно-практических конференций в рамках IX Российского конгресса лабораторной медицины (PKLM 2023): сборник тезисов.– М. Издательство «Никитский восток», 2023.–С. 34–35.
Yakovleva A.V., Skibo I.I., Semenova E.V. et al. Screening for chronic kidney disease in the metaphysics of diseases of civilization (intercenter study) // Materials of scientific and practical conferences within the framework of the IX Russian Congress of Laboratory Medicine (RCLM 2023): collection of abstracts.– M. Publishing house "At the Nikitsky Gate". 2023. –P.34–35. (In Russ.).
21. Яковлева А.В., Верлов Н.А., Залеский М.Г. и др. Патогенетическая роль посттрансляционных изоформ уромодулина // Биофизика.2023; 68 (3): 609–615. EDN: FTHEXU DOI: 10.31857/S0006302923030225
Yakovleva A.V., Verlov N.A., Zaleskiy M.G. et al. Pathogenetic role of post-translational isoforms of uromodulin // Biophysics. 2023; 68 (3): 609–615. (In Russ.). EDN: FTHEXU DOI: 10.31857/S0006302923030225
22. Верлов Н.А., Бурдаков В.С., Кулаков И.А. и др. Новый подход к оценке уромодулина в моче //Клиническая лабораторная диагностика. 2023; 68 (12): 728–734.
Verlov N. A., Burdakov V. S., Kulakov I. A. et al. A new approach to assessing uromodulin in urine // Clinical laboratory diagnostics. 2023; 68 (12): 728–734. (In Russ.).
23. Залеский М.Г. Изучение свойств криогеля холодной пробы мочи и диагностически значимых белков // Поликлиника.–2019.– (Спецвыпуск «Лаборатория ЛПУ» № 15), – С 41–43.
Zaleskiy M. G. Study of the properties of cold urine cryogel and diagnostically significant proteins // Polyclinic.–2019.– (Special issue «Laboratory of LPU» No. 15), –P 41–43. (In Russ.).
24. Залеский М.Г. Закономерность проявления свойств олигомерных форм белка Тамма-Хорсфалла в холодной пробе мочи при заболеваниях почек.–2020.– (Спецвыпуск «Лаборатория ЛПУ», № 16) – С 30–33.
Zaleskiy M. G. Pattern of manifestation of properties of oligomeric forms of Tamm-Horsfall protein in cold urine test in kidney diseases.–2020.– (Special issue) «Laboratory of LPU», No. 16) – P 30–33. (In Russ.).
25. Ленинджер. Основы биохимии: В 3-х т. Т.3 Перс.англ.-М.: Мир, 1985. – 765 с., ил. Leninger. Fundamentals of biochemistry: In 3 volumes. T.3 Persian English.-M.: Mir, 1985. – 765 p., ill. (In Russ.).
26. Ланда С.Б., Аль-Шукри С.Х., Горбачев И.И. и др. Патохимические особенности олигомерных форм белка Тамма-Хорсфалла при уролитиазе. //Клиническая лабораторная диагностика, 2016, (61). С. 355–341.
Landa S. B., Al-Shukri S. Kh., Gorbachev I. I. et al. Pathochemical features of oligomeric forms of Tamm-Horsfall protein in urolithiasis. //Clinical laboratory diagnostics, 2016, (61). P. 355–341. (In Russ.).
27. Верлов Н.А., Гулина Л.С., Бурдаков В.С. и др. 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
Verlov N. A., Gulina L. S., Burdakov V. S., et al. Study of the dynamics of the content of monovalent ions in urine at various stages of urolithiasis development in an in vivo experiment // Medical alphabet. 2023 (4): 18–22. (In Russ.). https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-4-18-22
28. Залеский М.Г. Клинико-лабораторная информативность исследования структуризации каплей мочи и других биологических жидкостей. Дисс. канд. биол. наук. С. Пб., –2006. С. 151.
Zaleskiy M.G. Clinical and laboratory information content of the study of structurization of urine drops and other biological fluids. Diss. Cand. Biol. Sciences. St. Petersburg, –2006. P. 151. (In Russ.).
29. Maxfield M. Fractionation of the urinary mucoprotein of Tamm and Horsfall // Arch. Biochem. 1960; 89: 281–285
30. Ланда С.Б., Верлов Н.А., Севостьянова М.Ю. и др. Клиническая информативность постгенетической модификации уромодулина // Лабораторная служба.2018;7 (1): 10–1. https://doi.org/10.17116/labs20187110-14
Landa S. B., Verlov N. A., Sevostyanova M. Yu. et al. Clinical information content of post-genomic modification of uromodulin // Laboratory Service. 2018; 7 (1): 10–1. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/labs20187110-14
31. Верлов Н.А., Гулина Л.С., Бендт И.В. и др. Динамика содержания олигомерных форм уромодулина в моче крыс при развитии мочекаменной болезни. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2021. Т. 65. № 4. С. 89–96. https://doi.org/10.25557/0031-2991.2021.04.89-96
Verlov N.A., Gulina L.S., Bendt I.V. et al. Dynamics of the content of oligomeric forms of uromodulin in the urine of rats during the development of urolithiasis. Pathological Physiology and Experimental Therapy. 2021. Vol. 65. No. 4. P. 89–96. (In Russ.). https://doi.org/10.25557/0031-2991.2021.04.89-96
32. Яковлева А.В., Залеский М.Г., Эмануэль В.Л. Философские аспекты клинической биохимии: эмпирические феномены трансляционных методами IVD в формировании парадигмы «Медицины 5П» //Актуальные проблемы общей и клинической биохимии: сб. материалов республиканской научно-практической конференции, г. Гродно, 24 мая 2024 г. [Электронный ресурс] / отв. ред. В.В. Левиш. – Гродно: ГрПМУ, 2024: 324–326.
Yakovleva A. V., Zaleskiy M. G., Emanuel V. L. Philosophical aspects of clinical biochemistry: empirical phenomena by translational IVD methods in the formation of the paradigm of "5P Medicine" // Actual problems of general and clinical biochemistry: collection of materials of the republican scientific and practical conference, Grodno, May 24, 2024. [Electronic resource] / ed. V. V. Levisch. – Grodno: Grodno State Medical University, 2024: 324–326. (In Russ.).
33. Яковлева А.В., Момыналиев К.Т., Залеский М.Г. и др. Эффект Sedimentum Lateritium XVI века раскрывает роль ренальных дисфункций в коморбидности болезней XXI века // Медицинский алфавит. 2024 (4): 50–55. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-4-50-55
Yakovleva A. V., Momynaliev K. T., Zaleskiy M. G. et al. The effect of Sedimentum Lateritium of the 16th century reveals the role of renal dysfunctions in the comorbidity of diseases of the 21st century // Medical alphabet. 2024 (4): 50–55. (In Russ.). https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-4-50-55
34. Миронова И.И., Романова Л.Н., Долгов В.В. Общеклинические исследования: моча, кал, ликвор, мокрота. М-Тверь: ООО «Изд. «Трида»; 2009. 302с.:487 ил.
Mironova I.I., Romanova L.N., Dolgov V.V. General clinical studies: urine, feces, cerebrospinal fluid, sputum. M-Tver: ООО "Izd. "Triada"; 2009. 302s.: 487 ill. (In Russ.).
35. Птицына А.И. Маркеры острого повреждения почек у пациентов после кардиохирургических вмешательств [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.10 / Птицына Анна Игоревна; Сев.-Зап. гос. мед. ун.–Т. СПб., 2020. – 26 с.: рис., табл.– Библиогр.: с. 21–23.
Ptiitsyna A.I. Markers of acute kidney injury in patients after cardiac surgery [Text]: author's abstract. dis. ... candidate of medical sciences: 14.03.10 / Ptiitsyna Anna Igorevna; North-West state medical university.– vol. – St. Petersburg, 2020. – 26 p.: fig., table.– Bibliography: pp. 21–23. (In Russ.).
36. Просьянников М. Ю., Анохин Н.В., Голованов С.А., Кирпатовский В.И., Сивков А.В., Константинова О.В., Иванов К.В., Аполлихин О.И. Мочекаменная болезнь и сердечно-сосудистые заболевания: только статистическая связь или общность патогенетических механизмов? // ЭЖУ. 2018. № 3: 34–41.
Prosyannikov M. Yu., Anokhin N. V., Golovanov S. A., Kirpatovskiy V. I., Sivkov A. V., Konstantinova O. V., Ivanov K. V., Apolikhin O. I. Urolithiasis and cardiovascular diseases: only a statistical relationship or a commonality of pathogenetic mechanisms? // EJU. 2018. No. 3: 34–41. (In Russ.).

Статья поступила / Received 27.08.2025
Получена после рецензирования / Revised 06.09.2025
Принята в печать / Accepted 12.09.2025

Сведения об авторах

Залеский Михаил Григорьевич¹, к.б.н. E-mail: zalab@yandex.ru
Верлов Николай Александрович, к.б.н., заведующий ресурсным центром Отделения молекулярной и радиационной биофизики², E-mail: verlov_na@pnpi.nrcki.ru. ORCID: 0000-0002-3756-0701
Яковлева Анастасия Владимировна, зав. лабораторией, врач клинической лабораторной диагностики³, E-mail: gi_ns@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6663-7045
Дюсупова Карина, врач клинической лабораторной диагностики³, E-mail: dyussupova.karina@mail.ru. ORCID: 0009-0008-0164-4832
Эмануэль Владимир Леонидович, д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины³, E-mail: vladimirem1@gmail.com. ORCID: 0000-0002-2079-0439

¹ ООО Санаторий (курорт) «Краинка», Тульская область, Россия
² ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики имени Б.П. Константинова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Ленинградская область, Гатчина, Россия
³ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Автор для переписки: Яковлева Анастасия Владимировна. E-mail: gi_ns@mail.ru

About authors

Zaleskiy Mikhail G.¹, PhD Bio Sci. E-mail: zalab@yandex.ru
Verlov Nikolay A., PhD Bio Sci, head of Resource Center of Dept of Molecular and Radiation Biophysics², E-mail: verlov_na@pnpi.nrcki.ru. ORCID: 0000-0002-3756-0701
Iakovleva Anastasiia V., head of Laboratory, clinical laboratory diagnostics physician³, E-mail: gi_ns@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6663-7045
Dyussupova Karina, clinical laboratory diagnostics physician. E-mail: dyussupova.karina@mail.ru. ORCID: 0009-0008-0164-4832
Emanuel Vladimir L., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Clinical Laboratory Diagnostics with a Course in Molecular Medicine³, E-mail: vladimirem1@gmail.com. ORCID: 0000-0002-2079-04399

¹ Sanatorium (Resort) "Krainka" LLC, Tula region, Russia
² Petersburg Nuclear Physics Institute named by B. P. Konstantinov of National Research Centre "Kurchatov Institute", Leningrad region, Gatchina, Russia
³ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Corresponding author: Iakovleva Anastasiia V. E-mail: gi_ns@mail.ru

Для цитирования: Залеский М.Г., Верлов Н.А., Яковлева А.В., Дюсупова К., Эмануэль В.Л. Образование криогеля в холодной пробе мочи – маркер нарушений посттрансляционного процессинга уромодулина. Медицинский алфавит. 2025; (22): 32–36. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-22-32-36

For citation: Zaleskiy M.G., Verlov N.A., Iakovleva A.V., Dyussupova K., Emanuel V.L. Cryogel formation in a cold urine sample as a marker of aberrant post-translational uromodulin modification. Medical alphabet. 2025; (22): 32–36. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-22-32-36

