



Мультимодальный анализ почечных камней для поиска новых биомаркеров мочекаменной болезни

© Елена О. Попова¹, Сергей Ю. Ткачев¹, Анастасия К. Карпенко¹,
Юлия А. Ли¹, Павел А. Числов¹, Станислав Х. Али¹, Алим М. Дымов¹,
Андрей З. Винаров¹, Анастасия А. Акованцева², Борис П. Ершов¹,
Данила А. Голуб¹, Мария Д. Щеклеина³, Геворг Ю. Галечян¹,
Даниил А. Богоедов⁴, Эльвира Р. Гафарова¹, Роман Э. Мусаэлян⁵,
Петр С. Тимашев¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова [Москва, Россия]

² Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н. Н. Семенова Российской академии наук [Москва, Россия]

³ Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова [Москва, Россия]

⁴ ООО «ГридПоинт Дайнамикс» [Москва, Россия]

⁵ Федеральный исследовательский центр «Почвенный институт им. В. В. Докучаева» [Москва, Россия]

Аннотация

Несмотря на развитие малоинвазивной хирургии мочекаменная болезнь по-прежнему рецидивирует в течение первых пяти лет после первого эпизода отхождения конкрементов более чем у 50% пациентов. Мочекаменная болезнь не только существенно снижает качество жизни пациентов, но и может привести к терминальной стадии почечной недостаточности, поэтому исследователи продолжают поиск новых ингибиторов кристаллизации, врачи разрабатывают и исследуют эффективность стратегий метафилактики, а учёные-физики совместно с урологами тестируют всё более совершенные источники лазерного излучения для разрушения камней. Однако для того чтобы снизить частоту рецидивов мочекаменной болезни, необходимо изучить почечные камни не только как результат изолированного процесса патологической биоминерализации в организме человека, но и в качестве биогенного минерала или горной породы, образование которых подчиняется универсальным закономерностям и которые обладают определёнными свойствами. Соответственно, почечные камни можно изучать методами, которые широко применяются в геологических науках, такими как рентгеновская микротомография и петрографический анализ шлифов минералов. В данном обзоре литературы мы рассмотрели, как мультимодальный анализ почечных камней обеспечивает поиск новых биомаркеров мочекаменной болезни. Обсуждается, как новые данные, полученные с помощью мультимодального анализа камней, могут быть использованы для разработки персонализированных стратегий метафилактики и лечения всех видов уролитиаза, в том числе и самого распространённого идиопатического кальций-оксалатного уролитиаза.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь; нефролитиаз; камни почек; лазерная литотрипсия; свойства почечных камней; морфология почечных камней

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда, грант № 22-75-10100 от 15 июля 2022 года.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: Е.О. Попова — концепция исследования, разработка дизайна исследования, обзор литературы, написание текста рукописи; С.Ю. Ткачев — научное руководство, концепция исследования, разработка дизайна исследования, обзор литературы, написание текста рукописи; А.К. Карпенко, Ю.А. Ли, П.А. Числов, Б.П. Ершов, Д.А. Голуб, Г.Ю. Галечян — обзор литературы, написание текста рукописи; С.Х. Али, А.М. Дымов, А.З. Винаров — научное руководство; А.А. Акованцева, М.Д. Щеклеина — научное редактирование; Д.А. Богоедов — научное руководство, критический обзор, написание текста рукописи; Э.Р. Гафарова — научное руководство, написание текста рукописи; Р.Э. Мусаэлян — критический обзор, написание текста рукописи; П.С. Тимашев — научное руководство, концепция исследования, разработка дизайна исследования, критический обзор, написание текста рукописи.

✉ **Корреспондирующий автор:** Сергей Юрьевич Ткачев; tkachev_s_yu@staff.sechenov.ru

Поступила в редакцию: 12.04.2024. **Принята к публикации:** 09.07.2024. **Опубликована:** 26.08.2024.

Для цитирования: Попова Е.О., Ткачев С.Ю., Карпенко А.К., Ли Ю.А., Числов П.А., Али С.Х., Дымов А.М., Винаров А.З., Акованцева А.А., Ершов Б.П., Голуб Д.А., Щеклеина М.Д., Галечян Г.Ю., Богоедов Д.А., Гафарова Э.Р., Мусаэлян Р.Э., Тимашев П.С. Мультимодальный анализ почечных камней для поиска новых биомаркеров мочекаменной болезни. *Вестник урологии*. 2024;12(4):121-134. DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-4-121-134.

Multimodal analysis of renal stones to explore new biomarkers of urolithiasis

© Elena O. Popova¹, Sergey Y. Tkachev¹, Anastasia K. Karpenko¹, Yuliya A. Lee¹, Pavel A. Chislov¹, Stanislav H. Ali¹, Alim M. Dymov¹, Andrey Z. Vinarov¹, Anastasiya A. Akovantseva², Boris P. Ershov¹, Daniil A. Golub¹, Maria D. Shchekleina³, Gevorg Y. Galechyan¹, Daniil A. Bogodov⁴, Elvira R. Gafarova¹, Roman E. Musaelyan⁵, Peter S. Timashev¹

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) [Moscow, Russia]

² Semenov Federal Research Center for Chemical Physics, Russian Academy of Sciences [Moscow, Russia]

³ Lomonosov Moscow State University (Lomonosov University) [Moscow, Russia]

⁴ GridPoint Dynamics, LLC [Moscow, Russia]

⁵ Dokuchaev Soil Institute [Moscow, Russia]

Abstract

Despite advances in minimally invasive surgery, urolithiasis still recurs within the first five years after the first episode in more than 50% of patients. Researchers continue to search for new crystallisation inhibitors, metaphylaxis strategies and laser sources for stone destruction. Therefore, to achieve these goals, it is necessary to study kidney stones not only as the result of an isolated process of pathological biomineralisation in the human body, but also as a biogenic mineral or rock that obeys uni-versal patterns and has certain properties. Consequently, kidney stones need to be studied using methods that are widely used in the geological sciences for the study of minerals, such as computed microtomography and petrological analysis. In this review, the properties of kidney stones studied using various research methods used in geosciences are discussed. These properties are also considered as new biomarkers of urolithiasis. This review discusses how new data from multimodal stone analysis can be used to develop personalised metaphylaxis and treatment strategies for all types of urolithiasis, including the most common idiopathic calcium-oxalate urolithiasis.

Keywords: urolithiasis; nephrolithiasis; kidney stones; laser lithotripsy; renal stones, properties; renal stones, morphology

Financing. The study was conducted with the Russia Science Foundation support, grant No. 22-75-10100 signed July 15, 2022. **Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest.

Authors' contribution: E.O. Popova — study concept, study design development, literature review, drafting the manuscript; S.Y. Tkachev — supervision, study concept, study design development, data analysis, literature review, drafting the manuscript; A.K. Karpenko, Y.A. Lee, P.A. Chislov, B.P. Ershov, B.P. Ershov, D.A. Golub, G.Y. Galechyan — literature review, drafting the manuscript; S.H. Ali, A.M. Dymov, A.Z. Vinarov — supervision; A.A. Akovantsveva, M.D. Schekleina — scientific editing; D.A. Bogodov — supervision, critical review, drafting the manuscript; E.R. Gafarova — supervision, drafting the manuscript; R.E. Musaelyan — critical review, drafting the manuscript; P.S. Timashev — supervision, study concept, study design development, data analysis, literature review, drafting the manuscript.

✉ **Corresponding author:** Sergey Y. Tkachev; tkachev_s_yu@staff.sechenov.ru

Received: 04/12/2024. **Accepted:** 07/09/2024. **Published:** 08/26/2024.

For citation: Popova E.O., Tkachev S.Y., Karpenko A.K., Lee Y.A., Chislov P.A., Ali S.H., Dymov A.M., Vinarov A.Z., Akovantsveva A.A., Ershov B.P., Golub D.A., Schekleina M.D., Galechyan G.Y., Bogodov D.A., Gafarova E.R., Musaelyan R.E., Timashev P.S. Multimodal analysis of renal stones to explore new biomarkers of urolithiasis. *Urology Herald*. 2024;12(4):121-134. (in Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-4-121-134.

Введение

Мочекаменная болезнь (МКБ) — широко распространённое заболевание, которым страдает от 10 до 15% населения по всему миру [1, 2]. Эпидемиологические исследования показали, что распространённость МКБ значительно варьируется в зависимости от возраста, пола, расы и географического положения и продолжает увеличиваться в течение последних нескольких десятилетий [3, 4]. Данная тенденция является общемировой, хотя такая динамика может

быть связана с тем, что более доступными становятся такие методы исследования, как компьютерная томография и ультразвуковое исследование. Это, в свою очередь, увеличило выявляемость МКБ, в том числе случаев бессимптомного камненосительства. По данным исследования глобального бремени заболеваний (The Global Burden of Disease Study), заболеваемость МКБ в мире выросла на 48,57%: с 77,78 млн случаев в 1990 году до 115,55 млн в 2019 году [5]. Заболеваемость мочекаменной болезнью

в Российской Федерации в 2005 году составила 176 773 случая, а в 2019 году было зарегистрировано 205 414 новых случаев с явной тенденцией к росту заболеваемости и с увеличением на 16,2% за период с 2005 по 2019 год [6]. Общая распространённость МКБ в США увеличилась с 3,2% в 1980 году до 10,1% в 2016 году [7]. Частота рецидивов достигает 10% через год после первого эпизода МКБ, до 50% в течение 5–10 лет и около 75% в течение 20 лет после заболевания [8]. Кроме того, у пациентов с МКБ увеличивается риск развития терминальной стадии хронической болезни почек, что требует постоянного и пожизненного проведения дорогостоящих процедур гемодиализа [9, 10]. Все эти факты объясняют финансовую токсичность МКБ для пациентов и систем здравоохранения государств по всему миру. Так, в 2012 году общий объём ежегодных расходов на страхование пациентов с МКБ превысил 10 млрд долларов, что свидетельствует о почти пятикратном увеличении затрат с 2000 года [11, 12].

Стремительное развитие малоинвазивной хирургии значительно улучшило качество жизни пациентов с МКБ. Однако многие проблемы диагностики и лечения до сих пор остаются нерешёнными. Продолжается поиск и тестирование новых лекарственных препаратов для метафилактики, чтобы снизить частоту рецидивов МКБ. Полное избавление от камней после операции не всегда возможно, поскольку конкременты могут задерживаться в чашечно-лоханочной системе (например, в нижнем полюсе почки) в результате ретропульсии при вмешательстве или оставаться прикреплёнными к тканям почки, а точные механизмы появления таких отложений (бляшек Randall) до сих пор остаются не совсем ясными [13, 14]. Очень важно добиться полного удаления камней (stone-free rate, SFR), поскольку небольшие остаточные фрагменты более 4 мм выступают в роли кристаллической затравки, ускоряющей образование новых конкрементов, что требует проведения повторных хирургических вмешательств [15 – 18]. Поэтому разработка новых лекарственных препаратов, которые будут останавливать повторяющиеся последовательности осаждения и роста кристаллов, является перспективным направлением в лечении МКБ [19].

В 2019 году учёными из университета

Иллинойса (США) был предложен подход GeoBioMed для решения актуальных проблем урологии. GeoBioMed объединяет принципы и методы из геологии и биологии для изучения механизмов формирования камней в почках [20]. Согласно определению, принятому в геологических науках, минералы — природные твердые вещества с определённым постоянным химическим составом [21]. Камни в почках также подходят под это определение и их можно рассматривать как биогенные минералы, которые также образуются в результате диagenеза — совокупности физико-химических процессов преобразования рыхлых осадков (кристаллов в составе пересыщенного раствора мочи) в осадочные горные породы (сформированные почечные камни) [21]. Минералы обладают определёнными свойствами, такими как химический состав, морфология, плотность, твёрдость, пористость [21, 22]. Следовательно, возможно применить методы геологических наук для исследования этих свойств камней в почках и моделирования их образования [23].

Структурные характеристики (такие как пористость камня, характер разрушения и распространение трещин в материале камня) могут существенно влиять на эффективность различных методов лечения МКБ [20, 23, 24]. В данном обзоре рассмотрены такие свойства почечных камней, как морфология, кристаллическая организация, пористость, которые, по-видимому, обладают большим клиническим значением. Также уделено внимание основным методам исследования данных свойств в контексте изучения механизмов МКБ и диагностической ценности. К таким методам относятся: морфоконституциональный анализ, петрографический анализ и исследование образцов с помощью рентгеновской микротомографии.

Цель исследования. Рассмотреть методы и роль мультимодального анализа почечных камней не только для исследования фундаментальных механизмов патологической биоминерализации, но и для поиска новых прогностических биомаркеров МКБ. Представленный обзор обращён к врачам-урологам и ученым, которые разрабатывают новые методы диагностики, лечения и метафилактики МКБ, а также к специалистам в области геологических наук, которые исследуют механизмы патологической биоминерализации.

Алгоритм литературного поиска

Мы провели поиск в базах данных PubMed и Google Scholar по следующим терминам на английском языке: "kidney stone disease", "urolithiasis", "recurrent stone disease", "proteomics", "radiomics", "morphology", "crystalline architecture", "porosity", "permeability", "hardness", "cleavage", "fracture", "residual stone fragments", "stone-free rate", "GeoBioMed", "geobiology". Затем на основе комбинации вышеупомянутых ключевых слов были созданы специальные поисковые строки. На следующем этапе мы отфильтровали статьи в соответствии с критериями включения и критериями исключения, перечисленными ниже.

Критерии включения:

- полнотекстовые оригинальные статьи и обзоры;
- статьи с высоким импакт-фактором или высокой цитируемостью;
- статьи авторов, пользующихся большим влиянием в области геологии и урологии.

Критерии исключения:

- похожие, дублирующиеся или не очень релевантные исследования;
- литература, опубликованная не на английском языке.

После проверки типа статей и их содержания мы включили исследования в данный обзор. Кроме того, мы обнаружили другие статьи, которые соответствовали вышеупомянутым критериям через списки литературы, и впоследствии рассмотрели их в нашем обзоре. Для анализа статей мы провели описательный синтез исследований и обзоров.

Морфологическое исследование. Что внутри, то и снаружи?

Из минералогии нам известно, что минерал — это однородная по составу и строению часть горных пород, результат диагенетических событий или совокупности физико-химических процессов преобразования осадка пересыщенного раствора [20, 21]. Чаще всего минералы обладают упорядоченной внутренней структурой (кристаллической решёткой), а состав минерала можно выразить химической формулой [21]. Однако, согласно данным исследований, однородность состава и строения минералов в природе весьма относитель-

на. Это утверждение справедливо и для почечных камней: за последние 30 лет исследований накоплен и обобщён в обзорных статьях большой массив данных, которые однозначно говорят о том, что почечные камни в большинстве случаев состоят из нескольких минералов, а также включают в себя белковые и другие соединения и имеют в своём составе вещества не только в кристаллической фазе, но и в аморфной [20, 25]. Поэтому до сих пор остаётся актуальной проблема точной идентификации минерального состава камней.

Физико-химические методы исследования, такие как рентген-дифрактометрия и инфракрасная спектроскопия с преобразованием Fourier, обладая относительно невысокой стоимостью, хорошо проявили себя в клинической практике и рекомендуются для анализа после каждого эпизода отхождения камней или после хирургического вмешательства [26 – 30]. Однако данные методы не всегда позволяют различить разные кристаллические фазы кальция оксалата (моно- и дигидрат) или кальция фосфата, а также редкие типы камней, например, состоящие из 2,8-дигидроксиаденина, что может быть принципиальным для определения этиологии МКБ [31, 32]. Поэтому изучение морфологии камня в соответствии с основными принципами минералогии в комбинации со спектроскопическими методами приобретает значение не только для учёных, исследующих механизмы МКБ, но и для практикующих врачей-урологов.

Морфологическое исследование камня может быть менее дорогостоящим и более доступным, чем спектроскопический анализ, поскольку требует только наличия стереомикроскопа и может помочь в установлении этиологической причины МКБ. При наличии цифровой лупы или цифрового оптического микроскопа, которые уже вошли в ежедневную практику патологоанатомов, возможно зафиксировать и сохранить изображение камня (что особенно важно из-за высокой вероятности рецидивирования МКБ) или отправить изображение в референс-центр для исследования петрографами. Однако в данном случае необходим специалист — врач-уролог, патологоанатом, петрограф или минералог, — который может описать камень и отнести его к определённой группе согласно морфоконституциональной классификации,

предложенной M. Daudon et al. [31 – 34]. Данная классификация основана на преобладающем соединении и внешнем виде почечного камня и включает семь типов камней, состоящих из моногидрата или дигидрата оксалата кальция, мочевой кислоты, уратных солей, карбапатита, струвита, брушита, белков и неклассифицируемых камней, которые не соответствуют морфо-конституциональным особенностям ни одной из указанных групп [19 – 21]. Морфо-конституциональные характеристики и химический состав камней зависят от состава мочи, который, в свою очередь, зависит от особенностей метаболизма пациентов, сопутствующих заболеваний, инфекций мочевыводящих путей [33].

Таким образом, данная классификация используется урологами для оценки дальнейшей терапевтической стратегии, однако она может быть применена только после хирургического вмешательства или отхождения камня [22, 23]. Поэтому определение химического состава камней является важной частью мультимодального анализа. Однако роль как спектроскопического, так и морфо-конституционального анализа камней часто недооценивается, в то время как они необходимы для выявления нарушения обмена веществ, особенно у пациентов с рецидивирующей МКБ [24, 25].

Алгоритм описания морфологии камня незначительно отличается от того, что обычно используют петрографы или минералоги. Мы приводим его здесь, основываясь на данных E. Letavernier et al. (2022) [34]:

Морфология внешней поверхности камня:

1. размер камня и его фрагментов;
2. цвет;
3. форма камня;
4. характеристика поверхности (гладкая, шершавая).

Морфология внутренней поверхности (среза или шлифа):

1. упорядоченная структура (слоистость) или аморфное вещество в сердцевине камня;
2. наличие фрагментов бляшек Randall, наличие ядер, образовавшихся в ходе одного из этапов камнеобразования — нуклеации.

Также открывается возможность для применения искусственного интеллекта в анализе изображений камней [35], поскольку эта задача требует квалифи-

ции и опыта описания камней, что может быть затруднительно и для врача-уролога, и для патологоанатома, так как необходима подготовка в области минералогии и петрографии. Такие алгоритмы могут быть разработаны для идентификации состава смешанных камней, которые наиболее распространены среди пациентов. Разработка систем поддержки принятия врачебных решений может повысить надёжность морфо-конституционального анализа в сочетании с физико-химическими исследованиями, различными данными из истории болезни и результатами анализа проб мочи. Идентификация минералов с помощью систем машинного и глубокого обучения успешно развивается в минералогии и петрографии [36 – 38].

На сегодняшний день инструменты для идентификации состава камней также активно развиваются, предстоит проделать большую работу по повышению их точности. Пионерами в использовании машинного обучения стали J. Serrat et al. (2017) с системой myStone [39]. Было собрано 454 почечных камня, достигнута общая точность 63% для набора из восьми классов, охватывающих основные группы почечных камней. В 2020 году K.M. Black et al. применили нейронную сеть ResNet101 для классификации 127 цифровых фотографий 63 камней пяти основных типов (21 — из кальций оксалат моногидрат, 17 — мочевая кислота, 7 струвитных, 4 брушитовых и 14 цистиновых) [35, 40]. Чувствительность классификационной модели зависела от состава камня и была наиболее высокой для камней из мочевой кислоты (94%), чуть меньше — для камней из кальция оксалата моногидрата (90%). Струвитные и цистиновые камни были правильно определены в 86% и 75% случаев соответственно, а брушитовые камни имели самый низкий показатель правильно идентифицированных камней — 71%, общий взвешенный показатель составил 87%. E.G. Onal et al. (2022) предложили систему распознавания изображений камней в почках с помощью камеры смартфона и глубокого обучения [41]. Было получено 222 изображения 37 камней. Чувствительность классификационной модели также различалась в зависимости от типа камня: 83% — для камней из оксалата кальция, 88% — для цистина, 77% — для мочевой кислоты и 84% — для

струвита. Эти результаты демонстрируют возможность определения состава почечных камней с помощью глубокого обучения и полученных фотографий или микроскопических изображений со смартфона.

Однако мы уже отметили ранее, что камни в очень редких случаях состоят из одного химического вещества и не всегда возможно классифицировать камень по его морфологии без достаточных знаний о возможных ассоциациях веществ. Кроме того, обширные наблюдения и наши собственные результаты указывают на то, что поверхностная морфология камня может существенно отличаться от его внутренней структуры [34, 42]. Поэтому в данном случае необходимо проводить оптическую микроскопию не только внешней поверхности камня, но и полученного среза. Однако как пациенты со смешанным составом камней будут отвечать на лечение и каковы причины рецидивов у этих групп пациентов, до сих пор остаётся неясным. Было показано, что в процессе формирования камни проходят ступенчатые диагенетические преобразования, поэтому слои материала камня могут отличаться по составу, отражая динамику изменений состава мочи, что меняет наши представления о возможности применения морфоконституциональной классификации камней [23]. Кроме того, необходимо применение таких методов, как рентгеновская компьютерная микрофотография, которая позволяет исследовать не только внешнюю поверхность камня, но и его внутреннюю структуру без разрушения образца, а также позволяет определить состав камня на основании рентгеновской плотности в единицах Hounsfield.

Роль рентгеновской микрофотографии в мультимодальном анализе почечных камней

Компьютерная рентгеновская микрофотография (микро-КТ) — это один из передовых методов визуализации в арсенале исследователей, применяющийся в самых различных областях: от материаловедческих дисциплин до биомедицинских наук [43]. Способность исследовать твёрдые образцы без их разрушения способствовала росту интереса к этому методу в области геологии. Существует большое количество исследований, где технология микро-КТ применяется для детального изучения со-

става, пористости и иных свойств геологических образцов (например, минералов или образцов керна) [44]. Этот подход, если следовать парадигме GeoBioMed, стал применяться для исследования почечных камней [45] (рис. 1).

Морфология образцов является одной из самых простых, но в то же время важнейшей характеристикой образцов, которую можно проанализировать при помощи микро-КТ в геологии и родственных дисциплинах. Анализ морфологии разнится от простой неразрушающей визуализации образца до продвинутых методов сегментации (например, пор или находящихся внутри геологических образцов окаменелостей) [44]. Используя морфологический анализ (в том числе с применением методов сегментации), исследователи могут изучать внутреннюю структуру образца, исследовать трещины и поры в минералах, а также дифференцировать отдельные минеральные компоненты [45]. Например, на рисунке 2А мы видим микрофотографическое изображение камня смешанного состава, состоящего из кальций оксалата моногидрата (92%) и кальция оксалата дигидрата (8%). Состав камня, который мы предполагали по результатам петрографического анализа (рис. 2Е) и анализа единиц интенсивности с калибровкой относительно фантома гидроксиапатита, был подтверждён с помощью последующего рентген-дифракционного исследования (рис. 2F). Также можем сопоставить изображение, полученное с помощью микро-КТ, с изображением, полученным с помощью поляризационного микроскопа при петрографическом анализе (рис 2Е), и проанализировать плотность и пористость в зонах интереса.

Будучи частью морфологического анализа, сегментация пор и анализ пористости являются одними из самых важных применений метода микро-КТ в геологических науках. Причина такого интереса в том, что единственными альтернативами являются погружение образца в ртуть или исследование срезов с помощью электронной микроскопии. Погружение в ртуть, хотя и может быть более точным с точки зрения значений пористости, способно помешать дальнейшим методам анализа образцов. В случае электронной микроскопии разрешение изображения превышает разрешение

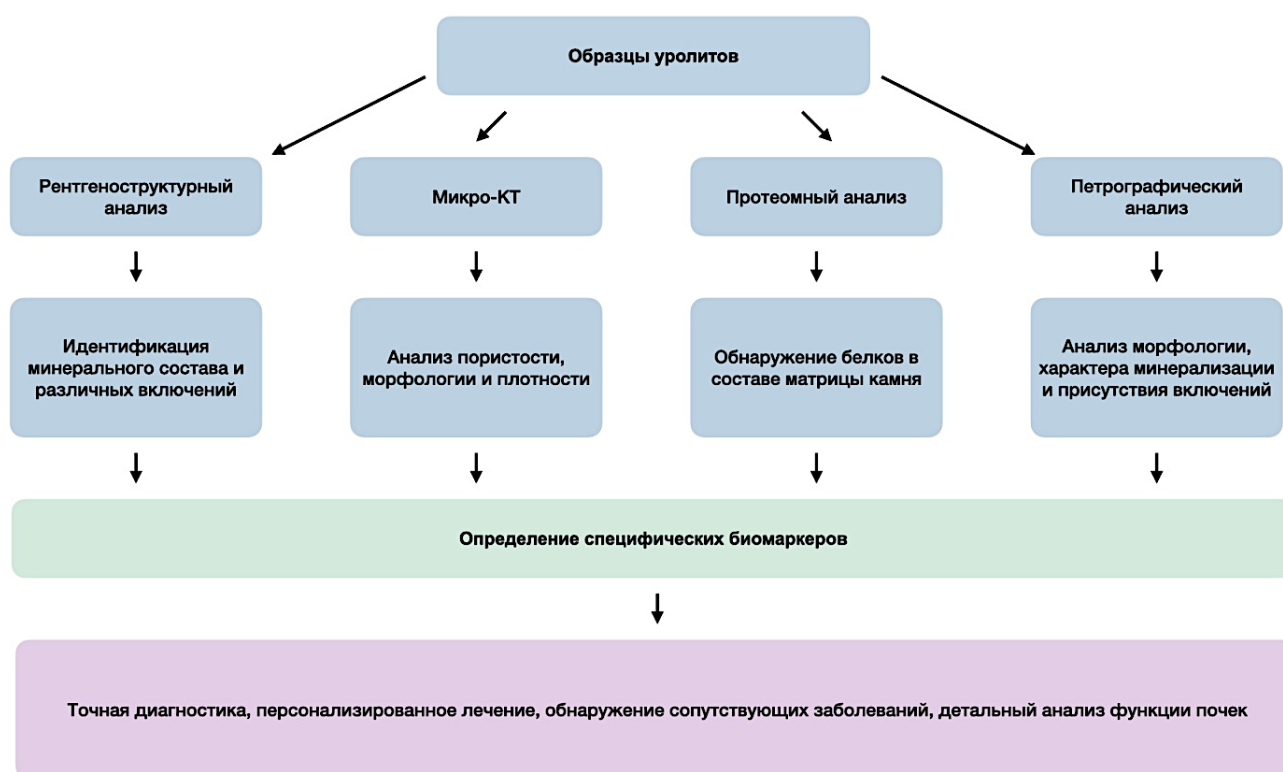


Рисунок 1. Схема мультимодального анализа почечных камней для поиска новых биомаркеров мочекаменной болезни

Figure 1. The workflow for multimodal analysis of renal stones to find new biomarkers of urolithiasis

микро-КТ и позволяет увидеть даже самые маленькие поры, но не позволяет оценить их пространственное расположение, что важно при оценке проницаемости камня для пересыщенного раствора мочи и лекарственных препаратов для перорального литолиза. Однако изображения электронной микроскопии и микро-КТ могут быть наложены друг на друга для получения более подробной информации о пористости образца [44].

Возможность неразрушающего трёхмерного исследования образца позволяет провести расширенный анализ пористости, называемый моделированием сети пор (pore network modeling, PNM). После сегментации можно применять различные алгоритмы (например, open PNM) для исследования извилистости пор, наличия открытых или закрытых пор или для построения математической модели распределения пор [44, 46 – 48]. Пористость, распределение пор по размерам и геометрия пор являются одними из наиболее важных свойств материала, которые можно использовать для прогнозирования механических свойств, моделирования потока жидкости

или анализа динамики жидкостей внутри материала камня [44]. Изучение пор и поровой сети стало одним из наиболее полезных подходов в геологических науках, и мы предлагаем использовать такие методы при изучении камней, следуя парадигме GeoBioMed. Как показано на рисунке 2, после сегментации почечного камня и его внутренней структуры (поровой сети) (рис. 2B, 2C) мы можем визуализировать её в пространстве с цветовым представлением распределения диаметров пор. Наложение объёма почечного камня на поровую сеть показывает фактическое распределение пор внутри материала камня (рис. 2D), что важно учитывать для анализа влияния пористости на процесс формирования камня.

Таким образом, объединение существующих урологических методов с новыми подходами, изначально пришедшими из геологических наук, делает возможным переход от простого минералогического анализа состава шлифа к точной пространственной характеристике исследуемых образцов (рис. 3).

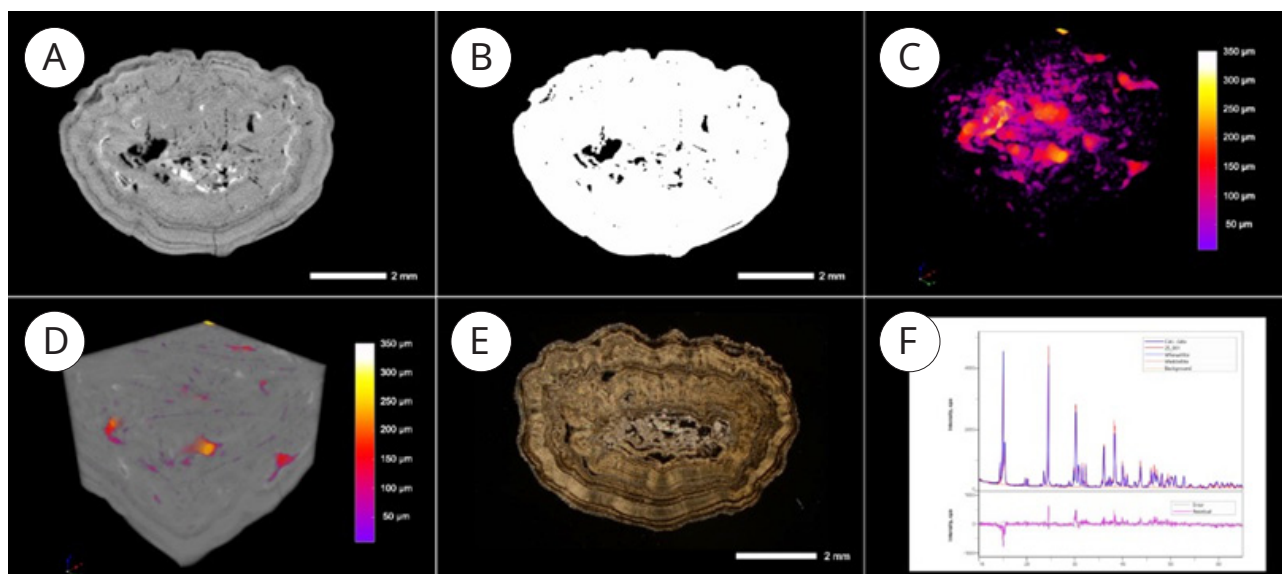


Рисунок 2. Мультимодальный анализ почечного камня: А — микротомографическое изображение камня почки смешанного состава, состоящего из кальция оксалата моногидрата (92%) и кальция оксалата дигидрата (8%); В — бинаризация и сегментация почечного камня и его внутренней структуры (поровой сети); С — трёхмерная визуализация поровой сети с цветовым представлением распределения диаметров пор; D — наложение объёма почечного камня на поровую сеть показывает фактическое распределение пор внутри материала камня; E — петрографический анализ шлифа камня, демонстрирующий его слоистую структуру и сложный минеральный состав; F — рентген-дифракционный анализ, позволяющий точно определить соотношение минеральных компонентов

Figure 2. Multimodal analysis of a kidney stone specimen: A — Micro-CT scan of the mixed COM (92%) and COD (8%) kidney stone; B — Binarization and segmentation of the kidney stone and its internal pores; C — 3D-visualisation of the internal pore network with color representations of pore diameters; D — Superimposed volume of the kidney stone with the pore network showing the actual distribution of the pores inside the stone material; E — Thin-section analysis of the stone showing layered structure and complex mineral composition; F — X-ray diffraction analysis enabling precise determination of mineral component proportion

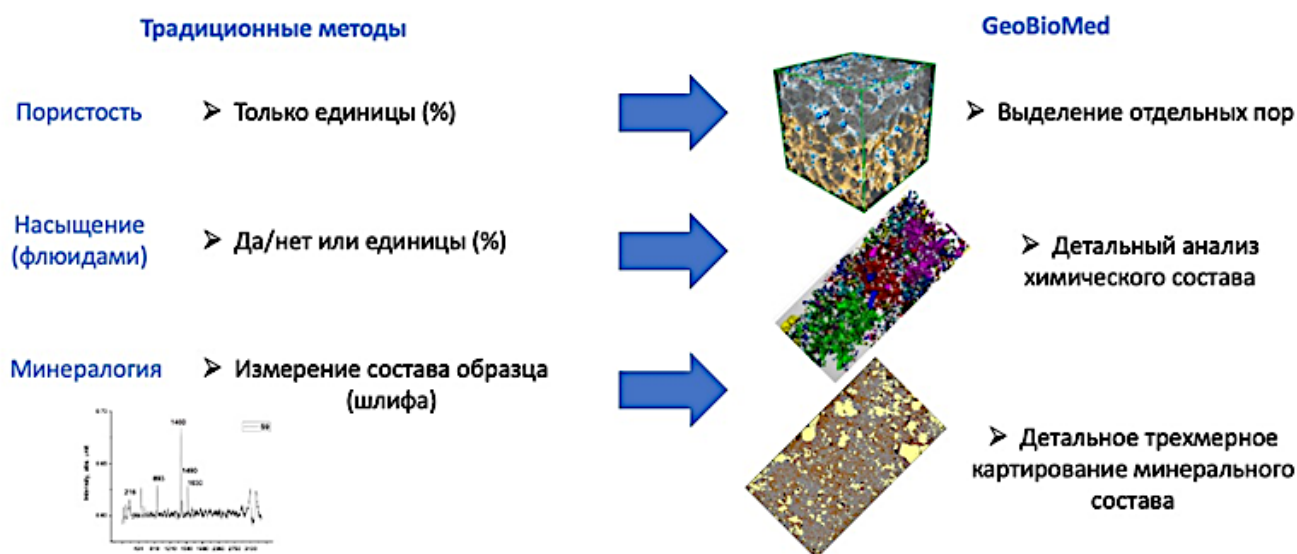


Рисунок 3. Роль рентгеновской микротомографии в мультимодальном анализе почечных камней
Figure 3. Role of X-ray computed micro-CT in the multimodal analysis of kidney stones

Кроме того, анализ деформаций, образующихся при лазерной литотрипсии, может быть изучен с помощью микро-КТ. Энергия лазерного излучения преобразуется в тепло и вызывает ряд физических явлений, которые разрушают камень. Это — кавитация (пузыри перегретого пара схлопываются, что приводит к перепадам давления, которые разрушают вещество камня), абляция (испарение вещества камня), образование внутренних напряжений и растрескивание камня из-за медленного выделения тепла, а также формирование ударной волны из-за быстрого выделения тепла в малом объеме камня. Несмотря на то что лазерная литотрипсия стала методом выбора при проведении уретерореноскопии или перкутанной нефролитотомии по поводу МКБ, до сих пор неизвестно, как именно лазерное излучение воздействует на морфологию остаточных фрагментов камней, реактивная поверхность которых провоцирует повторную кристаллизацию и приводит к рецидивам заболевания. Также неизвестно, как исходные свойства и морфологические особенности камня и его фрагментов (химический состав, пористость, твердость, наличие трещин и деформаций, шероховатость) могут влиять на отдаленные результаты лазерной литотрипсии, хотя влияние данных свойств было показано для дистанционной ударно-волновой литотрипсии [24]. Например, в ходе эксперимента камень не разрушается полностью, но в нём можно анализировать внутренние дефекты, трёхмерная морфология которых может быть оценена при помощи рентгеновского томографа. На каждой итерации дробления осуществляется визуализация вплоть до полного разрушения камня. Таким образом, возможно исследовать паттерны структурных изменений при дроблении камней разных типов при разных настройках лазера.

Петрографический анализ: историческая запись метаболических нарушений

Петрографический анализ шлифов камня с помощью световой и поляризационной микроскопии может применяться в качестве альтернативы рамановской и рентген-дифракционной спектроскопии для определения состава камня, согласно руководству Европейской Ассоциации Урологов по лечению МКБ [26]. Микроскопия шлифов в поляризованном свете остаётся

основным методом петрографии (описательной науки о свойствах горных пород) и минералогии. На данный момент петрографический анализ занимает промежуточное положение между методами, которые широко используются в клинической практике, и фундаментальными методами изучения формирования камней. Петрографы готовят срезы образцов (шлифы), нарезают их очень тонкими слоями, обычно толщиной 30 мкм, и устанавливают их на медных шайбах или стеклянных предметных стеклах. Пример такого шлифа кальций-оксалатного камня можно увидеть на рисунке 2Е. Затем полученные шлифы изучаются под микроскопом в поляризованном свете [49]. Поскольку различные минералы обладают уникальными оптическими свойствами, такими как плеохроизм (изменение цвета при различной ориентации кристаллов) и углы экстинкции (углы, при которых вещество кажется темным), наблюдая эти оптические свойства под поляризованным светом, возможно определить минеральный состав образца [50]. В руках опытного петрографа этот метод позволяет быстро, дешево и точно оценить минеральный состав образца и изучить такие особенности, как размер и форма кристаллов, зональность и ритмы роста минералов, наличие белковых включений и белковой матрицы камня, что даёт более глубокое представление о процессах образования камней [51]. В комбинации с анализом транскриптома и протеома включений камня возможно установить ключевые белки, участвующие в его образовании, которые могут служить в качестве новых биомаркеров и мишеней для ингибиторов кристаллизации [51].

Однако до сих пор не разработано стандартизированного протокола по определению состава камня с диагностической целью с помощью петрографического анализа, что делает широкое распространение данного метода исследования в клинической практике затруднительным, несмотря на относительно низкую стоимость и достаточную информативность. Такой анализ должен проводить специалист в области петрографии и минералогии, также знакомый с классификациями почечных камней, понимающий клиническую значимость данного метода исследования [52]. Поэтому петрографический анализ шлифов камней и обработка полученных изображений с по-

мощью методов искусственного интеллекта (машинное и глубокое обучение) в будущем могут служить не только в качестве инструмента для точного определения состава камня, но и для оценки метаболического статуса пациента на протяжении времени образования камня с целью подбора оптимальной схемы метафилактики [20]. Такие системы уже разрабатываются в геологических науках для идентификации минералов и горных пород, что делает возможной коллаборацию урологов и минералогов для создания системы поддержки и принятия врачебных решений [50]. Машинное и глубокое обучение уже с успехом применяется в области идентификации минерального состава камней на изображениях, полученных с помощью цифрового фотоаппарата, камеры смартфона и эндоскопической камеры, однако стоит отметить, что не все системы способны распознавать два и более компонента в составе образца, а лишь определяют преобладающий компонент состава [35, 41, 53, 54, 55].

Петрографический анализ в комбинации с компьютерной микротомографией позволяет установить закономерности образования камней, охарактеризовать частицы, образующиеся при лазерной литотрипсии, что важно для подбора оптимальных режимов дистанционной или контактной лазерной литотрипсии [24].

Роль мультимодального анализа в исследованиях мочекаменной болезни

Одна из проблем МКБ заключается в отсутствии такой классификации почечных камней, которая бы позволила врачу-урологу однозначно определить этиологию заболевания и выбрать правильную стратегию метафилактики. Каждая из существующих классификаций описывает камень на основе одного или двух свойств (химический состав, анатомическая локализация, плотность в единицах Hounsfield, рентген-контрастность) и обладает определённым клиническим значением, однако имеет ограниченную предиктивную роль [56].

Используя как клинические методы исследования, так и фундаментальные методы геологии и биологии, возможно получать больше информации о свойствах камня, таких как: морфология, состав, пористость, зональность и ритмы роста кристаллов в слоях камня, наличие белковых

соединений (рис. 3). Кроме того, необходим сбор клинических данных пациента (его показатели анализов крови, мочи, данные анамнеза). Далее все полученные параметры могут быть обработаны с помощью методов кластеризации данных для прогнозирования рецидива, моделирования параметров камнеобразования в искусственных системах, подбора оптимальных методов лечения и поиска взаимосвязи между различными методами исследования камней, поскольку не все из них могут быть одинаково доступны во всех учреждениях и городах нашей страны.

Такой подход требует не только интеграции врачей, геологов, биологов и других учёных, но и привлечения специалистов по машинному обучению. Исследователи по всему миру могут обмениваться полученными результатами для обучения прогностических моделей. Огромное количество разнообразных обработанных данных может повысить точность модели. Такие системы уже активно разрабатываются, однако в основном они используют данные анамнеза пациентов [57].

Свойства самих камней как минералов рассматриваются редко, чаще всего всё ограничивается только химическим составом, что определяется либо спектроскопическими, либо рентгеноструктурными методами, которые не всегда точно указывают этиологию МКБ и могут привести к ошибочным диагнозам, как уже было отмечено ранее. Системы кластеризации, вероятно, могут помочь преодолеть разрыв между морфоконституциональной, химической и диагенетическими классификациями, но самое важное — обеспечить базу для прогнозирования течения МКБ.

Заключение

В данном обзоре рассмотрен подход к мультимодальному анализу свойств почечных камней и такие методы их изучения, как световая микроскопия, рентгеновская микротомография и петрографический анализ с помощью светового и поляризационного микроскопов. Морфологический анализ является более доступным методом исследования, чем спектрометрические методы. Также исследование морфоконституциональных характеристик камней по классификации M. Daudon et al. с помощью световой микроскопии может указать

на этиологию МКБ и служить в качестве биомаркера. Однако почечные камни, как и природные минералы, почти никогда не состоят из одного или двух веществ, а содержат в своём составе множество минералов, которые являются результатом диагенетических фазовых переходов и могут отражать метаболические изменения во время формирования камня.

Петрографический анализ шлифов камня с помощью световой и поляризационной микроскопии может применяться в качестве альтернативы рамановской и рентген-дифракционной спектроскопии для определения состава камня, а в комбинации с рентгеновской микротомографией позволяет установить закономерности образования камней, охарактеризовать частицы, образующиеся при лазерной литотрипсии, что важно для подбора оптимальных режимов лазера. Анализ транскриптома и протеома включений камня может установить ключевые белки, участвующие в его образовании, которые служат в качестве новых биомаркеров и мишеней для ингибиторов кристаллизации. Мы можем предполагать, что в будущем петрографический анализ шлифов камней и обработка полученных изображений с помощью искусственного интеллекта могут служить в качестве диагностического инструмента и записи метаболического статуса пациента на протяжении времени образования камня, как это было показано на примере изображений, полученных с помощью цифровой камеры высокого разрешения, эндоскопической камеры или камеры смартфона. Таким образом, подходы, заимствованные из геологии и минералогии, такие как использование искусственного интеллекта для стандартизации анализа изображений тонких срезов, полученных с помощью поляризационной и конфокальной микроскопии, в будущем могут повысить точность диагностики.

Важно отметить, что при исследовании камней в почках следует сочетать морфоконституциональный анализ и анализ химического состава, например, световую микроскопию и инфракрасную спектроскопию, микро-КТ или петрографический анализ и рентген-дифракционную спектроскопию, если это возможно. Для такого комбинированного исследования необходимо разработать критерии включения, например данные пациента и результаты

анализов крови. В условиях ограниченных финансовых ресурсов не следует пренебрегать морфоконституциональным анализом, поскольку он облегчает постановку диагноза в нестандартных ситуациях, однако следует помнить о том, что пока данный метод исследования не включён ни в российские, ни в международные клинические рекомендации.

Пациентов с рецидивирующей мочекаменной болезнью рекомендуется включать в лонгитюдные исследования с мультимодальным анализом всех камней. Мы предполагаем, что сбор информации о свойствах камней может служить базой данных для моделирования образования камней в почках с целью выбора вариантов лечения и поиска молекул, ингибирующих рост. Кроме того, сбор разнообразной информации о свойствах почечных камней необходим для разработки новых классификаций с использованием машинного обучения и разработки систем поддержки принятия врачебных решений.

Ключевые моменты

1. Мультимодальный анализ почечных камней с помощью методов геологических наук включает в себя применение таких методов, как: рентгеновская микротомография, петрографический анализ образцов и шлифов камней при помощи светового и поляризационного микроскопа, сканирующая электронная микроскопия с картированием минералов.

2. Исследование морфологии камня с помощью световой микроскопии может указать на этиологию и служить в качестве биомаркера различных форм заболевания, однако большинство камней является смешанным по составу, который может значительно меняться в ходе образования, а структура и состав внутри камня могут существенно отличаться от его исследуемой поверхности.

3. Рентгеновская микротомография почечных камней позволяет детально исследовать внутреннюю структуру образцов (пористость), которая может влиять на результаты дистанционной и лазерной литотрипсии, а также перорального литолиза.

4. Петрографический анализ шлифов (тонких пластинок) камня с помощью световой и поляризационной микроскопии может применяться в качестве альтернативы рамановской и рентген-дифракционной

спектрометрии для определения состава камня, а в комбинации с компьютерной микротомографией позволяет установить закономерности образования камней, охарактеризовать частицы, образующиеся при лазерной литотрипсии, что важно для подбора оптимальных режимов лазера.

5. В перспективе петрографический анализ шлифов камней и обработка полученных изображений с помощью искусственного интеллекта может служить в качестве диагностического инструмента и записи метаболического статуса пациента на протяжении времени образования камня.

Список литературы | References

1. Khan SR, Pearle MS, Robertson WG, Gambaro G, Canales BK, Doizi S, Traxer O, Tiselius HG. Kidney stones. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16008. DOI: 10.1038/nrdp.2016.8
2. Sorokin I, Mamoulakis C, Miyazawa K, Rodgers A, Talati J, Lotan Y. Epidemiology of stone disease across the world. *World J Urol*. 2017;35(9):1301-1320. DOI: 10.1007/s00345-017-2008-6
3. Ferraro PM, Cunha TDS, Curhan GC. Sex Differences and the Risk of Kidney Stones. *Semin Nephrol*. 2022;42(2):230-235. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2022.04.012
4. Edvardsson VO, Indridason OS, Haraldsson G, Kjartansson O, Pálsson R. Temporal trends in the incidence of kidney stone disease. *Kidney Int*. 2013;83(1):146-152. *Erratum in: Kidney Int*. 2013;83(5):972. DOI: 10.1038/ki.2012.320
5. Institute for Health Metrics and Evaluation. *GBD Results*. Accessed on 9.05.2023
URL: <https://www.healthdata.org/data-visualization/gbd-results>
6. Gadzhiev N, Prosyannikov M, Malkhasyan V, Akopyan G, Somani B, Sivkov A, Apolikhin O, Kaprin A. Urolithiasis prevalence in the Russian Federation: analysis of trends over a 15-year period. *World J Urol*. 2021;39(10):3939-3944. DOI: 10.1007/s00345-021-03729-y
7. Chewcharat A, Curhan G. Trends in the prevalence of kidney stones in the United States from 2007 to 2016. *Urolithiasis*. 2021;49:27-39. DOI: 10.1007/s00240-020-01210-w
8. Moe OW. Kidney stones: pathophysiology and medical management. *Lancet*. 2006;367(9507):333-344. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68071-9
9. Alexander RT, Hemmelgarn BR, Wiebe N, Bello A, Morgan C, Samuel S, Klarenbach SW, Curhan GC, Tonelli M; Alberta Kidney Disease Network. Kidney stones and kidney function loss: a cohort study. *BMJ*. 2012;345:e5287. DOI: 10.1136/bmj.e5287
10. Shoag J, Halpern J, Goldfarb DS, Eisner BH. Risk of chronic and end stage kidney disease in patients with nephrolithiasis. *J Urol*. 2014;192(5):1440-1445. DOI: 10.1016/j.juro.2014.05.117
11. Green BW, Labagnara K, Feiertag N, Gupta K, Donnelly J, Watts KL, Crivelli JJ, Assimos DG, Small AC. Financial Toxicity of Nephrolithiasis: The First Assessment of the Economic Stresses of Kidney Stone Treatment. *Urology*. 2022;170:46-52. DOI: 10.1016/j.urol.2022.08.042
12. Litwin MS, Saigal CS, Yano EM, Avila C, Geschwind SA, Hanley JM, Joyce GF, Madison R, Pace J, Polich SM, Wang M; Urologic Diseases in America Project. Urologic diseases in America Project: analytical methods and principal findings. *J Urol*. 2005;173(3):933-937. DOI: 10.1097/01.ju.0000152365.43125.3b
13. Khan SR, Canales BK, Dominguez-Gutierrez PR. Randall's plaque and calcium oxalate stone formation: role for immunity and inflammation. *Nat Rev Nephrol*. 2021;17(6):417-433. DOI: 10.1038/s41581-020-00392-1
14. Zou XC, Luo CW, Yuan RM, Jin MN, Zeng T, Chao HC. Develop a radiomics-based machine learning model to predict the stone-free rate post-percutaneous nephrolithotomy. *Urolithiasis*. 2024;52(1):64. DOI: 10.1007/s00240-024-01562-7
15. Sivalingam S, Streeper NM, Sehgal PD, Sninsky BC, Best SL, Nakada SY. Does Combination Therapy with Tamsulosin and Tolterodine Improve Ureteral Stent Discomfort Compared with Tamsulosin Alone? A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial. *J Urol*. 2016;195(2):385-390. DOI: 10.1016/j.juro.2015.08.104
16. Yakoubi R, Lemdani M, Monga M, Villers A, Koenig P. Is there a role for α -blockers in ureteral stent related symptoms? A systematic review and meta-analysis. *J Urol*. 2011;186(3):928-934. DOI: 10.1016/j.juro.2011.04.061
17. Lucio J 2nd, Korkes F, Lopes-Neto AC, Silva EG, Mattos MH, Pompeo AC. Steinstrasse predictive factors and outcomes after extracorporeal shockwave lithotripsy. *Int Braz J Urol*. 2011;37(4):477-482. DOI: 10.1590/s1677-55382011000400006
18. Steinberg RL, Johnson BA, Sorokin I, Garbens A, Ganesan V, Crivelli J, Akhtar A, Antonelli J, Pearle M. PD34-02 natural history of residual fragments after aggressive ureteroscopy and fragment retrieval. *Journal of Urology*. 2020;203(Supplement 4):e711-e712. DOI: 10.1097/JU.0000000000000905.02
19. Fouke BW. An apatite for kidney stones. *Nat. Geosci.* 2022;15:692-693. DOI: 10.1038/s41561-022-01013-1
20. Sivaguru M, Lieske JC, Krambeck AE, Fouke BW. GeoBioMed sheds new light on human kidney stone crystallization and dissolution. *Nat Rev Urol*. 2020;17(1):1-2. DOI: 10.1038/s41585-019-0256-5
21. Haldar SK, Tišljarić J. Chapter 2 – Basic Mineralogy. In: Haldar SK, Tišljarić J, eds. *Introduction to Mineralogy and Petrology*. Oxford: Elsevier; 2020:39-79.
22. Broz M, Cook R, Whitney D. Microhardness, toughness, and modulus of Mohs scale minerals. *American Mineralogist*. 2006;91(1):135-142. DOI: 10.2138/am.2006.1844
23. Sivaguru M, Saw JJ, Williams JC Jr, Lieske JC, Krambeck AE, Romero MF, Chia N, Schwaderer AL, Alcalde RE, Bruce WJ, Wildman DE, Fried GA, Werth CJ, Reeder RJ, Yau PM, Sanford RA, Fouke BW. Geobiology reveals how human kidney stones dissolve in vivo. *Sci Rep*. 2018;8(1):13731. DOI: 10.1038/s41598-018-31890-9
24. Todorov LG, Sivaguru M, Krambeck AE, Lee MS, Lieske JC, Fouke BW. GeoBioMed perspectives on kidney stone recurrence from the reactive surface area of SWL-derived particles. *Sci Rep*. 2022;12(1):18371. DOI: 10.1038/s41598-022-23331-5
25. Manzoor MAP, Agrawal AK, Singh B, Mujeerurrahman M, Rekha PD. Morphological characteristics and microstructure of kidney stones using synchrotron radiation μ CT reveal the mechanism of crystal growth and aggregation in mixed stones. *PLoS One*. 2019;14(3):e0214003. DOI: 10.1371/journal.pone.0214003
26. The European Association of Urology (EAU). *Urolithiasis Guidelines*. Accessed on 24.04.2024.
URL: <https://uroweb.org/guidelines/urolithiasis/>

27. American Urological Association. *Kidney Stones: Surgical Management Guideline*. Accessed on 24.04.2024.
URL: <https://www.auanet.org/guidelines-and-quality/guidelines/kidney-stones-surgical-management-guideline>
28. American Urological Association. *Kidney Stones: Medical Management Guideline*. Accessed on 24.04.2024.
URL: <https://www.auanet.org/guidelines-and-quality/guidelines/kidney-stones-medical-management-guideline>
29. Geraghty RM, Davis NF, Tzelvels L, Lombardo R, Yuan C, Thomas K, Petrik A, Neisius A, Türk C, Gambaro G, Skolarikos A, Somani BK. Best Practice in Interventional Management of Urolithiasis: An Update from the European Association of Urology Guidelines Panel for Urolithiasis 2022. *Eur Urol Focus*. 2023;9(1):199-208.
DOI: 10.1016/j.euf.2022.06.014
30. Akram M, Jahrreiss V, Skolarikos A, Geraghty R, Tzelvels L, Emilliani E, Davis NF, Somani BK. Urological Guidelines for Kidney Stones: Overview and Comprehensive Update. *J Clin Med*. 2024;13(4):1114.
DOI: 10.3390/jcm13041114
31. Daudon M, Bader CA, Jungers P. Urinary calculi: review of classification methods and correlations with etiology. *Scanning Microsc*. 1993;7(3):1081-1104; discussion 1104-1106.
PMID: 8146609
32. Daudon M, Dessombz A, Frochet V, Letavernier E, Haymann JP, Jungers P, Bazin D. Comprehensive morpho-constitutional analysis of urinary stones improves etiological diagnosis and therapeutic strategy of nephrolithiasis. *Comptes Rendus Chim*. 2016;19(11-12):1470-1491.
DOI: 10.1016/j.crci.2016.05.008
33. Cloutier J, Villa L, Traxer O, Daudon M. Kidney stone analysis: "Give me your stone, I will tell you who you are!". *World J Urol*. 2015;33(2):157-169.
DOI: 10.1007/s00345-014-1444-9
34. Letavernier E, Bazin D, Daudon M. Description of Stone Morphology and Crystalluria Improve Diagnosis and Care of Kidney Stone Formers. *Healthcare (Basel)*. 2022;11(1):2.
DOI: 10.3390/healthcare11010002
35. Black KM, Law H, Aldoukhi A, Deng J, Ghani KR. Deep learning computer vision algorithm for detecting kidney stone composition. *BJU Int*. 2020;125(6):920-924.
DOI: 10.1111/bju.15035
36. Tang K, Wang YD, Mostaghimi P, Knackstedt M, Hargrave C, Armstrong RT. Deep convolutional neural network for 3D mineral identification and liberation analysis. *Minerals Engineering*. 2022;183:107592.
DOI: 10.1016/j.mineng.2022.107592
37. Wu B, Ji X, He M, Yang M, Zhang Z, Chen Y, Wang Y, Zheng X. Mineral Identification Based on Multi-Label Image Classification. *Minerals*. 2022;12(11):1338.
DOI: 10.3390/min12111338
38. Long T, Zhou Z, Hancke G, Bai Y, Gao Q. A Review of Artificial Intelligence Technologies in Mineral Identification: Classification and Visualization. *J Sens Actuator Netw*. 2022;11(3):50.
DOI: 10.3390/jsan11030050
39. Serrat J, Lumbreras F, Blanco F, Valiente M, López-Mesas M. myStone: A system for automatic kidney stone classification. *Expert Syst Appl*. 2017;89:41-51.
DOI: 10.1016/j.eswa.2017.07.024
40. Stone L. Assessing kidney stone composition using deep learning. *Nat Rev Urol*. 2020;17:192-193.
DOI: 10.1038/s41585-020-0301-4
41. Onal EG, Tekgul H. Assessing kidney stone composition using smartphone microscopy and deep neural networks. *BJU Compass*. 2022;3(4):310-315.
DOI: 10.1002/bco2.137
42. Fazil Marickar YM, Varma L, Koshy, P. Ultra structural study of laminated urinary stone. *Urol Res*. 2009;37:289-292.
DOI: 10.1007/s00240-009-0210-8
43. Orhan K, ed. Micro-computed Tomography (micro-CT). In: *Medicine and Engineering*. Cham: Springer International Publishing, 2020.
DOI: 10.1007/978-3-030-16641-0
44. Cnudde V, Boone MN. High-resolution X-ray computed tomography in geosciences: A review of the current technology and applications. *Earth-Sci Rev*. 2013;123:1-17.
DOI: 10.1016/j.earscirev.2013.04.003
45. Williams JC Jr, Lingeman JE, Daudon M, Bazin D. Using micro computed tomographic imaging for analyzing kidney stones. *C R Chim*. 2021;24(Suppl 2):10.5802/crchim.89.
DOI: 10.5802/crchim.89
46. Reedy CL. 3D Documentation and Analysis of Porosity in Deteriorated Historic Brick. *Stud Conserv*. 2020;65:P258-P261.
DOI: 10.1080/00393630.2020.1752426
47. Taud H, Martinez-Angeles R, Parrot JF, Hernandez-Escobedo L. Porosity estimation method by X-ray computed tomography. *J Pet Sci Eng*. 2005;47(3-4):209-217.
DOI: 10.1016/j.petro.2005.03.009
48. Saxena N, Hows A, Hofmann R, Alpak FO, Dietderich J, Appel M, Freeman J, Jong HD. Rock properties from micro-CT images: Digital rock transforms for resolution, pore volume, and field of view. *Adv Water Resour*. 2019;134:103419.
DOI: 10.1016/j.advwatres.2019.103419
49. Gavin CT, Ali SN, Taily T, Olvera-Posada D, Alenezi H, Power NE, Hou J, St. Amant AH, Luyt LG, Wood S, Wu C, Razvi H, Leong HS. Novel Methods of Determining Urinary Calculi Composition: Petrographic Thin Sectioning of Calculi and Nanoscale Flow Cytometry Urinalysis. *Sci Rep*. 2016;6:19328.
DOI: 10.1038/srep19328
50. Liu H, Ren Y-L, Li X, Hu YX, Wu JP, Li B, Luo L, Tao Z, Liu X, Liang J, Zhang YY, An XY, Fang WK. Rock thin-section analysis and identification based on artificial intelligent technique. *Pet Sci*. 2022;19(4):1605-1621.
DOI: 10.1016/j.petsci.2022.03.011
51. Canela VH, Bledsoe SB, Lingeman JE, Gerber G, Worcester EM, El-Achkar TM, Williams JC Jr. Demineralization and sectioning of human kidney stones: A molecular investigation revealing the spatial heterogeneity of the stone matrix. *Physiol Rep*. 2021;9(1):e14658.
DOI: 10.14814/phy2.14658
52. Racek M, Racek J, Hupáková I. Scanning electron microscopy in analysis of urinary stones. *Scand J Clin Lab Invest*. 2019;79(3):208-217.
DOI: 10.1080/00365513.2019.1578995
53. Henderickx MMEL, Stoots SJM, De Bruin DM, Wijkstra H, Freund JE, Wiseman OJ, Ploumidis A, Skolarikos A, Somani BK, Şener TE, Emilliani E, Dragos LB, Villa L, Talso M, Daudon M, Traxer O, Kronenberg P, Doizi S, Taily T, Tefik T, Hendriks N, Beerlage HP, Baard J, Kamphuis GM. How Reliable Is Endoscopic Stone Recognition? A Comparison Between Visual Stone Identification and Formal Stone Analysis. *J Endourol*. 2022;36(10):1362-1370.
DOI: 10.1089/end.2022.0217
54. Lopez F, Varelo A, Hinojosa O, Mendez M, Trinh DH, ElBeze Y, Hubert J, Estrade V, Gonzalez M, Ochoa G, Daul C. Assessing deep learning methods for the identification of kidney stones in endoscopic images. In: *43rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC)*, Mexico. 2021:2778-2781.
DOI: 10.1109/EMBC46164.2021.9630211
55. Estrade V, Senneville BD de, Facq L, Daudon M. Endoscopic in-situ recognition of urinary stones during LASER-induced stone fragmentation: a modern, effective and essential approach in the diagnostic process in urolithiasis. *Comptes Rendus Chim*. 2022;25(1):407-416.
DOI: 10.5802/crchim.162
56. De Coninck V, Skolarikos A, Juliebø-Jones P, Joris M, Traxer O, Keller EX. Advancements in stone classification: unveiling the beauty of urolithiasis. *World J Urol*. 2024;42(1):46.
DOI: 10.1007/s00345-023-04746-9
57. Wang Y, Zhao Y, Therneau TM, Atkinson EJ, Taft AP, Zhang N, Amin S, Limper AH, Khosla S, Liu H. Unsupervised machine learning for the discovery of latent disease clusters and patient subgroups using electronic health records. *J Biomed Inform*. 2020;102:103364.
DOI: 10.1016/j.jbi.2019.103364

Сведения об авторах | Information about the authors

Елена Олеговна Попова | **Elena O. Popova**

<https://orcid.org/0000-0002-0988-512X>; popova_e_o1@student.sechenov.ru

Сергей Юрьевич Ткачев | **Sergey Y. Tkachev**

<https://orcid.org/0000-0002-8436-7250>; tkachev_s_yu@staff.sechenov.ru

Анастасия Константиновна Карпенко | **Anastasia K. Karpenko**

<https://orcid.org/0000-0002-2318-1743>; nastya271130@gmail.com

Юлия Августовна Ли | **Yuliya A. Lee**

<https://orcid.org/0009-0009-7448-3934>; julee1806@gmail.com

Павел Анатольевич Числов | **Pavel A. Chislov**

<https://orcid.org/0009-0004-9257-6142>; pavel_chislov@mail.ru

Станислав Хусейнович Али — канд. мед. наук | **Stanislav H. Ali** — Cand.Sc.(Med)

<https://orcid.org/0000-0002-7365-4190>; ali_s_kh@staff.sechenov.ru

Алим Мухамедович Дымов — канд. мед. наук | **Alim M. Dymov** — Cand.Sc.(Med)

<https://orcid.org/0000-0001-6513-9888>; alimdymov82@gmail.com

Андрей Зиновьевич Винаров — д-р мед. наук, профессор | **Andrey Z. Vinarov** — Dr.Sc.(Med.), Full Prof.

<https://orcid.org/0000-0001-9510-9487>; avinarov@mail.ru

Анастасия Александровна Акованцева | **Anastasiya A. Akovantseva**

<https://orcid.org/0000-0002-7709-0820>; akovantseva-a@yandex.ru

Борис Петрович Ершов | **Boris P. Ershov**

<https://orcid.org/0000-0002-3879-2424>; borya.ershov@gmail.com

Данила Андреевич Голуб | **Danila A. Golub**

<https://orcid.org/0009-0007-1486-5434>; danila.golub2001@mail.ru

Мария Дмитриевна Щеклеина | **Maria D. Shchekleina**

<https://orcid.org/0009-0002-0681-864X>; mary.shec@yandex.ru

Геворг Юрьевич Галечян | **Gevorg Y. Galechyan**

<https://orcid.org/0009-0009-0326-8233>; galechyan_g_yu@staff.sechenov.ru

Даниил Александрович Богоедов | **Daniil A. Bogoevod**

<https://orcid.org/0000-0003-3276-7508>; daniil.bogoevod@skoltech.ru

Эльвира Разитовна Гафарова | **Elvira R. Gafarova**

<https://orcid.org/0000-0002-3215-2389>; gafarova_e_r@staff.sechenov.ru

Роман Эдуардович Мусаэлян | **Roman E. Musaelyan**

<https://orcid.org/0009-0000-6139-6991>; romaniero1@gmail.com

Петр Сергеевич Тимашев — д-р хим. наук, профессор | **Peter S. Timashev** — Dr.Sc. (Chem.), Full Prof.

<https://orcid.org/0000-0001-7773-2435>; timashev_p_s@staff.sechenov.ru