

Камалов А.А.<sup>1,2</sup>, Охоботов Д.А.<sup>1,2</sup>, Низов А.Н.<sup>1,2</sup>,  
Дзитиев В.К.<sup>1,2</sup>, Карпов В.К.<sup>1,2</sup>

## Роль индуцирующих факторов в формировании бляшек Рендалла и развитии мочекаменной болезни

1 — Медицинский научно-образовательный центр МГУ имени М.В. Ломоносова; 2 — МГУ имени М.В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины, кафедра урологии и андрологии, Москва.

Kamalov A.A., Okhobotov D.A., Nizov A.N., Dzitiyev V.K., Karpov V.K.

### The role of inducing factors in the formation of Rendall plaques and the development of urolithiasis

#### Резюме

В данной работе представлены основные сведения о некоторых перспективных маркерах мочекаменной болезни – субстанциях, образующихся на поверхности переходного клеточного эпителия и участвующих в ингибировании или индукции кристаллообразования. Причина их образования является сих пор до конца не ясна. Существует гипотеза о том, что они являются индукторами образования конкрементов в чашечно-лоханочной системе почек и напрямую связаны с бляшками Рэндалла, роль которых в патогенезе МКБ до сих пор остается предметом дискуссии. В связи с этим, изучение связи некоторых маркеров мочекаменной болезни с дисфункцией уротелия в зоне формирования бляшек Рендалла имеет важное значение для понимания патогенеза этого заболевания, для чего предпринята попытка всестороннего изучения русской и англоязычной литературы в базах данных (MEDLINE, PubMed, Medscape). Всего изучено 126 источников (все исследования за период 2000 – 2017 гг.), из них в настоящий обзор отобрано 15 публикаций наиболее значимых и релевантных исследований.

**Ключевые слова:** маркеры камнеобразования, промотеры и ингибиторы камнеобразования

#### Summary

In this article, we present the main information about some promising markers of urolithiasis-substances formed on the surface of the transitional cell epithelium and involved in the inhibition or induction of crystal formation. The reason for their formation is still not fully understood. There is a hypothesis that they are inducers of calculus formation in the renal calyceal system and are directly related to Randall's plaques, whose role in the pathogenesis of ICDD remains a subject of discussion. In this regard, the study of the relationship of certain markers of urolithiasis with dysfunction of urothelium in the zone of formation of Randall's plaques is important for understanding the pathogenesis of this disease, for which an attempt has been made to thoroughly study Russian and English literature in databases (MEDLINE, PubMed, Medscape). A total of 126 sources were studied (all studies for the period 2000 - 2017), of which 15 publications of the most significant and relevant studies were selected for this review.

**Key words:** stone formation markers, promoters and stone formation inhibitors

#### Введение

Мочекаменная болезнь (МКБ) – это заболевание, основным проявлением которого, является образование камней в мочевыводящих путях. По распространенности среди заболеваний мочеполовой системы уrolитиаз занимает второе место после воспалительных неспецифических заболеваний почек и мочевых путей [1]. Некоторые авторы связывают высокую частоту заболевания с местными условиями и обращают внимание на географический фактор риска возникновения уrolитиаза. Однако в последнее время настораживает увеличение заболеваемости мочекаменной болезнью не только в эндемических зонах, но и в районах, бывших в этом отношении благоприятными [2].

В литературе значительное внимание уделяется патогенезу МКБ. К настоящему времени сформулировано большое количество теорий развития МКБ, каждая из которых вносит свой вклад в объяснение образования камней, при этом не являясь универсальной. За последние десятилетия в процессе поиска доказательств состоятельности теорий было открыто большое количество промотеров и ингибиторов камнеобразования. Эти субстанции являются ключом к пониманию патогенеза процессов кристаллизации.

Маркеры МКБ – это группа веществ, которые экспрессируются в мочевыводящих путях при изменении активности процессов кристаллизации и нуклеации. В

данном обзоре рассмотрены наиболее значимые из этих веществ, которые обладают высокой чувствительностью в отношении ранней диагностики усиления кристаллизации в проекции бляшек Рэндалла на поверхности переходного эпителия.

Роль маркеров в патогенезе уролитиаза. Кристаллурия метаболического происхождения является результатом дисбаланса промоутеров и ингибиторов кристаллизации [3]. Триггерами камнеобразования являются вещества, которые экскретируются почками, но при этом их концентрация превышает способность мочи, как биологической жидкости, поддерживать их в растворимом состоянии, что приводит к образованию точек кристаллизации. Кальций, оксалаты, ураты и фосфаты – это основные ионы, которые являются промоутерами кристаллизации. Ингибиторы кристаллообразования – это вещества, которые фильтруются в просвет почечных канальцев или выделяются в просвет почечных канальцев клетками тубулярного эпителия и которые способны тормозить процесс образования точек кристаллизации на поверхности переходного эпителия [4]. Исследование ингибиторов образования кристаллов – это развивающаяся направление в клинической лабораторной диагностике и урологии, и к настоящему времени открыто достаточно большое количество новых веществ, которые могут быть потенциальными маркерами МКБ. Помимо общеизвестных ингибиторов, таких как ионы магния, цитрата и пирофосфата, к настоящему времени открыты следующие макромолекулы: остеопонтин, бикунин, остеокальцин, матриксный GLA протеин, белок Тамма-Хорсфалла, фрагмент I протромбина и другие [5, 6, 7, 8]. Все эти вещества способны уменьшать интенсивность формирования точек кристаллизации на поверхности тубулярного эпителия.

К другим новым ингибиторам камнеобразования относится бергенин [9]. Бергенин является потенциальным антиоксидантом, который оказывает протективное действие на митохондрии. В исследованиях на крысах было показано, что бергенин пролонгирует время наступления почечной недостаточности у крыс, которым внутривенно вводили этиленгликоль с индукцией оксалатной нефропатии [9]. Кроме того, при микроскопии осадка мочи было обнаружено, что оксалатные кристаллы имели меньшую твердость по сравнению с группой контроля. Механизм действия бергенина связан с тем, что данный белок ингибирует активность комплексов дыхательной цепи митохондрий (I, III, IV), при этом уменьшается количество активных форм кислорода, пероксида водорода и гидроксид-ионов внутри клеток тубулярного эпителия почечных канальцев. Бергенин является надежным предиктором благоприятного течения мочекаменной болезни, в том смысле, что при нормальной концентрации этого белка вероятность развития ХПН на фоне МКБ меньше, чем у животных, у которых концентрация бергенина меньше. Свойства бергенина к настоящему моменту были исследованы только экспериментально на крысах и только при гипероксалургии [9].

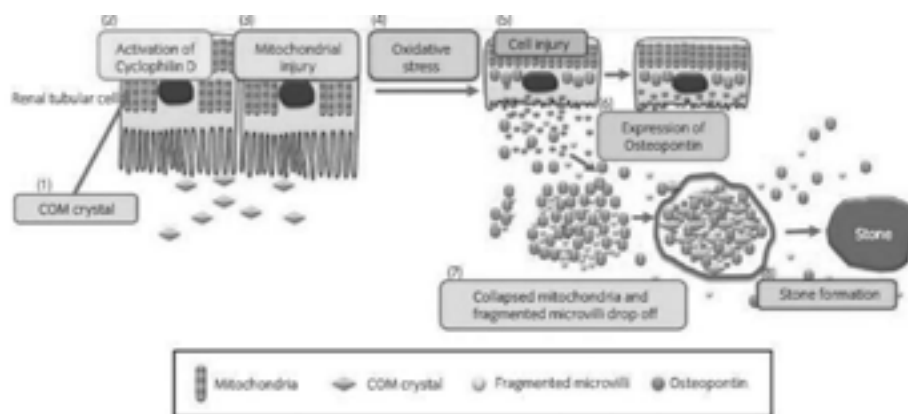
При исследовании влияния диеты на интенсивность кальцийоксалатного камнеобразования было показано, что концентрация нефрокальцина и белка Тамма-Хорсфалла не изменялась, в то время как концентрация гликозамингликанов статистически достоверно повышалась после 8 недель ограничения оксалат-содержащих продуктов [10].

Наиболее часто встречаются конкременты, состоящие из солей кальция. Процесс камнеобразования сводится к нескольким последовательным процессам, таким как нуклеация, рост и агрегация кристаллов в почке с последующим ростом. Этот процесс контролируется различными факторами, которые включают в себя различные белки, которые являются фактически «склеивающей» субстанцией и входят в состав кальций-оксалатных камней [11, 12]. К таким белкам относятся белок Тамма-Хорсфалла, бикунин, протромбин (фрагмент-1),  $\alpha$ 1-микроглобулин, интер- $\alpha$ -ингибитор, матриксный gla-белок. Все эти протеины являются модуляторами кристаллизации, но роль их в патогенезе МКБ до сих пор изучается в исследованиях.

Остеопонтин также относится к этой группе, экспрессия которого повышена у больных с рецидивирующим уролитиазом [13]. Предполагается, что этот белок обуславливает нуклеацию, рост и агрегацию конкремента, состоящего из солей кальция, то есть фактически экспрессия этого белка *in vivo* является обязательным условием камнеобразования у больных с кальциевыми конкрементами [13, 14]. Остеопонтин является специфическим хемоаттрактантом для почечного интерстиция. Было показано, что его экспрессия увеличивается при моноцитарной инфильтрации переходного эпителия ЧЛС и при хроническом воспалении. Остеопонтин играет ведущую роль в дальнейшем росте конкремента, так как белок обнаруживается также на поверхности камня и имеет сайты для связывания с кальцием. Остеопонтин также принимает участие в патогенезе бляшек Рэндалла, являясь переходной субстанцией между непосредственно субэпителиальными депозитами в переходном-клеточном эпителии и кальциевыми солями на поверхности эпителия, при консолидации которых происходит образование конкремента [13].

В 2015 году в Токийском университете было проведено исследование, в котором изучался протеомический состав конкрементов с помощью дифракционной спектроскопии [14]. При этом были отобраны 13 пациентов с конкрементами, состоящими из оксалата кальция. Результаты спектроскопии показали, что конкременты пациентов данной группы содержали 65 белков, составляющих матрикс конкрементов, при этом значительную долю составляли бикунин, остеопонтин и уромодулин.

Остеопонтин это негативно заряженный гидрофильный мультифункциональный белок с массой 44кДа, который содержит Gly-Arg-Gly-Asp-Ser последовательно в активных центрах молекулы и который кодируется OPN геном, который лоцируется в 4q21-25 локусе [15]. При этом следует учитывать, что полиморфизм части гена OPN, а именно rs1126616, ассоциирован с высоким



**Рис. 1.** Схема активации экспрессии остеопонтина (объяснение в тексте). Взято из: Yasui T, Okada A, Hamamoto S, Ando R, Taguchi K, Tozawa K, Kohri K. Pathophysiology-based treatment of urolithiasis // Int J Urol. 2017 Jan Vol.24, №1, - p.32-38.

риском оксалатного уролитиаза. Для гетерозигот отношение шансов составило 2,49 (95%, CI 1,01 – 6,17), для гомозигот – 2,71 (95%, CI 1,02 – 7,15). Стратификация по этническому признаку никаких различий не выявила. Дефект этой последовательности приводит к тому, что молекула становится более положительной по суммарному результирующему заряду, что приводит к уменьшению интенсивности связывания кальция в моче. Кроме того, в данном исследовании измеряли концентрацию РНК остеопонтина (как показатель его экспрессии) и концентрацию самого белка в моче. Было показано, что у крыс, которым вводили этилен гликоль, индуцирующий образование оксалатной кристаллопатии, экспрессия остеопонтина была повышена по сравнению с контрольной группой. Ингибирование экспрессии остеопонтина путем трансфекции мРНК белка приводило к подавлению камнеобразования на фоне введения этиленгликоля. Таким образом, можно сделать вывод, что остеопонтин является важнейшим индуктором камнеобразования у больных с гиперкальциурией и гипероксалурией. Подавление экспрессии остеопонтина приводит к подавлению камнеобразования на молекулярном уровне, что делает данный белок важнейшим объектом исследования [13].

Дегидратация индуцирует значительное увеличение экспрессии остеопонтина (рисунок 10), в то время как водная нагрузка ингибирует экспрессию этого белка. Иммуноэлектронная микроскопия продемонстрировала, что гидратация изменяет ультраструктуру канальцев, а также экспрессию гена *OPN* в аппарате Гольджи [15].

При присоединении кальция оксалата моногидрата к поверхности переходного-клеточного эпителия происходит активация циклофилина D. Впоследствии повреждение митохондрий и оксидативный стресс активируют экспрессию остеопонтина [15].

## Заключение

Изучение кальциевых депозитов на поверхности переходного-клеточного эпителия в чашечно-лоханочной системе почек объясняет рецидивирующее камнеобразование. На сегодняшний день известны генетические механизмы патогенеза гиперкальциурии, гипероксалу-

рии, однако пока нет объяснения тому, за счет чего происходит отложение кальция в зоне дефекта переходного-клеточного эпителия. Такие молекулы, как остеопонтин, бикунин, калликреин, которые формируют органическую часть бляшек Рэндалла и конкрементов, могут быть использованы в качестве маркеров повышенной активности камнеобразования, что дает возможность заниматься активным мониторингом и профилактикой. ■

**Камалов Армаис Альбертович** – академик РАН, д.м.н., профессор, директор Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова, заведующий кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова; **Охоботов Дмитрий Александрович** – к.м.н., врач-уролог и старший научный сотрудник научного отдела «Урологии и андрологии» Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова, доцент кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова; учёный секретарь Российского Общества «Мужское здоровье»; **Низов Алексей Николаевич** – врач-уролог Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова, аспирант факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова; **Дзмитиев Виталий Казеханович** – к.м.н., заведующий урологической службой Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова, научный сотрудник научного отдела «Урологии и андрологии» Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова; **Карнов Валерий Кузьмич** – к.м.н., доцент кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова; Автор, ответственный за переписку — Низов Алексей Николаевич, e-mail: nizovale@gmail.com; 89687587565.

**Литература:**

1. Урология: национальное руководство под ред. Н.А. Лопаткина. Москва: ГЭОТАР – Медиа. 2009; 1024с.
2. Zisman AL, Evan AP, Coe FL, Worcester EM. Do kidney stone formers have a kidney disease? // *Kidney Int.* 2015 Dec; 88(6):1240-1249;doi: 10.1038/ki.2015.254.
3. Zharikov A.Y., Motin Y.G., Zverev Y.F., Lampatov V.V., Bryukhanov V.M., Talalaeva O.S. Expression of renal crystallization inhibitors in experimental nephrolithiasis // *Bull Exp Biol Med.* 2012 Jun, - Vol.153, №2, - p.279-82.
4. Khan S.R. Histological aspects of the "fixed-particle" model of stone formation: animal studies // *Urolithiasis.* 2017 Feb - Vol.45, №1, - p.75-87
5. Albert A. Expression of heterologous oxalate decarboxylase in HEK293 cells confers protection against oxalate induced oxidative stress as a therapeutic approach for calcium oxalate stone disease // *J Enzyme Inhib. Med Chem.* 2017 Dec, - Vol. 32, №1, - p.426-433.
6. Arrabal-Polo M.A., Arrabal-Martin M., Garrido-Gomez J. Calcium renal lithiasis: metabolic diagnosis and medical treatment // *Sao Paulo Med J.* 2013, - Vol.131, №1, - p.46-53.
7. Coe F.L., Worcester E.M. Idiopathic hypercalciuria and formation of calcium renal stones // *Nat Rev Nephrol.* 2016 Sep, - Vol.12, № 9, - p.519-33
8. Zisman A.L., Evan A.P., Coe F.L., Worcester E.M. Do kidney stone formers have a kidney disease? // *Kidney Int.* 2015 Dec, - Vol.88, №6, - p.1240-1249
9. Aggarwal D., Gautam D., Sharma M., Singla S.K. Bergein attenuates renal injury by reversing mitochondrial dysfunction in ethylene glycol induced hyperoxaluric rat model // *Eur J Pharmacol.* 2016 Nov 15, - №791, - p.611-621
10. Lulich J.P., Osborne C.A., Carvalho M., Nakagawa Y. Effects of a urolith prevention diet on urine compositions of glycosaminoglycans, Tamm-Horsfall glycoprotein, and nephrocalcin in cats with calcium oxalate urolithiasis // *Am J Vet Res.* 2012 Mar, - Vol. 73, №3, - p.447-51.
11. Kaneko K., Nishii S., Izumi Y., Yasuda M., Yamanobe T., Fukuuchi T., Yamaoka N., Horie S. Proteomic Analysis after Sequential Extraction of Matrix Proteins in Urinary Stones Composed of Calcium Oxalate Monohydrate and Calcium Oxalate Dihydrate // *Anal Sci.*, - 2015, - Vol. 31, №9, - p.935-42.
12. Moorthy K., Krishnan M. Prediction of fragmentation of kidney stones: A statistical approach from NCCT images // *Can Urol Assoc J.* 2016 Jul-Aug, - Vol. 10, №7-8, - p.237-240.
13. Li X., Liu K., Pan Y., Zhang J., Lv Q., Hua L., Wang Z., Li J., Yin C. Roles of Osteopontin Gene Polymorphism (rs1126616), Osteopontin Levels in Urine and Serum, and the Risk of Urolithiasis: A Meta-Analysis // *Biomed Res Int.* 2015; 2015, - Vol. 315043, - p.2-10
14. Tsuji H., Shimizu N., Nozawa M., Umekawa T., Yoshimura K., De Velasco M.A., Uemura H., Khan S.R. Osteopontin knockdown in the kidneys of hyperoxaluric rats leads to reduction in renal calcium oxalate crystal deposition // *Urolithiasis.* 2014 Jun – Vol.42, №3, - p.195-202.
15. Yasui T., Okada A., Hamamoto S., Ando R., Taguchi K., Tozawa K., Kohri K. Pathophysiology-based treatment of urolithiasis // *Int J Urol.* 2017 Jan Vol.24, №1, - p.32-38.