

© А.Ю.Жариков, Я.Ф.Зверев, В.М.Брюханов, В.В.Лампатов, 2009  
УДК 616.613-003.7-02:548.22

*А.Ю. Жариков<sup>1</sup>, Я.Ф. Зверев<sup>1</sup>, В.М. Брюханов<sup>1</sup>, В.В. Лампатов<sup>1</sup>*

## МЕХАНИЗМ ФОРМИРОВАНИЯ КРИСТАЛЛОВ ПРИ ОКСАЛАТНОМ НЕФРОЛИТИАЗЕ

*A.Yu. Zharikov, Ya.F. Zverev, V.M. Brukhanov, V.V. Lampatov*

## MECHANISM OF FORMATION OF CRYSTALS IN OXALATE NEPHROLITHIASIS

<sup>1</sup> Кафедра фармакологии Алтайского государственного медицинского университета, г.Барнаул, Россия

### РЕФЕРАТ

Настоящий обзор литературы посвящен современному пониманию механизма формирования кристаллов при оксалатном нефролитиазе. Согласно современным представлениям, важнейшим звеном патогенеза оксалатного нефролитиаза является образование в интерстициальном пространстве между базальными мембранами тонкого отдела петли Генле и почечного сосочка минерал-органических отложений (бляшки Рэндалла), их открытие в мочевое пространство вследствие повреждения или гибели нефроцитов, и формирование на них под действием движущих сил кристаллизации оксалатных камней. В условиях наличия метаболических нарушений (гиперкальциурия, гиперфосфатурия, гипероксалурия) этот факт, по-видимому, приобретает ключевое значение в развитии оксалатного нефролитиаза.

**Ключевые слова:** механизм формирования кристаллов, бляшки Рэндалла, движущие силы кристаллизации.

### ABSTRACT

This review of literature devoted to the current understanding of the mechanism of the formation of oxalate crystals in nephrolithiasis. According to current concepts, the most important link of pathogenesis of oxalate nephrolithiasis is the formation in the interstitial space between the basal membranes thin loops of Henle and the renal papilla of the mineral-organic deposits (Randall plaques), their discovery in the urinary space leads to damage or destruction nephrocytes, and formation them the driving forces for crystallization of calcium oxalate stones. In the presence of metabolic disorders (hypercalciuria, hyperphosphaturia, hyperoxaluria), this fact seems, became crucial in the development of oxalate nephrolithiasis.

**Key words:** mechanism of formation of crystals, plaques Randall, motion zhushchie force of crystallization.

### ВВЕДЕНИЕ

Проблема изучения патогенеза мочекаменной болезни на исходе первого десятилетия XXI в. сохраняет свою актуальность, более того, интенсивность исследований с каждым годом нарастает. Не подвергая сомнению полиэтиологичность нефролитиаза, исследователи стараются конкретизировать механизмы его развития, пытаются найти связь между различными звеньями патогенеза. В ходе этих поисков многие вопросы удается выяснить, что, впрочем, тут же приводит к возникновению новых. Выдвигаются различные гипотезы, порой противоречащие друг другу, но все же по-своему мотивированные. И тем не менее, знания, накопленные за последние 15–20 лет, позволяют с оптимизмом смотреть в будущее исследований патогенеза мочекаменной болезни.

К сегодняшнему дню удалось очертить целый круг проблем, которые требуют особого внимания.

В опубликованных ранее обзорах литературы мы рассмотрели значение физико-химических факторов кристаллизации, а также различных веществ, выступающих в качестве модуляторов этого процесса. В настоящем обзоре, опираясь на современные научные представления, мы попытаемся найти ответы на ряд не менее важных вопросов. Где начинается процесс кристаллизации, ведущий к образованию почечных камней, и каков механизм этого процесса? Что является пусковым звеном литогенеза, и какие этиологические факторы имеют наибольшее значение? Мы полагаем, что четкие ответы на данные вопросы в значительной степени должны прояснить особенности патогенеза оксалатного нефролитиаза и, в конечном счете, помочь в выработке новых стратегических направлений лечения мочекаменной болезни (МКБ).

Приступая к обсуждению этой важной темы, хочется отметить, что мы находимся под впечатлением блестящего обзора литературы Rosemary Ryall, недавно опубликованного в журнале «Urological research» [1]. Ключевой фразой этого

Зверев Я.Ф. Алтайский медицинский университет, каф. фармакологии. 656038, г.Барнаул, пр.Ленина, 40, тел. (3852) 26-08-35, E-mail: zver@asmu.ru

обзора, на наш взгляд, является следующая: «... Следует удивляться не тому, что образуются почечные камни, а тому – что они образуются не у всех...». Эта цитата, по нашему мнению, несколько по-иному расставляет акценты в обсуждаемой проблеме и заставляет взглянуть на нее под другим углом.

### Локализация первичной фазы кристаллизации в нефроне

Достаточно давно установлено, что кальциевые депозиты откладываются преимущественно в районе почечного сосочка [2–5]. Эти данные подтверждаются многими исследованиями, проведенными, в том числе, и в нашей лаборатории [6, 7]. Однако каков механизм образования и транспорта кристаллического материала в нефроне? На протяжении многих лет этот вопрос остается открытым. Возможно, самые первые сведения, проливающие свет на эту проблему, были получены еще в XIX в. F.G. Henle. Он обнаружил присутствие кальцификатов в области петлевидного сегмента нефрона, который впоследствии получил его имя и известен нам как «петля Генле» [8]. Важнейшим этапом в изучении первичной локализации и механизма камнеобразования стало открытие, сделанное Alexander Randall в 1937 г. Он определил, что процесс формирования кристаллических отложений инициируется в области верхушек почечных сосочков на специфических минерал-органических образованиях, получивших затем название «бляшки Рэндалла» [9, 10]. Забегая вперед, отметим, что это открытие сыграло очень важную роль в понимании патогенеза МКБ, что мы подробнее обсудим ниже. В наши дни к проблеме установления локализации первичной фазы литогенеза вернулись лишь в 1990-е годы. В 1996 г. нидерландский исследователь Dik Kok, используя модель, позволяющую проследить образование кристаллов на протяжении нефрона, а также эксперименты *in vitro*, установил, что при нормальных показателях времени транзита кристаллических частиц формирование кальциевых отложений начинается в районе изгиба петли Генле, а уже потом они определяются в собирательных трубках, где происходит увеличение размеров кристаллов [11]. Впоследствии появились сведения, подтверждающие, что кристаллизация, вероятнее всего, начинается в петле Генле либо в конечных отделах проксимальных канальцев, но не в дистальных отделах нефрона [12–14]. Решающую же роль в установлении локализации начальной фазы камнеобразования сыграли исследования, проводимые с начала двухтысячных годов группой американских исследователей под руководством Andrew Evan, результаты кото-

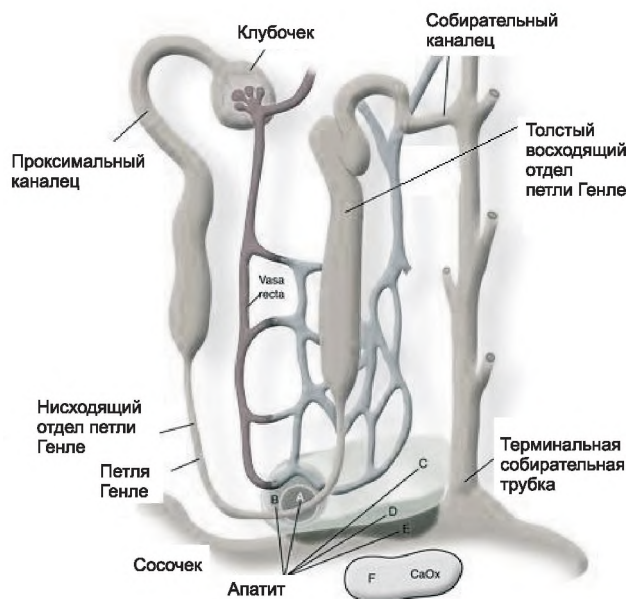


Рис. 1. Локализация первичной фазы камнеобразования (по D.A. Bushinsky, 2003). А – первоначальная кристаллизация на базальной мембране тонкого отдела петли Генле; В – пенетрирование кристаллического материала в область vasa recta; С – последующее пенетрирование кристаллического материала в терминальные собирательные трубки; D – окончательное формирование первичных кристаллов на вершине сосочка; Е – эрозия уротелия и прорыв первичных кристаллов в мочевое пространство.

рых прочно утвердились в научном сообществе [15–17]. Из полученных этой группой данных следует, что первоначальная кристаллизация происходит в районе базальной мембраны тонкого отдела петли Генле, после чего кальциевые депозиты прорастают через зону vasa recta в интерстиций и далее в большинстве случаев – в сосочки, где и происходит окончательное формирование камней (рис. 1). Параллельно было показано, что кристаллы ни при каких условиях не обнаруживаются в люминальном пространстве канальцев как внутренней, так и внешней частей коркового и мозгового веществ почки. Таким образом, было наглядно продемонстрировано, что начальным местом кристаллизации является тонкий отдел петли Генле, а точнее его базальная часть и прилегающий интерстиций.

### Механизмы первичной кристаллизации

Приступая к разбору дискуссии о механизмах первичной кристаллизации, мы сочли необходимым отметить, что сам по себе факт начала камнеобразования в тонком отделе петли Генле вряд ли стоит считать удивительным. Его вполне можно объяснить анатомическими и физиологическими особенностями указанного отдела нефрона. Уротелий здесь представлен всего одним слоем клеток, а его базальная мембрана состоит преимущественно из коллагена в сочетании с различными мукополисахаридами, причем прилегающий

интерстиций содержит большое количество протеогликанов, главным образом – гиалуроновую кислоту [18–20]. Это означает, что, с одной стороны, кристаллический материал, образующийся в нефроне, путем парацеллюлярного транспорта достаточно легко может проникать через тонкий слой клеток и участвовать в первичной кристаллизации. С другой стороны – присутствующий в интерстиции гиалуронан, наряду с мембранным коллагеном, является одним из главных промоутеров камнеобразования [21, 22]. Кроме того, моча в тонком отделе петли Генле и прилегающем интерстиции всегда пересыщена солями кальция и фосфора, что объясняется особенностями ренального транспорта. Как известно, мембрана тонкого нисходящего отдела петли Генле в высокой степени проницаема для воды и практически непроницаема для электролитов. В результате по мере продвижения по петле моча концентрируется и может пересыщаться фосфатами и кальцием [20, 23]. Экспериментально установлено, что уже в районе изгиба петли концентрация ионов кальция в моче увеличивается до 3 ммоль, концентрация фосфат-ионов варьируется в диапазоне 0,8–48 ммоль, а значение pH возрастает до 7,4 [24]. Далее кальцием и фосфором пересыщается интерстициальное пространство, что особенно важно для формирования камней. Механизм этого пересыщения можно представить следующим образом. В условиях повышения концентрации ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в нефроне усиливается реабсорбция данного электролита в толстом восходящем отделе петли Генле. По механизму противоточного обмена катион поступает в интерстиций, откуда по логике должен транспортироваться в *vasa recta*. Однако данный транспорт невозможен, поскольку в сосуде также очень высокая концентрация кальция и, следовательно, ионы остаются в интерстиции. Кроме того, высокий уровень катионов  $\text{Ca}^{2+}$  в крови через стимуляцию соответствующих рецепторов может угнетать реабсорбцию воды в собирательных трубках, что еще больше увеличивает количество кальция в интерстициальном пространстве [25]. Как следствие, в области базальной мембраны, непосредственно контактирующей с интерстицием, может возрастать концентрация ионов  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{PO}_4^{3-}$ , а также pH до уровня, при котором образуется апатит. Таким образом, создается сверхнасыщение мочи и интерстиция фосфатом кальция, что является одним из начальных факторов, провоцирующих камнеобразование [26]. Однако хорошо известно, что само по себе пересыщение не может вызывать литогенез, хотя важная этиологическая роль гиперкальциурии, гиперфосфатурии и гипероксалурии не под-

вергается сомнению [26–28]. С чего же тогда начинается камнеобразование? Что является пусковым звеном в этом процессе? Эти вопросы являются, пожалуй, наиболее проблемными при изучении патогенеза нефролитиаза, и здесь в научном сообществе до сих пор единое мнение не сформировалось.

Сегодня существуют три гипотезы, по-разному объясняющие причины и механизмы кристаллизации [7, 26, 29]. Первая носит название «теория свободных частиц» [30]. Согласно таковой, первичное ядро кристаллов образуется в просвете почечных канальцев путем гомогенной нуклеации в результате смены фаз (увеличения пересыщения), что ведет к осаждению слаборастворимых солей. Затем наблюдаются рост кристаллов и последующая их задержка в просвете дистальных канальцев, что обуславливает обструкцию канальцевого сегмента. По всей видимости, данная гипотеза применима лишь к тем камням, которые образуются в собирательной системе почек (почечная лоханка, мочеточники, мочевой пузырь). Вторая гипотеза – это так называемая «теория фиксированных частиц» [31, 32]. Ее суть заключается в том, что образовавшееся в просвете почечных канальцев первичное ядро кристалла подвергается адгезии на поверхности клеток канальцевого эпителия, после чего наблюдается дальнейшая агрегация и рост кристаллического материала. Основная проблема этой гипотезы – не ясно, почему кристаллы могут осажаться на уротелии? В настоящий момент превалирует точка зрения, что это происходит из-за повреждения нефроцитов. Правда, неопровержимых доказательств указанного факта нет, поэтому дискуссия по данному поводу носит сегодня острый характер.

Наконец, третья гипотеза, которая, пожалуй, является наиболее актуальной. В буквальном переводе с английского языка она звучит как «гипотеза бляшек Рэндалла» (Randall's plaque hypothesis) [33]. Именно ей в научной литературе сегодня уделяется максимальное внимание. Поэтому мы остановимся на ее описании более подробно, тем более, что фактор возможного повреждения уротелия в качестве иницилирующего механизма и здесь является ключевым моментом.

Общая суть данной гипотезы заключается в том, что кристаллы преципитируются из мочи на специфических кристаллических матрицах интерстициального фосфата кальция (бляшки Рэндалла, БР), которые появляются на базальной мембране уротелия в результате потери нормального эпителиального покрытия почечного сосочка и являются ядром для первичной нуклеации кристаллов. Для



полноты восприятия сути данной теории ее описание логично разбить на две части – во-первых, разобраться: что же такое бляшки Рэндалла? Какова их локализация, анатомия и патофизиология? Во-вторых, попытаться охарактеризовать с современных позиций механизм адгезии и роста кристаллов на этих бляшках.

#### *Роль бляшек Рэндалла в механизме камнеобразования*

В серии статей A.Randall, появившихся в середине 30-х годов, были опубликованы результаты посмертного изучения сосочков значительного количества по внешнему виду нормальных почек. В папиллярном интерстиции многих почек (около 20%) выявлялись зоны белесовато-кремового цвета, частично локализованные субэпителиально, которые при световой микроскопии оказались отложениями кальциевых солей, названными впоследствии «бляшками Рэндалла» [9, 10]. Примечательным явилось то, что обнаруженные бляшки присутствовали главным образом в почках людей, страдавших нефролитиазом как, впрочем, и в некоторых почках лиц без этой патологии. Эти включения по словам автора «...были насколько невинны, настолько и аномальны...» по сравнению с окружающей их интерстициальной тканью почечного сосочка. В исторической работе 1940 г. A.Randall на основании обследования 1154 пар трупных почек, проведенного его сотрудником Paul Leberman, установил, что около 15% почек содержали идентичные бляшки вблизи папиллярной верхушки. Попутно заметим, что аналогичные депозиты были выявлены и в просвете некоторых почечных канальцев, хотя таких образцов было значительно меньше [34, 35]. Полученные результаты позволили выдвинуть теорию, согласно которой выявленные бляшки имеют прямое отношение к патогенезу нефролитиаза и являются инициирующим ядром (nidus), вокруг которого впоследствии формируются почечные камни. Для такого вывода у автора были следующие основания:

1. Обнаруженные во время аутопсии конкременты зачастую были плотно связаны с интерстициальной папиллярной бляшкой.
2. В местах локализации интерстициальной бляшки, как правило, уротелиальное клеточное покрытие было потеряно, что позволяло бляшке вступать в непосредственный контакт с протекающей мочой.
3. Некоторые несвязанные с бляшкой конкременты имели вогнутую поверхность с вкраплениями фосфата кальция, которая вполне могла соответствовать месту изначального соединения с поверхностью бляшки.

Кроме того, важной находкой явилось установление того, что описываемая папиллярная бляшка состояла из карбоната и, главным образом, из фосфата кальция (апатита), в то время как прикрепленные камни обычно состояли из оксалата кальция.

Предложенная A.Randall теория носила революционный характер, однако в силу целого ряда объективных обстоятельств, естественно, не могла ответить на все возникавшие вопросы. Отсутствие в то время соответствующих методов морфологического исследования, невозможность получить для изучения «живой» материал и установить точный химический состав кристаллического материала, из которого состоит бляшка, недостаток соответствующих клинических данных привели автора к ряду ошибочных выводов. Например, A.Randall полагал, что бляшки Рэндалла являются универсальным местом образования всех почечных камней, в том числе и уратных, что со временем было опровергнуто [33]. Так что, нет ничего удивительного в том, что постепенно интерес к данной гипотезе был утерян.

Следует признать, что поводы для сомнений действительно существовали и существуют до сих пор. Установлено, например, что бляшки Рэндалла образуются, как правило, у людей, чей возраст превышает 50 лет, тогда как клинический пик развития нефролитиаза находится между 20 и 50 годами. Выяснено также, что частота БР в общей популяции существенно превышает количество пациентов с МКБ, а обнаруживаемые оксалатные камни далеко не всегда соединены с бляшкой [36, 37]. Кроме того, заслуживает внимания мысль о том, что БР отнюдь не являются признаком патологии, а представляют собой своеобразные кластеры гранул, предназначенных для хранения избытка слаборастворимых кальциевых солей. Именно такие гранулы давно обнаружены у многих представителей растительного и животного мира [1, 3, 38, 39]. По мнению приведенных авторов, если бы БР были признаком заболевания, а не важным фактором адаптации, они бы неминуемо исчезли в ходе тысячелетней эволюции.

И все же, в конце XX столетия интерес к бляшкам Рэндалла как к фактору, инициирующему калькулез, вспыхнул вновь. И главная заслуга в этом принадлежит группе американских исследователей из университета Индианаполиса под руководством A.P. Evan. Правда, опыт показывает, что следует весьма осторожно относиться к результатам, полученным лишь одной группой исследователей и не подтвержденным другими. Возможно, существующая «монополия» обусловлена сложностью методических приемов, связанных с воз-

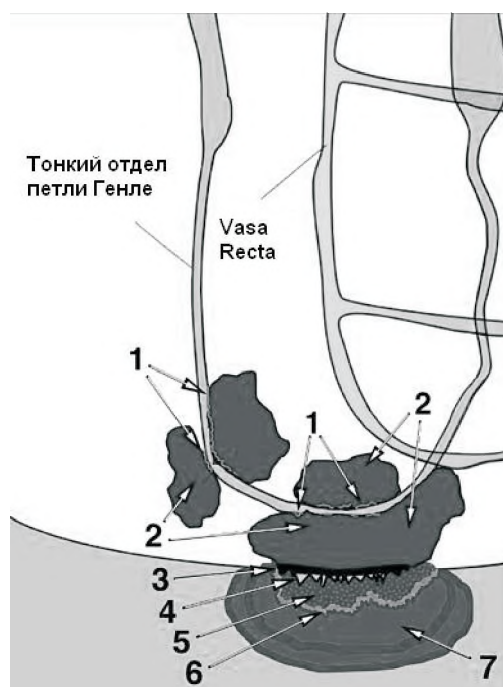


Рис. 2. Механизм формирования оксалатных камней на бляшках Рэндалла (по А.Р. Evan, 2009). 1 – отложение апатитных депозитов на базальной мембране тонкого отдела петли Генле; 2 – перемещение апатитных депозитов в интерстициальное пространство и формирование на них органической матрицы (образование бляшек Рэндалла); 3 – эрозия уротелия и прорыв бляшек Рэндалла в мочевое пространство; 4 – формирование на бляшках аморфных кристаллов апатита; 5 – покрытие минерального слоя матричными молекулами; 6 – образование слоя органического апатита; 7 – формирование слоя, представленного апатитом и кальций-оксалатными минералами с образованием внешнего слоя камня в виде оксалата кальция.

возможностью прижизненного исследования биологического материала, что по понятным причинам доступно далеко не всем лабораториям. Как бы то ни было, достижения А.Р.Еван и его сотрудников весьма значительны и признаны сегодня научным сообществом, поскольку позволяют существенно продвинуться в понимании механизмов литогенеза. Настоящим прорывом явились уже упомянутые эксперименты 2002–2003 гг. В течение последующих лет эта группа исследователей провела целый ряд опытов, направленных на конкретизацию сведений о процессах камнеобразования [40–47]. В результате было получено довольно большое количество данных, позволивших составить представление о механизмах кристаллизации на бляшках Рэндалла. Проведя анализ и обобщение этих данных, можно с определенной долей уверенности утверждать, что события развиваются следующим образом (рис. 2).

Первым этапом в процессе литогенеза оксалатных камней является образование интерстициальных бляшек, большинство из которых простираются от базальной части нисходящего отдела

петли Генле через зону vasa recta на базальную область уротелия в районе вершины почечного сосочка. Затем эти бляшки, изначально скрытые под слоем эпителия, пенетрируют его и открываются в просвет мочевого пространства, приобретая прямой контакт с мочой, пересыщенной нерастворимыми соединениями  $\text{CaP}$  и  $\text{CaOx}$  (оговоримся, что здесь мы сознательно опускаем значение и механизмы гиперкальциурии, гиперфосфатурии, гипероксалурии и других этиологических факторов, которые будут рассмотрены ниже). Причины этого явления по сей день не до конца установлены. Наиболее широко распространено мнение, согласно которому открытие бляшек Рэндалла в мочевое пространство происходит в результате повреждения или гибели нефроцитов. Вступившая в контакт с мочой бляшка начинает покрываться новым матричным слоем, состоящим, главным образом, из почечных протеинов и ионов. Затем на этой новой матрице в результате химического взаимодействия ионов  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{PO}_4^{3-}$  образуются мельчайшие аморфные кристаллы апатита, которые в виде последовательных слоев формируют непрерывную лентообразную структуру чередующихся слоев матрицы и кристаллов, полностью покрывающих поверхностную часть бляшки. По мере нарастания интенсивности процесса в определенный момент времени количество кристаллического материала превышает определенный энергетический порог и провоцирует взрывообразный рост больших и малых кристаллов уже органического апатита, т.е. апатита, покрытого гликопротеиновой матрицей. Это быстрое образование биоминералов апатита результируется в нагромождении разноразмерных кристаллов в мочевое пространство. Таким образом, создается ядро для последующей адгезии и агрегации кристаллов оксалата кальция. В дальнейшем при участии стимуляторов литогенеза на этом ядре, состоящем из апатита и органической матрицы, активно адгезируются молекулы минералов вевелита и веделлита, что приводит к формированию еще одного слоя, представленного в равной степени как  $\text{CaP}$ , так и  $\text{CaOx}$ . Заключительным этапом формирования камней является моноагрегация кристаллов оксалата кальция, приводящая к образованию наружного слоя камня, состоящего только из кальций-оксалатных минералов.

Описанные механизмы наглядно демонстрируют, что в основе оксалатного литогенеза лежит гетерогенная нуклеация, а для ее осуществления необходимо наличие апатитного ядра. И действительно, на сегодняшний день многими исследованиями подтверждено, что для образования окса-

латных камней строго необходимо ядро апатита, и поэтому у больных данной формой мочекаменной болезни оксалатные камни в 75% случаев определяются именно на бляшках Рэндалла, а присутствие самих бляшек выявляется практически у всех пациентов [21, 47–49].

Таким образом, согласно современным представлениям, одним из основных звеньев патогенеза оксалатного нефролитиаза является образование бляшек Рэндалла в интерстиции, прилегающей к базальной части тонкого отдела петли Генле, и их открывание в мочевое пространство в районе вершины почечного сосочка, где под влиянием движущих сил на ядре апатита происходит образование оксалатных камней.

Мы не случайно упомянули здесь термин «движущие силы кристаллизации». По-видимому, само по себе существование бляшек Рэндалла еще не означает, что обязательно следует ожидать развития такого сложного и многофакторного процесса, как оксалатный нефролитиаз. Об этом, например, наглядно свидетельствует цифра – у 43% здоровых людей достоверно детектируются эти бляшки [15]. С определенной долей афористичности можно утверждать, что наличие бляшки не всегда гарантирует развитие оксалатного нефролитиаза, но при нефролитиазе – наличие бляшки обязательно. Скорее всего, необходимо дополнительное присутствие достаточно мощных этиологических и патогенетических факторов, которые в современной литературе принято называть «движущие силы кристаллизации». Поэтому далее мы попытаемся обсудить современные представления об этих дополнительных иницирующих факторах нефролитиаза.

#### **Движущие силы кристаллизации**

Вне всяких сомнений, важнейшую роль в развитии оксалатного нефролитиаза играют метаболические нарушения. Они требуют отдельного рассмотрения, без которого понимание патогенеза мочекаменной болезни вряд ли можно считать полноценным. В первую очередь, к таковым следует отнести те нарушения гомеостаза, которые способствуют пересыщению мочи и тканей почки нерастворимыми соединениями фосфата и оксалата кальция. Ранее мы обсуждали, что пересыщение может возникать в результате уменьшения объема мочи, замедления скорости ее тока по нефрону, ослабления функциональной активности буферных систем мочи и т.д. [28]. Однако решающим фактором чрезмерного увеличения концентрации нерастворимых солей в моче следует признать аномально повышенный уровень экскретируемых ионов  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$ ,  $\text{C}_2\text{O}_4^{2-}$ . Иными сло-

вами – это гиперкальциурия, гиперфосфатурия и гипероксалурия.

#### *Гиперкальциурия*

Принято считать, что гиперкальциурия – наиболее значимое метаболическое нарушение, способствующее литогенезу [50–54]. Ее механизмы сложны и многогранны, но при этом неплохо изучены и достаточно подробно описаны в литературе [55, 56]. Учитывая это, мы остановимся лишь на основных причинах развития данного нарушения.

Во-первых, гиперкальциурия может носить идиопатический характер. Согласно современным представлениям, она может быть обусловлена целым рядом факторов: повышением плазменного уровня кальцитриола ( $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$ ), влекущим за собой усиление всасывания ионов кальция в кишечнике и усиление их реабсорбции в почках; увеличением экспрессии рецепторов витамина D; высоким уровнем поступления с пищей глюкозы, сахарозы, натрия, протеинов и самого кальция [57–60]. Во-вторых, причиной гиперкальциурии могут являться генетические нарушения. К таковым относятся болезнь Дента, синдром Барттера, аутосомальная доминантная гипокальциемическая гиперкальциурия и так называемая семейная гипомagneмизия, сопровождающаяся гиперкальциурией [61–65]. Наконец, гиперкальциурия может развиваться вследствие первичного гиперпаратиреоидизма [66].

В любом случае, в моче и интерстициальной жидкости резко увеличивается концентрация ионов кальция, который вступает в химическое взаимодействие с различными анионами (в первую очередь с  $\text{PO}_4^{3-}$  и  $\text{C}_2\text{O}_4^{2-}$ ) и образует большое количество нерастворимых биоминералов (апатит, вевеллит и др.), осаждающихся при соответствующих условиях на бляшках Рэндалла и провоцирующих камнеобразование.

Вместе с тем, если внимательно рассмотреть стехиометрию реакции образования указанных минералов, станет понятно, что для синтеза одной молекулы апатита требуется 3 моля ионов кальция и 2 моля фосфат-ионов, а для синтеза вевеллита – по одному молю ионов кальция и оксалат-ионов. Т.е., пересыщение солями  $\text{CaP}$  и  $\text{CaOx}$  в моче может наблюдаться лишь тогда, когда концентрация анионов повышена до уровня, сопоставимого с таковым для кальция. Поэтому важное значение здесь приобретают следующие два фактора, которые можно отнести к этиологическим: гиперфосфатурия и гипероксалурия.

#### *Гиперфосфатурия*

Хорошо известно, что регуляторные механизмы обмена кальция и фосфора в организме тесно



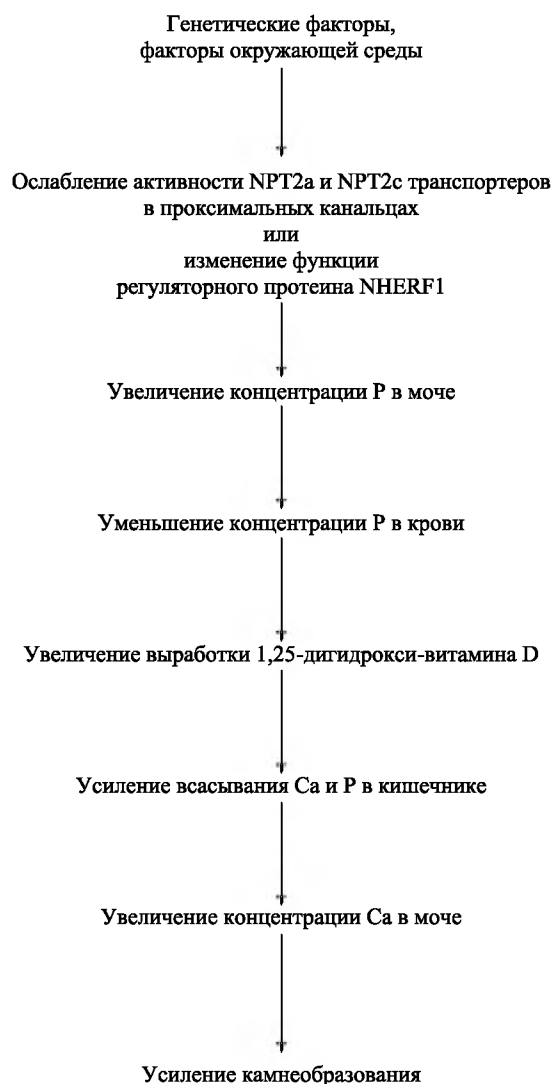


Рис. 3. Механизм развития гиперфосфатурии (по М. Levi и соавт., 2008).

связаны. Всасывание, распределение в тканях, а также выведение фосфат-ионов, наряду с кальцием, определяются прежде всего активностью паратиреоидного гормона и витамина D [20]. Поэтому неудивительно, что фосфатурия зачастую наблюдается совместно с гиперкальциемией, и в большинстве случаев их следует рассматривать в комплексе [67]. Тем не менее, гиперфосфатурия может являться вполне самостоятельным метаболическим нарушением и, более того, сама может провоцировать развитие гиперкальциемии. Проведенные в 2001 г. эксперименты показали, что при обследовании 207 пациентов с кальциевым нефролитиазом у 20% из них было зафиксировано снижение уровня максимальной реабсорбции ионов  $\text{PO}_4^{3-}$  в проксимальных канальцах почек [68]. Следствием этого являлось увеличение у больных концентрации фосфат-ионов в моче и снижение в крови. В результате компенсаторно увеличивалась продукция 1,25-дигидрокси-витамина D, что по-

влекло усиление всасывание ионов  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{PO}_4^{3-}$  в кишечнике. В конечном счете, возникал порочный круг, еще больше повышалось содержание фосфора в моче, а также возрастала экскреция кальция. Все это способствовало образованию нерастворимых минералов апатита.

Согласно современным представлениям, в развитии гиперфосфатурии важную роль играет дисфункция почечных транспортеров, осуществляющих реабсорбцию фосфат-ионов. К таковым относятся два  $\text{Na}^+-\text{PO}_4^{3-}$  переносчика (NPT2a и NPT2c), которые локализованы на апикальной мембране клеток проксимальных канальцев почек и функционируют в зависимости от гормональных влияний и градиента натрия [67]. Недавние исследования показали, что мутации этих транспортеров (или генов их кодирующих) способствуют усилению почечной экскреции фосфатов и провоцируют развитие нефролитиаза [69–72]. Кроме того, фосфатурия может быть обусловлена мутациями специфического белка, регулирующего активность указанных транспортеров [73]. Этот белок, называемый «регуляторным фактором 1 натрий-водородного обменника» (NHERF1), в клетках канальцев взаимодействует с С-терминалями указанных выше транспортеров и играет важную роль в трафике и транскрипционной регуляции этих переносчиков [74–76]. При его дисфункции снижается активность натрий-фосфорных обменников и как следствие – нарушается реабсорбция фосфат-ионов. Добавим, что изменение активности этих переносчиков может быть вызвано не только их мутациями, но и некоторыми функциональными нарушениями.

Таким образом, гиперфосфатурия может быть признана важным этиологическим фактором литогенеза, а именно – фактором образования апатита. Механизм данного процесса схематично представлен на рис. 3.

#### Гипероксалурия

Важнейшим метаболическим нарушением, определяющим синтез оксалатных камней, является гипероксалурия. Под гипероксалурией понимают состояние, когда за сутки у человека с мочой экскретируется более 40 мг аниона щавелевой кислоты [77]. В этих условиях в нефроне возникает сверхнасыщение оксалатом, который вступает в реакцию с ионами кальция и образует минералы вевеллита и веделлита, впоследствии откладывающихся на апатитном ядре бляшек Рэндалла.

Гипероксалурия может быть первичной и вторичной. Первичная гипероксалурия (ПГ) возникает в результате мутации хотя бы одного из двух генов – AGXT (ПГ 1-го типа) и GHHPR (ПГ 2-го

типа), что приводит к чрезмерной продукции оксалата в печени и соответственно – к увеличению его экскреции с мочой [78]. Установлено, что ген AGXT кодирует образование фермента аланинглиоксилатаминотрансферазы в пероксисомах клеток печени, функция которого – преобразование глиоксалевой кислоты в глицин. Мутация этого гена приводит к дефициту фермента, в органеллах и цитоплазме гепатоцитов накапливается глиоксилат, из которого, как известно, в дальнейшем синтезируется оксалат-ион [79, 80]. В свою очередь, мутация гена GHHPR обуславливает рецессию синтеза двух ферментов: глиоксилатредуктазы и гидроксипируватредуктазы, которые необходимы для метаболизма глиоксалевой кислоты до гликолата и пирувата соответственно. В результате – накопление глиоксилата и последующее увеличение синтеза щавелевой кислоты. Образовавшийся таким образом избыток ионов  $C_2O_4^{2-}$  выводится через почки, что и приводит к развитию мощной гипероксалурии – вплоть до 100–200 мг/день [78]. Первичная гипероксалурия (ПГ) является тяжелым метаболическим нарушением. У людей с ПГ уже в раннем возрасте наблюдается выраженный нефрокальциноз, а конечным этапом чаще всего становится почечная недостаточность [77]. В этих условиях на фоне другой, зачастую более сложной патологии, значимость нефролитиаза как бы теряется, в связи с чем больший вес в патогенезе оксалатного нефролитиаза придается вторичной гипероксалурии.

Вторичная гипероксалурия может быть обусловлена целым рядом факторов. Во-первых – это избыточное потребление пищевых продуктов, содержащих большое количество щавелевой кислоты. К таковым относятся: зеленые овощи, цитрусовые, виноград, слива, шпинат, ревень, шоколад, чай, кофе, какао, газированные напитки [77]. Во-вторых, причиной повышенной экскреции оксалатов может стать чрезмерное потребление витамина С, поскольку давно известно, что 30% эндогенного оксалата синтезируются именно из аскорбиновой кислоты [81]. В-третьих, гипероксалурия может развиваться вследствие снижения активности кишечной микрофлоры *Oxalobacter formigenes*. Эти бактерии расщепляют примерно 50% экзогенного оксалата, и несложно подсчитать, что их частичный или полный недостаток может обусловить двукратный рост всасывания алиментарной щавелевой кислоты [82, 83]. Добавим, что на современном этапе роли этих бактерий в патогенезе мочекаменной болезни придается довольно большое значение. Более того, некоторыми авторами предлагается использовать культуру данных микроорганизмов в комплексном лечении оксалатного нефролитиаза [84].

Рассматривая механизмы вторичной гипероксалурии, нельзя не отметить важную роль клеточных транспортеров, определяющих перенос оксалат-ионов через мембраны. К таковым относится обменник SLC26A6  $Cl^-/OX^{2-}$ . Этот транспортер находится на апикальной мембране клеток проксимальных канальцев. Его главная задача – реабсорбировать ионы хлора строго в обмен на анионы щавелевой кислоты. В результате нарушений нормальной работы SLC26A6  $Cl^-/OX^{2-}$  (вследствие мутаций или функциональных изменений, например, повышения концентрации хлора в моче) увеличивается экскреция оксалат-ионов в просвет канальцев, что влечет за собой развитие гипероксалурии [85]. Другим важным транспортером является анионный обменник Slc4a, находящийся на мембране эритроцитов, который в литературе чаще встречается под названием band 3 [86]. Функционирует он сходным образом, т.е. переносит ионы хлора в обмен на оксалат-ион, а значит, тоже может принимать участие в развитии гипероксалурии, что и было подтверждено рядом экспериментов. Установлено, что нарушение нормального функционирования band3-транспортера в высокой степени коррелируется с вероятностью развития гипероксалурии и нефролитиаза [87, 88].

Наконец, причиной вторичной гипероксалурии может явиться дефицит витамина  $B_6$ , поскольку он выступает в качестве кофермента аланинглиоксилатаминотрансферазы, метаболизирующего глиоксилат до глицина. В условиях нехватки пиридоксина активность фермента снижается и, как следствие, накапливается глиоксалева кислота, превращающаяся затем в оксалат [89, 90].

Таким образом, гипероксалурия в сочетании с гиперкальциемией является мощной движущей силой оксалатного литогенеза, поскольку ее результатом становится пересыщение нефрона слаборастворимыми соединениями  $CaOx$ . Однако этим роль гипероксалурии в патогенезе нефролитиаза не ограничивается. Согласно современным представлениям, не менее важным является токсическое действие оксалата на клетки уротелия.

Гипотеза о токсическом действии анионов щавелевой кислоты на клетки почечного эпителия существует достаточно давно. Широкое распространение она получила на рубеже XX–XXI столетий после того, как группа американских исследователей под руководством Saeed Khan представила экспериментальные данные, согласно которым повреждающее действие оксалата, наряду с ишемией и воспалением, является одним из основных факторов риска развития мочекаменной болезни [91–94]. При этом токсичность оксалат-



ионов они связали, в первую очередь, со способностью последних генерировать активные формы кислорода, инициируя оксидативный стресс. Это предположение нашло подтверждение в работах других авторов, которые также обнаружили картину массивного образования свободных радикалов на фоне гипероксалурии [95–97]. Добавим, что этот факт был отмечен и нами. В процессе моделирования экспериментального оксалатного нефролитиаза наблюдалась активация свободно-радикального окисления в почках и крови крыс, которая сопровождалась ослаблением активности глутатионпероксидазы, одного из основных антиоксидантных ферментов [98]. Таким образом, факт развития оксидативного стресса в условиях нефролитиаза не вызывает сомнения, но, тем не менее, споры о том, что же является причиной этого явления, не утихают в научной литературе и по сей день. Ряд исследователей категорически не согласны с формулировкой: «оксалат-ионы активируют перекисное окисление липидов, которое затем обуславливает повреждение почечного эпителия». Они считают, что все происходит с точностью до наоборот: вначале в результате каких-либо токсических воздействий происходит деструкция уротелия, а уж затем возникает оксидативный стресс [99–101]. Более того, некоторыми авторами вообще высказываются сомнения в повреждающей роли щавелевой кислоты при литогенезе. В пользу этой точки зрения можно привести некоторые экспериментальные данные. В ряде работ, например, было установлено, что оксалат обладает токсичностью лишь в концентрациях, значительно превышающих физиологические, а повреждение эпителия происходит совсем не в тех отделах нефрона, где обычно фиксируется отложение кальциевых минералов [102, 103]. В данном контексте примечательно, что A.P.Evan с коллегами в исследованиях 2008 г. вообще не зафиксировали каких-либо признаков повреждения нефроцитов, а также развития воспаления и фиброза тканей в биоптатах почечного сосочка пациентов, страдающих оксалатным нефролитиазом [104]. Так что возникшая в последние годы острая дискуссия между сторонниками S.R.Khan и исследователями, поддерживающими взгляды A.P.Evan, пока далека от разрешения [3, 99, 104–110].

Таким образом, гипотезу о токсической роли оксалат-ионов в патогенезе МКБ вряд ли можно признать неоспоримой. И все же ее сторонников пока гораздо больше, чем противников. Поэтому мы, опираясь на соответствующие литературные данные, попытаемся описать конкретные механизмы повреждающего воздействия оксалатов на клетки ренального эпителия.

Каскад событий, развивающихся внутри клеток после воздействия на них оксалат-ионов, можно представить следующим образом. Иницилирующим моментом, по-видимому, следует считать активацию цитозольной фосфолипазы A<sub>2</sub>, что приводит к накоплению в клетке трех сигнальных молекул: арахидоновой кислоты, лизофосфатидилохолина и церамида [111–113]. Параллельно наблюдается увеличение продукции в цитоплазме активных форм кислорода, главным образом – H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [114]. Правда, пока не совсем ясно, насколько тесно связаны эти процессы причинно-следственными взаимоотношениями (если вообще связаны!). Как бы то ни было, накапливающиеся метаболиты провоцируют снижение заряда и увеличение проницаемости мембран митохондрий, вызывая тем самым дисфункцию этих органелл [115–117]. В результате гомеостаз клетки нарушается, и возникает мощный клеточный ответ: возрастает активность циклооксигеназы 2 (ЦОГ<sub>2</sub>), что влечет за собой увеличение синтеза простагландинов (главным образом ПГЕ<sub>2</sub>); активируется цитохром C; наблюдается деградация IκappaBα – эндогенного ингибитора NF-κappaB фактора транскрипции; активируется перекисное повреждение мембранных липидов и ядерного аппарата [118, 119]. Кроме того, показано, что оксалат может вызывать активацию p38 MAPK/JNK сигнального пути [114]. Результатом описанных процессов становятся активация апоптоза и некроз клеточного эпителия.

Таким образом, факт токсического действия оксалат-ионов на почечные ткани вроде бы очевиден. С другой стороны установлено, что те же самые процессы (т.е. накопление липидных сигнальных молекул и активация перекисного окисления) в некоторых клетках изменяют экспрессию ряда генов, тем самым позволяя этим клеткам адаптироваться и выживать в агрессивных условиях окружающей среды [111–113, 115, 117, 119]. Механизм данной адаптации заключается в активации ранних генов, синтезе остеопонтина, протеинов внеклеточной матрицы, различных ингибиторов кристаллизации и хемокинов [115]. В этих условиях даже поврежденные клетки могут пролиферировать и постепенно восстанавливать свою нормальную структуру. Вероятно, этим можно хотя бы отчасти объяснить возникающие противоречия относительно токсичности оксалат-ионов. Не исключено, что у некоторых людей клетки попросту обладают большей устойчивостью, и именно поэтому не наблюдается значимых признаков повреждения тканей.

Суммируя изложенное, еще раз отметим, что гипероксалурия – весьма мощная движущая сила

оксалатного нефролитиаза. Ее патологическая роль базируется на двух факторах: образование нерастворимых минералов вевеллита и веделлита, обуславливающее пересыщение мочи кристаллическим материалом, и повреждающее действие оксалат-ионов на клетки почечного эпителия, способствующее открытию в мочевое пространство бляшек Рэндалла и образованию на них оксалатных камней.

#### *Другие факторы*

Как уже было отмечено, большое значение в токсическом воздействии оксалат-ионов на нефроциты имеют липидные сигнальные пути. В 1999 г. итальянскими исследователями В. Baggio и G. Gambaro из Университета г. Падова была выдвинута весьма интересная гипотеза, общую суть которой можно озвучить следующим образом. Важную роль в развитии оксалатного нефролитиаза способна играть арахидоновая кислота (АК), образуемая из мембранных фосфолипидов [120]. Механизмы литогенного действия АК, согласно предложенной гипотезе, включают ряд определенных моментов. Во-первых, повышение продукции АК индуцирует усиление активности протеинкиназ, которые фосфорилируют оксалатные транспортеры band 2 и band 3. Увеличение активности последних, в свою очередь, приводит к возрастанию экскреции оксалат-ионов в мочевое пространство и развитию гипероксалурии. Во-вторых, из АК, как известно, синтезируются простагландины (в первую очередь ПГЕ<sub>2</sub>), которые изменяют различные метаболические процессы, приводя к увеличению резорбции костей, усилению всасывания кальция в кишечнике и ослаблению его реабсорбции в почках. В результате возникает гиперкальциурия. В дальнейшем в моче ионы Ca<sup>2+</sup> и C<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>2-</sup> реагируют между собой и образуют большое количество нерастворимых кристаллов оксалата кальция, что обеспечивает пересыщение мочи кристаллическим материалом. Кроме того, нельзя забывать, что образующиеся простагландины, являясь медиаторами воспалительных реакций, могут способствовать повреждению уротелия, создавая условия для адгезии кальциевых минералов.

Для полноты картины различных метаболических нарушений в генезе оксалатных камней отметим, что в последние годы стали появляться сведения, указывающие на связь между риском развития нефролитиаза и нарушениями углеводного обмена. Так, в 2007 г. было продемонстрировано, что у пациентов с повышенной резистентностью к инсулину наблюдается снижение концентрации цитрата в моче, что, по-видимому, обусловлено дисфункцией ренальных переносчиков, участвующих в транспорте лимонной кислоты [121]. Эта инфор-

мация породила предположение, что лекарственные препараты, повышающие чувствительность тканей к инсулину, могут стать весьма перспективными в будущих исследованиях терапии мочекаменной болезни [84].

В последние годы появляется все больше сведений о нанобактериях как об одном из этиологических факторов оксалатного нефролитиаза. Первые данные о наночастицах, обладающих свойствами протеобактерий и присутствующих в крови млекопитающих, появились в 1997 г. [122]. Они представляют собой мельчайшие частицы (80–200 нм), напоминающие по форме снежинки, обладающие уникальным свойством участвовать в процессе биоминерализации. При этом они играют роль своеобразных центров, инициирующих преципитацию апатита в самых разных тканях, что обуславливает развитие множества заболеваний, связанных с эктопической кальцификацией: от атеросклероза до образования желчных камней, от простатита и камней предстательной железы до болезни Альцгеймера, от рака яичников до заболеваний периодонта, от камней мочевого пузыря до мочекаменной болезни и поликистоза почек [1, 123–130]. По мнению исследователей группы Е.О. Kajander и N. Ciftcioglu из центров по изучению нанобактерий Хьюстона и Тампы (США), наночастицы преципитируют апатит из окружающей среды, образуя комплексы апатит–протеин на своей наружной поверхности. Эта сочетаемая с протеинами минерализация позволяет образовать гранулы диаметром до нескольких микронов, которые и служат ядром для последующего роста и агрегации кальциевого депозита [131–133]. Обнаружение этих наночастиц в мочевых камнях человека инспирировало появление гипотезы об их участии в литогенезе [123, 134]. Первые эксперименты на животных подтвердили это предположение. Инъекции взвеси нанобактерий кроликам и крысам индуцировали образование кристаллов в почках [135–137]. А недавно проведенные эксперименты показали наличие прямой корреляции между присутствием бляшек Рэндалла и наличием описываемых наночастиц в почках пациентов с оксалатным нефролитиазом [138]. Это позволило авторам высказать предположение о том, что нанобактерии являются первопричиной образования бляшек Рэндалла и дальнейшего развития МКБ. А это, в свою очередь, открывает новые, принципиально иные пути лечения и профилактики нефролитиаза [138].

Таким образом, получены важные сведения о возможной роли нанобактерий в патогенезе МКБ. Однако многие исследователи пока весьма осторожно относятся к этим сведениям. Во-первых, как

обычно, определенную настороженность вызывает то, что подавляющее большинство данных по этой проблеме получено представителями одной научной группы. Не все коллеги убеждены в самом существовании нанобактерий как живых организмов, а полагают, что выделенные из организма наночастицы являются продуктом взаимодействия апатита с белковыми макромолекулами, как это часто происходит при образовании биоминералов [139, 140]. Наконец, удивление вызывает сама по себе уникальная способность данных нанобактерий участвовать в процессе кальцификации, что совершенно не свойственно другим микроорганизмам [1]. Мы пока предпочитаем воздержаться от комментариев по этому поводу. Но от себя заметим, что если приведенные сведения о роли нанобактерий в патогенезе МКБ подтвердятся, это может в корне изменить стратегию лечения пациентов с нефролитиазом за счет широкого применения антимикробных средств.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение еще раз отметим, что, согласно современным представлениям, важнейшим звеном патогенеза оксалатного нефролитиаза является образование в интерстициальном пространстве между базальными мембранами тонкого отдела петли Генле и почечного сосочка минерал-органических отложений (бляшки Рэндалла); их открытие в мочевое пространство вследствие повреждения или гибели нефроцитов, и формирование на них под действием движущих сил кристаллизации оксалатных камней. В условиях наличия метаболических нарушений (гиперкальциурия, гиперфосфатурия, гипероксалурия) этот факт, по-видимому, приобретает ключевое значение в развитии оксалатного нефролитиаза.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Ryall RL. The future of stone research: rummaging in the attic, Randall's plaque, nanobacteria, and lessons from phylogeny. *Urol Res* 2008; 36(2): 77-97
- Cooke SAR. The site of calcification in the human renal papilla. *Br J Surg* 1970; 57: 890-896
- Haggit RC, Pitcock JA. Renal medullary calcifications: a light and electron microscopic study. *J Urol* 1971; 106: 342-347
- Burry AF, Axelsen RA, Trolve P, Sallis JD. Calcification in the renal medulla: a classification based on a prospective study of 2261 necropsies. *Hum Pathol* 1976; 7: 435-449
- Stoller ML, Shami GS, McCormick VD, Kerschmann RL. High resolution radiography of cadaveric kidneys: unraveling the mystery of Randall's plaque formation. *J Urol* 1996; 156: 1263-1266
- Kok DJ. Intratubular crystallization events. *World J Urol* 1997; 15 (4): 219-228
- Брюханов ВМ, Зверев ЯФ, Лампатов ВВ и др. Функция почек в условиях экспериментального оксалатного нефролитиаза. *Нефрология* 2008; 12 (1): 69-74
- Henle FGJ. On the anatomy of the kidney. *Goettingen Nachrichten* 1863: 125-135
- Randall A. The origin and growth of renal calculi. *Ann Surg* 1937; 105 (6): 1009-1027
- Randall A. The initiating lesions of renal calculus. *Surg Gynecol Obstet* 1937; 64: 201-208
- Kok DJ. Crystallization and stone formation inside the nephron. *Scanning Microsc* 1996; 10: 471-485
- Kok DJ, Schell-Feith EA. Risk factors for crystallization in the nephron: the role of renal development. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10 (14): S364-S370
- Khan SR, Thamilselvan S. Nephrolithiasis: a consequence of renal epithelial cell exposure to oxalate and calcium oxalate crystals. *Mol Urol* 2000; 4 (4): 305-312
- Schepers MS, Duim RA, Asselman M et al. Internalization of calcium oxalate crystals by renal tubular cells: a nephron segment-specific process? *Kidney Int* 2003; 64 (2): 493-500
- Bushinsky DA. Nephrolithiasis: site of the initial solid phase. *J Clin Invest* 2003; 111 (5): 602-605
- Evan AP, Lingeman JE, Coe FL et al. Randall's plaque of patients with nephrolithiasis begins in basement membranes of thin loops of Henle. *J Clin Invest* 2003; 111: 607-616
- Sepe V, Adamo G, La Fianza A et al. Henle loop basement membrane as initial site for Randall plaque formation. *Am J Kidney Dis* 2006; 48 (5): 706-711
- Bulger RE, Trump BF. Fine structure of the rat renal papilla. *Am J Anat* 1966; 118: 685-696
- Pitcock JA, Lyons H, Brown PS et al. Glycosaminoglycans of the rat renomedullary interstitium: ultrastructural and biochemical observations. *Exp Mol Pathol* 1988; 49 (3): 373-387
- Вандер А. Физиология почки. Питер, СПб., 2000; 23-35
- Asselman M, Verkoelen CF. Crystal-cell interaction in the pathogenesis of kidney stone disease. *Curr Opin Urol* 2002; 12: 271-276
- Жариков АЮ, Брюханов ВМ, Зверев ЯФ, Лампатов ВВ. Современные представления о модуляторах оксалатного нефролитиаза. I. Стимуляторы кристаллизации. *Нефрология* 2009; 13 (1): 56-72
- Halperin ML, Kamel KS, Oh MS. Mechanisms to concentrate the urine: an opinion. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17 (4): 416-422
- Asplin JR, Mandel NS, Coe FL. Evidence of calcium phosphate supersaturation in the loop of Henle. *Am J Physiol* 1996; 270 (4 Pt 2): F604-613
- Hebert SC, Brown EM, Harris HW. Role of the  $Ca^{2+}$ -sensing receptor in divalent mineral ion homeostasis. *J Exp Biol* 1997; 200: 295-302
- Тиктинский ОЛ, Александров ВП. Мочекаменная болезнь. Питер, СПб., 2000; 53-67
- Кадыров ЗА, Истратов ВГ, Сулейманов СИ. Некоторые вопросы этиологии и патогенеза мочекаменной болезни. *Урология* 2006; 5: 98-101
- Зверев ЯФ, Брюханов ВМ, Лампатов ВВ, Жариков АЮ. Современные представления о роли физико-химических факторов в патогенезе кальциевого нефролитиаза. *Нефрология* 2009; 13 (1): 39-50
- Verkoelen CF, Verhulst A. Proposed mechanisms in renal tubular crystal retention. *Kidney Int* 2007; 72: 13-18
- Vermeulen CW, Lyon ES. Mechanisms of genesis and growth of calculi. *Am J Med* 1968; 45: 684-692
- Finlayson B, Reid F. The expectation of free and fixed particles in urinary stone disease. *Invest Urol* 1978; 15: 442-448
- Kok DJ, Khan SR. Calcium oxalate nephrolithiasis, a free or fixed particle disease. *Kidney Int* 1994; 46: 847-854
- Evan AP. Physiopathology and etiology of stone formation in the kidney and the urinary tract. *Pediatr Nephrol* 2009; DOI 10.1007/s00467-009-1116-y
- Randall A. Papillary pathology as a precursor of primary renal calculus. *J Urol* 1940; 44: 580-589
- Randall A. The etiology of primary renal calculus. *Int Abstr Surg* 1940; 71: 209-240
- Prien EL. The riddle of Randall's plaques. *J Urol* 1975; 114: 500-507



37. Verkoelen CF. Crystal retention in renal stone disease: a crucial role for glycosaminoglycan hyaluronan? *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1673-1687
38. Anderson L, McDonald JR. The origin, frequency, and significance of microscopic calculi in the kidney. *Surg Gynecol Obstet* 1946; 82: 275-282
39. Carr RJ. A new theory on the formation of renal calculi. *Br J Urol* 1954; 26: 105-117
40. Coe FL, Evan A, Worcester E. Kidney stone disease. *J Clin Invest* 2005; 115 (10): 2598-2608
41. Evan AP, Coe FL, Lingeman JE, Worcester E. Insights on the pathology of kidney stone formation. *Urol Res* 2005; 33 (5): 383-389
42. Evan AP, Coe FL, Rittling SR. et al. Apatite plaque particles in inner medulla of kidneys of CaOx stone formers: osteopontin localization. *Kidney Int* 2005; 68: 145-154
43. Worcester E, Evan A, Bledsoe S et al. Pathophysiological correlates of two unique renal tubule lesions in rats with intestinal resection. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 291 (5): F1061-1069
44. Evan AP, Coe FL, Lingeman JE et al. Mechanism of formation of human calcium oxalate renal stones on Randall's plaque. *Anat Rec (Hoboken)* 2007; 290 (10): 1315-1323
45. Evan AP, Lingeman JE, Coe FL, Worcester EM. Role of interstitial apatite plaque in the pathogenesis of the common calcium oxalate stone. *Semin Nephrol* 2008; 28 (2): 111-119
46. Wendt-Nordahl G, Evan AP, Spahn M, Knoll T. Calcium oxalate stone formation. New pathogenetic aspects of an old disease. *Urologe A* 2008; 47 (5): 538, 540-544
47. Miller NL, Gillen DL, Williams JC Jr et al. A formal test of the hypothesis that idiopathic calcium oxalate stones grow on Randall's plaque. *BJU Int* 2009; 103 (7): 966-971
48. Baumann JM, Affolter B, Caprez U et al. Hydroxyapatite induction and secondary aggregation of calcium oxalate, two important processes in calcium stone formation. *Urol Res* 2001; 29 (6): 417-422
49. Matlaga BR, Williams JC, Kim SC et al. Endoscopic evidence of calculus attachment to Randall's plaque. *J Urol* 2006; 175: 1720-1724
50. Pak CY. Nephrolithiasis. *Curr Ther Endo Metab* 1997; 6: 572-576
51. Bushinsky DA. Nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 917-924
52. Bushinsky DA. *Renal lithiasis*. In: Humes HD, ed. *Kelly's Textbook of Medicine*, New York, 2000; 1243-1248
53. Monk RD, Bushinsky DA. *Nephrolithiasis and nephrocalcinosis*. In: Johnson R, Frehally J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*, London, 2000; 973-989
54. Monk RD, Bushinsky DA. *Kidney stones*. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*, 10th ed., Philadelphia WBSaunders, 2003; 1411-1425
55. Coe FL, Parks JH. *Pathogenesis and treatment of nephrolithiasis*. In: Seldin D, Giebisch G, eds. *The kidney*, Philadelphia, 2000; 1841-1867
56. Frick KK, Bushinsky DA. Molecular mechanisms of primary hypercalciuria. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1082-1095
57. Lemann J Jr, Lennon EJ, Piering WF et al. Evidence that glucose ingestion inhibits net renal tubular reabsorption of calcium and magnesium in man. *J Lab Clin Med* 1970; 75: 578-585
58. Breslau NA, Sakhaee K, Pak CY. Impaired adaptation to salt-induced urinary calcium losses in postmenopausal osteoporosis. *Trans Assoc Am Physicians* 1985; 98:107-115
59. Hess B, Ackermann D, Essig M et al. Renal mass and serum calcitriol in male idiopathic calcium renal stone formers: role of protein intake. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1916-1921
60. Favus MJ, Karnauskas AJ, Parks JH, Coe FL. Peripheral blood monocyte vitamin D receptor levels are elevated in patients with idiopathic hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4937-4943
61. Pearce SH. A familial syndrome of hypocalcemia with hypercalciuria due to mutations in the calcium-sensing receptor. *N Engl J Med* 1996; 335: 1115-1122
62. Thakker RV. Pathogenesis of Dent's disease and related syndromes of X-linked nephrolithiasis. *Kidney Int* 2000; 57: 787-793
63. Weber S. Familial hypomagnesaemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis maps to chromosome 3q27 and is associated with mutations in the PCLN-1 gene. *Eur J Hum Genet* 2000; 8: 414-422
64. Брюханов ВМ, Зверев ЯФ. *Побочные эффекты современных диуретиков*. Церис, Новосибирск, 2003; 12-30
65. Naesens M, Steels P, Verberckmoes R et al. Bartter's and Gitelman's syndromes: from gene to clinic. *Nephron Physiol* 2004; 96: 65-78
66. Heller HJ, Pak CYC. *Primary hyperparathyroidism*. In: Coe FL, Favus MJ, eds. *Disorders of bone and mineral metabolism*, Philadelphia, 2002; 516-534
67. Levi M, Bruesegem S. Renal phosphate-transporter regulatory proteins and nephrolithiasis. *N Engl J* 2008; 359: 1170-1173
68. Prie D, Ravary V, Boccon-Gibod L, Friedlander G. Frequency of renal phosphate leak among patients with calcium nephrolithiasis. *Kidney Int* 2001; 60: 272-276
69. Prie D, Huat V, Bakouh N et al. Nephrolithiasis and osteoporosis associated with hypophosphatemia caused by mutations in the type 2 sodium-phosphate cotransporter. *N Engl J Med* 2002; 347: 983-991
70. Lapointe JY, Tessier J, Paquette Y et al. NPT2a gene variation in calcium nephrolithiasis with renal phosphate leak. *Kidney Int* 2006; 69: 2261-2267
71. Iwaki T, Sandoval-Cooper MJ, Tenehouse HS, Castellino FJ. A missense mutation in the sodium phosphate cotransporter Slc34a1 impairs phosphate homeostasis. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19 (9): 1753-1762
72. Juareguiberry G, Carpenter TO, Forman S et al. A novel missense mutation in SLC34A3 that causes hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria in humans identifies threonine 137 as an important determinant of sodium-phosphate cotransport in NaPi-IIc. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 295: F371-F379
73. Karim Z, Gerard B, Bakouh N et al. Human NHERF1 mutations and responsiveness of the renal parathyroid hormone. *N Engl J Med* 2008; 359: 1128-1135
74. Hernando N, Gisler SM, Pribanic S et al. NaPi-IIa and interacting partners. *J Physiol* 2005; 567: 21-26
75. Khundmiri SJ, Ahmad A, Bennett RE et al. Novel regulatory function for NHERF-1 in Npt2a transcription. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 294: F840-F849
76. Villa-Bellosta R, Barac-Nieto M, Breusegem SY et al. Interactions of the growth-related, type II renal sodium/phosphate cotransporter with PDZ proteins. *Kidney Int* 2008; 73: 456-464
77. Вощула ВИ. *Мочекаменная болезнь: этиотропное и патогенетическое лечение, профилактика*. ВЭВЭР, Минск, 2006; 107-110
78. Danpure CJ, Rumsby G. Molecular aetiology of primary hyperoxaluria and its implications for clinical management. *Expert Rev Mol Med* 2004; 2004: 1-16
79. Poore RE, Hurst CH, Assimios DG, Holmes RP. Pathways of hepatic oxalate synthesis and their regulation. *Am J Physiol* 1997; 272 (1): 289-294
80. Baker PR, Cramer SD, Kennedy M et al. Glycolate and glyoxylate metabolism in HepG2 cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004; 287 (5): C1359-1365
81. Gambardella RL, Richardson KE. The pathways of oxalate formation from phenylalanine, tyrosine, tryptophan and ascorbic acid in the rat. *Biochim Biophys Acta* 1977; 499 (1): 156-168
82. Hatch M, Freel RW. The roles and mechanisms of intestinal oxalate transport in oxalate homeostasis. *Semin Nephrol* 2008; 28 (2): 143-151
83. Siva S, Barrack ER, Reddy GP et al. A critical analysis of the role of gut Oxalobacter formigenes in oxalate stone disease. *BJU Int* 2009; 103 (1):18-21
84. Sakhaee K. Recent advances in the pathophysiology of nephrolithiasis. *Kidney Int* 2009; 75 (6): 585-595
85. Soleimani M. The role of SLC26A6-mediated chloride/

- oxalate exchange in causing susceptibility to nephrolithiasis. *J Physiol* 2008; 586 (5): 1205-1206
86. Jennings ML, Adame MF. Characterization of oxalate transport by the human erythrocyte band 3 protein. *J Gen Physiol* 1996; 107 (1):145-159
87. Baggio B, Gambaro G, Marchini F et al. Raised transmembrane oxalate flux in red blood cells in idiopathic calcium oxalate nephrolithiasis. *Lancet* 1984; 2 (8393): 12-13
88. Gambaro G, Marchini F, Piccoli A et al. The abnormal red-cell oxalate transport is a risk factor for idiopathic calcium nephrolithiasis: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7 (4): 608-612
89. Varalakshmi P, Richardson KE. The effects of vitamin B-6 deficiency and hepatectomy on the synthesis of oxalate from glycolate in the rat. *Biochim Biophys Acta* 1983; 757 (1): 1-7
90. Nishijima S, Sugaya K, Morozumi M et al. Hepatic alanine-glyoxylate aminotransferase activity and oxalate metabolism in vitamin B6 deficient rats. *J Urol* 2003; 169 (2): 683-686
91. Thamilselvan S, Hackett RL, Khan SR. Lipid peroxidation in ethylene glycol induced hyperoxaluria and calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol* 1997; 157 (3): 1059-1063
92. Thamilselvan S, Khan SR. Oxalate and calcium oxalate crystals are injurious to renal epithelial cells: results of in vivo and in vitro studies. *J Nephrol* 1998; 11 (1): 66-69
93. Khan SR, Thamilselvan S. Nephrolithiasis: a consequence of renal epithelial cell exposure to oxalate and calcium oxalate crystals. *Mol Urol* 2000; 4 (4): 305-312
94. Khan SR. Crystal-induced inflammation of the kidneys: results from human studies, animal models and tissue-culture studies. *Clin Exp Nephrol* 2004; 8 (2): 75-88
95. Selvan R. Calcium oxalate stone disease: role of lipid peroxidation and antioxidants. *Urol Res* 2002; 30 (1): 35-47
96. Thamilselvan S, Khan SR, Menon M. Oxalate and calcium oxalate mediated free radical toxicity in renal epithelial cells: effect of antioxidants. *Urol Res* 2003; 31 (1): 3-9
97. Rashed T, Menon M, Thamilselvan S. Molecular mechanism of oxalate-induced free radical production and glutathione redox imbalance in renal epithelial cells: effect of antioxidants. *Am J Nephrol* 2004; 24 (5): 557-568
98. Зверев ЯФ, Брюханов ВМ, Талалаева ОС и др. О роли процессов свободно-радикального окисления в развитии экспериментального нефролитиаза. *Нефрология* 2008; 12 (1): 58-63
99. Evan AP, Bledsoe SB, Smith SB, Bushinsky DA. Calcium oxalate crystal localization and osteopontin immunostaining in genetic hypercalciuric stone-forming rats. *Kidney Int* 2004; 65 (1): 154-161
100. Green ML, Freel RW, Hatch M. Lipid peroxidation is not the underlying cause of renal injury in hyperoxaluric rats. *Kidney Int* 2005; 68: 2629-2638
101. Schepers MS, van Ballegooijen ES, Bangma CH, Verkoelen CF. Crystal cause acute necrotic cell death in renal proximal tubule cells but not in collecting tubule cells. *Kidney Int* 2005; 68 (4): 1543-1553
102. Schepers MS, van Ballegooijen ES, Bangma CH, Verkoelen CF. Oxalate is toxic to renal tubular cells only at supraphysiologic concentrations. *Kidney Int* 2005; 68 (4): 1660-1669
103. Verkoelen CF, Schepers MS, van Ballegooijen ES, Bangma CH. Effects of luminal oxalate or calcium oxalate on renal tubular cells in culture. *Urol Res* 2005; 33 (5): 321-328
104. Evan AP, Coe FL, Gillen D et al. Renal intraluminal crystals and hyaluronan staining occur in stone formers with bypass surgery but not with idiopathic calcium oxalate stones. *Anat Rec* 2008; 291: 325-334
105. Umekawa T, Chegini N, Khan SR. Oxalate ions and calcium oxalate crystals stimulate MCP-1 expression by renal epithelial cells. *Kidney Int* 2002; 61 (1): 105-112
106. Gambaro G, D'Angelo A, Fabris A et al. Crystals, Randall's plaques and renal stones: Do bone and atherosclerosis teach us something? *J Nephrol* 2004; 17 (6): 774-777
107. Evan AP, Lingeman JE, Coe FL, Worcester E. Randall's plaque: pathogenesis and role calcium oxalate nephrolithiasis. *Kidney Int* 2006; 69: 1313-1318
108. Khan SR. Randall's plaque and renal injury. *Kidney Int* 2007; 71: 83
109. Evan AP, Coe F, Lingeman JE. Response to «Randall's plaque and renal injury». *Kidney Int* 2007; 71: 83-84
110. Escobar C, Byer KJ, Khaskheli H, Khan SR. Apatite induced renal epithelial injury: insight in to the pathogenesis of kidney stones. *J Urol* 2008; 180 (1): 379-387
111. Kohjimoto Y, Kennington L, Scheid CR, Honeyman TW. Role of phospholipase A2 in the cytotoxic effects of oxalate in cultured renal epithelial cells. *Kidney Int* 1999; 56 (4): 1432-1441
112. Scheid C, Honeyman T, Kohjimoto Y et al. Oxalate-induced changes in renal epithelial cell function: role in stone disease. *Mol Urol* 2000; 4 (4): 371-382
113. Scheid CR, Cao LC, Honeyman T, Jonassen JA. How elevated oxalate can promote kidney stone disease: changes at the surface and in the cytosol of renal cells that promote crystal adherence and growth. *Front Biosci* 2004; 9: 797-808
114. Ho JH, Lim MJ, Lee YJ. Oxalate inhibits renal proximal tubule cell proliferation via oxidative stress, p38 MAPK/JNK, and cPLA2 signaling pathways. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004; 287: C1058-C1066
115. Jonassen JA, Cao LC, Honeyman T, Scheid CR. Mechanisms mediating oxalate-induced alterations in renal cell functions. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2003; 13 (1): 55-72
116. Cao LC, Honeyman TW, Cooney R et al. Mitochondrial dysfunction is a primary event in renal cell oxalate toxicity. *Kidney Int* 2004; 66 (5): 1890-1900
117. Jonassen JA, Cao LC, Honeyman T, Scheid CR. Intracellular events in the initiation of calcium oxalate stones. *Nephron Exp Nephrol* 2004; 98 (2): e61-e64
118. Cao LC, Honeyman T, Jonassen J, Scheid C. Oxalate-induced ceramide accumulation in Madin-Darby canine kidney and LLC-PK1 cells. *Kidney Int* 2000; 57 (6): 2403-2411
119. Jonassen JA, Kohjimoto Y, Scheid CR, Schmidt M. Oxalate toxicity in renal cells. *Urol Res* 2005; 33 (5): 329-339
120. Baggio B, Gambaro G. Abnormal arachidonic acid content of membrane phospholipids—the unifying hypothesis for the genesis of hypercalciuria and hyperoxaluria in idiopathic calcium nephrolithiasis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (3): 553-555
121. Cupisti A, Meola M, D'Alessandro C et al. Insulin resistance and low urinary citrate excretion in calcium stone formers. *Biomed Pharmacother* 2007; 61 (1): 86-90
122. Kajander EO, Kuronen I, Ekerman K et al. Nanobacteria from blood, the smallest culturable autonomously replicating agent on earth. *Proc SPIE* 1997; 3111: 420-428
123. Ciftcioglu N, Björklund M, Willman K et al. Nanobacteria: an infection cause for kidney stone formation. *Kidney Int* 1999; 56: 1893-1898
124. Hudelist G, Singer CF, Kubista E et al. Presence of nanobacteria in plasmoma bodies of ovarian cancer: evidence for pathogenetic role in intratumoral biomineralization. *Histopathology* 2004; 45: 633-637
125. Khullar M, Sharma SK, Singh SK et al. Morphological and immunological characteristics of nanobacteria from human renal stones of a north Indian population. *Urol Res* 2004; 32: 190-195
126. Miller VM, Rodgers G, Charlesworth JA et al. Evidence of nanobacteria-like structures in calcified human arteries and cardiac valves. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287: 1115-1124
127. Puskás LG, Tiszlavicz L, Rózga L et al. Detection of nanobacteria-like particles in human atherosclerotic plaques. *Acta Biol Hung* 2005; 56: 233-245
128. Shoskes DA, Thomas KD, Gomez E. Antinobacterial therapy for men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and prostatic stones: preliminary experience. *J Urol* 2005; 173: 474-477
129. Wen Y, Li YG, Yang ZL et al. Detection of nanobacteria in serum, bile and gallbladder mucosa of patients with cholecystolithiasis. *Chin Med J* 2005; 118: 421-424

130. Ciftcioglu N, McKay DC, Mathew G et al. Nanobacteria: fact or fiction? Characteristics, detection, and medical importance of novel self-replicating, calcifying nanoparticles. *J Invest Med* 2006; 54: 385-394
131. Vali H, McKee MD, Miftzioplu N et al. Nanoforms: A new type protein-associated mineralization. *Geoch Cosmoch Acta* 2001; 65: 63-74
132. Benzerara K, Miller VM, Barell G et al. Search for microbial signatures within human and microbial calcifications using soft x-ray spectromicroscopy. *J Invest Med* 2006; 54: 367-379
133. Kumar V, Farrell G, Yu S et al. Cell biology of pathologic renal calcification: contribution of crystal transcytosis, cell-mediated calcification, and nanoparticles. *J Invest Med* 2006; 54: 412-424
134. Shiekh FA, Khullar M, Singh SK. Lithogenesis: induction of renal calcifications by nanobacteria. *Urol Res* 2006; 34: 53-57
135. Ekerman KK, Kuikka JT, Miftzioplu N et al. Radiolabeling and in vivo distribution of nanobacteria in rabbit. *Proc SPIE* 1997; 3111: 436-442
136. Garsna Cuerpo E, Kajander EO, Miftzioplu N et al. Nanobacteria; un modelo de neo-litogenesis experimental. *Arch Esp Urol* 2000; 53: 291-303
137. Shiekh FA, Khullar M, Singh SK. Lithogenesis: induction of renal calcification by nanobacteria. *Urol Res* 2003; 20: 1-5
138. Miftzioplu N, Vejdani K, Lee O et al. Association between Randall's plaque and calcifying nanoparticles. *Int J Nanomed* 2008; 3 (1): 105-115
139. Cisar JO, Xu D-Q, Thompson J et al. An alternative interpretation of nanobacteria-induced biomineralization. *PNAS* 2000; 97: 11511-11515
140. Drancourt M, Jacomo V, L pidi H et al. Attempted isolation of *Nanobacterium sp* microorganisms from upper urinary tract stones. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 368-372

Поступила в редакцию 05.10.2009 г.

Принята в печать 23.11.2009 г.