

УДК 616.613-003.7-02

# Модели развития кальций-оксалатного и кальций-фосфатного уролитиаза в условиях эксперимента

Масальцев А.К., Бородулин В.Б.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

Мочекаменная болезнь занимает одно из ведущих мест в структуре урологических заболеваний, что позволяет отнести данное заболевание к разряду социально значимых заболеваний. Причём на долю камней, представленных оксалатами кальция, приходится 72%, доля фосфатов кальция составляет 14,7% от общего количества камней почек. Целью настоящей работы является исследование экспериментальных моделей мочекаменной болезни для выявления сходства и различия подобных процессов, протекающих у экспериментальных животных и в организме человека. В данной обзорной статье рассматриваются патофизиологические модели развития мочекаменной болезни при введении оксалата, этиленгликоля, гидроксипролина и гликолевой кислоты. Рассматриваются модели формирования кальциевого почечного камня в зависимости от наличия нефрокальциноза, нефролитиаза или наличия одновременно этих двух метаболических состояний у грызунов.

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь, фосфаты, оксалаты, экспериментальные модели мочекаменной болезни.

**Для цитирования:** Масальцев А.К., Бородулин В.Б. Модели развития кальций-оксалатного и кальций-фосфатного уролитиаза в условиях эксперимента. Патогенез. 2018; 16(1): 11—16

DOI: 10.25557/2310-0435.2018.01.11-16

**Для корреспонденции:** Масальцев Александр Константинович, e-mail: masalcev\_aleksandr@mail.ru  
**Финансирование.** Исследование не имеет спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила:** 25.12.2017

## Models for development of calcium-oxalate and calcium-phosphate urolithiasis in experimental conditions

Masaltsev A.K., Borodulin V.B.

V.I.Razumovsky Saratov State Medical University, Bolshaya Kazachya Str. 112, Saratov 410012, Russian Federation

Urolithiasis takes one of leading places among urological diseases, which allows attributing this disease to the category of socially significant diseases. Calcium oxalates account for 72% and calcium phosphates — 14.7% of all kidney stones. The aim of this study was to evaluate experimental models of urolithiasis to identify similarities and differences in similar processes occurring in experimental animals and humans. In this review, we focused on pathophysiological models for development of urolithiasis using administration of oxalate, ethylene glycol, hydroxyproline, and glycolic acid. We addressed modeling the formation of kidney calcium stones in rodents depending on the presence of nephrocalcinosis, nephrolithiasis or both.

**Key words:** urolithiasis, phosphates, oxalates, experimental models of urolithiasis.

**For citation:** Masaltsev A.K., Borodulin V.B. [Models for development of calcium-oxalate and calcium-phosphate urolithiasis in experimental conditions]. Patogenez [Pathogenesis]. 2018; 16(1): 11—16 (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2018.01.11-16

**For correspondence:** Masaltsev Alexander Konstantinovich, e-mail: masalcev\_aleksandr@mail.ru

**Funding.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Received:** 25.12.2017

### Введение

Мочекаменная болезнь (МКБ) занимает одно из ведущих мест в структуре урологических заболеваний в мире — 8% от общей популяции людей [1], что позволяет отнести данное заболевание к разряду социально значимых заболеваний. Необходимо отметить, что на долю камней, представленных оксалатами кальция, приходится 72%, доля фосфатов кальция составляет 14,7% от общего количества камней почек [2].

В настоящее время существуют различные точки зрения на патогенетические механизмы развития камней в почечной паренхиме. Ряд авторов делает акцент на существенную роль лизоцима и лактоферрина, которые обнаруживаются в органическом матриксе камней поджелудочной железы, простаты и почек [3] и могут принимать активное участие в формировании и кристаллизации моногидратов оксалата. Другие авторы высказывают предположение об участии минерал-органических наноча-

стиц, которые формируются в почечных канальцах и могут выступать в качестве центров кристаллизации в процессе формирования камней [4]. Некоторыми авторами рассматривался индекс относительной перенасыщенности мочи, отражающий некоторый возможный потенциал к кальций-оксалатному литогенезу [5].

Повышение концентрации кальция в крови и в моче связывают с нарушением синтеза и метаболизма витамина D3 [6]. В свою очередь, гиперкальциурия может приводить к развитию гиперфосфатурии и способствовать отложению камней-фосфатов в почечных лоханках [7].

В экспериментальных исследованиях на мышах было установлено, что этиленгликоль, особенно в присутствии хлорида аммония, оказывает нефротоксическое действие и вызывает повреждение почечных канальцев различной степени тяжести, которое впоследствии способствует образованию почечных камней. Гидроксипролин является прекурсором этиленгликоля и нарушение обмена этой важной аминокислоты, входящей в состав коллагена, также может приводить к развитию мочекаменной болезни [8–12].

Одним из основных генетических маркеров уролитиаза в настоящее время рассматривают ген фермента гидроксилазы-24 цитохрома CYP24A1, который метаболизирует витамин D [13].

Для профилактики и лечения мочекаменной болезни в настоящее время используют такие препараты, как остеопонтин, богатый аминокислотой аспаратом, и цитрат, один из ключевых метаболитов цикла трикарбонных кислот [14].

В то же время, выяснение молекулярных процессов, лежащих в основе формирования камней в почках, а также выявление молекулярных биомаркеров, которые могли бы отражать процессы формирования камней разного состава и структуры, наряду с поиском надежных инструментальных методов исследования состава и структуры почечных камней, для более глубокого понимания патогенетических механизмов их формирования, является актуальной темой исследования для патологической физиологии.

Мочекаменная болезнь — заболевание многофакторное, и, в основном, считается связанным с факторами окружающей среды и диетой [1, 2]. Следует отметить, что среди кристаллов оксалата кальция кристаллическая форма моногидрата оксалата кальция зависит от концентрации в моче оксалата, тогда как кристаллическая форма дигидрата оксалата кальция в основном определяется концентрацией в моче кальция. Соли кальция в виде минерализованных отложений могут быть расположены в почечных чашках и лоханке, а также в медуллярных собирательных протоках [15]. Таким образом, увеличение концентрации кальция в моче, хотя и является необходимым условием, не объясняет многообразия локализации кальциевых камней в почках [16].

Было разработано несколько моделей на животных для исследования механизма формирования оксалата кальция при мочекаменной болезни у грызунов и свиней [17]. Большинство исследований было проведено на грызунах из-за простоты экспериментального материала, хотя моделирование мочекаменной болезни у данных животных приводит в основном к развитию нефрокальциноза, а не нефролитиаза. Удивительно, но очень мало исследований было проведено на трансгенных мышах для изу-

чения ранних механизмов формирования камней в почечной паренхиме.

Рассмотрим модели формирования кальциевого почечного камня в зависимости от наличия нефрокальциноза, нефролитиаза или наличия одновременно этих двух метаболических состояний у грызунов.

#### **Патофизиологические модели развития мочекаменной болезни при введении оксалата**

Введение оксалата калия (1,5 моль/л) подкожно-осмотическим мини-насосом индуцирует нефрокальциноз у самцов крыс [18, 19]. Гипероксалурия обнаруживается в первый день, в то время как внутривисцеральные отложения двулучепреломляющих кристаллов присутствуют в основном в канальцах на 14-й день без симптомов почечной недостаточности. Интересно, что морфология почек является нормальной, хотя присутствуют локализованные области воспаления. В некоторых очаговых точках присутствуют трубчатые обломки разрушенных канальцев с вакуолизацией цитоплазмы, также обнаруживается незначительное количество регенерирующих канальцев. Во время адсорбции кристаллов в почечной паренхиме значительно увеличивается концентрация таких белков, как остеопонтин (OPN), фактор некроза опухоли (TNF) и белка почечных повреждений (KIM), что указывает на сдвиг гомеостаза обменных процессов в почечной паренхиме в сторону воспалительных явлений [18].

Также у самцов крыс одна инъекция раствора оксалата натрия (7 мг/100 г веса тела) вызывает гипероксалурию и формирование кристаллов CaO<sub>2</sub> в канальцах [20]. Кристаллы CaO<sub>2</sub> агрегируют в трубчатом просвете, что приводит к закупорке и расширению просвета, с некрозом трубчатых клеток [20].

#### **Патофизиологические модели развития мочекаменной болезни при участии этиленгликоля, гидроксипролина и гликолевой кислоты**

Введение этиленгликоля (ЭГ) является хорошо известной моделью нефрокальциноза: ЭГ метаболизируется в гликолят, глиоксилат и оксалат, что приводит к появлению кристаллов СОМ как в моче, так и в почках [21]. У крыс, получающих питьевую воду с добавкой ЭГ (0,75 об. %/Об.), развивается гипероксалурия и гиперкальциурия через один день после инициации [22].

Также индуцируется появление некоторых макромолекул, таких как OPN, бикунин или белок Tamm-Horsfall (TH), которые могут ингибировать или способствовать кальцификации [23]. Следует отметить, что метаболиты гликолята и глиоксилата, по-видимому, изменяют нормальный канальцевый эпителий, с последующей кристаллизацией солей [22]. ЭГ модель в настоящее время используется для изучения молекул связывания кристаллов, клиренса и релевантности нескольких макромолекулярных ингибиторов, таких, как OPN [22, 24, 25].

Гидроксипролин (Нур) является предшественником оксалата. В физиологических условиях Нур сначала метаболизируется в митохондриях в глиоксилат и далее метаболизируется до глицина с помощью аланинглиоксилата аминотрансферазы (AGT) или до гликолята с помощью гликолят-редуктазы. Наконец, гли-

колят окисляется до оксалата лактатдегидрогеназой (ЛДГ) [26, 27].

Обращает на себя внимание, что после 28-дневных добавок у всех крыс развиваются отложения  $\text{CaO}_2$  как в мозговых, так и в корковых канальцах, с некоторыми бляшками и камнями в сосочках [28]. В этой модели отложения кристаллов отмечаются признаки воспаления и повреждения почечных канальцев; OPN также обнаруживается в канальцах, окружающих кристаллы. Гиперкальциурия не является обязательной для почечных отложений  $\text{CaO}_2$ .

Внутрибрюшинное введение гидроксипролина у крыс (2,5 г/кг) приводит к массивному отложению оксалата кальция в почечной паренхиме в течение 24 часов с развитием острой почечной недостаточности, увеличением объема и массы почек, воспалением и отеками [29].

У мышей при введении гидроксипролина обнаруживается белок Tamm-Horsfall, который синтезируется почечными канальцами и выделяется с мочой. [30, 31]. ТН считается ингибитором нефролитиаза, действующим против роста и агрегации кристаллов [1]. Действительно, мыши в возрасте от 2 до 4 месяцев имеют кристаллические отложения, расположенные в медуллярных собирающих протоках [32]. Дополнительная обработка витаминами D и EG (1% в питьевой воде) в течение одного месяца приводит к увеличению отложений кристаллов, особенно в восходящем отделе петли Генле, где ТН обычно экспрессируется. Эта модель демонстрирует физиологическую значимость белка ТН в профилактике нефрокальциноза. Некоторые исследования показывают, что присутствие  $\text{Ca}^{2+}$ -связывающих доменов и отрицательно заряженных силилированных остатков объясняет свойство ингибирования ТН-кристаллов [33].

Мыши, нокаутные по генам белков ко-транспортёров натрий/неорганический фосфат (Na/P), расположенных в проксимальных канальцах, которые опосредуют 60–70% повторной абсорбции неорганического фосфата [34] и играют главную роль в поддержании его гомеостаза, гипофосфатемичны из-за утечки неорганического фосфата через почечные канальцы, которая, в свою очередь, увеличивает синтез кальцитриола, приводя к возникновению гиперкальциурии [35].

Первичная гипероксалурия у мышей является моногенным заболеванием, в результате дефицита ферментов печени. В первичной гипероксалурии 1-го типа обнаруживается недостаточность аланин-глиоксилат-аминотрансферазы, которая катализирует превращение глиоксилата в глицин в физиологических условиях. В гипероксалурии 2-го типа два фермента являются дисфункциональными (глиоксилат-редуктаза и гидроксипироват-редуктаза), которые обычно катализируют восстановление глиоксилата до гликолята и гидроксипировата до D-глицерата [26]. Следовательно, повышается содержание глиоксилата, который в конечном итоге окисляется до оксалата [36] и ответственен за массивную гипероксалурию, ведущую к нефрокальцинозу у человека. У мышей с дефицитом глиоксилат-редуктазы (GR), гидроксипироват-редуктазы (GRHPR), аланин-глиоксилат-аминотрансферазы (AGT KO), или нокаутированных по данным генам, развивается недостаточная утилизация глиоксилата [36], причем нефрокальциноз встречается только у 25% мышей, нокаутированных по гену, отвечающему за синтез и активность фермента

гидроксипироват-редуктазы (GRHPR). Однако после введения Нур (1% в рационе) в течение одного месяца у всех мышей, нокаутных по гену GRHPR развился тяжелый нефрокальциноз, в то время как у мышей, нокаутных по гену аланин-глиоксилат-аминотрансферазы (AGT KO), нефрокальциноз развился только у 20% особей.

Гиперкальциурия присутствует у многих пациентов с почечными камнями (40%) и часто считается идиопатической. Гиперкальциурия приводит к пересыщению мочи солями  $\text{Ca}^{2+}$  и таким образом увеличивает факторы риска развития кальциевого камня [1, 37]. Генетически гиперкальциурические камнеобразующие крысы (GHS) имеют экскрецию кальция с мочой в 8–10 раз выше нормальных значений. Bushinsky D.A. с соавторами показали, что гиперкальциурия возникает по 3 механизмам: (1) увеличенное всасывание кальция в кишечнике; (2) снижение кальциевой канальцевой  $\text{Ca}^{2+}$ -реабсорбции (зависимой от кальциевого сенсора); и (3) повышенная резорбция кости [37]. Действительно, после 18 недель жизни у всех крыс GHS развиваются почечные камни. Обращает на себя внимание, что, когда животных кормят стандартным 1–2% кальциевым питанием, камни в основном, состоят из апатита ( $\text{CaHPO}_4$ ), поскольку перенасыщение мочи  $\text{CaHPO}_4$  развивается быстрее, чем перенасыщение  $\text{CaO}_2$  [38]. И наоборот, дополнительная диетическая добавка Нур 5% вызывает образование камней  $\text{CaO}_2$  [39] с кристаллическими отложениями, главным образом в контакте с клетками уротелия. Интересно, что, подобно трубчатым клеткам, окружающим кристаллы, некоторые клетки уротелия, контактирующие с кристаллами, действительно пролиферируют и также экспрессируют высокие уровни OPN [40]. Таким образом, эта модель очень близка к почечнокаменной болезни человека, поскольку не наблюдается нефрокальциноз, хотя очень редкие и рассеянные отложения кристаллов могут быть обнаружены в почечной паренхиме.

В отличие от крыс, у мышей в основном развивается нефрокальциноз после введения Нур в питьевой воде.

Введение самцам крыс линии Wistar гликолевой кислоты в течение 4 недель приводит к гипероксалурии и трубчатым кристаллам  $\text{CaO}_2$  как внутри коры, так и мозгового вещества почки, но также и в полостях малого таза [41].

#### **Патофизиологические модели развития мочекаменной болезни при дефиците витамина B6**

Дефицит витамина B6 также является фактором, провоцирующим развитие камней в почках. Фермент печени аланин/глиоксилат-аминотрансфераза, который играет ключевую роль в превращении глиоксилата (предшественника оксалата) в глицин, зависит от витамина B6. Таким образом, дефицит витамина B6 вызывает его дисфункцию [42]. Действительно, дефицит витамина B6 приводит к гипероксалурии и гипокитратурии. Экскреция оксалата в моче увеличивается в течение 2 часов после внутривенного введения гидроксипировата у крыс с дефицитом витамина B6. У этих крыс появляются как оксалатные отложения кальция в канальцах, бляшки на сосочках, так и камни в почечных лоханках, и мочевом пузыре [43, 44].



**Патофизиологические модели развития  
мочекаменной болезни  
при операциях на тонком кишечнике**

Резекция тонкой кишки (IR) у людей может приводить к массивной гипероксалурии и нефролитиазу из-за повышенной абсорбции оксалата в кишечнике [45, 46]. Действительно, CaO<sub>2</sub>-нефролитиаз возникает у 15–30% пациентов после хирургического шунтирования [47]. Кроме того, эти пациенты имеют тенденцию к хронической дегидратации из-за потери воды и соли при диарее, что приводит к уменьшению объема мочи. У этих пациентов также уменьшается абсорбция и, следовательно, уменьшается выделение мочи, цитрата и магния, которые обычно действуют как ингибиторы кристаллизации CaO<sub>2</sub> [46].

Резекция кишечника (дистальные отделы подвздошной кишки), проведенная на самцах крыс, которых кормили индивидуально низкокальциевой и высокооксалатной диетой (0,02% кальция, 18% липида, 1% оксалата натрия), воспроизводит гипероксалурию, гипоцитратурию и нефрокальциноз (на 4-м месяце) [48]. Таким образом, эта модель очень похожа на гипероксалурию у пациентов с нефрокальцинозом и нефролитиазом.

**Заключение**

Представленные к рассмотрению и анализу экспериментальные патофизиологические модели мочекаменной болезни у животных дают достаточно ясное представление о возможных механизмах развития мочекаменной болезни в экспериментальных условиях. Показаны отличия между развитием камней в почках на фоне нефрокальциноза, нефролитиаза или наличия одновременно этих двух метаболических состояний у грызунов.

Рассмотрены патофизиологические модели развития мочекаменной болезни при введении оксалата, этиленгликоля, гидроксипролина и гликолевой кислоты. Показана роль индукции некоторых макромолекул, таких, как OPN, бикунин или белок Tamm-Horsfall (TH), которые могут ингибировать процесс камнеобразования в почках или способствовать кальцификации почечной паренхимы. Следует отметить, что метаболиты гликолята и гликоксилата, по-видимому, изменяют нормальный канальцевый эпителий с его последующей кальцификацией. Выявлено значение ряда ферментов, ответственных за превращение глиоксилата в глицин, в гликолят или оксалат, таких, как аланин-глиоксилат-аминотрансферазы, которая катализирует превращение глиоксилата в глицин в физиологических условиях, глиоксилат-редуктазы и гидроксипируват-редуктазы, которые обычно катализируют восстановление глиоксилата до гликолята и гидроксипирувата до D-глицерата. Резекция кишечника (дистальные отделы подвздошной кишки), проведенная на самцах крыс, воспроизводит гипероксалурию, гипоцитратурию и нефрокальциноз и, таким образом, эта модель очень похожа на гипероксалурию у пациентов с нефрокальцинозом и нефролитиазом.

**Список литературы**

1. Daudon M., Jungers P. *Lithiase urinaire*. 2nd ed. Flammarion: Medicine-sciences; 2012. 1-19 p.
2. Bilbault H., Haymann J.P. Experimental models of renal calcium stones in rodents. *World J. Nephrol.* 2016; 5(2): 189-94. DOI: 10.5527/wjn.v5.i2.189
3. Farmanesh S., Chung J., Sosa R.D., Kwak J.H., Karande P., Rimer J.D. Natural promoters of calcium oxalate monohydrate crys-

tallization. *J. Am. Chem. Soc.* 2014; 136 (36): 12648-57. DOI: 10.1021/ja505402r.

4. Martel J., Wu C.Y., Young J.D. Translocation of mineralo-organic nanoparticles from blood to urine: a new mechanism for the formation of kidney stones? *Nanomedicine (Lond)*. 2016; 11(18): 2399-404. DOI: 10.2217/nnm-2016-0246.

5. Голованов С.А., Сивков А.В., Анохин Н.В., Дрожжева В.В. Подходы к оценке литогенности мочи у пациентов с оксалатным уролитиазом. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2015; 2: 72-9.

6. Letavernier E., Verrier C., Goussard F., Perez J., Huguet L., Haymann J.P., Baud L., Bazin D., Daudon M. Calcium and vitamin D have a synergistic role in a rat model of kidney stone disease. *Kidney Int.* 2016; 90(4): 809-17. DOI: 10.1016/j.kint.2016.05.027.

7. Bushinsky D.A., Parker W.R., Asplin J.R. Calcium phosphate supersaturation regulates stone formation in genetic hypercalciuric stone-forming rats. *Kidney Int.* 2000; 57(2): 550-60. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2000.00875.x

8. Gao S., Yang R., Peng Z., Lu H., Li N., Ding J., Cui X., Chen W., Dong X. Metabolomics analysis for hydroxy-L-proline-induced calcium oxalate nephrolithiasis in rats based on ultra-high performance liquid chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry. *Sci. Rep.* 2016; 6: 30142. DOI: 10.1038/srep30142

9. Daggulli M., Utangac M.M., Dede O., Bodakci M.N., Hatipoglu N.K., Penbegul N., Sancaktutar A.A., Bozkurt Y., Soylemez H., Potential biomarkers for the early detection of acute kidney injury after percutaneous nephrolithotripsy. *Ren. Fail.* 2016; 38(1): 151-6. DOI: 10.3109/0886022X.2015.1073494.

10. Dede O., Daggulli M., Utangac M., Yuksel H., Bodakci M.N., Hatipoglu N.K., Sancaktutar A.A., Penbegul N. Urinary expression of acute kidney injury biomarkers in patients after RIRS: it is a prospective, controlled study. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8(5): 8147-52.

11. Che M., Xie B., Xue S., Dai H., Qian J., Ni Z., Axelsson J., Yan Y. Clinical usefulness of novel biomarkers for the detection of acute kidney injury following elective cardiac surgery. *Nephron Clin. Pract.* 2010; 115(1): 66-72. DOI: 10.1159/000286352

12. Baldwin F, Sran H. Delayed ethylene glycol poisoning presenting with abdominal pain and multiple cranial and peripheral neuropathies: a case report. *J. Med. Case Rep.* 2010; 4: 220. DOI: 10.1186/1752-1947-4-220.

13. Taylor E.N., Hoofnagle A.N., Curhan G.C. Calcium and phosphorus regulatory hormones and risk of incident symptomatic kidney stones. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 10(4): 667-75. DOI: 10.2215/CJN.07060714

14. De Yoreo J.J., Qiu S.R., Hoyer J.R. Molecular modulation of calcium oxalate crystallization. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2006; 291(6): 1123-31. DOI: 10.1152/ajprenal.00136.2006

15. Fabris A., Anglani F., Lupo A., Gambaro G. Medullary sponge kidney: state of the art. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013; 28: 1111-9. DOI: 10.1093/ndt/gfs505

16. Viers B.R., Lieske J.C., Vrtiska T.J., Herrera Hernandez L.P., Vaughan L.E., Mehta R.A., Bergstralh E.J., Rule A.D., Holmes D.R., Krambeck A.E. Endoscopic and histologic findings in a cohort of uric acid and calcium oxalate stone formers. *Urology*. 2015; 85: 771-6. DOI: 10.1016/j.urology.2014.12.036

17. Sivalingam S., Nakada S.Y., Sehgal P.D., Crenshaw T.D., Penniston K.L. Dietary hydroxyproline induced calcium oxalate lithiasis and associated renal injury in the porcine model. *J. Endourol.* 2013; 27: 1493-8. DOI: 10.1089/end.2013.0185

18. Marengo S.R., Chen D., MacLennan G.T., Resnick M.I., Jacobs G.H. Minipump induced hyperoxaluria and crystal deposition in rats: a model for calcium oxalate urolithiasis. *J. Urol.* 2004; 171: 1304-8. DOI: 10.1097/01.ju.0000101046.39244.44

19. Khan S.R., Finlayson B., Hackett R.L. Experimental induction of crystalluria in rats using mini-osmotic pumps. *Urol. Res.* 1983; 11: 199-205.

20. Khan S.R., Finlayson B., Hackett R.L. Experimental calcium oxalate nephrolithiasis in the rat. Role of the renal papilla. *Am. J. Pathol.* 1982; 107: 59-69.

21. McMartin K. Are calcium oxalate crystals involved in the mechanism of acute renal failure in ethylene glycol poisoning? *Clin. Toxicol. (Phila)*. 2009; 47: 859-69. DOI: 10.3109/15563650903344793

22. Vervaeke B.A., D'Haese P.C., De Broe M.E., Verhulst A. Crystalluric and tubular epithelial parameters during the onset of intratubular nephrocalcinosis: illustration of the 'fixed particle' theory in vivo. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24: 3659-68. DOI: 10.1093/ndt/gfp418

23. Khan S.R. Animal models of kidney stone formation: an analysis. *World J. Urol.* 1997; 15: 236-43.
24. Vervaet B.A., Verhulst A., Dauwe S.E., De Broe M.E., D'Haese P.C. An active renal crystal clearance mechanism in rat and man. *Kidney Int.* 2009; 75: 41-51. DOI: 10.1038/ki.2008.450
25. Tsuji H., Shimizu N., Nozawa M., Umekawa T., Yoshimura K., De Velasco M.A., Uemura H., Khan S.R. Osteopontin knock-down in the kidneys of hyperoxaluric rats leads to reduction in renal calcium oxalate crystal deposition. *Urolithiasis.* 2014; 42: 195-202. DOI: 10.1007/s00240-014-0649-0
26. Jiang J., Johnson L.C., Knight J., Callahan M.F., Riedel T.J., Holmes R.P., Lowther W.T. Metabolism of [<sup>13</sup>C<sup>5</sup>] hydroxyproline in vitro and in vivo: implications for primary hyperoxaluria. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2012; 302: 637-43. DOI: 10.1152/ajpgi.00331.2011
27. Knight J., Jiang J., Assimos D.G., Holmes R.P. Hydroxyproline ingestion and urinary oxalate and glycolate excretion. *Kidney Int.* 2006; 70: 1929-34. DOI: 10.1038/sj.ki.5001906
28. Khan S.R., Glenton P.A., Byer K.J. Modeling of hyperoxaluric calcium oxalate nephrolithiasis: experimental induction of hyperoxaluria by hydroxy-L-proline. *Kidney Int.* 2006; 70: 914-23. DOI: 10.1038/sj.ki.5001699
29. Tawashi R., Cousineau M., Sharkawi M. Calcium oxalate crystal formation in the kidneys of rats injected with 4-hydroxy-L-proline. *Urol. Res.* 1980; 8: 121-7.
30. Kumar S., Muchmore A. Tamm-Horsfall protein—uromodulin (1950-1990). *Kidney Int.* 1990; 37: 1395-401.
31. Aggarwal K.P., Narula S., Kakkar M., Tandon C. Nephrolithiasis: molecular mechanism of renal stone formation and the critical role played by modulators. *Biomed Res. Int.* 2013; 2013: 292953. DOI: 10.1155/2013/292953
32. Mo L., Huang H.Y., Zhu X.H., Shapiro E., Hasty D.L., Wu X.R. Tamm-Horsfall protein is a critical renal defense factor protecting against calcium oxalate crystal formation. *Kidney Int.* 2004; 66: 1159-66. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00867.x
33. Devuyst O., Dahan K., Pirson Y. Tamm-Horsfall protein or uromodulin: new ideas about an old molecule. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20: 1290-4. DOI: 10.1093/ndt/gfh851
34. Gmaj P., Murer H. Cellular mechanisms of inorganic phosphate transport in kidney. *Physiol. Rev.* 1986; 66: 36-70. DOI: 10.1152/physrev.1986.66.1.36
35. Chau H., El-Maadawy S., McKee M.D., Tenenhouse HS. Renal calcification in mice homozygous for the disrupted type IIa Na/Pi cotransporter gene Npt2. *J. Bone Miner Res.* 2003; 18: 644-57. DOI: 10.1359/jbmr.2003.18.4.644
36. Knight J., Holmes R.P., Cramer S.D., Takayama T., Salido E. Hydroxyproline metabolism in mouse models of primary hyperoxaluria. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2012; 302: 688-93. DOI: 10.1152/ajprenal.00473.2011
37. Bushinsky D.A., Frick K.K., Nehrke K. Genetic hypercalciuric stone-forming rats. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2006; 15: 403-18. DOI: 10.1097/01.mnh.0000232881.35469.a9
38. Bushinsky D.A., Parker W.R., Asplin J.R. Calcium phosphate supersaturation regulates stone formation in genetic hypercalciuric stone-forming rats. *Kidney Int.* 2000; 57: 550-60. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2000.00875.x
39. Bushinsky D.A., Asplin J.R., Grynepas M.D., Evan A.P., Parker W.R., Alexander K.M., Coe F.L. Calcium oxalate stone formation in genetic hypercalciuric stone-forming rats. *Kidney Int.* 2002; 61: 975-87. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2002.00190.x
40. Evan A.P., Bledsoe S.B., Smith S.B., Bushinsky D.A. Calcium oxalate crystal localization and osteopontin immunostaining in genetic hypercalciuric stone-forming rats. *Kidney Int.* 2004; 65: 154-61. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00396.x
41. Ogawa Y., Yamaguchi K., Morozumi M. Effects of magnesium salts in preventing experimental oxalate urolithiasis in rats. *J. Urol.* 1990; 144: 385-9.
42. Holmes R.P., Assimos D.G. Glyoxylate synthesis, and its modulation and influence on oxalate synthesis. *J. Urol.* 1998; 160: 1617-24.
43. Andrus S.B., Gershoff S.N., Faragalla F.F., Prien E.L. Production of calcium oxalate renal calculi in vitamin B6-deficient rats. Study of the influence of urine pH. *Lab. Invest.* 1960; 9: 7-27.
44. Di Tommaso L., Tolomelli B., Mezzini R., Marchetti M., Cenacchi G., Foschini M.P., Mancini A.M. Renal calcium phosphate and oxalate deposition in prolonged vitamin B6 deficiency: studies on a rat model of urolithiasis. *BJU Int.* 2002; 89: 571-5.
45. Bhasin B., Urekli H.M., Atta M.G. Primary and secondary hyperoxaluria: Understanding the enigma. *World J. Nephrol.* 2015; 4: 235-244. DOI: 10.5527/wjn.v4.i2.235
46. Worcester E.M. Stones from bowel disease. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2002; 31(4): 979-99.
47. O'Connor R.C., Worcester E.M., Evan A.P., Meehan S., Kuznetsov D., Laven B., Sommer A.J., Bledsoe S.B., Parks J.H., Coe F.L., Grynepas M., Gerber G.S. Nephrolithiasis and nephrocalcinosis in rats with small bowel resection. *Urol. Res.* 2005; 33(2): 105-15. DOI: 10.1007/s00240-004-0460-4
48. Khan S.R., Glenton P.A. Experimental induction of calcium oxalate nephrolithiasis in mice. *J. Urol.* 2010; 184: 1189-96. DOI: 10.1016/j.juro.2010.04.065

## References

- Daudon M., Jungers P. *Lithiase urinaire*. 2nd ed. Flammarion: Medecine-sciences; 2012.1-19 p.
- Bilbault H., Haymann J.P. Experimental models of renal calcium stones in rodents. *World J. Nephrol.* 2016; 5(2): 189-94. DOI: 10.5527/wjn.v5.i2.189
- Farmanesh S., Chung J., Sosa R.D., Kwak J.H., Karande P., Rimer J.D. Natural promoters of calcium oxalate monohydrate crystallization. *J. Am. Chem. Soc.* 2014; 136 (36): 12648-57. DOI: 10.1021/ja505402r.
- Martel J., Wu C.Y., Young J.D. Translocation of mineralo-organic nanoparticles from blood to urine: a new mechanism for the formation of kidney stones? *Nanomedicine (Lond)*. 2016; 11(18): 2399-404. DOI: 10.2217/nnm-2016-0246.
- Golovanov S.A., Sivkov A.V., Anohin N.V., Drozhzheva V.V. [Approaches to the urine lithogenicity assessment in patients with oxalate urolithiasis]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya [Experimental and clinical urology]*. 2015; 2: 72-9. (in Russian)
- Letavernier E., Verrier C., Goussard F., Perez J., Huguet L., Haymann J.P., Baud L., Bazin D., Daudon M. Calcium and vitamin D have a synergistic role in a rat model of kidney stone disease. *Kidney Int.* 2016; 90(4): 809-17. DOI: 10.1016/j.kint.2016.05.027.
- Bushinsky D.A., Parker W.R., Asplin J.R. Calcium phosphate supersaturation regulates stone formation in genetic hypercalciuric stone-forming rats. *Kidney Int.* 2000; 57(2): 550-60. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2000.00875.x
- Gao S., Yang R., Peng Z., Lu H., Li N., Ding J., Cui X., Chen W., Dong X. Metabolomics analysis for hydroxy-L-proline-induced calcium oxalate nephrolithiasis in rats based on ultra-high performance liquid chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry. *Sci. Rep.* 2016; 6: 30142. DOI: 10.1038/srep30142
- Daggulli M., Utangac M.M., Dede O., Bodakci M.N., Hatipoglu N.K., Penbegul N., Sancaktutar A.A., Bozkurt Y., Soylemez H., Potential biomarkers for the early detection of acute kidney injury after percutaneous nephrolithotripsy. *Ren. Fail.* 2016; 38(1): 151-6. DOI: 10.3109/0886022X.2015.1073494.
- Dede O., Daggulli M., Utangac M., Yuksel H., Bodakci M.N., Hatipoglu N.K., Sancaktutar A.A., Penbegul N. Urinary expression of acute kidney injury biomarkers in patients after RIRS: it is a prospective, controlled study. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8(5): 8147-52.
- Che M., Xie B., Xue S., Dai H., Qian J., Ni Z., Axelsson J., Yan Y. Clinical usefulness of novel biomarkers for the detection of acute kidney injury following elective cardiac surgery. *Nephron Clin. Pract.* 2010; 115(1): 66-72. DOI: 10.1159/000286352
- Baldwin F, Sran H. Delayed ethylene glycol poisoning presenting with abdominal pain and multiple cranial and peripheral neuropathies: a case report. *J. Med. Case Rep.* 2010; 4: 220. DOI: 10.1186/1752-1947-4-220.
- Taylor E.N., Hoofnagle A.N., Curhan G.C. Calcium and phosphorus regulatory hormones and risk of incident symptomatic kidney stones. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 10(4): 667-75. DOI: 10.2215/CJN.07060714
- De Yoreo J.J., Qiu S.R., Hoyer J.R. Molecular modulation of calcium oxalate crystallization. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2006; 291(6): 1123-31. DOI: 10.1152/ajprenal.00136.2006
- Fabris A., Anglani F., Lupo A., Gambaro G. Medullary sponge kidney: state of the art. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013; 28: 1111-9. DOI: 10.1093/ndt/gfs505
- Viers B.R., Lieske J.C., Vrtiska T.J., Herrera Hernandez L.P., Vaughan L.E., Mehta R.A., Bergstralh E.J., Rule A.D., Holmes D.R., Krambeck A.E. Endoscopic and histologic findings in a cohort of uric

- acid and calcium oxalate stone formers. *Urology*. 2015; 85: 771-6. DOI: 10.1016/j.urol.2014.12.036
17. Sivalingam S., Nakada S.Y., Sehgal P.D., Crenshaw T.D., Penniston K.L. Dietary hydroxyproline induced calcium oxalate lithiasis and associated renal injury in the porcine model. *J. Endourol*. 2013; 27: 1493-8. DOI: 10.1089/end.2013.0185
  18. Marengo S.R., Chen D., MacLennan G.T., Resnick M.I., Jacobs G.H. Minipump induced hyperoxaluria and crystal deposition in rats: a model for calcium oxalate urolithiasis. *J. Urol*. 2004; 171: 1304-8. DOI: 10.1097/01.ju.0000101046.39244.44
  19. Khan S.R., Finlayson B., Hackett R.L. Experimental induction of crystalluria in rats using mini-osmotic pumps. *Urol. Res*. 1983; 11: 199-205.
  20. Khan S.R., Finlayson B., Hackett R.L. Experimental calcium oxalate nephrolithiasis in the rat. Role of the renal papilla. *Am. J. Pathol.* 1982; 107: 59-69.
  21. McMartin K. Are calcium oxalate crystals involved in the mechanism of acute renal failure in ethylene glycol poisoning? *Clin. Toxicol. (Phila)*. 2009; 47: 859-69. DOI: 10.3109/15563650903344793
  22. Vervaeke B.A., D'Haese P.C., De Broe M.E., Verhulst A. Crystalluric and tubular epithelial parameters during the onset of intratubular nephrocalcinosis: illustration of the 'fixed particle' theory in vivo. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2009; 24: 3659-3668. DOI: 10.1093/ndt/gfp418
  23. Khan S.R. Animal models of kidney stone formation: an analysis. *World J. Urol*. 1997; 15: 236-43.
  24. Vervaeke B.A., Verhulst A., Dauwe S.E., De Broe M.E., D'Haese P.C. An active renal crystal clearance mechanism in rat and man. *Kidney Int*. 2009; 75: 41-51. DOI: 10.1038/ki.2008.450
  25. Tsuji H., Shimizu N., Nozawa M., Umekawa T., Yoshimura K., De Velasco M.A., Uemura H., Khan S.R. Osteopontin knock-down in the kidneys of hyperoxaluric rats leads to reduction in renal calcium oxalate crystal deposition. *Urolithiasis*. 2014; 42: 195-202. DOI: 10.1007/s00240-014-0649-0
  26. Jiang J., Johnson L.C., Knight J., Callahan M.F., Riedel T.J., Holmes R.P., Lowther W.T. Metabolism of [<sup>13</sup>C<sup>5</sup>] hydroxyproline in vitro and in vivo: implications for primary hyperoxaluria. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 2012; 302: 637-43. DOI: 10.1152/ajp-gi.00331.2011
  27. Knight J., Jiang J., Assimos D.G., Holmes R.P. Hydroxyproline ingestion and urinary oxalate and glycolate excretion. *Kidney Int*. 2006; 70: 1929-34. DOI: 10.1038/sj.ki.5001906
  28. Khan S.R., Glenton P.A., Byer K.J. Modeling of hyperoxaluric calcium oxalate nephrolithiasis: experimental induction of hyperoxaluria by hydroxy-L-proline. *Kidney Int*. 2006; 70: 914-23. DOI: 10.1038/sj.ki.5001699
  29. Tawashi R., Cousineau M., Sharkawi M. Calcium oxalate crystal formation in the kidneys of rats injected with 4-hydroxy-L-proline. *Urol. Res*. 1980; 8: 121-7.
  30. Kumar S., Muchmore A. Tamm-Horsfall protein—uromodulin (1950-1990). *Kidney Int*. 1990; 37: 1395-1401.
  31. Aggarwal K.P., Narula S., Kakkar M., Tandon C. Nephrolithiasis: molecular mechanism of renal stone formation and the critical role played by modulators. *Biomed Res. Int*. 2013; 2013: 292953. DOI: 10.1155/2013/292953
  32. Mo L., Huang H.Y., Zhu X.H., Shapiro E., Hasty D.L., Wu X.R. Tamm-Horsfall protein is a critical renal defense factor protecting against calcium oxalate crystal formation. *Kidney Int*. 2004; 66: 1159-66. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00867.x
  33. Devuyst O., Dahan K., Pirson Y. Tamm-Horsfall protein or uromodulin: new ideas about an old molecule. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2005; 20: 1290-4. DOI: 10.1093/ndt/gfh851
  34. Gmaj P., Murer H. Cellular mechanisms of inorganic phosphate transport in kidney. *Physiol. Rev*. 1986; 66: 36-70. DOI: 10.1152/physrev.1986.66.1.36
  35. Chau H., El-Maadawy S., McKee M.D., Tenenhouse H.S. Renal calcification in mice homozygous for the disrupted type IIa Na/Pi cotransporter gene Npt2. *J. Bone Miner Res*. 2003; 18: 644-57. DOI: 10.1359/jbmr.2003.18.4.644
  36. Knight J., Holmes R.P., Cramer S.D., Takayama T., Salido E. Hydroxyproline metabolism in mouse models of primary hyperoxaluria. *Am. J. Physiol. Renal Physiol*. 2012; 302: 688-93. DOI: 10.1152/ajprenal.00473.2011
  37. Bushinsky D.A., Frick K.K., Nehrke K. Genetic hypercalciuric stone-forming rats. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens*. 2006; 15: 403-18. DOI: 10.1097/01.mnh.0000232881.35469.a9
  38. Bushinsky D.A., Parker W.R., Asplin J.R. Calcium phosphate supersaturation regulates stone formation in genetic hypercalciuric stone-forming rats. *Kidney Int*. 2000; 57: 550-60. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2000.00875.x
  39. Bushinsky D.A., Asplin J.R., Grynbas M.D., Evan A.P., Parker W.R., Alexander K.M., Coe F.L. Calcium oxalate stone formation in genetic hypercalciuric stone-forming rats. *Kidney Int*. 2002; 61: 975-87. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2002.00190.x
  40. Evan A.P., Bledsoe S.B., Smith S.B., Bushinsky D.A. Calcium oxalate crystal localization and osteopontin immunostaining in genetic hypercalciuric stone-forming rats. *Kidney Int*. 2004; 65: 154-61. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00396.x
  41. Ogawa Y., Yamaguchi K., Morozumi M. Effects of magnesium salts in preventing experimental oxalate urolithiasis in rats. *J. Urol*. 1990; 144: 385-9.
  42. Holmes R.P., Assimos D.G. Glyoxylate synthesis, and its modulation and influence on oxalate synthesis. *J. Urol*. 1998; 160: 1617-24.
  43. Andrus S.B., Gershoff S.N., Faragalla F.F., Prien E.L. Production of calcium oxalate renal calculi in vitamin B6-deficient rats. Study of the influence of urine pH. *Lab. Invest*. 1960; 9: 7-27.
  44. Di Tommaso L., Tolomelli B., Mezzini R., Marchetti M., Cenacchi G., Foschini M.P., Mancini A.M. Renal calcium phosphate and oxalate deposition in prolonged vitamin B6 deficiency: studies on a rat model of urolithiasis. *BJU Int*. 2002; 89: 571-5.
  45. Bhasin B., Urekli H.M., Atta M.G. Primary and secondary hyperoxaluria: Understanding the enigma. *World J. Nephrol*. 2015; 4: 235-44. DOI: 10.5527/wjn.v4.i2.235
  46. Worcester E.M. Stones from bowel disease. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am*. 2002; 31(4): 979-99.
  47. O'Connor R.C., Worcester E.M., Evan A.P., Meehan S., Kuznetsov D., Laven B., Sommer A.J., Bledsoe S.B., Parks J.H., Coe F.L., Grynbas M., Gerber G.S. Nephrolithiasis and nephrocalcinosis in rats with small bowel resection. *Urol. Res*. 2005; 33(2): 105-5. DOI: 10.1007/s00240-004-0460-4
  48. Khan S.R., Glenton P.A. Experimental induction of calcium oxalate nephrolithiasis in mice. *J. Urol*. 2010; 184: 1189-96. DOI: 10.1016/j.juro.2010.04.065

#### Сведения об авторах

Масальцев Александр Константинович — соискатель кафедры биохимии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Бородулин Владимир Борисович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биохимии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации