

¹Мотина Н.В., ²Семенова Е.Н., ¹Горячева М.В., ²Букий Т.П.,
²Маурер Н.В., ^{1,2}Мотин Ю.Г.

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОЧЕЧНОГО
СОСОЧКА НА РАННИХ ЭТАПАХ ФОРМИРОВАНИЯ
БЛЯШКИ РЭНДАЛЛА**

¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский
университет» Минздрава России, г. Барнаул, Россия
²КГБУЗ «Краевая клиническая больница», г. Барнаул, Россия.

С целью определения локальных изменений тканевых структур почки, вызванных соединениями кальция, проведено морфологическое исследование тканей почек людей молодого и среднего возраста. В 33,3% наблюдений отмечаются морфологические признаки ранних этапов формирования в области вершины почечного сосочка интерстициальных кальциевых бляшек, сопровождающиеся дистрофическими изменениями эпителиоцитов собирательных трубок, снижением их биосинтетической активности, слабовыраженной тканевой реакцией. Совокупность приведенных данных позволяет рассматривать выявленные локальные морфологические признаки перестройки почек как латентно протекающие процессы начальной фазы камнеобразования.

Ключевые слова: нефролитиаз, морфология почки, остеопонтин

*Motina N.V., Semenova E.N., Goryacheva M.V., Bukiy T.P.,
Maurer N.V., Motin Yu.G.*

**MORPHOLOGY OF KIDNEY MEDULLA IN EARLY STAGE OF
RANDALL'S PLAQUE FORMATION**

*Altai State Medical University; Barnaul, Russia;
Regional Clinical Hospital, Barnaul, Russia.*

In order to determine local changes in kidney structure caused by calcium compounds, kidney tissues morphological investigation of people young and middle age was performed. In 33.3% of cases on renal papilla was marked morphological features of early stage formation interstitial calcium plaques, accompanied with degenerative changes in epithelial cells of the collecting tubules, reducing their biosynthetic activity and mild tissue reaction. These data allows us to consider the identified local morphological features of kidney restructuring as latent phase of stone formation.

Key words: *nephrolithiasis, morphology of kidney, osteopontin*

Теория «папиллярной патологии» была предложена в первой половине XXв. А. Randall на основе изучения 1154 аутопсийных почек и обнаружения им в 20,5% случаев в области вершины почечного сосочка образований кремового цвета, представлявших собой участки обызвествления интерстиция. Эти образования, по мнению автора, имели прямое отношение к патогенезу нефролитиаза и являлись иницирующим ядром, вокруг которого впоследствии формировались почечные камни [1]. Теория «бляшек Рэндалла» получила многочисленные подтверждения в настоящее время. Согласно представлениям ряда современных

исследователей большая часть (до 75%) клинически значимых конкрементов почки развивается в связи с бляшкой Рэндалла [2]. Тем не менее, до сих пор причины и механизмы интерстициального отложения кальция и формирования подобных бляшек до конца не выяснены.

Цель исследования. Определить наличие локальных морфологических изменений тканевых структур почки, вызванных соединениями кальция, у лиц молодого и среднего возраста на ранних этапах формирования интерстициальных кальциевых бляшек.

Материал и методы. Объектом для морфологического исследования послужили ткани почек 30 человек в возрасте от 19 до 57 лет (средний возраст составил $35,6 \pm 2,02$ лет), не имевших в анамнезе почечной патологии и без видимых макроскопических нарушений структуры органа. Материал фиксировали в 10% растворе формалина, заливали в парафин по общепринятой методике. Срезы толщиной 4-6 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, PAS, по методу Косса, по Ван-Гизону, на AgNORs. Для определения экспрессии остеопонтина, белка-ингибитора процессов нуклеации, агрегации и роста микролитов [3], применяли непрямой двухшаговый стрептавидин-биотиновый метод при помощи первичных антител к остеопонтину (P-18: sc-10593), 1:50 фирмы Santa Cruz (USA). Продукт реакции визуализировали с помощью системы Goat ABC Staining system: sc-2023 (Santa Cruz) и диаминобензидина (ДАБ). Морфометрические исследования проводили с использованием программных пакетов ImageJ 1.43 и ZEN 2.5 (blue edition) Carl Zeiss, Germany. Степень экспрессии (в баллах – 1+, 2+, 3+) оценивали по интенсивности окрашивания ДАБ с применением программы анализа изображений ImageJ 1.43. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета R версии 2.12 (лицензия GNU General Public License) для Microsoft Windows®. Результаты работы представлены в виде значений \bar{X} (средняя), SD (стандартное отклонение), $p < 0,05$. Оценку межгрупповых различий проводили по критерию Манна-Уитни.

Результаты исследования. В 66,7% наблюдений (у 20 человек, средний возраст $36,3 \pm 3,67$ лет) определялась нормальная гистологическая картина строения коркового и мозгового вещества почки. Признаков дистрофических изменений канальцевого эпителия не выявлялось. Число AgNORs в эпителиоцитах собирательных трубок составило $1,9 \pm 0,81$. Почечный интерстиций не имел признаков воспалительных изменений и клеточной инфильтрации. Переходный эпителий чашечно-лоханочной системы характеризовался одинаковой толщиной эпителиального пласта, сохранностью на всем протяжении. Соединения кальция гистохимически не верифицированы. Определялась слабо выраженная (1+) экспрессия остеопонтина в цитоплазме эпителиоцитов канальцев нефрона, собирательных трубок, переходного эпителия чашечно-лоханочной системы.

У 10 человек (33,3% случаев) в возрасте $33,5 \pm 4,05$ лет отмечалась умеренно выраженная оксифильная зернистость цитоплазмы

эпителиоцитов собирательных трубок, тонких отделов нефронов. В области вершины почечного сосочка, под переходным эпителием, в составе интерстиция наблюдались неправильной формы участки отложения соединений кальция. В собирательных трубках и тонких канальцах, расположенных в непосредственной близости от депозитов, отмечалось отложение кальция по ходу базальных мембран эпителия, вследствие этого базальные мембраны были утолщены, нередко принимали четкообразный вид. Отдельные мелкие кристаллы кальция располагались в эпителии (внутриклеточно) и между эпителиоцитами. Дистрофические изменения клеток в данных случаях были выражены. Число AgNORs в эпителиоцитах собирательных трубок статистически значимо снижалось и составляло $1,5 \pm 0,62$ ($p < 0,05$), что свидетельствует об угнетении белково-синтетической функции клеток. В отдельных случаях в тонких канальцах нефронов это сопровождалось «инкрустацией» эпителия соединениями кальция и формированием мелких внутриканальцевых конкрементов.

Вокруг отложений соединений кальция отмечалась слабая тканевая реакция: умеренно выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация интерстиция, образование коллагеновых и ретикулярных элементов стромы. Иммуногистохимическое исследование показало умеренно выраженную (2+) экспрессию остеопонтина не только в цитоплазме эпителиоцитов нефронов, собирательных трубок, но и в составе матрикса бляшки, в интерстиции области расположения кальциевых бляшек.

Ранее в эксперименте было установлено, что кристаллы кальция способны индуцировать тканевые реакции в эпителии дистальных отделов почечных канальцев и собирательных трубок [4]. Возникающие при этом воспалительные изменения являются следствием прямого повреждающего воздействия кристаллов. Это объясняет наблюдавшиеся нами локальные гисто-топографические изменения: лимфогистиоцитарную инфильтрацию, увеличение количества коллагеновых элементов в области формирования бляшки. В составе матрикса бляшки нами наблюдалась умеренная экспрессия остеопонтина, что подтверждается данными литературы [2]. Остеопонтин принято считать одним из ключевых элементов, сдерживающим процессы литогенеза [3]. Обнаружение остеопонтина на границе бляшки с окружающими тканями, по-видимому, может свидетельствовать о тенденции к ограничению участка обызвествления.

Таким образом, обнаруженные структурные изменения почечного сосочка, вероятно, соответствуют начальным этапам формирования интерстициальных кальциевых бляшек в области вершины почечного сосочка. Именно в этой области создаются уникальные патофизиологические условия для перехода ионов кальция и фосфора из просвета канальцев в почечный интерстиций и их последующего накопления. Полученные данные существенно отличаются от приведенных выше представлений о начальных этапах кристаллизации в нефроне [2,5]. Наблюдается несоответствие между возрастом, в котором выявляются

бляшки и возрастом, соответствующим клиническому пику нефролитиаза. Если первый показатель превышает 50 лет, второй приходится на возраст 20-50 лет. Мы наблюдали морфологические признаки формирования интерстициальных кальциевых бляшек у людей начиная с 19 лет (средний возраст составил $33,5 \pm 4,05$ лет). Вероятно, данный факт указывает на то, что частота бляшек Рэндалла в популяции существенно превышает количество пациентов с мочекаменной болезнью. Однако, выявленные дистрофические изменения эпителиоцитов собирательных трубок, снижение их биосинтетической активности, слабовыраженная тканевая реакция с усилением экспрессии остеопонтина перифокально и в составе кальциевых бляшек, по-видимому, не позволяют рассматривать процесс отложения соединений кальция как физиологический.

Заключение. Совокупность приведенных данных позволяет рассматривать выявленные локальные патогистологические признаки перестройки почек у лиц без почечной патологии в анамнезе как латентно протекающие процессы начальной фазы камнеобразования.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Randall, A.* Papillary pathology as a precursor of primary renal calculus / A. Randall // *J. Urol.* – 1940. – Vol.44. – P. 580-589.
2. *Evan, A. P.* Physiopathology and etiology of stone formation in the kidney and the urinary tract / A.P. Evan // *Pediatr. Nephrol.* – 2010. – Vol.25, №5. – P. 831-841.
3. *Yagisawa, T.* Renal osteopontin expression in experimental urolithiasis / T. Yagisawa, S. Chandhoke, J. Fan, S. Lucia // *J. Endourol.* – 1998. – Vol. 12. – P. 171-176.
4. *Мотин, Ю. Г.* Морфологические изменения почки при экспериментальном оксалатном нефролитиазе / Ю.Г. Мотин, А.В. Лепилов, П.М. Ларионов // *Архив патологии.* – 2017. – 2(79). – С.41-47.
5. *Khan, S. R.* Kidney stones / S.R. Khan, M.S. Pearle, W.G. Robertson, G. Gambaro et al. // *Nat. Rev. Dis. Primers.* – 2016. – 2: 16008. doi:10.1038/nrdp.2016.8.