

Генетические факторы риска рецидивного уролитиаза

О.И. Аполихин¹, А.В. Сивков¹, О.В. Константинова¹, П.А. Сломинский², Т.В. Тупицына², Д.Н. Калинин³

¹НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

²Институт молекулярной генетики РАН

³ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн №3 ДЗМ»

Сведения об авторах:

Аполихин О.И. – д.м.н., профессор, директор НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. 105425 Москва, ул. 3-я Парковая, 51, строение 4. Тел. раб. 8-499-367-75-87, e-mail: sekr.urology@gmail.com

Apolikhin O.I. – Dr. Sc., professor, Director of N. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of Ministry of health of Russian Federation. 105425, 3-d Parkovaya st., 51, building 4, Moscow.

Сивков А.В. – к.м.н., заместитель директора по научной работе НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. 105425 Москва, ул. 3-я Парковая, 51, строение 4. Тел. 8-499-164-76-60, e-mail: u3676464@mail.ru

Sivkov A.V. – PhD, Deputy Director on scientific work of N. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of Ministry of health of Russian Federation. 105425, 3-d Parkovaya st., 51, building 4, Moscow.

Константинова О.В. – д.м.н., главный научный сотрудник отдела мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России 105425 Москва, ул. 3-я Парковая, 51, стр. 4. Тел. 8-903-671-86-07, e-mail: konstant-ov@yandex.ru

Konstantinova O.V. – Dr. Sc., Chief researcher of the Department of urolithiasis of N. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of Ministry of health of Russian Federation. 105425, UL. 3-d Parkovaya, 51, building 4, Moscow.

Сломинский П.А. – д.б.н., профессор, заведующий лабораторией молекулярной генетики ФГБУН Института молекулярной генетики РАН, 123182 Москва площадь академика И.В. Курчатова, д. 2. Тел. Раб 8-499-196-02-10, e-mail: img@img.ras.ru

Slominskiy P.A. – Dr. Sc. Professor, head of laboratory of molecular genetics FGBUN Institute of molecular genetics of RAS. 123182 academician I.V. Kurchatov square., 2, Moscow.

Тупицына Т.В. – к.б.н., научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики ФГБУН Института молекулярной генетики РАН, 123182 Москва, площадь академика И.В. Курчатова, д. 2. Тел. Раб. 8-499-196-02-10, e-mail: img@img.ras.ru

Tupitsyna T.V. – PhD, researcher at the laboratory of molecular genetics FSBOS Institute of molecular genetics of RAS, 123182 academician I.V. Kurchatov square., 2, Moscow.

Калинин Д.Н. – к.м.н., врач-уролог ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн №3 ДЗМ», г. Москва, ул. Стартовая, д. 4. Тел. 8-910-471-83-31, e-mail: monde@rambler.ru

Kalinichenko D.N. – PhD, urologist GBUH "War veterans hospital № 3". 129336, UL. Startovaya, 4, Moscow, Russia

Мочекаменная болезнь (МКБ) является мультифакториальным заболеванием [1,2,3,4]. Полиэтиологичность уролитиаза предопределяет сложность его патогенеза и неоднородность клинических проявлений. В настоящее время известны 5 форм МКБ в зависимости от химического состава конкрементов, нерезидивирующее или рецидивирующее течение, наличие одностороннего или двустороннего процесса камнеобразования в почках [5,6]. Особое внимание в мире уделяется изучению различных аспектов рецидивирования мочекаменной болезни [7,8]. Был выявлен ряд факторов риска рецидивов заболевания, разработаны высокотехнологичные оперативные методы удаления мочевых камней, диетотерапия, высокоэффективные консервативные медикаментозные методы коррекции нарушений обмена камнеобразующих веществ [5,9-13]. Однако, несмотря на очевидные успехи, достигнутые в лече-

нии больных мочекаменной болезнью, частота рецидивирования мочевых камней остается немалой и по мнению различных авторов она может достигать 40 – 70% [14,15]. В связи с изложенным проблема рецидивирования уролитиаза остается актуальной.

В настоящее время во многих странах мира активно ведутся генетические исследования, направленные на поиск ассоциаций мочекаменной болезни и ее рецидивов с полиморфными вариантами генов. В нашей стране изучены и выявлены ассоциации мочекаменной болезни, различных ее форм с полиморфизмами четырех из восьми кандидатных генов уролитиаза [16,17]. Не менее важным является установление генетических факторов риска его рецидивирования. В связи с выше изложенным поставлена следующая цель исследования.

Цель исследования – поиск и определение возможных ассоциаций рецидивного уролитиаза с полиморфизмами кандидатных генов мочекаменной болезни.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С помощью методов молекулярной генетики обследовано 63 пациента с мочекаменной болезнью (основная группа) и максимально 393 здоровых лиц из общей российской популяции (контрольная группа). Средний возраст больных составил 42,5±13 лет. В основную группу вошли пациенты с рецидивным уролитиазом. Среди них было 24 (38,1%) женщины и 39 (61,9%) мужчин.

Для проведения анализа полиморфных ДНК-маркеров в кандидатных генах уролитиаза у пациентов и в контрольной группе были созданы две коллекции ДНК, выделенной из венозной крови обследуемых лиц посредством стандартного фенолхлороформного метода или с использованием набора Axy-Prep Blood Genomic DNA Miniprep Kit («Axygene», США). Методом ПЦР в режиме реального времени с использованием тест-систем компании «Applied Biosystems» в контрольной группе и у больных МКБ определяли полиморфные варианты

анализируемых восьми генов:

- ген рецептора фактора некроза опухолей 11B *TNFRSF11B* (rs3134057),
- ген рецептора витамина D (*VDR*, rs1540339),
- ген внеклеточного кальций-чувствительного рецептора (*CASR*, rs2202127),
- ген модулятора активатора высвобождения
- кальция 1 (*ORAI1*, rs7135617),
- ген Клото (*KL*, rs526906),
- ген альфа-субъединицы ядерного рецептора эстрогенов (*ESR1*, rs851982),
- ген мембранного анионного транспортера семейства 26 (*SLC26A6*, rs2310996),

• ген фактора некроза опухолей 11 *TNFSF11* (rs9525641).

Для определения достоверности различия частот генотипов между сравниваемыми группами применяли критерий χ^2 . Для определения достоверности различия частот аллелей между сравниваемыми группами использовали метод углового преобразования Фишера [18].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Была определена частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфных вариантов восьми кандидатных генов у пациентов с рецидивным уролитиазом и у лиц контроль-

ной группы. В таблице 1 представлены результаты сравнения частоты генотипов и аллелей в абсолютных числах и достоверность их различий между группами.

Для гена *TNFRSF11B*: отличия в частотах встречаемости генотипов в контрольной выборке и выборке пациентов с мочекаменной болезнью являются недостоверными: $p = 0,937$, $\chi^2 = 0,13$. Отличия в частотах аллелей в контрольной выборке и выборке пациентов с рецидивным уролитиазом являются недостоверными: $p = 0,479$.

Для гена *ESR1*: отличия в частотах встречаемости генотипов в контрольной выборке и выборке пациентов с мочекаменной болезнью являются недостоверными: $p = 0,562$, $\chi^2 = 1,15$. Отличия в частотах аллелей в контрольной выборке и выборке пациентов с рецидивным уролитиазом являются недостоверными: $p = 0,454$.

Для гена *KL*: отличия в частотах встречаемости генотипов в контрольной выборке и выборке пациентов с мочекаменной болезнью являются недостоверными: $p = 0,582$, $\chi^2 = 1,08$. Отличия в частотах аллелей в контрольной выборке и выборке пациентов с рецидивным уролитиазом являются недостоверными: $p = 0,18$.

Для гена *VDR*: отличия в частотах встречаемости генотипов в контрольной выборке и выборке пациентов с мочекаменной болезнью являются недостоверными: $p = 0,382$, $\chi^2 = 1,92$. Отличия в частотах аллелей в контрольной выборке и выборке пациентов с рецидивным уролитиазом являются недостоверными: $p = 0,159$.

Для гена *CASR*: отличия в частотах встречаемости генотипов в контрольной выборке и выборке пациентов с мочекаменной болезнью являются недостоверными: $p = 0,11$, $\chi^2 = 4,4$. Отличия в частотах аллелей в контрольной выборке и выборке пациентов с рецидивным уролитиазом являются достоверными: $p = 0,023$. ■

Таблица 1. Сравнение частот генотипов и аллелей в контрольной группе и группе больных с рецидивным уролитиазом

№	Ген	Варианты генотипов и аллелей	Частота генотипов и аллелей		Достоверность
			Контрольная группа	Пациенты с рецидивным уролитиазом	
1	<i>TNFRSF11B</i>	A/A	148 (37,9%)	24 (38,1%)	$p = 0,937$ $\chi^2 = 0,13$
		A/G	181 (46,3%)	28 (44,4%)	
		G/G	62 (15,8%)	11 (17,5%)	$p = 0,479$
		A	477 (61%)	76 (60,3%)	
		G	305 (39%)	50 (39,7%)	$p = 0,562$ $\chi^2 = 1,15$
		T/T	118 (30,0%)	16 (25,4%)	
2	<i>ESR1</i>	T/C	196 (49,9%)	36 (57,1%)	$p = 0,582$ $\chi^2 = 1,08$
		C/C	79 (20,1%)	11 (17,5%)	
		T	432 (55%)	68 (54,0%)	$p = 0,18$
		C	354 (45%)	58 (46,0%)	
		C/C	275 (70,3%)	48 (76,2%)	$p = 0,382$ $\chi^2 = 1,92$
		C/T	104 (26,6%)	14 (22,2%)	
3	<i>KL</i>	T/T	12 (3,1%)	1 (1,6%)	$p = 0,159$
		C	654 (83,6%)	110 (87,3%)	
		T	128 (16,4%)	16 (12,7%)	$p = 0,11$ $\chi^2 = 4,4$
		G/G	104 (26,5%)	22 (34,9%)	
		G/A	199 (50,8%)	28 (44,5%)	$p = 0,023$
		A/A	89 (22,7%)	13 (20,6%)	
		G	407 (51,9%)	72 (57,1%)	$p = 0,843$ $\chi^2 = 0,34$
		A	377 (48,1%)	54 (42,9%)	
		A/A	184 (47,0%)	22 (34,9%)	$p = 0,379$ $\chi^2 = 1,94$
		A/G	166 (42,5%)	30 (47,6%)	
5	<i>CASR</i>	G/G	41 (10,5%)	11 (17,5%)	$p = 0,235$
		A	534 (68,3%)	74 (58,7%)	
		G	248 (31,7%)	52 (41,3%)	$p = 0,235$
		C/C	48 (25,5%)	16 (25,4%)	
		C/T	96 (51,1%)	27 (42,9%)	$p = 0,54$
		T/T	44 (23,4%)	20 (31,7%)	
		C	192 (51,1%)	59 (46,8%)	$p = 0,54$
		T	184 (48,9%)	67 (53,2%)	
		G/G	25 (13,2%)	12 (19,1%)	$p = 0,506$ $\chi^2 = 1,36$
		G/T	96 (50,8%)	31 (49,2%)	
8	<i>ORAI1</i>	T/T	68 (36,0%)	20 (31,7%)	$p = 0,185$
		G	146 (38,6%)	55 (43,7%)	
		T	232 (61,4%)	71 (56,3%)	

Для гена *SLC26A6*: отличия в частотах встречаемости генотипов в контрольной выборке и выборке пациентов с мочекаменной болезнью являются недостоверными: $p = 0,843$, $\chi^2 = 0,34$. Отличия в частотах аллелей в контрольной выборке и выборке пациентов с рецидивным уролитиазом являются недостоверными: $p = 0,54$.

Для гена *TNFSF11*: отличия в частотах встречаемости генотипов в контрольной выборке и выборке пациентов с мочекаменной болезнью являются недостоверными: $p = 0,379$, $\chi^2 = 1,94$. Отличия в частотах аллелей в контрольной выборке и выборке пациентов с рецидивным уролитиазом являются недостоверными: $p = 0,235$.

Для гена *ORAI1*: отличия в частотах встречаемости генотипов в контрольной выборке и выборке пациентов с мочекаменной болезнью являются недостоверными: $p = 0,506$, $\chi^2 = 1,36$. Отличия в частотах аллелей в контрольной выборке и выборке пациентов с рецидивным уролитиазом являются недостоверными: $p = 0,185$.

Таким образом, выявлена ассоциация рецидивирующего течения

мочекаменной болезни с полиморфизмом гена *CASR* по аллелям ($p = 0,023$). Для остальных генов отличия частот генотипов и аллелей между основной и контрольной группами были недостоверны. Ряд зарубежных исследователей также проводили изучение возможной ассоциации полиморфизма гена *CASR* с мочекаменной болезнью. Так, G. Vezzoli выявил ассоциацию полиморфизма гена *CASR* с кальциевым уролитиазом в итальянской популяции [18]. N. Shakhssalim и соавт. показали связь между аллелями гена *CASR* и рецидивным камнеобразованием в Иранской популяции [19]. Однако J. Kim и соавт. не получили достоверных данных, подтверждающих связь полиморфизма гена *CASR* с мочекаменной болезнью в Корее [20]. L. Ferreira также не обнаружил ассоциации мочекаменной болезни с полиморфизмом гена *CASR* в бразильской популяции [21]. Возможно, выявленная ассоциация связана с тем, что полиморфизм гена *CASR* может влиять на функциональную активность белка Casr, играющего роль сенсора ионов кальция и регулирующего в зависимости от

уровня этих ионов уровень экспрессии ряда генов, связанных с регуляцией давления крови и минеральным обменом. Ген этого белка активно экспрессируется в синтезирующих паратиреоидный гормон клетках паращитовидной железы и клетках почечных канальцев. Доминантно наследуемые мутации в гене *CASR* приводят к нарушению кальциевого обмена [22]. Также необходимо подчеркнуть крайне важную роль белка *CASR* для активности паратиреоидного гормона – одного из основных регуляторов кальциевого обмена, нарушения которого имеют существенное значение в генезе кальциевых и рецидивных камней почек [23].

ВЫВОДЫ

Установлен генетический фактор риска рецидивирования мочекаменной болезни в российской популяции. Обнаружена ассоциация рецидивирующего течения заболевания с полиморфизмом гена внеклеточного кальций-чувствительного рецептора (*CASR*, rs2202127) по аллелям. ■

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, рецидивный уролитиаз, генетические факторы риска, полиморфизм генов.

Key words: urolithiasis, recurrent urolithiasis, genetic risk factors, gene polymorphism.

Резюме:

Цель: Провести поиск и определить возможные ассоциации рецидивного уролитиаза с полиморфизмами кандидатных генов мочекаменной болезни.

Материалы и методы. Обследовано 63 взрослых пациента с рецидивным уролитиазом – 24 (38,1%) женщины и 39 (61,9%) мужчин – (основная группа) из Центральной России и 393 здоровых взрослых лиц (контрольная группа) из этого же региона. Средний возраст больных основной группы – 42,5±13 лет. Материалом для исследований служили образцы венозной крови. С помощью метода ПЦР в режиме реального времени с использованием тест-систем компании «Applied Biosystems» определяли спектр и частоты встречаемости полиморфных вариантов восьми кандидатных генов МКБ: гена рецептора фактора некроза опухолей 11B *TNFRSF11B* (rs3134057), гена рецептора витамина D (*VDR*, rs1540339), гена внеклеточного кальций-чувствительного рецептора (*CASR*, rs2202127), гена модулятора актива-

Summary:

Genetic risk factors for recurrent urolithiasis

O.I. Apolikhin, A.V. Sivkov, O.V. Konstantinova, P.A. Slominskiy, T.V. Tupitsyina, D.N. Kalinichenko

Aim. To find and determine possible associations of recidivist urolithiasis with candidate gene polymorphism.

Material and methods. 63 adult patients from central Russia (24 females (38,1%) and 39 males (61,9%))s with recidivist urolithiasis and 393 healthy adults from the same region were examined. The mean age of patients from the main group was 42,5 (±13) years. Samples of venous blood were used as the material for the study. Real-time PCR (Applied Biosystems) was used to determine the polymorphic frequency of eight candidate genes for urolithiasis: Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily Member 11B (*TNFRSF11B*, rs3134057), Vitamin D receptor (*VDR*, rs1540339), Extracellular Calcium-sensitive Receptor (*CASR*, rs2202127),

тора высвобождения кальция 1 (*ORAI1*, rs7135617), гена Клото (*KL*, rs526906), гена альфа-субъединицы ядерного рецептора эстрогенов (*ESR1*, rs851982), гена фактора некроза опухолей 11 (*TNFSF11*, rs9525641) гена мембранного анионного транспортера семейства 26 (*SLC26A6*, rs2310996). С помощью методов углового преобразования Фишера и χ^2 проведен статистический анализ полученных данных.

Результаты. Установлена ассоциация рецидивирующего течения уролитиаза с полиморфизмом гена внеклеточного кальций-чувствительного рецептора (*CASR*, rs2202127) по аллелям.

Выводы. В российской популяции в развитии мочекаменной болезни с рецидивирующим течением могут играть роль генетические факторы, в частности, полиморфные варианты гена *CASR* (rs2202127).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Calcium Release-Activated Calcium Channel protein 1 (*ORAI1*, rs7135617), *Clotho* gene (*KL*, rs526906), Estrogen Receptor 1 (*ESR1*, rs851982), Tumor Necrosis Factor Superfamily Member 11 (*TNFSF11*, rs9525641), Solute Carrier Family 26 Member 6 (*SLC26A6*, rs2310996). Statistical data analysis was performed using Fisher's angular transformation and chi-square test.

Results. The allelic association of recurrent urolithiasis with extracellular calcium-sensitive receptor gene (*CASR*, rs2202127) polymorphism was determined.

Conclusion. Genetic factors may play a role in the development of recurrent urolithiasis in Russian patients, in particular polymorphic variants of *CASR* gene (rs2202127).

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Scales C, Smith A, Hanley J, Saigal C. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol* 2013;62(1):160-165.
- Rendina D. Metabolic syndrome and nephrolithiasis: a systematic review and meta-analysis of the scientific evidence. *J Nephrol* 2014;27(4):371-376.
- Sanchez-Martin F. Incidence and prevalence of published studies about urolithiasis in Spain. *Actas Uro Esp* 2007;31(5): 511-520.
- Hoppe B. An update on primary hyperoxaluria. *Nat Rev Nephrol* 2012;8(8):467-475.
- Turk C, Knoll T, Petrik A, Sarica K, Skolarikos A, Straub M, et al. *EAU Guidelines on Urolithiasis*. 2015. available from: http://uroweb.org/wp-content/uploads/22-Urolithiasis_LR_full.pdf
- Дутов В.В. Современные аспекты диагностики и лечения мочекаменной болезни у пациентов пожилого и старческого возраста. *Русский медицинский журнал* 2014;22(29):2100-2104.
- Kang D, Maloney M, Haleblan G. Effect of medical management on recurrent stone formation following percutaneous nephrolithotomy. *J Urol* 2007;177(5):1785-1788.
- Mandel N, Mandel I. Conversion of calcium oxalate to calcium phosphate with recurrent stone episodes. *J Urol* 2003;169(6): 2026-2029
- Rane A, Bradoo A, Rao P, Shivde S, Elhilali M, Anidjar M, et al. The use of a novel reverse thermosensitive polymer to prevent ureteral stone repulsion during intracorporeal lithotripsy: a randomized, controlled trial. *J Urol* 2010;183(4):1417-1421.
- Dussol B, Iovanna C, Rotily M. A randomized trial of low-animal-protein or high-fiber diets for secondary prevention of calcium nephrolithiasis. *Nephron* 2008;110(3):185-194.
- Колпаков И.С. Мочекаменная болезнь. Учебное пособие для системы послевузов. образования врачей. Москва, 2006, 21 с.
- Ortiz-Alvarado O, Miyaoka R, Kriedberg C. Pyridoxine and dietary counseling for the management of idiopathic hyperoxaluria in stone-forming patients. *Urology* 2011;77(5):1054-1058
- Чепуров А.К., Пронкин Е.А., Болотов А.Д. Современная перспектива применения цитратных смесей в лечении мочекаменной болезни. *Урология* 2015;(3): 93-96.
- Rule AD, Lieske JC, Li X, Melton LJ 3rd, Krambeck AE, Bergstralh EJ. The ROKS nomogram for predicting a second symptomatic stone episode. *Am Soc Nephrol* 2014;25(12):2878-2886.
- Tiselius HG, Ackermann D, Alken P, Buck C, Conort P, Gallucci M, et al. Guidelines on urolithiasis. *Eur Urol* 2001;40(4):362-371
- Аполихин О.И., Сивков А.В., Константинова О.В., Сломинский П.А., Тупицына Т.В., Калинин Д.Н. Ассоциация мочекаменной болезни у пациентов с различными состояниями семейного анамнеза по уролитиазу с полиморфизмами его кандидатных генов в российской популяции. *Экспериментальная и клиническая урология* 2014;(3):50-52.
- Аполихин О.И., Сивков А.В., Константинова О.В., Сломинский П.А., Тупицына Т.В., Калинин Д.Н. Связь одностороннего и двустороннего уролитиаза с генетическими факторами. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(2):68-70.
- Vezzoli G, Terranegra A, Aloia A, Arcidiacono T, Milanesi L, Mosca E, et al. Decreased transcriptional activity of calcium-sensing receptor gene promoter 1 is associated with calcium nephrolithiasis. *Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 3839-3847.
- Hakhssalim N, Kazemi B, Basiri A., Houshmand M, Pakmanesh H, Golestan B. et al. Association between calcium-sensing receptor gene polymorphisms and recurrent calcium kidney stone disease: a comprehensive gene analysis. *Scand J Urol Nephrol* 2010;44(6): 406-411.
- Kim JY, Kim YS, Chang IH, Kim TH, Kim HR. Interleukin-1 β , calcium-sensing receptor, and urokinase gene polymorphisms in Korean patients with urolithiasis. *Korean J Urol* 2011;52(6):340-344.
- Ferreira L, Pereira A, Heilberg I. Vitamin D receptor and calcium-sensing receptor gene polymorphisms in hypercalciuric stone-forming patients. *Nephron Clin Pract* 2010;114(2):135-144.
- Aida K, Koishi S, Inoue M, Nakazato M, Tawata M, Onaya T. Familial hypocalciuric hypercalcemia associated with mutation in the human Ca(2+)-sensing receptor gene. *Clin Endocr Metab* 1995;80(9):2594-2598
- Sandler LM, Moncrieff MW. Familial hyperparathyroidism. *Arch Dis Child* 1980;55(2):146-157

REFERENCES (6, 11, 13, 16, 17)

- Dutov V.V. Sovremennyye aspekty diagnostiki i lecheniya mochekamennoy bolezni u patsientov pozhilogo i starcheskogo vozrasta. [Modern aspects of diagnosis and treatment of urinary stone disease in elderly patients] *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2014;22(29):2100-2104. (In Russian)
- Kolpakov I.S. Mochekamennaya bolezнь. [Urolithiasis]. Uchebnoe posobie dlya sistemyi poslevuz. obrazovaniya vrachev. Moskow, 2006, 21 p. (In Russian)
- Чепуров А.К., Пронкин Е.А., Болотов А.Д. Современная перспектива применения цитратных смесей в лечении мочекаменной болезни. [Modern perspective using of citrate compounds in the treatment of urolithiasis] *Urologiya* 2015;(3): 93-96. (In Russian)
- Аполихин О.И., Сивков А.В., Константинова О.В., Сломинский П.А., Тупицына Т.В. Калинин Д.Н. Ассоциация мочекаменной болезни у пациентов с различными состояниями семейного анамнеза по уролитиазу с полиморфизмами его кандидатных генов в российской популяции. [Link between urolithiasis in patients with various types of familial history and single nucleotide polymorphisms in Russian population]. *Экспериментальная и клиническая урология* 2014;(3):50-52. (In Russian)
- Аполихин О.И., Сивков А.В., Константинова О.В., Сломинский П.А., Тупицына Т.В., Калинин Д.Н. Связь одностороннего и двустороннего уролитиаза с генетическими факторами. [Correlation of unilateral and bilateral urolithiasis and genetic factors]. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(2):68-70 (In Russian)



Генетический анализ на основе ДНК-чипа: 500 000 полиморфизмов в 10 000 генов.



Онкоурология:

- рак предстательной железы (агрессивность и раннее начало)
- осложнения после лучевой терапии



Андрология:

- мужское бесплодие (причины и выбор лечения)
- преждевременная эякуляция
- гипогонадизм



Общая урология:

- мочекаменная болезнь
- ДГПЖ



Нефрология и трансплантация почки:

- диабетическая нефропатия
- почечная недостаточность
- отторжение почечного трансплантата
- IgA-нефропатия

А также урологическая фармакогенетика, эффективность применения БАД и многое другое!

Заказать тест вы сможете на сайте [Nethealth.ru/urogen](https://nethealth.ru/urogen)