

# Поиск полиморфных вариантов кандидатных генов мочекаменной болезни в российской популяции

The search for the polymorphic variants of the gene candidates of urolithiasis in russian population

*O.I. Apolikhin, A.V. Sivkov, O.V. Konstantinova, P.A. Slominskii, T.V. Tupitsina, D.N. Kalinichenko*

The study of the genetic risk factors in the development of the urolithiasis was undertaken in russian population. One hundred and one patients were investigated as study group and 393 healthy patients were used as control group. All patients were from Central Russia. Among the patients of the study group 32 had healthy relatives (17 male and 15 female patients) and 69 – had close relatives with urolithiasis (44 men and 25 women). Venous blood was chosen as the material for investigations. Using PCR (test systems, “Applied Biosystems”) the spectrum and the frequency of the polymorphic variants of 5 gene candidates for urolithiasis were investigated: gene of the tumor necrosis factor 11B (TNFRSF11B, rs3134057), gene of alpha-subparticle of the nuclear estrogen receptor (ESR1, rs851982), clotho gene (KL, rs526906), receptor vitamin D gene (VDR, rs1540339), gene of the extracellular calcium-sensitive receptor (CASR, rs2202127). Significant discrepancies were determined in the frequencies of the allelic variants DNA-markers for the VDR gene in patients with urolithiasis without familiar clasterization in comparison with control group. The conclusion was made regarding the link presence between the presence of the VDR gene and urolithiasis in russian population. Genes TNFRSF11B, ESR1, KL, CASR showed no links to urolithiasis. It was shown, that urolithiasis development without familiar clasterization in russian population could be affected by the genetic factors – especially, by the polymorphism of the vitamin D receptor gene. The connections between the aforementioned genes and familiar clasterization were not evident in russian population.

*О.И. Аполихин<sup>1</sup>, А.В. Сивков<sup>1</sup>, О.В. Константинова<sup>1</sup>, П.А. Сломинский<sup>2</sup>, Т.В. Тупицына<sup>2</sup>, Д.Н. Калинин<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России

<sup>2</sup> Институт молекулярной генетики РАН

**М**очекаменная болезнь (МКБ) является широко распространенным заболеванием и ее медико-социальная значимость продолжает увеличиваться. Об этом свидетельствуют многочисленные публикации, как отечественных, так и зарубежных исследователей. По мировым данным уролитиазом страдают до 13% взрослого и детского населения [1, 2]. Абсолютное число зарегистрированных пациентов с этим заболеванием в России в 2010 году составило 760 237 человек, а показатель зарегистрированных больных на 100 000 всего населения равнялся 535,7. По сравнению с 2005 годом прирост абсолютного числа пациентов с МКБ составил 15,7% [3].

Несмотря на успехи, достигнутые в лечении мочекаменной болезни, рецидивы заболевания в течение 5 лет могут возникать у 50% пациентов [4, 5, 6]. Мировой опыт, накопленный при исследовании проблемы с позиций различных областей знаний, свидетельствует о том, что мочекаменная болезнь является, вероятно, самым полиэтиологичным заболеванием с очень сложным патогенезом [7].

Вопрос о роли наследственности при МКБ до настоящего времени изучен недостаточно, хотя фактов,

свидетельствующих о возможности существования такой зависимости, в литературе накопилось немало. По данным различных авторов почти в 40%-50% случаев пациенты с уролитиазом имеют отягощенный семейный анамнез по этому заболеванию [1, 4, 8, 9]. Доказана наследственная природа ряда заболеваний, связанных с нарушениями тех или иных звеньев обмена веществ и приводящих к образованию камней в почках. МКБ наблюдается при таких наследственных моногенных формах нарушений обмена веществ, как алкаптонурия, глицинурия, ксантинурия, первичная оксалурия, цистинурия (синдром Абдергальдена-Линьяка), идиопатический ацидоз (синдром Батлера-Олбрайта). В основе обменных или, метаболических, нефропатий, обусловленных генетическими факторами и нередко проявляющихся МКБ, лежат обменные нарушения, избыточное выведение ряда метаболитов, интерстициальные изменения [4].

По степени участия наследственных факторов в этиологии и патогенезе условно выделяют 3 группы заболеваний [10, 11]. В первую группу входят заболевания, в развитии которых наследственные факторы играют главную роль. Эти заболевания относятся к моногенно наследуемым, то есть они детерминированы одним главным геном.

В противоположную группу входят заболевания, возникновение которых определяется, главным образом, внешними факторами. Наследственные факторы здесь обычно играют вспомогательную роль. Находящиеся между этими противоположными полюсами заболевания относятся к мультифакториальным, так как их возникновение определяется не только наследственной предрасположенностью, но и действием факторов внешней среды.

В нашей стране исследования, посвященные изучению иммуногенетических аспектов уролитиаза, осуществлены под руководством Тиктинского О.Б. и Александрова В.П. Ими проведена большая работа по определению ассоциации между МКБ и главным комплексом гистосовместимости – HLA-системой [8, 12, 13]. Также обширные исследования по установлению связи между уролитиазом и группой крови выполнены Газымовым М. М. [9].

В последние десять лет, по данным зарубежной литературы, проводятся исследования, посвященные изучению ассоциации того или иного генного полиморфизма с МКБ. Часть работ показывает наличие связи исследуемого гена с МКБ. Однако ряд публикаций свидетельствует об отсутствии подобных ассоциаций. Наибольший интерес

исследователей во всем мире проявляется к изучению ассоциаций МКБ с разными аллелями генов, участвующих в регуляции обмена витамина D [14, 15, 16, 17, 18, 19] и к исследованию роли полиморфизма гена, кодирующего рецептор к кальцию-CASR [17, 20, 21, 22, 23, 24]. Стоит отметить, что кроме изучения генов, участвующих в обмене витамина D и кодирующих рецепторы к кальцию, значение которых в патогенезе МКБ наиболее изучено, проводится множество исследований по поиску новых генов. Telci D. et al. исследовали ген KL (Клото) и показали, что один из полиморфизмов гена KL ассоциирован с МКБ и может являться генетическим фактором риска [25].

Выявление предрасположенности к МКБ, а также выделение групп риска имеет большое практическое значение для разработки методик ранней диагностики и мер по его предупреждению. Одним из наиболее перспективных методов выявления предрасположенности к заболеванию является установление ассоциации его с тем или иным генетическим маркером.

Таким образом, работы, посвященные выявлению генных полиморфизмов, связанных с развитием уролитиаза, проводятся постоянно. Большой спектр задач, стоящих во

всем мире по проблеме мочекаменной болезни, указывает на необходимость продолжения генетических исследований, их углубления и расширения.

Целью данного исследования явился поиск генов, ассоциированных с МКБ, в российской популяции.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С помощью методов генетического анализа обследован 101 пациент с МКБ (основная группа) и 393 здоровых человека из общей российской популяции (контрольная группа). Группа больных состояла из 32 пациентов со здоровыми родственниками (первая подгруппа) и 69 пациентов, имеющих кровных родственников, страдающих уролитиазом, т.е. с семейной кластеризацией МКБ (вторая подгруппа). Средний возраст пациентов в основной группе составил 45,3 года (от 21 до 74 лет). В первой подгруппе было 17 (53,1%) мужчин и 15 женщин (46,9 %). Во второй подгруппе было 44 (63,8 %) мужчины и 25 женщин (36,2 %). Для проведения анализа полиморфных ДНК-маркеров в кандидатных генах у пациентов с уролитиазом и в контрольной группе были созданы две коллекции ДНК, выделенной из венозной крови обследуемых лиц посредством стандартного фенолхлороформного метода или с использованием набора AxyPrepBlood Genomic DNA Miniprep Kit («Axygene», США). Осуществлен анализ полиморфных вариантов пяти кандидатных генов МКБ: гена рецептора фактора некроза опухолей 11В (TNFRSF11B, rs3134057), гена альфа-субъединицы ядерного рецептора эстрогенов (ESR1, rs851982), гена Клото (KL, rs526906), гена рецептора витамина D (VDR, rs1540339), гена внеклеточного кальций-чувствительного рецептора (CASR, rs2202127). Полиморфные варианты анализируемых генов определяли методом ПЦР в режиме реального времени с использованием тест-систем компании «Applied Biosystems» в контрольной группе и у больных уролитиазом: в подгруппе пациентов со здоровыми родственниками и в подгруппе больных с семейной кластеризацией МКБ. Статистический анализ осуществляли с помощью метода углового преобразования Фишера и критерия  $\chi^2$ . ■

Таблица 1. Спектр вариантов ДНК-маркеров кандидатных генов в случайной популяционной выборке из Центральной России

№	Ген	Варианты генотипов и аллелей		Встречаемость	
				абс.число	частота, %
1	TNFRSF11B	генотип	A/A	148	37,9
			A/G	181	46,3
G/G	62		15,8		
	аллель	A	477	61	
		G	305	39	
2	ESR1	генотип	T/T	118	30
			T/C	196	49,9
C/C	79		20,1		
	аллель	T	432	55	
		C	354	45	
3	KL	генотип	C/C	275	70,3
			C/T	104	26,6
T/T	12		3,1		
	аллель	C	654	83,6	
		T	128	16,4	
4	VDR	генотип	G/G	104	26,5
			G/A	199	50,8
A/A	89		22,7		
	аллель	G	407	51,9	
		A	377	48,1	
5	CASR	генотип	A/A	184	47
			A/G	166	42,5
G/G	41		10,5		
	аллель	A	534	68,3	
		G	248	31,7	

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные исследования позволили установить спектр и частоты встречаемости вариантов генотипов и аллелей 5 кандидатных генов мочекаменной болезни в контрольной группе и в 2 подгруппах пациентов с уролитиазом и провести их сравнительный анализ (табл. 1, 2, 3).

При определении полиморфизма гена TNFRSF11B встречаемость генотипов следующая: в контрольной группе A/A – 37,9%; A/G – 46,3%; G/G – 15,8%, у пациентов с МКБ со здоровыми родственниками (первая подгруппа) A/A – 40,6%; A/G – 43,7%; G/G – 15,7%, у пациентов с отягощенной наследственностью по МКБ (вторая подгруппа) A/A – 34,7%; A/G – 52,1%; G/G – 13,2%. Выявлено, что отличия в частоте аллелей в контрольной выборке и выборке пациентов с МКБ являются недостоверными:  $p=0,462$ , соотношение шансов – Odds Ratio (OR)=0,938, доверительный интервал 95%: 0,554-1,588. Отличия в частоте аллелей в контрольной выборке и выборке пациентов с МКБ с семейной кластеризацией являются недостоверными:  $p=0,977$ , OR = 1,005 доверительный интервал 95%: 0,693-1,457. Отличия в частоте генотипов в контрольной выборке и вы-

борке пациентов с МКБ являются недостоверными:  $p=0,950$ ,  $\chi^2=0,102$ . Отличия в частоте генотипов в контрольной выборке и выборке пациентов с МКБ с семейной кластеризацией являются недостоверными  $p=0,645$ ,  $\chi^2=0,879$ .

Для гена ESR1 встречаемость генотипов следующая: в контрольной группе T/T – 30,0%; T/C – 49,9%; C/C – 20,1%, у пациентов первой подгруппы: T/T – 34,3%; T/C – 31,2%; C/C – 34,5%, у пациентов второй подгруппы: T/T – 24,6%; T/C – 63,7%; C/C – 11,7%. Отличия в частоте аллелей в контрольной выборке и выборках пациентов с МКБ являются недостоверными:  $p=0,443$ , OR=1,220 доверительный интервал 95%: 0,733-2,032. Отличия в частоте аллелей в контрольной выборке и выборках пациентов с МКБ с семейной кластеризацией являются недостоверными:  $p=0,732$ , OR=0,970 доверительный интервал 95%: 0,6754-1,393. Отличия в частоте генотипов в контрольной выборке и выборке пациентов с МКБ являются недостоверными:  $p=0,076$ ,  $\chi^2=5,148$ . Отличия в частоте генотипов в контрольной выборке и выборках пациентов с МКБ с семейной кластеризацией являются недостоверными:  $p=0,081$ ,  $\chi^2=5,021$ .

Для KL встречаемость генотипов следующая: в контрольной группе

C/C – 70,3%; C/T – 26,6%; T/T – 3,1%, у пациентов первой подгруппы - C/C – 71,8%; C/T – 28,2%; T/T – 0%. У пациентов второй подгруппы C/C – 72,4%; C/T – 27,6%; T/T – 0%. Отличия в частоте аллелей в контрольной выборке и выборке пациентов с МКБ являются недостоверными:  $p=0,392$ , OR=0,836 доверительный интервал 95%: 0,403-1,735. Отличия в частоте аллелей в контрольной выборке и выборке пациентов с МКБ с семейной кластеризацией являются недостоверными:  $p=0,264$ , OR=0,816 доверительный интервал 95%: 0,485-1,372. Отличия в частоте генотипов в контрольной выборке и выборке пациентов с МКБ являются недостоверными:  $p=0,601$ ,  $\chi^2=1,018$ . Отличия в частоте генотипов в контрольной выборке и выборке пациентов с МКБ с семейной кластеризацией являются недостоверными:  $p=0,337$ ,  $\chi^2=2,175$ .

Для гена VDR встречаемость генотипов следующая: в контрольной группе G/G – 26,5%; G/A – 50,8%; A/A – 22,7%, у пациентов первой подгруппы: G/G – 46,8%; G/A – 34,4%; A/A – 18,9%, у пациентов второй подгруппы - G/G – 24,6%; G/A – 53,6%; A/A – 21,8%. Отличия в частоте аллелей в контрольной выборке и выборке пациентов с МКБ являются достоверными:  $p=0,040$ , OR=0,606 доверительный интервал 95%: 0,357-1,028, при этом повышена встречаемость аллеля G. Отличия в частоте аллелей в контрольной выборке и выборке пациентов с МКБ с семейной кластеризацией являются недостоверными:  $p=0,920$ , OR=1,019 доверительный интервал 95%: 0,709-1,463. Отличия в частоте генотипов в контрольной выборке и выборке пациентов с МКБ являются достоверными:  $p=0,046$ ,  $\chi^2=6,174$ , при этом повышена встречаемость генотипа GG. Отличия в частоте генотипов в контрольной выборке и выборке пациентов с МКБ с семейной кластеризацией являются недостоверными:  $p=0,906$ ,  $\chi^2=0,198$ .

Для гена CASR встречаемость генотипов следующая: в контрольной группе A/A – 47,0%; A/G – 42,5%; G/G – 10,5%, у пациентов первой подгруппы A/A – 40,6%; A/G – 53,1%; G/G – 6,3%, у пациентов второй подгруппы A/A – 50,7%; A/G – 36,2%; G/G – 13,1%. Отличия в частоте аллелей в контрольной выборке и выборке

Таблица 2. Спектр вариантов ДНК-маркеров кандидатных генов в подгруппе больных мочекаменной болезнью со здоровыми родственниками (без семейной кластеризации)

№	Ген	Варианты генотипов и аллелей		Встречаемость		Уровень значимости различий с контрольной группой (p)
				абс.число	частота, %	
1	TNFRSF11B	генотип	A/A	13	40,6	0,950
			A/G	14	43,7	
G/G	5		15,7			
	аллель	A	40	62,5	0,462	
		G	24	37,5		
2	ESR1	генотип	T/T	11	34,3	0,076
			T/C	10	31,2	
			C/C	11	34,5	
	аллель	T	32	50	0,443	
		C	32	50		
3	KL	генотип	C/C	23	71,8	0,601
			C/T	9	28,2	
			T/T	0	0	
	аллель	C	55	85,9	0,392	
		T	9	14,1		
4	VDR	генотип	G/G	15	46,8	0,046
			G/A	11	34,4	
			A/A	6	18,9	
	аллель	G	41	64,0	0,040	
		A	23	36,0		
5	CASR	генотип	A/A	13	40,6	0,458
			A/G	17	53,1	
			G/G	2	6,3	
	аллель	A	43	67,1	0,478	
		G	21	32,9		

Таблица 3. Спектр вариантов ДНК-маркеров кандидатных генов в подгруппе больных мочекаменной болезнью с семейной кластеризацией

№	Ген	Варианты генотипов и аллелей		Встречаемость		Уровень значимости различий с контрольной группой (p)
				абс.число	частота, %	
1	TNFRSF11B	генотип	A/A	24	34,7	0,645
			A/G	36	52,1	
G/G	9	13,2				
	аллель		A	84	60,8	0,977
			G	54	39,2	
2	ESR1	генотип	T/T	17	24,6	0,081
			T/C	44	63,7	
C/C	8	11,7				
	аллель		T	78	56,5	0,732
			C	60	43,5	
3	KL	генотип	C/C	50	72,4	0,337
			C/T	19	27,6	
T/T	0	0				
	аллель		C	119	86,2	0,264
			T	19	13,8	
4	VDR	генотип	G/G	17	24,6	0,906
			G/A	37	53,6	
A/A	15	21,8				
	аллель		G	71	51,4	0,920
			A	67	48,6	
5	CASR	генотип	A/A	35	50,7	0,587
			A/G	25	36,2	
G/G	9	13,1				
	аллель		A	95	68,8	0,897
			G	43	31,2	

пациентов с МКБ являются недостоверными  $p=0,478$ ,  $OR=1,052$  доверительный интервал 95%: 0,610-1,810. Отличия в частоте аллелей в контрольной выборке и выборке пациентов с МКБ с семейной кластеризацией являются недостоверными:  $p=0,897$ ,  $OR=0,974$  доверительный интервал 95%: 0,659-1,440. Отличия в частоте генотипов в контрольной выборке и выборке пациентов с МКБ являются недостоверными:  $p=0,458$ ,  $\chi^2=1,563$ . Отличия в частоте генотипов в кон-

рольной выборке и выборках пациентов с МКБ с семейной кластеризацией являются недостоверными  $p=0,587$ ,  $\chi^2=1,066$ .

Таким образом отличия в частоте аллелей и генотипов в контрольной выборке и выборках пациентов с МКБ в российской популяции являются достоверными только в случае полиморфизма в гене VDR у пациентов МКБ со здоровыми родственниками.

Сравнение полученных данных с результатами зарубежных работ ука-

зывают на то, что связь гена VDR с мочекаменной болезнью выявлена во многих этнических популяциях [14, 15, 16, 17], однако без учета семейной отягощенности анамнеза. Что касается ассоциации гена CASR с уролитиазом, то по данным зарубежных исследователей существует зависимость между аллелями названного гена и рецидивной кальций-оксалатной формой заболевания [20-23]. Изучение гена KL без учета различных клинических характеристик уролитиаза показало, что один из его полиморфизмов может оказывать влияние на развитие болезни [25].

## ВЫВОДЫ

Выявлена связь между наличием гена VDR и мочекаменной болезнью в российской популяции. Зависимости между развитием МКБ и генами TNFRSF11B, ESR1, KL, CASR обнаружено не было. Однако не исключена роль гена ESR1 в развитии заболевания. Полученные результаты свидетельствуют о том, что в генезе уролитиаза без семейной кластеризации в российской популяции могут играть роль генетические факторы, в частности, полиморфизм гена рецептора витамина D. Хотя связи между вышеуказанными генами и развитием мочекаменной болезни с семейной кластеризацией в российской популяции обнаружено не было, целесообразным является продолжение исследований. ■

## Резюме:

Проведено изучение генетических факторов риска развития мочекаменной болезни в российской популяции. Обследован 101 взрослый пациент с мочекаменной болезнью (основная группа) из Центральной России и 393 здоровых взрослых (контрольная группа) из этого же региона. Среди больных было 32 человека со здоровыми родственниками (17 мужчин и 15 женщин) и 69 человек – с кровными родственниками, страдающими мочекаменной болезнью (44 мужчины и 25 женщин).

Материалом для исследований служили образцы венозной крови. С помощью метода ПЦР с использованием тест-систем компании «Applied Biosystems» определяли спектр и частоты встречаемости полиморфных вариантов пяти кандидатных генов МКБ: гена фактора некроза опухолей 11B (TNFRSF11B, rs3134057), гена альфа-субъединицы ядерного рецептора эстрогенов (ESR1, rs851982), гена Клото (KL, rs526906), гена рецептора витамина D (VDR, rs1540339), гена внеклеточного кальций-чувствительного рецептора (CASR, rs2202127). Установлены достоверные различия в частотах встречаемости аллельных вариантов ДНК-маркеров в гене VDR у пациентов с уролитиазом без семейной кластеризации по сравнению с контрольной группой.

Сделан вывод о существовании связи между наличием гена VDR и мочекаменной болезнью в российской популяции. Для генов TNFRSF11B, ESR1, KL, CASR такой зависимости обнаружено не было. Выявлено, что в развитии уролитиаза без семейной кластеризации в российской популяции могут играть роль генетические факторы - в частности, полиморфизм гена рецептора витамина D. Связи между вышеуказанными генами и развитием заболевания с семейной кластеризацией в российской популяции не обнаружено.

**Ключевые слова:** уролитиаз, генетические исследования, российская популяция, VDR, TNFRSF11B, ESRI, KL, CASR.

**Key words:** urolithiasis, genetic studies, russian population, VDR, TNFRSF11B, ESRI, KL, CASR.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Attanasio M. The genetic components of idiopathic nephrolithiasis. // *Pediat Nephrol.* 2011. Vol. 26, N 3. P.337-346.
2. Мартов А.Г., Ергаков Д.В., Лисенок А.А. Современные методы хирургического лечения у детей. // *Избранные лекции по урологии* [Под ред. Лопаткина Н.А., Мартова А.Г.]. М.: Литтерра, 2008. С. 277-287
3. Аполихин О.И., Сивков А.В., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ урологической заболеваемости в Российской Федерации в 2005-2010 годах. // *Экспериментальная и клиническая урология.* 2012. N 2. С. 4-12
4. Тиктинский О.Л., Александров В.П. Мочекаменная болезнь. СПб.: Питер, 2000. 384 с.
5. Tiselius HG. Patients attitudes on how to deal with the risk of future stone recurrences. // *Urol Res.* 2006. Vol.34, N 4. P. 255-260.
6. Pasch A. Metaphylaxis of recurrent renal calcium stones. // *Ther Umsch.* 2007. Vol. 64, № 5. P.253-258.
7. Яненко Э.К., Константинова О.В. Современный взгляд на лечение больных мочекаменной болезнью. // *Урология.* 2009. N 5. С. 61-64.
8. Тиктинский О.Л. Уролитиаз. Л.: Медицина, 1980. 192 с.
9. Газымов М.М. Мочекаменная болезнь. Чебоксары, 1993. 180 с.
10. Вартамян М.Е., Снежневский А.В. Клиническая генетика болезней с наследственным предрасположением. // *Вестник АМН СССР.* 1976. N 7. С. 76-83.
11. Лимборская С.А., Сломинский П.А. Молекулярная генетика человека: Медико-генетические и популяционные исследования. ВКН. Проблемы и перспективы молекулярной генетики. Том 1. М.: Наука, 2003, С. 307-371.
12. Тиктинский О.Л., Александров В.П., Серова Л.Д., Моисеева Л.М. Антигены системы HLA у больных с различными формами уролитиаза. // *Урология и нефрология.* 1986. N2. с.29-32.
13. Александров В.П. Этиология и патогенез уролитиаза. (клинико-биохимические и иммуногенетические аспекты: Дисс. ... д-рат. мед. наук. Ленинград, 1988, 452 С.
14. Wang S, Wang X, Wu J. Association of vitamin D receptor gene polymorphism and calcium urolithiasis in the Chinese Han population. // *Urol Res.* 2012. Vol. 40, N 4. P. 277-284.
15. Lin Y, Mao Q, Zheng X. Vitamin D receptor genetic polymorphisms and the risk of urolithiasis: a meta-analysis. // *Urol internat.* 2011. Vol.86. P. 249-255.
16. Seo IY, Kang IH, Chae SC, Park SC, Lee YJ, Yang YS, Ryu SB, Rim JS. Vitamin D receptor gene Alw I, Fok I, Apa I, Taq I Seo polymorphisms in patients with urinary stone. // *Urol.* 2010. Vol. 75, N 4. P. 923-929.
17. Ferreira L, Pereira A, Heilberg I. Vitamin D receptor and calcium-sensing receptor gene polymorphisms in hypercalciuric stone-forming patients. // *Nephron Clin Pract.* 2010. Vol. 114, N 2. P. 135-144.
18. Moyano M, Gómez de Tejada M, García Lozano R. Alterations in bone mineral metabolism in patients with calcium kidney stone disease and polymorphism of vitamin D receptor. Preliminary results. // *Nefrologia.* 2007. Volume 27. P. 694-703.
19. Seyhan S, Yavascaoglu I, Kilicarslan H. Association of vitamin D receptor gene Taq I polymorphism with recurrent urolithiasis in children. // *Int J Urol.* 2007. Vol. 14. P. 1060-1062.
20. Shakhssalim N, Kazemi B, Basiri A. Association between calcium-sensing receptor gene polymorphisms and recurrent calcium kidney stone disease: a comprehensive gene analysis. // *Scand J Urol Nephrol.* 2010. Vol. 44. P. 406-411.
21. Chou YH, Woon PY, Chen WC. A genetic polymorphism (rs17251221) in the calcium-sensing receptor gene (CASR) is associated with stone multiplicity in calcium nephrolithiasis. // *Publ Library Science One (USA).* 2011. Vol. 6, N 9. P. 1-9.
22. Vezzoli G, Scillitani A, Corbetta S. Polymorphisms at the regulatory regions of the CASR gene influence stone risk in primary hyperparathyroidism. // *Eur J Endocrin.* 2011. Vol. 164. P. 421-427.
23. Vezzoli G, Terranegra A, Arcidiacono T. Calcium kidney stones are associated with a haplotype of the calcium-sensing receptor gene regulatory region. // *Nephrol. Dial Transplant.* 2010. Vol. 25. P. 2245-2252.
24. Scillitani A, Guarnieri V, Battista C. Primary hyperparathyroidism and the presence of kidney stones are associated with different haplotypes of the calcium-sensing receptor. // *J Clin Endocrin Metab.* 2007. Vol. 92. P. 277-283.
25. Telci D, Dogan A, Ozbek E. KLOTHO gene polymorphism of G395A is associated with kidney stones. // *Amer J Nephrol.* 2011. Vol. 33. P.337-343.