

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-144-149>

Ключевые гены и полиморфизмы при мочекаменной болезни, ассоциированные с формированием оксалатных кальциевых, цистиновых и уратных камней

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Н.В. Полуконова¹, Д.Н. Хотько^{1,2}, А.Б. Бучарская¹, А.И. Хотько¹, А.И. Тарасенко³, В.М. Попков¹, Р.Р. Алтынбаев⁴

¹ ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России; д. 112, ул. Большая Казачья, Саратов, Саратовская обл., 410012, Россия

² УКБ №1 им. С.Р. Миротворцева; д. 137, Большая Садовая ул., Саратов, Саратовская обл., 410054, Россия

³ Институт урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»; д. 2 стр. 1, ул. Большая Пироговская, Москва, 119435, Россия

⁴ ГУЗ «СГКБ №8»; д. 46а, ул. Одесская, Саратов, Саратовская обл., 410052, Россия

Контакт: Полуконова Наталья Владимировна, polukonovanv@yandex.ru

Аннотация:

Введение. Мочекаменная болезнь (МКБ) – мультифакторное заболевание, затрагивающее все группы населения. Заболеваемость МКБ в разных странах варьирует от 1,7 до 14,8%. Риск развития МКБ зависит от возраста, пола, расы, географического положения и наследственной предрасположенности, при этом 40-50% пациентов имеютотягощенный семейный анамнез, поэтому поиск генетических маркеров, ассоциированных с МКБ, актуален.

Материалы и методы. Были проанализированы результаты поиска независимо от даты и языка публикации по научным базам данных eLibrary, PubMed по следующим ключевым словам: мочекаменная болезнь (urolithiasis), однонуклеотидные полиморфизмы (single nucleotide polymorphisms – SNP), оксалатные кальциевые, цистиновые, уратные камни (calcium oxalate, cystine, urate stones). После анализа литературы для обзора отобраны 49 работ, наиболее полно отражающих тему ключевых генов и полиморфизма при мочекаменной болезни, ассоциированных с формированием оксалатных кальциевых, цистиновых и уратных камней.

Результаты. Проведенный анализ показал, что роль генетических факторов в формировании конкрементов разного состава не одинакова. Оксалатный уrolитиаз – многофакторное заболевание, связанное с гиперкальциурией, ее генами-детерминантами и SNP: CALCR (rs1801197: «1377C>T»; «1340T>C» и «A>G»; rs1042138 (C>T), CaSR (rs6776158A>G промотора 1), Klotho (rs1207568A>G; rs3752472T>C и rs650439), OPN (SPP1 rs2853744G>T) и VDR (ApaI (rs7975232) и TaqI (rs731236)). SNP при оксалатном кальциевом уrolитиазе чаще наследуются по аутосомно-рецессивному типу и локализованы в кодирующей или промоторной областях гена, а проявление заболевания зависит от принадлежности к этносу. Цистинурия – наследственное заболевание, за которое отвечают SNP двух генов: SLC3A1 с аутосомно-рецессивным наследованием (цистинурия типа А, или I типа) и SLC7A9 с неполным рецессивным наследованием (цистинурия типа В, или «не типа I», типы II и III). Генетическая гетерогенность цистинурии по SNP разная в разных популяциях в зависимости от степени ее панмиксии. Наличие у пациентов типа АВ (SNP в обоих генах) предполагает, что цистинурия может быть и дигенетическим заболеванием. А отсутствие мутаций у пациентов с цистинурией указывает на участие еще не идентифицированных генов. Формирование гиперурикемии идет по типу мультифакторного заболевания, как с участием множества редких и низкочастотных SNP гена SLC22A12, так и при рецессивном наследовании широко распространенных SNP генов: SLC2A9, ABCG2.

Заключение. Полученные данные позволяют персонализировано подходить к лечению и профилактике оксалатных кальциевых, цистиновых и уратных конкрементов при МКБ.

Ключевые слова: однонуклеотидные полиморфизмы (SNP); мочекаменная болезнь; оксалатные, цистиновые, уратные камни.

Для цитирования: Полуконова Н.В., Хотько Д.Н., Бучарская А.Б., Хотько А.И., Тарасенко А.И., Попков В.М., Алтынбаев Р.Р. Ключевые гены и полиморфизмы при мочекаменной болезни, ассоциированные с формированием оксалатных кальциевых, цистиновых и уратных камней. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(4):144-149; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-144-149>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-144-149>

Key genes and polymorphisms in urolithiasis associated with the formation of calcium oxalate, cystine and urate stones

LITERATURE REVIEW

N. V. Polukonova¹, D. N. Khotko^{1,2}, A. B. Bucharskaya¹, A. I. Khotko¹, A. I. Tarasenko³, V. M. Popkov¹, R. R. Altynbaev⁴

¹ Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky of Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 112, Bolshaya Kazachia st., Saratov, 410012, Russia

² University Hospital №1 named after S.R. Mirotvortsev; 137, Bolshaya Sadovaya st., Saratov, Saratov region, 410054, Russia

³ Institute of Urology and Human Reproductive Health of Sechenov University; 2, building 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia

⁴ Saratov city clinical hospital №8; 46a, Odesskaya st., Saratov, Saratov region, 410052, Russia

Contacts: Natalia V. Polukonova, polukonovanv@yandex.ru

Summary:

Introduction. Urolithiasis is a multifactorial disease affecting all population groups. The incidence of urolithiasis in different countries varies from 1,7 to 14,8%. The risk of developing urolithiasis depends on age, gender, race, geographic location and hereditary predisposition, while 40-50% of patients have a burdened family history, so the search for genetic markers associated with urolithiasis is relevant.

Materials and methods. The search results were analyzed regardless of the date and language of publication in the scientific databases eLibrary, PubMed for the following keywords: urolithiasis, single nucleotide polymorphisms (SNP), calcium oxalate, cystine, urate stones. After analyzing the literature, 49 works were selected for review that most fully reflect the topic of key genes and polymorphism in urolithiasis associated with the formation of calcium oxalate, cystine and urate stones.

Results. The analysis has shown that the role of genetic factors in the formation of concrements of different composition is not equal. Oxalate calcium urolithiasis is a multifactorial disease associated with hypercalciuria, its determinant genes and SNPs: CALCR (rs1801197: «1377C>T»; «1340T>C» and «A>G»; rs1042138 (C>T), CaSR (rs6776158A>G of promoter 1), Klotho (rs1207568A>G; rs3752472T> C and rs650439), OPN (SPP1 rs2853744G>T) and VDR (Apal (rs7975232) and TaqI (rs731236)). SNPs in calcium oxalate urolithiasis are more often inherited by autosomal recessive type and localized in the coding or promoter regions of the gene, and the manifestation of the disease depends on ethnicity. Cystinuria is an inherited disease for which SNPs of two genes are responsible: SLC3A1 with autosomal recessive inheritance (cystinuria type A, or type I) and SLC7A9 with incomplete recessive inheritance (cystinuria type B, or «not type I», types II and III). The genetic heterogeneity of cystinuria by SNP varies in different populations depending on the degree of its panmixis. The presence of type AB (SNPs in both genes) in patients suggests that cystinuria may be a digenic disease. And the absence of mutations in patients with cystonuria indicates the involvement of not yet identified genes. Formation of hyperuricemia is a multifactorial disease, both with the participation of many rare and low-frequency SNPs of the gene SLC22A12, and with recessive inheritance of widespread SNP genes: SLC2A9, ABCG2.

Conclusions. The obtained data allow a personalized approach to treatment and prevention of oxalate, cystine and urate concretions in urolithiasis.

Key words: single nucleotide polymorphisms (SNP); urolithiasis; calcium oxalate, cystine, urate stones.

For citation: Polukonova N.V., Khotko D.N., Bucharskaya A.B., Khotko A.I., Tarasenko A.I., Popkov V.M., Altynbaev R.R. Key genes and polymorphisms in urolithiasis associated with the formation of calcium oxalate, cystine and urate stones. *Experimental and Clinical Urology* 2024;17(4):144-149; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-144-149>

ВВЕДЕНИЕ

Мочекаменная болезнь (МКБ) – мультифакторное заболевание, затрагивающее все группы населения. Заболеваемость МКБ в разных странах варьирует от 1,7 до 14,8%; в РФ с впервые установленным диагнозом МКБ в 2005 г. составила 176 773, в 2019 г. – 205 414 случаев [1, 2]. В связи с изменением образа жизни, диетических привычек, глобальным потеплением и другими провоцирующими факторами за последние 10 лет заболеваемость увеличилась на 29,9% и продолжает расти [3]. Риск развития МКБ зависит от возраста, пола, расы, географического положения и наследственной предрасположенности [4]. Так, 40-50% пациентов имеют отягощенный семейным анамнез, поэтому поиск генетических маркеров, ассоциированных с МКБ, актуален. Конкременты при МКБ могут быть разного состава, наиболее распространены кальциевые камни в составе оксалата или фосфата кальция [5]. На кальций-оксалатные камни приходится 85-90%, на кальций-фосфатные – 1-10%, на оксалат и фосфат кальция в сочетании с мочевой кислотой – 5%, на мочеислые камни – 5-10%, на струвитные – 5-15%, на цистиновые – 1-3% [6, 7].

Цель исследования: провести литературный обзор по ключевым генам и их однонуклеотидным полиморфизмам (SNP), ассоциированным с формированием конкрементов определенного состава при МКБ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были проанализированы результаты поиска независимо от даты и языка публикации по научным базам

данных eLibrary, PubMed по следующим ключевым словам: мочекаменная болезнь (urolithiasis), однонуклеотидные полиморфизмы (single nucleotide polymorphisms – SNP), оксалатные кальциевые, цистиновые, уратные камни (calcium oxalate, cystine, urate stones). После анализа литературы для обзора отобрано 49 работ, наиболее полно отражающих темы ключевых генов и полиморфизма при мочекаменной болезни, ассоциированных с формированием оксалатных кальциевых, цистиновых и уратных камней.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Кальций-оксалатные камни

Формирование идиопатического оксалатного кальциевого уролитиаза в основном связано с гиперкальциемией [8]. Известны SNP 15 генов, связанных с кальций-оксалатными камнями: CALCR, VDR, CASR, OPN, MGP, PLAUG, AQP1, DGKH, SLC34A1, CLDN14, TRPV6, KLOTNO, ORAI1, ALPL и RGS14 [9].

Ген CALCR рецептора к гормону щитовидной железы – кальцитонину, регулирует концентрацию кальция в крови за счет снижения реабсорбции кальция почками и его всасывания в кишечнике [10]. Выявлены SNP гена rs1801197 с 3 вариантами: «1377C>T»; «1340T>C» и «A>G», а также гена rs1042138. Вариант 1377C>T распространен среди японцев [11] и значимо ассоциирован с образованием кальциево-оксалатных камней у мужчин [10, 12]. Вариант 1340 T>C – в Индии у мужчин (с генотипом TT), значимо ассоциирован с почечными камнями из оксалата кальция, фосфата кальция, смеси оксалата кальция и фосфата кальция, ■

в то время как у женщин такой ассоциации нет (табл. 1) [13]. Вариант A>G значимо ассоциирован с высоким риском кальциевого уролитиаза. Так в России из 33 SNP встречается 15 генов (*VDR* (rs1544410, rs731236), *CASR* (rs6776158, rs7652589, rs1501899, rs1801725, rs1042636, rs1801726), *CALCR* (rs1042138, rs1801197), *OPN* (rs2853749, rs2853750, rs1126616, rs4754), *MGP* (rs4236), *PLAU* (rs4065), *AQP1* (rs12669187, rs1000597), *DGKH* (rs4142110), *SLC34A1* (rs12654812), *CLDN14* (rs219781, rs219780, rs219779, rs219778, rs219777), *TRPV6* (rs4987667, rs4987682), *KLOTHO* (rs3752472), *ORAI1* (rs12313273, rs6486795, rs7135617), *ALPL* (rs1256328) и *RGS14* (rs11746443)), но значимая ассоциация выявлена только с rs1801197 (A>G) *CALCR* [9]. SNP rs1042138 значимо ассоциирован с минеральной плотностью костей, остеопорозом в Корее [14] и рецидивирующими почечными камнями у мужчин Ирана [15], в Индии ассоциации данного SNP с кальциевым уролитиазом не выявлено [13], т. е. данных для подтверждения ассоциации недостаточно [10] (табл. 1).

Ген *CaSR* кальций-чувствительного рецептора клеточной мембраны – димерного белка суперсемейства G-протеин-связанных рецепторов с 1078 ак [25]. SNP rs6776158 (A>G) промотора 1 значимо ассоцииро-

ван с кальциевыми камнями. Так у пациентов Италии с аллелем G в образцах мозгового вещества почек было снижено мРНК *CaSR* [16], а у китайцев Хань с аллелем G риск развития нефролитиаза был значительно повышен [17] (табл. 1).

Ген *Klotho* кодирует белок Klotho – 130-kDa трансмембранный протеин гомеостаза кальция, представляющий β-глюкозидазу, связывающуюся с FGFR и С-терминалом FGF23 [26]. Выявлено три SNP, связанных с оксалатными кальциевыми камнями: rs1207568, rs3752472 и rs650439. В северо-западной Индии выявлена устойчивая ассоциация с SNP rs1207568 (A>G): уровень кальция в сыворотке крови выше при генотипе GG по сравнению с GA; генотип GG ассоциирован с образованием почечных камней, а носители аллеля G в 2 раза больше подвержены риску образования почечных камней; и совсем не было выявлено генотипа AA [18]. Устойчивая ассоциация этого SNP установлена также для китайцев, корейцев и японцев [19], но у уйгуров Синьцзяна ее нет [20]. SNP rs3752472 (T>C) экзона 3 служит фактором риска у уйгуров Синьцзяна [20] и в Восточном Китае: риск образования камней в 2 раза выше при генотипе CC по сравнению с CT и TT [21]. SNP rs650439 в интроне 4 у уйгуров

Таблица 1. SNP наиболее устойчивых ассоциаций с кальциевым уролитиазом (кальций-оксалатными камнями)
Table 1. SNP of the most stable associations with calcium urolithiasis (calcium oxalate stones)

№	Ген Gene	SNP	Позиция замены, нуклеотидная или аминокислотная замена Substitution position, nucleotide or amino acid substitution	Исследуемая популяция, этнос Study population, ethnicity	Источник Reference
1	<i>CALCR</i>	rs1801197	1377C>T Pro463Leu	Вариант с пролином более распространен в японской популяции The proline variant is more common in the Japanese population	[10-12]
2		rs1801197	1340 T>C Pro447Leu	Индийская популяция Калькутта, Западная Бенгалия, Индия Indian population Kolkata, West Bengal, India	[13]
3		rs1801197	A>G	Русская популяция Russian population	[9]
4		rs1042138	3'UTR+18 C>T	Корейская популяция Иранская популяция Korean population Iranian population	[14, 15]
5	<i>CaSR</i>	rs6776158	A>G	Итальянская популяция Китайская популяция Italian population Chinese population	[16, 17]
6	<i>Klotho</i>	rs1207568	G396A A>G	Северо-западная индийская популяция Корейская, китайская и японская популяции Northwest Indian population Korean, Chinese and Japanese populations	[18, 19]
7		rs3752472	Экзон 3 T>C	Уйгуры Синьцзяна Восточный Китай Uyghurs of Xinjiang Eastern China	[20, 21]
8		rs650439	Интрон 4	Уйгуры Синьцзяна Uyghurs of Xinjiang	[20]
9	<i>OPN</i>	rs2853744	G > T	Пакистан Pakistan	[22]
10	<i>VDR</i>	TaqI (rs731236)	Промотор	Азиаты и европеоиды Asians and Caucasians	[23, 24]
11		Apal (rs7975232)	Промотор	Азиаты и европеоиды Asians and Caucasians	[24]

Синьцзяна значимо ассоциирован с формированием кальций-оксалатных камней [20] (табл. 1).

Ген *OPN* остеопонтина, прочно связанного с гидроксипатитом и входящего в состав почечных камней, влияет на их формирование [27]. В промоторной области гена выявлены SNP, ассоциированные с формированием оксалатных кальциевых камней: rs2853744 (G>T), rs11730582 (T>C) и rs11439060 (delG>G) у коренных народов Южной Азии, но после мета-анализа устойчивая ассоциация сохранилась только с SPP1 rs2853744 [22] (табл. 1).

Ген *VDR* рецептора витамина D – регулятор кальций-фосфорного обмена в формировании скелета, remodelировании и минерализации костной ткани за счет взаимодействия с его метаболитом кальцитриолом (1,25-дигидроксивитамина D) [28]. Связь с МКБ SNP: *ApaI* (rs7975232), *BsmI* (rs1544410), *FokI* (rs2228570) и *TaqI* (rs731236) – дискуссионна. Отмечен высокий риск МКБ у восточных азиатов и европеоидов с SNP *ApaI* и *TaqI* (табл. 1). При генотипах *TaqI* TT у азиатов и европеоидов риск МКБ снижен, а при Tt и tt – повышен; SNP *FokI*, *BsmI* и *ApaI* у азиатов и европеоидов не имели повышенного риска МКБ [23]. Мета-регрессионный анализ 33 исследований SNP: *FokI*, *TaqI*, *BsmI* и *ApaI* значимых ассоциаций с МКБ не подтвердил [24].

Цистиновые камни

Цистинурия, или аминокацидурия – наследственное нарушение транспорта цистина и дибазовых аминокислот через люминальную мембрану проксимальных канальцев почек и тонкого кишечника. У итальянцев и испанцев выявлена генетическая гетерогенность цистинурии [29]; в более генетически однородных семьях, у евреев, такая гетерогенность отсутствовала [30]. Вместо разработанной ранее традиционной системы классификации больных цистинурией по экскреции цистина и дибазовых аминокислот [31] предложена классификация на основе молекулярной генетики цистинурии: тип А (при SNP *SLC3A1*); тип В (SNP *SLC7A9*) и тип АВ (SNP в обоих генах) [32]. По другой классификации больных цистинурией SNP *SLC3A1* вызывают цистинурию I типа, а SNP *SLC7A9* – цистинурию «не типа I» [33].

Ген *SLC3A1* из 10 экзонов хромосомы 2p кодирует транспортный белок нейтральных и основных аминокислот rBAT; SNP в *SLC3A1* ассоциированы с аутосомно-рецессивным наследованием цистинурии [34]. У пациентов, гомозиготных по двум рецессивным аллелям (тип I) описано более 30 SNP [35], наиболее распространена met467-to-thr в гомозиготном состоянии [36].

Ген *SLC7A9* – второй ген цистинурии из 13 экзонов хромосомы 19q кодирует белок-транспортёр аминокислот 1 типа (b0,+AT) высокоаффинного и натрий-независимого транспорта цистина, нейтральных и ди-

базовых аминокислот и реабсорбции цистина в почечных канальцах [37]. Около 100 SNP ассоциированы с неполной рецессивной формой цистинурии (типы II и III) [29, 35]. У пациентов с цистинурией «не типа I» наиболее частые SNP: gly105 to arg (G105R), val170 to met (V170M), ala182 to thr (A182T) и arg333 to trp (R333W), при этом SNP G105R, V170M и R333W связаны с более тяжелым мочевым фенотипом у гетерозигот [28]. Ливийские евреи гомозиготны по V170M, у североамериканских, итальянских и испанских пациентов выявлены G105R, A182T, G195R, G295R, 520insT и 596delTG [37]. Большинство пациентов унаследовали цистинурию III типа от обоих родителей [38]. SNP 799insA присутствовала у типа II и типа III [39].

По-видимому, цистинурия – дигенетическое заболевание смешанного типа, что поддерживает гипотезу о частичной генетической комплементации [37, 38, 40-42], а SNP *SLC3A1* являются рецессивными, тогда как SNP *SLC7A9* – неполно рецессивными. Отсутствие мутаций у пациентов с цистинурией указывает на участие других, еще не идентифицированных генов.

Уратные камни

Уратные камни при МКБ образуются из кислых натриевых и калиевых солей мочевой кислоты в процессе обмена веществ на фоне метаболических нарушений, снижения уровня метаболитов уратов в почках и онкопатологии. Соли мочевой кислоты откладываются в почках, мочевом пузыре в виде камней или в виде подагрических отложений [43]. Ключевые гены, ассоциированные с формированием гиперурикемии, кодируют почечные и кишечные транспортеры уратов и их регуляторы или связаны с метаболизмом глюкозы и липидов, функциями печени, где образуется мочевая кислота. Выявлены генетические детерминанты: гены транспорта уратов – *SLC2A9*, *ABCG2* с широко распространенными SNP, приводящими к крупным эффектам, и *SLC22A12* с множеством редких или низкочастотных SNP среди европейцев и японцев [44].

Метаанализ данных 20 популяционных исследований также выявил гены, ассоциированные со снижением функции почек по показателям сывороточного креатинина и цистатина: *LASS2*, *GCKR*, *ALMS1*, *TFDP2*, *DAB2*, *SLC34A1*, *VEGFA*, *PRKAG2*, *PIP5K1B*, *ATXN2*, *DACH1*, *UBE2Q2* и *SLC7A9*, и гены, ассоциированные с выработкой и секрецией креатинина: *CPS1*, *SLC22A2*, *TMEM60*, *WDR37*, *SLC6A13*, *WDR72* и *BCAS3* [45, 46]. Ведется поиск ассоциаций SNP этих генов с гиперурикемией.

Устойчивая ассоциация 7 локусов гена *IGF1R* и с гиперурикемией, и с подагрой обнаружена у европейцев и гена *HLF* у полинезийцев. Ассоциация локусов генов *PDZK1* и *MAF* только с гиперурикемией обнаружена у полинезийцев. Несогласованность генетических предикторов подагры и гиперурикемии отмечена также у генов,

ассоциированных с уровнем уратов: *GCKR*, *INHBC*, *SLC22A11*, *SLC16A9*, что в целом отражает наличие особенностей в этиологии гиперурикемии и подагры [46, 47].

ВЫВОДЫ

Проведенный нами анализ показал, что роль генетических факторов в формировании конкрементов при МКБ разного химического состава не одинакова. Так, оксалатный кальциевый уrolитиаз – многофакторное заболевание. Его формирование связано с гиперкальциурией и ее генами-детерминантами и SNP: *CALCR* (rs1801197: «1377C>T») у японцев; «1340T>C» в Индии и «A>G» в России; rs1042138 (C>T) в Корее, Иране, но не в Индии), *CaSR* (rs6776158 (A>G) промотора 1 в Италии и Китае), *Klotho* (rs1207568A>G в Индии, у китайцев, корейцев и японцев, но не у уйгуров Синьцзяна; rs3752472T>C у уйгуров и в Восточном Китае и rs650439 у уйгуров), *OPN* (SPP1 rs2853744G>T у народов Южной Азии) и *VDR* (Apal (rs7975232) и TaqI (rs731236) у восточных азиатов и европеоидов). Представленные SNP при кальциево-оксалатном уrolитиазе чаще наследуются по аутосомно-рецессивному типу и локализованы в кодирующей или промоторной областях гена. При этом проявление заболевания зависит от принадлежности к этнической группе.

Цистинурия – наследственное нарушение транспорта цистина и дибазовых аминокислот, за которое отвечает целый ряд SNP двух генов: *SLC3A1* с аутосомно-рецессивным наследованием (цистинурия типа А, или цистинурию I типа) и *SLC7A9* с неполным рецессивным наследованием (цистинурия типа В, или цистинурия «не типа I», типы II и III). При этом генетическая гетерогенность цистинурии по SNP может быть разной в разных популяциях в зависимости от степени панмиксии. Наличие у пациентов смешанного типа АВ (SNP в обоих генах) предполагает, что цистинурия может быть и дигенетическим заболеванием. Отсутствие мутаций у пациентов с цистинурией указывает на участие других, еще не идентифицированных генов.

Формирование гиперурикемии идет в основном по типу мультифакторного заболевания, как с участием множества редких или низкочастотных SNP гена *SLC22A12*, так и при рецессивном наследовании аллелей с широко распространенными SNP генов транспорта уратов, приводящих к крупным эффектам: *SLC2A9*, *ABCG2*.

Полученные обобщения позволяют персонализированно подходить к лечению и профилактике кальциевых оксалатных, цистиновых и уратных конкрементов при МКБ. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Romero V, Akpinar H, Assimos DG. Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors. *Rev Urol* 2010;12:e86-e96.
- Каприн А.Д., Аполихин О.И., Сивков А.В., Анохин Н.В., Гаджиев Н.К., Малхасян В.А., и соавт. Заболеваемость мочекаменной болезнью в Российской Федерации с 2005 по 2020 гг. *Экспериментальная и клиническая урология* 2022;15(2):10-7. [Kaprin A.D., Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Anokhin N.V., Gadzhiev N.K., Malhasyan V.A., et al. Incidence of urolithiasis in the Russian Federation from 2005 to 2020. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2022;15(2):10-17. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-2-10-17>.
- Аполихин О.И., Сивков А.В., Комарова В.А., М.Ю. Просьянников, С.А. Голованов, А.В. Казаченко, и соавт. Заболеваемость мочекаменной болезнью в Российской Федерации. *Экспериментальная и клиническая урология* 2018;(4):4-14. [Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Komarova V.A., M.Yu. Prosyannikov, S.A. Golovanov, A.V. Kazachenko, et al. Urolithiasis in the Russian Federation. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* (In Russian)].
- Baowaidan F, Zugaif AS, Lyoubi Y, Culty T, Lebdai S, Brassart E, Bigot P. Incidence and risk factors for urolithiasis recurrence after endourological management of kidney stones: A retrospective single-centre study. *Prog Urol* 2022;32(8-9):601-7. <https://doi.org/10.1016/j.puro.2022.02.010>.
- Khan SR, Pearle MS, Robertson WG, Gambaro G, Canales BK, Doizi S, et al. Kidney stones. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2(2):16008. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.8>.
- Аляев Ю.Г., Руденко В.И., Газимиев М.А., Саенко В.С., Сорокин Н.И. Мочекаменная болезнь. Современные методы диагностики и лечения. ГЭОТАР-Медиа 2010:38-42. [Alyayev YU.G., Rudenko V.I., Gazimiev M.A., Saenko V.S., Sorokin N.I. Urolithiasis. Modern methods of diagnosis and treatment. GEOTAR-Media 2010:38-42. (In Russian)].
- Evan AP. Physiopathology and etiology of stone formation in the kidney and the urinary tract. *Pediatr Nephrol* 2010;25:831-41. <https://doi.org/10.1007/s00467-009-1116-y>.
- Monico CG, Milliner DS. Genetic determinants of urolithiasis. *Nat Rev Nephrol* 2011;8(3):151-62. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2011.211>.
- Litvinova MM, Khafizov K, Korhagin VI, Speranskaya AS, Asanov AY, Matsvay AD, et al. Association of <i>CASR</i>, <i>CALCR</i>, and <i>ORAI1</i> Genes Polymorphisms With the Calcium Urolithiasis Development in Russian Population. *Front Genet* 2021;12:621049. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.621049>.
- Qin J, Cai Z, Xing J, Duan B, Bai P. Association between calcitonin receptor gene polymorphisms and calcium stone urolithiasis: A meta-analysis. *Int Braz J Urol* 2019;45(5):901-9. <https://doi.org/10.1590/s1677-5538.ibju.2019.0061>.
- Nakamura M, Zhang ZQ, Shan L, Hisa T, Sasaki M, Tsukino R, et al. Allelic variants of human calcitonin receptor in the Japanese population. *Hum Genet* 1996;99:38-41. <https://doi.org/10.1007/s004390050307>.
- Chen WC, Wu HC, Lu HF, Chen HY, Tsai FJ. Calcitonin receptor gene polymorphism: a possible genetic marker for patients with calcium oxalate stones. *Eur Urol* 2001;39:716-9. <https://doi.org/10.1159/000052532>.
- Mitra P, Guha M, Ghosh S, Mukherjee S, Bankura B, Pal DK, et al. Association of calcitonin receptor gene (*CALCR*) polymorphism with kidney stone disease in the population of West Bengal, India. *Gene* 2017;622:23-8. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.04.033>.
- Lee H-J, Kim S-Y, Kim GS, Hwang J-Y, Kim Y-J, Jeong B, et al. Fracture, bone mineral density, and the effects of calcitonin receptor gene in postmenopausal Koreans. *Osteoporos Int* 2010;21:1351-60. <https://doi.org/10.1007/s00198-009-1106-8>.
- Shakhssalim N, Basiri A, Houshmand M, Pakmanesh H, Golestan B, Azadvari M, et al. Genetic polymorphisms in calcitonin receptor gene and risk for recurrent kidney calcium stone disease. *Urol Int* 2014;92:356-62. <https://doi.org/10.1159/000353348>.
- Vezzoli G, Terranegra A, Aloia A, Arcidiacono T, Milanese L, Mosca E, et al. Decreased transcriptional activity of calcium-sensing receptor gene promoter 1 is associated with calcium nephrolithiasis. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(9):3839-47. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1834>.
- Zhou H, Huang H, You Z, Shadhu K, Ramlagun D, Qiang C, et al. Genetic polymorphism (rs6776158) in *CaSR* gene is associated with risk of nephrolithiasis in Chinese population. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(45):e13037. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000013037>.
- Lanka P, Devana SK, Singh SK, Sapahia D, Kaur J. *Klotho* gene polymorphism in renal stone formers from Northwestern India. *Urolithiasis* 2021;49(3):195-9. <https://doi.org/10.1007/s00240-020-01226-2>.
- Zhu Z, Xia W, Cui Y, Zeng F, Li Y, Yang Z, Hequn C. *Klotho* gene polymorphisms are associated with healthy aging and longevity: Evidence from a meta-analysis. *Mech Ageing Dev* 2019;178:33-40. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2018.12.003>.
- Ali A, Tursun H, Talat A, Abila A, Muhtar E, Zhang T, Mahmut M. Association Study of *Klotho* Gene Polymorphism With Calcium Oxalate Stones in The Uyghur Population of Xinjiang, China. *Urol J* 2017;14(1):2939-43.
- Xu C, Song RJ, Yang J, Jiang B, Wang XL, Wu W, Zhang W. *Klotho* gene polymorphism of rs3752472 is associated with the risk of urinary calculi in the population of Han nationality in Eastern China. *Gene* 2013;526(2):494-7. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.06.001>.
- Amar A, Afzal A, Hameed A, Ahmad M, Khan AR, Najma H, et al. Osteopontin promoter polymorphisms and risk of urolithiasis: a candidate gene association and meta-analysis study. *BMC Med Genet* 2020;21(1):172. <https://doi.org/10.1186/s12881-020-01101-2>.
- Chen G, Hu C, Song Y, Xiu M, Liang W, Ou N, et al. Relationship Between the Apal (rs7975232), BsmI (rs1544410), FokI (rs2228570), and TaqI (rs731236) Variants in the Vitamin D Receptor Gene and Urolithiasis Susceptibility: An Updated Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Front Genet* 2020;11:234. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00234>.
- Imani D, Razi B, Khosrojerdi A, Motallebnezhad M, Rezaei R, Aslani S. Vitamin D receptor gene polymorphisms and susceptibility to urolithiasis: a meta-regression and meta-analysis. *BMC Nephrol* 2020;21:263. <https://doi.org/10.1186/s12882-020-01919-1>.
- Katritch V, Cherezov V, Stevens RC. Structure-Function of the G Protein-Coupled Receptor Superfamily. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2012;53(1):531-56. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-032112-135923>.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

26. Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M, Yamamoto M, Nandi A, Rosenblatt KP, et al. Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by *kltho*. *J Biol Chem* 2006;281(10):6120-3. <https://doi.org/10.1074/jbc.c500457200>.
27. Guidi N, Sacma M, Ständker L, Soller K, Marka G, Eiwien K, et al. Osteopontin attenuates aging-associated phenotypes of hematopoietic stem cells. *EMBO j* 2017;36(7):840-53. <https://doi.org/10.15252/embj.201694969>.
28. Heaney RP. The Vitamin D requirement in health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;97(1-2):13-9. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2005.06.020>.
29. Gasparini P, Calonge MJ, Bisceglia L, Purroy J, Dianzani I, Notarangelo A, et al. Molecular genetics of cystinuria: identification of four new mutations and seven polymorphisms, and evidence for genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet* 1995;57:781-8.
30. Pras E, Arber N, Akstentijevich I, Katz G, Schapiro JM, Prosen L, et al. Localization of a gene causing cystinuria to chromosome 2p. *Nat Genet* 1994;6:415-9. <https://doi.org/10.1038/ng0494-415>.
31. Rosenberg LE, Downing SE, Durant JL, Segal S. Cystinuria: biochemical evidence for three genetically distinct diseases. *J Clin Invest* 1966;45:365-71. <https://doi.org/10.1172/jci105351>.
32. Dello Strolago L, Pras E, Pontesilli C, Beccia E, Ricci-Barbini V, de Sanctis L, et al. Comparison between SLC3A1 and SLC7A9 cystinuria patients and carriers: a need for a new classification. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2547-53. <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000029586.17680.e5>.
33. Font M, Feliubadaló L, Estivill X, Nunes V, Golomb E, Kreiss Y, et al. Functional analysis of mutations in SLC7A9, and genotype-phenotype correlation in non-Type I cystinuria. *Hum Molec Genet* 2001;10:305-16. <https://doi.org/10.1093/hmg/10.4.305>.
34. Endsley JK, Phillips JA, Hruska KA, Denneberg T, Carlson J, George AL. Genomic organization of a human cystine transporter gene (SLC3A1) and identification of novel mutations causing cystinuria. *Kidney Int* 1997;51(6):1893-9. <https://doi.org/10.1038/ki.1997.258>.
35. Goodyer P, Boutros M, Rozen R. The molecular basis of cystinuria: an update. *Exp Nephrol* 2000;8:123-7. <https://doi.org/10.1159/000020659>.
36. Calonge MJ, Gasparini P, Chillarón J, Chillón M, Gallucci M, Rousaud F, et al. Cystinuria caused by mutations in rBAT, a gene involved in the transport of cystine. *Nat Genet* 1994;6:420-5. <https://doi.org/10.1038/ng0494-420>.
37. Feliubadaló L, Font M, Purroy J, Rousaud F, Estivill X, Nunes V, et al. Non-type I cystinuria caused by mutations in SLC7A9, encoding a subunit (bo,+AT) of rBAT. *Nat Genet* 1999;23(1):52-7. <https://doi.org/10.1038/12652>.
38. Goodyer PR, Clow C, Reade T, Girardin C. Prospective analysis and classification of patients with cystinuria identified in a newborn screening program. *J Pediatr* 1993;122:568-72. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(05\)83537-1](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(05)83537-1).
39. Lederc D, Boutros M, Suh D, Wu Q, Palacin M, Ellis JR, et al. SLC7A9 mutations in all three cystinuria subtypes. *Kidney Int* 2002;62:1550-9. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00602.x>.
40. Harnelvik L, Fjellstedt E, Molbaek A, Denneberg T, Soderkvist P. Mutation analysis of SLC7A9 in cystinuria patients in Sweden. *Genet Test* 2003;7:13-20. <https://doi.org/10.1089/109065703321560886>.
41. Font-Llitjos M, Jimenez-Vidal M, Bisceglia L, Di Perna M, de Sanctis L, Rousaud F, et al. New insights into cystinuria: 40 new mutations, genotype-phenotype correlation, and digenic inheritance causing partial phenotype. *J Med Genet* 2005;42:58-68. <https://doi.org/10.1136/jmg.2004.022244>.
42. Barbosa M, Lopes A, Mota C, Martins E, Oliveira J, Alves S, et al. Clinical, biochemical and molecular characterization of cystinuria in a cohort of 12 patients. *Clin Genet* 2012;81:47-55. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2011.01638.x>.
43. Terkeltaub R. Gout. Novel therapies for treatment of gout and hyperuricemia. *Arthritis Res Ther* 2009;11(4):236. <https://doi.org/10.1186/ar2738>.
44. Vargas-Morales JM, Guevara-Cruz M, Aradillas-García C, G Noriega L, Tovar A, Alegria-Torres JA. Polymorphisms of the genes ABCG2, SLC22A12 and XDH and their relation with hyperuricemia and hypercholesterolemia in Mexican young adults. *F1000Res* 2021;10:217. <https://doi.org/10.12688/f1000research.46399.2>.
45. Köttgen A, Pattaro C, Böger CA, Fuchsberger C, Olden M, Glazer NL, et al. New loci associated with kidney function and chronic kidney disease. *Nat Genet* 2010;42(5):376-84. <https://doi.org/10.1038/ng.568>.
46. Phipps-Green AJ, Merriman ME, Topless R, Altaf S, Montgomery GW, Franklin C, et al. Twenty-eight loci that influence serum urate levels: Analysis of association with gout. *Ann Rheum* 2016;75:124-30. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205877>.
47. Tin A, Marten J, Halperin Kuhns VL, Li Y, Wuttke M, Kirsten H, et al. Target genes, variants, tissues and transcriptional pathways influencing human serum urate levels. *Nat Genet* 2019;51(10):1459-74. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0504-x>.

Сведения об авторах:

Полуконова Н.В. – д.б.н., профессор кафедры общей биологии, фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России; Саратов, Россия; RINиЦ Author ID 107509, <https://orcid.org/0000-0001-9228-6808>

Хотко Д.Н. – к.м.н., заведующий урологическим отделением УКБ №1 им. С.Р. Миrotворцева СГМУ, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России; Саратов, Россия; RINиЦ Author ID 566243, <https://orcid.org/0000-0002-7966-5181>

Бучарская А.Б. – к.б.н., руководитель ЦКП ЭО, заместитель директора НИИ по научной работе, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России; Саратов, Россия; RINиЦ Author ID 283453, <https://orcid.org/0000-0003-0503-6486>

Хотко А.И. – к.м.н., ассистент кафедры урологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России; Саратов, Россия; RINиЦ Author ID 105224, <https://orcid.org/0000-0002-4569-9906>

Тарасенко А.И. – к.м.н., зам. директора по инновационному развитию института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» Минздрава России; Москва, Россия; RINиЦ Author ID 715646, <https://orcid.org/0000-0002-3258-8174>

Попков В.М. – д.м.н., заведующий кафедрой урологии, ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России; Саратов, Россия; RINиЦ Author ID 412990, <https://orcid.org/0000-0003-2876-9607>

Алтынбаев Р.Р. – врач-уролог ГУЗ «СГКБ№8»; Саратов, Россия

Вклад авторов:

Полуконова Н.В. – дизайн исследования, написание статьи, 20%
Хотко Д.Н. – работа с текстом статьи, 20%
Бучарская А.Б. – концепция исследования, 20%
Хотко А.И. – работа с текстом статьи, 10%
Тарасенко А.И. – анализ и обобщение данных литературы, 10%
Попков В.М. – концепция исследования, 10%
Алтынбаев Р.Р. – анализ и обобщение данных литературы, 10%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование выполнено в рамках НИР по государственному заданию Минздрава России № 124020300030-9 «Разработка генетических тест-систем для определения предрасположенности к образованию конкрементов определенного состава у пациентов с мочекаменной болезнью».

Статья поступила: 15.08.24

Результаты рецензирования: 30.09

Исправления получены: 13.10.24

Принята к публикации: 15.10.24

Information about authors:

Polukonova N.V. – Dr. Sci., professor of the Department of general biology, pharmacognosy and botany, Head of the laboratory of cell technologies of the Center for experimental oncology of Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Saratov, Russia; RSCI Author ID 107509, <https://orcid.org/0000-0001-9228-6808>

Khotko D.N. – PhD, Head of the urological department of University Hospital №1 n.a. S.R. Mirotvortsev, Saratov State Medical University, V.I. Razumovsky, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Saratov, Russia; RSCI Author ID 566243, <https://orcid.org/0000-0002-7966-5181>

Bucharskaya A.B. – PhD, Head of the laboratory of cell technologies of the Center for experimental oncology, Deputy Director of the Research Institute for Scientific Work of Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Saratov, Russia; RSCI Author ID 283453, <https://orcid.org/0000-0003-0503-6486>

Khotko A.I. – PhD, Assistant of the Department of Urology, Saratov State Medical University n.a. Razumovsky, Ministry of Health Care of the Russian Federation; Saratov, Russia; RSCI Author ID 105224, <https://orcid.org/0000-0002-4569-9906>

Tarasenko A.I. – PhD, Deputy Director for Innovative Development Director of the Institute of Urology and Reproductive Health of Sechenov First Moscow State Medical University, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; RSCI Author ID 715646, <https://orcid.org/0000-0002-3258-8174>

Popkov V.M. – Dr. Sci., Head of the Department of Urology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky of the Ministry of Health of Russia; Saratov, Russia; RSCI Author ID 412990, <https://orcid.org/0000-0003-2876-9607>

Altynbayev R.R. – urologist of the State Medical Institution «SGKB No.8»; Saratov, Russia

Authors' contributions:

Polukonova N.V. – research design, article writing, 20%
Khotko D.N. – working with the text of the article, 20%
Bucharskaya A.B. – the concept of research, 20%
Khotko A.I. – working with the text of the article, 10%
Tarasenko A.I. – analysis and generalization of literature data, 10%
Popkov V.M. – the concept of research, 10%
Altynbayev R.R. – analysis and generalization of literature data, 10%

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

Financing. The study was carried out within the framework of research and development work on the state assignment of the Ministry of Health of Russia No. 124020300030-9 «Development of genetic test systems for determining the predisposition to the formation of stones of a certain composition in patients with urolithiasis».

Received: 15.08.24

Peer review: 30.09.24

Corrections received: 13.10.24

Accepted for publication: 15.10.24