МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕФРОЛИТИАЗА: РОЛЬ ГЕНОВ CASR И VDR

Исомадинова Лола Камолидиновна
Ассистент кафедры клинико-лабораторной диагностики
с курсом ФПДО клинико-лабораторной диагностики
Хамрокулов Улугбек Абдурахим угли
клинический ординатор кафедры клинико-лабораторной
диагностики с курсом ФПДО клинико-лабораторной
диагностики Самаркандский государственный
медицинский университет,
Умирова Шохсанам Миркасимовна
Студентка Самаркандского государственного
медицинского университет, Самарканд, Узбекистан

Аннотация. *Нефролитиаз представляет собой полиэтиологическое заболевание, в основе которого лежат нарушения кальциево-фосфорного обмена и процессов регуляции минерального гомеостаза. За последние годы большое внимание уделяется изучению генетических факторов, определяющих индивидуальную склонность к камнеобразованию. Особый интерес вызывают гены* ***CASR*** *и* ***VDR****, играющие ключевую роль в поддержании кальциевого баланса в организме [1,2].*

Ген ***CASR****, кодирующий кальций-чувствительный рецептор, контролирует уровень кальция в сыворотке и регулирует секрецию паратиреоидного гормона. Мутации и полиморфизмы CASR могут изменять чувствительность рецептора к кальцию, что приводит к гиперкальциурии и формированию кальциевых конкрементов.*

*Ген **VDR**, кодирующий рецептор витамина D, участвует в регуляции абсорбции кальция и фосфора, а также в контроле активности CASR. Известно, что вариации в последовательности VDR связаны с повышенной склонностью к кальциевому нефролитиазу, особенно у пациентов с метаболическими нарушениями [4,5,6].*

Ключевые слова: *нефролитиаз, мочекаменная болезнь, CASR, VDR, кальциевый обмен, молекулярная генетика, полиморфизм.*

Введение. Нефролитиаз занимает одно из ведущих мест среди заболеваний мочевыделительной системы и характеризуется хроническим, склонным к рецидивированию течением. Несмотря на развитие метаболической и цитоморфологической диагностики, молекулярные механизмы камнеобразования остаются предметом активного изучения.

Решающую роль в патогенезе нефролитиаза играют **гены, регулирующие кальциевый и фосфорный обмен**. Среди них особое внимание уделяется **CASR** (*Calcium-Sensing Receptor*) и **VDR** (*Vitamin D Receptor*), продукты которых контролируют чувствительность клеток к концентрации ионизированного кальция и активность гормональной регуляции метаболизма витамина D [7,9].

Полиморфизмы этих генов влияют на секрецию паратиреоидного гормона (ПТГ), экскрецию кальция и уровень кальцитриола, создавая генетическую основу для гиперкальциурии и кальциевого нефролитиаза.

Ген **CASR**, расположенный на 3-й хромосоме (3q13.3–21), кодирует кальций-чувствительный рецептор, экспрессируемый в паратиреоидных клетках, почках и толстом кишечнике. Этот рецептор контролирует уровень кальция в сыворотке, регулируя секрецию ПТГ и реабсорбцию кальция в почечных канальцах.

Мутации и полиморфизмы *CASR* (например, A986S, R990G, Q1011E) могут изменять чувствительность рецептора к ионизированному кальцию [8].

Вариант A986S (замена Ala на Ser в 986-й позиции) ассоциируется с снижением порога чувствительности к Ca^{2+} и усилением его выведения с мочой. **R990G** характеризуется повышенной активностью рецептора, что приводит к снижению уровня ПТГ и компенсаторной гиперкальциурии. **Q1011E** связан с изменением внутриклеточной сигнализации, влияющей на экспрессию транспортных белков канальцев.

Эти изменения приводят к гиперкальциурии и повышенному риску формирования кальциевых камней. В популяционных исследованиях носители полиморфизмов *A986S* и *R990G* имеют риск кальций-оксалатного нефролитиаза в 1,5–2 раза выше по сравнению с контролем.

Ген **VDR** расположен на 12-й хромосоме (12q13.11) и кодирует ядерный рецептор витамина D, регулирующий экспрессию белков транспорта кальция и фосфатов. Витамин D через VDR контролирует абсорбцию кальция в кишечнике, его мобилизацию из кости и реабсорбцию в почках. Наиболее изученные полиморфизмы *VDR* **FokI (rs2228570)**, **BsmI (rs1544410)**, **ApaI (rs7975232)** и **TaqI (rs731236)**. Аллель **FokI-f** ассоциируется с пониженной активностью рецептора, что ведёт к компенсаторному повышению секреции ПТГ и гиперкальциурии.

Аллель **BsmI-B** связан с увеличением плотности костной ткани и повышенной экскрецией кальция, что также увеличивает риск нефролитиаза. Комбинации полиморфизмов *BsmI/ApaI/TaqI* формируют гаплотипы, определяющие индивидуальный уровень чувствительности к витамину D.

Исследования в разных популяциях (Индия, Китай, Турция, Россия) показывают, что носители неблагоприятных вариантов *VDR* имеют

повышенную концентрацию кальция и оксалатов в моче и чаще страдают рецидивирующим нефролитиазом.

Взаимодействие CASR и VDR. Гены *CASR* и *VDR* функционально взаимосвязаны. Витамин D через рецептор VDR стимулирует транскрипцию CASR, а CASR, в свою очередь, модулирует ответ почек на действие ПТГ и кальцитриола.

Комбинированное наличие полиморфизмов в обоих генах усиливает риск кальций-оксалатного камнеобразования и рецидивов нефролитиаза.

Такое взаимодействие отражает концепцию **«гена-среды»**, где генетическая предрасположенность реализуется на фоне метаболических нарушений гиперкальциурии, гиперурикозурии, метаболического синдрома, дефицита витамина D или хронического ацидоза.

Помимо *CASR* и *VDR*, в развитии нефролитиаза важную роль играют и другие гены, которые влияют на метаболизм и транспорт веществ в почках: **SLC13A2** кодирует транспортёр цитратов в проксимальных канальцах, что влияет на баланс ингибиторов кристаллизации кальция в моче;

AGXT фермент, участвующий в метаболизме глиоксилата; его дефекты приводят к первичной гипероксалурии I типа и повышают риск кальций-оксалатного камнеобразования;

CARS регулирует обмен цистеина, избыток которого способствует формированию цистеиновых камней;

UMOD кодирует уромодулин (белок Тамма–Хорсфалла), который препятствует адгезии кристаллов к эпителию канальцев и выполняет защитную функцию почек;

CLDN14 белок плотных контактов, контролирующий реабсорбцию кальция в канальцах и влияющий на развитие гиперкальциурии.

Эти гены создают **вторичный генетический фон**, который может усиливать влияние полиморфизмов *CASR* и *VDR*, повышая предрасположенность к формированию кальциевых камней. Их изучение важно для понимания комплексных механизмов нефролитиаза и разработки персонализированных подходов к профилактике и лечению заболевания [10].

Заключение. Гены **CASR** и **VDR** занимают центральное место в молекулярной регуляции кальциевого гомеостаза и играют ключевую роль в патогенезе нефролитиаза. Полиморфизмы **A986S** и **R990G** в гене *CASR*, а также **FokI**, **BsmI** и **TaqI** в гене *VDR* определяют индивидуальные различия в экскреции кальция с мочой, активности паратиреоидного гормона и чувствительности тканей к витамину D.

Совокупное влияние этих генетических вариантов формирует **высокий риск кальций-оксалатного нефролитиаза**, особенно у пациентов с метаболическими нарушениями, такими как гиперкальциурия, гипероксалурия и нарушения фосфорно-кальциевого обмена.

Дальнейшие исследования в этом направлении должны быть направлены на разработку **генетических панелей для ранней диагностики предрасположенности** к мочекаменной болезни, а также на интеграцию данных о полиморфизмах *CASR* и *VDR* в системы **персонализированной профилактики и терапии**. Такой подход позволит повысить эффективность профилактических мероприятий и оптимизировать выбор лечебных стратегий у пациентов с высоким риском нефролитиаза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1.Vezzoli G., Terranegra A., Arcidiacono T. et al. *Decreased Transcriptional Activity of Calcium-sensing receptor Gene Promoter 1 Is Associated With Calcium Nephrolithiasis.* J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(9):3839–3845.

2. Chou Y.–H., Woon P.Y., Chen W.–C. et al. *A genetic polymorphism (rs17251221) in the calcium-sensing receptor gene (CASR) is associated with stone multiplicity in calcium nephrolithiasis.* PLoS ONE. 2011;6(9):e25227

3. Leske V., Bacchetta J., Proust-Lima C. et al. *Polymorphisms at the regulatory regions of the CASR gene influence stone risk in primary hyperparathyroidism.* J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(6):E1040–E1046.

4. Pei Y., Yang Q., Jiang X. et al. *Risk of nephrolithiasis in primary hyperparathyroidism is associated with two polymorphisms of the calcium-sensing receptor gene.* J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(5):E415–E421.

5.Mohammadi F., Shabestari A., et al. *Genetic Polymorphisms and Kidney Stones Around the Globe: A Systematic Review and Meta-Analysis.* Urolithiasis. 2022;50:189–202.

6. Imani D., Razi B., Khosrojerdi A. et al. *Association of vitamin D receptor gene polymorphisms and nephrolithiasis: A meta-analysis.* Urolithiasis. 2019;47:137–149.

7. Huang X., et al. *Association of vitamin D receptor gene polymorphisms and risk of urolithiasis: results of a genetic epidemiology study and comprehensive meta-analysis.* Genet Mol Res. 2019;18(2):gmr18220.

8. Coe F.L., Evan A., Worcester E. *The genetics of nephrolithiasis.* Nephron Exp Nephrol. 2008;110(2):e37–e40.

9. Mohammadrezaie M., et al. *The correlation between promoter hypermethylation of VDR, CLDN, and CaSR genes and recurrent stone formation.* Urolithiasis. 2022;50:1-9.

10. El-Gamal M.O., et al. *Calcium-sensing receptor, CLDN14, ALPL & SLC34A1 genes are associated with the risk of nephrolithiasis in Egyptian children.* Sci Rep. 2023;13:18517