МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ЦИТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

Исомадинова Лола Камолидиновна
Ассистент кафедры клинико-лабораторной диагностики с курсом ФПДО клинико-лабораторной диагностики
Азимова Муниса Насим кизи
клинический ординатор кафедры клинико-лабораторной диагностики с курсом ФПДО клинико-лабораторной диагностики Самаркандский государственный медицинский университет,
Муроткулов Гайрат Акмалович
Студент Самаркандского государственного медицинского университета,
Самарканд, Узбекистан

Аннотация: *Мочекаменная болезнь (нефролитиаз) остаётся одной из наиболее распространённых патологий мочевыделительной системы, существенно влияя на качество жизни пациентов и представляя серьёзную проблему для здравоохранения. Патогенез заболевания является сложным и многофакторным, тесно связанным как с нарушениями обмена веществ, так и с наследственной предрасположенностью. Нарушения кальциево-фосфорного, оксалатного и пуринового обмена, характерные для метаболического синдрома, создают благоприятные условия для кристаллообразования и формирования конкрементов в почках [1,2,3].*

*Цель данного обзора заключается в систематическом анализе современных данных о молекулярно-генетических механизмах, способствующих развитию нефролитиаза, а также о цитоморфологических изменениях клеток мочевого осадка у пациентов с метаболическими нарушениями. Особое внимание уделено генам, регулирующим транспорт кальция, оксалатов и мочевой кислоты (*SLC13A2, AGXT, CARS, UMOD, CLDN14*), которые формируют генетическую основу предрасположенности к нарушению ионного баланса и кристаллообразования [7.8].*

Кроме того, рассматривается влияние дисметаболического синдрома на морфогенез клеток почечных канальцев и процесс кристаллизации солей. Особый интерес представляет цитоморфологический анализ мочевого осадка, включая применение ЛИТОС-системы, позволяющей раннее выявление структурных изменений клеток и микрокристаллов ещё до клинических проявлений заболевания. Использование таких подходов открывает возможности для ранней диагностики, мониторинга и персонализированной профилактики мочекаменной болезни у пациентов с метаболическими нарушениями.

Ключевые слова: *мочекаменная болезнь, дисметаболический синдром, цитоморфология, молекулярно-генетические маркеры, ЛИТОС-система, нефролитиаз.*

Введение. Мочекаменная болезнь (МКБ) -это мультифакторное заболевание, характеризующееся образованием камней в мочевыводящих путях вследствие нарушения физико-химического равновесия мочи, коллоидной стабильности и процессов кристаллизации солей. В последние годы внимание исследователей сосредоточено на роли метаболических нарушений -ожирения, инсулинорезистентности,

гиперурикемии и гиперкальциурии - и генетических факторов, определяющих предрасположенность к нефролитиазу.

Эпидемиологические данные показывают, что до 40–60% пациентов с МКБ имеют признаки метаболического синдрома, а сочетание метаболических нарушений с генетическими вариантами усиливает риск формирования конкрементов. Изменения липидного и углеводного обмена приводят к сдвигу pH мочи, нарушению экскреции цитратов, кальция и оксалатов, создавая благоприятные условия для кристаллообразования.

МКБ поражает от 5 до 15% населения, при этом у пациентов с метаболическим синдромом риск нефролитиаза увеличивается в 2–3 раза. Ведущими факторами развития заболевания являются гиперкальциурия, гипероксалурия, гиперурикозурия, а также снижение уровня естественных ингибиторов кристаллизации, таких как цитраты, магний и гликопротеины.

Метаболические нарушения при ожирении и сахарном диабете 2 типа приводят к сдвигу кислотно-щелочного баланса мочи в кислую сторону, что способствует выпадению солей мочевой кислоты и образованию оксалатов кальция. В совокупности с генетической предрасположенностью эти факторы формируют основу для хронического и рецидивирующего течения заболевания [4,5].

Мочекаменная болезнь имеет наследственную компоненту: около 25-40% случаев встречаются у членов одной семьи. Современные исследования выявили ряд генов, критически важных для регулирования кристаллообразования и транспорта солей в почках:

SLC13A2 кодирует натрий-дикарбоксилатный котранспортер в проксимальных канальцах; мутации нарушают выведение оксалатов и цитратов, повышая риск кальций-оксалатных камней;

AGXT фермент, участвующий в метаболизме глиоксилата; дефекты приводят к первичной гипероксалурии I типа;

CARS (Cysteinyl-tRNA synthetase) участвует в обмене серосодержащих аминокислот; его нарушение способствует образованию цистеиновых камней;

UMOD кодирует уромодулин (белок Тамма–Хорсфалла), который препятствует адгезии кристаллов к эпителию и играет защитную роль; мутации связаны с повышенным риском нефрокальциноза;

CLDN14 белок плотных контактов, регулирующий проницаемость канальцев для кальция; гиперэкспрессия усиливает гиперкальциурию и кальциевый нефролитиаз.

Эти гены формируют вторичный генетический фон, который усиливает влияние основных полиморфизмов и предрасполагает к развитию различных типов конкрементов [3,4].

Цитоморфологическое исследование мочевого осадка позволяет выявить ранние признаки повреждения нефротелия и степень активности патологического процесса. У пациентов с метаболическим синдромом часто обнаруживаются:

- дистрофические изменения клеток эпителия канальцев;
- вакуолизация цитоплазмы и пикноз ядер;
- появление белковых матриц и микрокристаллоидов;
- увеличение числа лизированных клеток и фрагментов мембран;
- признаки воспаления и оксидативного стресса.

Использование ЛИТОС-системы (Шатохина С.Н., 2010) позволяет классифицировать клетки по морфологическим типам (метаболический, воспалительный, деструктивный, кристаллический и др.) и выявлять ранние проявления нарушения гомеостаза, ещё до клинических проявлений нефролитиаза.

Взаимодействие метаболических и генетических факторов. Метаболические нарушения усиливают реализацию генетической предрасположенности. Так, у пациентов с мутациями SLC13A2 избыточное потребление белка и оксалатов ускоряет образование кальциевых камней. Инсулинорезистентность при диабете снижает экскрецию аммония и повышает кислотность мочи, что активирует процессы кристаллизации.

Комбинация молекулярно-генетических и цитоморфологических данных позволяет более точно оценить риск нефролитиаза и разработать персонализированные подходы к профилактике и лечению.

Заключение. Мочекаменная болезнь у пациентов с метаболическими нарушениями характеризуется комплексом молекулярных, клеточных и биохимических нарушений. Генетические полиморфизмы в генах *SLC13A2, AGXT, CARS, UMOD* и *CLDN14* создают предрасположенность к нарушению транспорта ионов и солей, что повышает риск формирования различных типов конкрементов. Одновременно метаболический синдром через нарушения липидного и углеводного обмена, сдвиг кислотно-щелочного баланса и изменения экскреции кальция и оксалатов усиливает эти процессы, формируя благоприятные условия для кристаллообразования.

Цитоморфологическое исследование мочевого осадка, особенно с применением ЛИТОС-системы, позволяет выявлять ранние структурные изменения клеток эпителия и признаки кристаллообразования ещё до клинических проявлений нефролитиаза. Этот метод служит ценным инструментом раннего выявления, мониторинга и оценки степени активности заболевания, что открывает возможности для своевременной профилактики и разработки персонализированных стратегий лечения пациентов с высоким риском формирования камней.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chou, Y.-H., Woon, P. Y., Chen, W.-C., Hsu, Y.-W., Chang, J.-M., Hwang, D.-Y., & et al. (2011). A genetic polymorphism (rs17251221) in the calcium-sensing receptor gene (CASR) is associated with stone multiplicity in calcium nephrolithiasis. *PLoS ONE*, 6(9), e25227. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025227

2. Daryanto, B., & et al. (2020). Association between calcium-sensing receptor (CaSR) gene polymorphisms and the risk of urolithiasis: a meta-analysis. *Journal of Molecular Histology & Genetics*, [Article]. https://doi.org/10.1186/s43042-019-0045-y

3. Gefen, A. M., & et al. (2024). Review of childhood genetic nephrolithiasis and nephrocalcinosis. *Frontiers in Genetics*, 15, 1381174. https://doi.org/10.3389/fgene.2024.1381174

4. Grzegorzewska, A. E., & et al. (2016). Associations of the calcium-sensing receptor gene CASR with nephrolithiasis-related end-stage renal disease. *Scientific Reports*, 6, 35188. https://doi.org/10.1038/srep35188

5. Huang, X., & et al. (2019). Association of vitamin D receptor gene polymorphisms and risk of urolithiasis: results of a genetic epidemiology study and comprehensive meta-analysis. *Genetics and Molecular Research*, 18(2), gmr18220. https://doi.org/10.4238/gmr18220

6. Imani, D., Razi, B., Khosrojerdi, A., & et al. (2019). Association of vitamin D receptor gene polymorphisms and nephrolithiasis: a meta-analysis. *Urolithiasis*, 47, 137–149. https://doi.org/10.1007/s00240-018-01133-9

7. Kocak, I., & et al. (2022). The correlation between promoter hypermethylation of VDR, CLDN, and CaSR genes and recurrent stone formation. *BMC Medical Genomics*, 15, 65. https://doi.org/10.1186/s12920-022-01265-1

8. Leske, V., Bacchetta, J., Proust-Lima, C., & et al. (2011). Polymorphisms at the regulatory regions of the CASR gene influence stone risk in primary

hyperparathyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(6), E1040–E1046.

9. Mohammadi, F., Shabestari, A., & et al. (2022). Genetic polymorphisms and kidney stones around the globe: a systematic review and meta-analysis. *Urolithiasis*, 50, 189–202. https://doi.org/10.1007/s00240-021-01295-3

10. Ritter, A., & et al. (2021). Recurrent nephrolithiasis in a patient with hypercalcemia: role of calcium-sensing receptor (CaSR). *American Journal of Kidney Diseases*, 78(4), 591–596. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.04.006

11.Vezzoli, G., Terranegra, A., Arcidiacono, T., & et al. (2011). Calcium-sensing receptor and calcium kidney stones. *Clinical and Experimental Nephrology*, 15(5), 685–693. https://doi.org/10.1007/s10157-011-0440-3

12.Wang, X., & et al. (2024). The complex relationship between vitamin D and kidney stones. *Frontiers in Nutrition*, 11, 1435403.https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1435403