



**New Day in Medicine**  
**Новый День в Медицине**

**NDM**



# **TIBBIYOTDA YANGI KUN**

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



**AVICENNA-MED.UZ**



ISSN 2181-712X.  
EiSSN 2181-2187

**3 (77) 2025**

## **Сопредседатели редакционной коллегии:**

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,  
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ  
А.А. АБДУМАЖИДОВ  
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ  
Л.М. АБДУЛЛАЕВА  
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ  
М.А. АБДУЛЛАЕВА  
Х.А. АБДУМАДЖИДОВ  
Б.З. АБДУСАМАТОВ  
М.М. АКБАРОВ  
Х.А. АКИЛОВ  
М.М. АЛИЕВ  
С.Ж. АМИНОВ  
Ш.Э. АМОНОВ  
Ш.М. АХМЕДОВ  
Ю.М. АХМЕДОВ  
С.М. АХМЕДОВА  
Т.А. АСКАРОВ  
М.А. АРТИКОВА  
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)  
Е.А. БЕРДИЕВ  
Б.Т. БУЗРУКОВ  
Р.К. ДАДАБАЕВА  
М.Н. ДАМИНОВА  
К.А. ДЕХКОНОВ  
Э.С. ДЖУМАБАЕВ  
А.А. ДЖАЛИЛОВ  
Н.Н. ЗОЛотова  
А.Ш. ИНОЯТОВ  
С. ИНДАМИНОВ  
А.И. ИСКАНДАРОВ  
А.С. ИЛЪЯСОВ  
Э.Э. КОБИЛОВ  
А.М. МАННАНОВ  
Д.М. МУСАЕВА  
Т.С. МУСАЕВ  
М.Р. МИРЗОЕВА  
Ф.Г. НАЗИРОВ  
Н.А. НУРАЛИЕВА  
Ф.С. ОРИПОВ  
Б.Т. РАХИМОВ  
Х.А. РАСУЛОВ  
Ш.И. РУЗИЕВ  
С.А. РУЗИБОВ  
С.А. ГАФФОРОВ  
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)  
Ж.Б. САТТАРОВ  
Б.Б. САФОВ (отв. редактор)  
И.А. САТИВАЛДИЕВА  
Ш.Т. САЛИМОВ  
Д.И. ТУКСАНОВА  
М.М. ТАДЖИЕВ  
А.Ж. ХАМРАЕВ  
Д.А. ХАСАНОВА  
А.М. ШАМСИЕВ  
А.К. ШАДМАНОВ  
Н.Ж. ЭРМАТОВ  
Б.Б. ЕРГАШЕВ  
Н.Ш. ЕРГАШЕВ  
И.Р. ЮЛДАШЕВ  
Д.Х. ЮЛДАШЕВА  
А.С. ЮСУПОВ  
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ  
М.Ш. ХАКИМОВ  
Д.О. ИВАНОВ (Россия)  
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)  
DONG JINCHENG (Китай)  
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)  
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)  
В.А. МИТИШ (Россия)  
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)  
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)  
А.А. ПОТАПОВ (Россия)  
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)  
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)  
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)  
С.Н. ГУСЕЙНОВА (Азербайджан)  
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)  
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

## **ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ NEW DAY IN MEDICINE**

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал  
Научно-реферативный,  
духовно-просветительский журнал*

**УЧРЕДИТЕЛИ:**

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ  
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский  
исследовательский центр хирургии имени  
А.В. Вишневского является генеральным  
научно-практическим  
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных  
изданий, рецензируемых Высшей  
Аттестационной Комиссией  
Республики Узбекистан  
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

### **РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:**

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)  
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)  
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)  
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)  
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)  
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)  
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)  
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)  
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)  
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)  
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

**3 (77)**

**2025**

*март*

[www.bsmi.uz](http://www.bsmi.uz)

<https://newdaymedicine.com> E:

[ndmuz@mail.ru](mailto:ndmuz@mail.ru)

Тел: +99890 8061882

УДК 616.613-053.2:575:616.61-07

## ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПОЛИМОРФНЫХ МАРКЕРОВ ГЕНОВ НА КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И РЕЦИДИВЫ УРОЛИТИАЗА У ДЕТЕЙ

<sup>1</sup>Юсупов Ш.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7259-028X>

<sup>1</sup>Хакимова Л.Р. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4638-9499>

<sup>2</sup>Сатаев В. У. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8641-7875>

<sup>3</sup>Разин М. П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3561-3256>

<sup>1</sup>Курбонов Э.А., студент 5 курса педиатрического факультета

<sup>1</sup>Хайдаров О.У., студент 5 курса педиатрического факультета

<sup>1</sup>Эркинжонов М.Т., студент 5 курса педиатрического факультета

<sup>1</sup>Самаркандский государственный медицинский университет Узбекистан, г.Самарканд, ул.

Амира Темура 18, Тел: +99818 66 2330841 E-mail: [sammi@sammi.uz](mailto:sammi@sammi.uz)

<sup>2</sup>Казанская государственная медицинская академия, Казань, Республика Татарстан, Россия

<sup>3</sup>Кировский государственный медицинский университет, Киров, Россия

### ✓ Резюме

*Несмотря на множество популяционных молекулярно-генетических исследований все еще недостаточно изучены молекулярно-генетические маркеры уролитиаза. В связи с этим актуальным представляется изучение ассоциации генотипов полиморфных маркеров генов рецептора витамина D и остеоопонтина с уролитиазом в Узбекистане. Цель. Изучить распределение и влияние генотипов полиморфных маркеров генов на развитие, клинко-функциональные особенности течения и рецидивы уролитиаза у детей.*

*Материал и методы. Исследование проводилось в специализированной детской хирургической клинике Самаркандского государственного медицинского университета в два этапа, в период с 2012-2020 гг. На первом этапе был проведён ретроспективный анализ 356 историй болезни детей в возрасте от 1 года до 18 лет прооперированных по поводу уролитиаза в период с 2008 по 2012 гг. Из них у 238 пациентов были изучены отдалённые результаты (от 1 до 5 лет) лечения. На втором этапе обследовано 200 детей в возрасте от 8 месяцев до 18 лет, которые были разделены на контрольную и исследовательскую группы. В исследовательскую группу вошли 100 детей, у которых была диагностирована мочекаменная болезнь; контрольную группу составили 100 детей, не имеющих уролитиаз. 200 детям обеих групп проведено комплексное обследование.*

*Результаты исследования свидетельствуют о том, что в развитии уролитиаза у детей генетическими маркерами, в зависимости от вида дисметаболических нарушений в моче, являются полиморфизмы генов рецептора витамина D и остеоопонтина. Полиморфизмы Fok I гена VDR (F/f+FF генотип) и rs2853744 гена остеоопонтина (G/T+T/T генотип), а также уровень витамина D – 20 нг/мл≤витамин D≤25 нг/мл и сывороточного остеоопонтина – 10,0 нг/мл≤остеоопонтин≤12,02 нг/мл являются маркерами развития рецидива уролитиаза у детей.*

*Заключение. Таким образом, генетическими маркерами развития уролитиаза у детей, в зависимости от вида дисметаболических нарушений в моче, являются полиморфизмы генов рецептора витамина D и остеоопонтина. Полиморфизмы Fok I гена VDR (F/f+FF генотип) и rs2853744 гена остеоопонтина (G/T+T/T генотип), а также уровень витамина D – 20 нг/мл≤витамин D≤25 нг/мл и сывороточного остеоопонтина – 10,0 нг/мл≤остеоопонтин≤12,02 нг/мл способствуют развитию рецидива уролитиаза у детей. Разработанный и предложенный способ позволяет в более короткие сроки и с высокой достоверностью прогнозировать риск развития рецидивирования уролитиаза.*

*Ключевые слова: уролитиаз у детей, маркёры, полиморфизм генов, рецидив, дисметаболические нарушения.*

## BOLALARDA UROLITIAZNI POLIMORF GEN MARKERLARINING KLINIK-FUNKSIONAL XUSUSIYATLARIGA VA QAYTALASHLARIGA TA'SIRINI O'RGANISH

<sup>1</sup>Yusupov Sh.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7259-028X>

<sup>1</sup>Xakimova L.R. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4638-9499>

<sup>2</sup>Sataev V. U. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8641-7875>

<sup>3</sup>Razin M. P. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3561-3256>

<sup>1</sup>Qurbonov E. A., Pediatriya fakulteti 5-kurs talabasi

<sup>1</sup>Haydarov O.U., Pediatriya fakulteti 5-kurs talabasi

<sup>1</sup>Erkinjonov M. T., Pediatriya fakulteti 5-kurs talabasi

<sup>1</sup>Samarqand davlat tibbiyot universiteti O'zbekiston, Samarqand, st. Amir Temur 18, Tel: +99818 66 2330841 E-mail: [sammi@sammi.uz](mailto:sammi@sammi.uz)

<sup>2</sup>Qozon davlat tibbiyot akademiyasi, Qozon, Tatariston Respublikasi, Rossiya

<sup>3</sup>Kirov nomidagi davlat tibbiyot universiteti, Kirov, Rossiya

### ✓ Rezyume

*Ko'pgina populyatsiya molekulyar genetik tadqiqotlariga qaramay, urolitiazning molekulyar genetik belgilari hali ham etarli darajada o'rganilmagan. Shu munosabat bilan O'zbekistonda D vitamini retseptorlari polimorf markerlari va osteopontin genlari genotiplarining urolitiaz bilan bog'lanishini o'rganish dolzarb ko'rinadi.*

*Maqsad. Polimorf gen markerlarining genotiplarining tarqalishi va bolalarda urolitiaz kursining rivojlanishi, klinik va funksional xususiyatlari va qaytalaslariga ta'sirini o'rganish.*

*Materiallar va usullar. Tadqiqot Samarqand davlat tibbiyot universitetining ixtisoslashtirilgan bolalar jarrohlik klinikasida ikki bosqichda, 2012-2020 yillarda o'tkazildi. Birinchi bosqichda 2008 yildan 2012 yilgacha bo'lgan davrda siydik-tosh kasalligi bo'yicha operatsiya qilingan 1 yoshdan 18 yoshgacha bo'lgan bolalarning 356 ta kasallik tarixi retrospektiv tahlil qilindi. Ulardan uzoq muddatli (1 yildan 5 yilgacha) davolash natijalari 238 bemorda o'rganildi. Ikkinchi bosqichda 8 oylikdan 18 yoshgacha bo'lgan 200 nafar bola nazorat va tadqiqot guruhlariga bo'lingan holda tekshirildi. Tadqiqot guruhiga urolitiaz tashxisi qo'yilgan 100 nafar bola kiritilgan va nazorat guruhi urolitiazsiz 100 nafar boladan iborat edi. Har ikki guruhning 200 nafar bolasi har tomonlama ko'rikdan o'tkazildi.*

*Tadqiqot natijalari shuni ko'rsatadiki, bolalarda urolitiazning rivojlanishida siydikdagi dismetabolik kasalliklarning turiga qarab genetik belgilar D vitamini retseptorlari va osteopontin genlarining polimorfizmlari hisoblanadi. VDR genining Fok I polimorfizmlari (F/f+FF genotipi) va osteopontin genining rs2853744 (G/T+T/T genotipi), shuningdek D vitamini darajasi – 20 ng/ml≤vitamin D≤25 ng/ml va zardob≤25 ng/ml va osteopontin≤10ml≤10ml. ng / ml bolalarda urolitiazning qaytalanishini rivojlanishi uchun markerlardir.*

*Xulosa. Shunday qilib, siydikdagi dismetabolik kasalliklarning turiga qarab, bolalarda urolitiazning rivojlanishi uchun genetik belgilar D vitamini retseptorlari va osteopontin genlarining polimorfizmlari hisoblanadi. Fok I polimorfizmlari VDR geni (F/f+F/F genotipi) va osteopontin genining rs2853744 (G/T+T/T genotipi), shuningdek D vitamini darajasi – 20 ng/ml≤vitamin D≤25 ng/ml va zardob osteopontinng 1≤2.0≤1≤2.0ml. ng/ml bolalarda urolitiazning qaytalanishini rivojlanishiga yordam beradi.*

*Kalit so'zlar: bolalardagi urolitiaz, markerlar, gen polimorfizmi, qaytalanish, dismetabolik nefropatiyalar.*

## STUDY OF THE INFLUENCE OF POLYMORPHIC GENE MARKERS ON THE CLINICAL AND FUNCTIONAL FEATURES OF THE COURSE AND RECURRENCE OF UROLITHIASIS IN CHILDREN

<sup>1</sup>Yusupov Sh.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7259-028X>

<sup>1</sup>Khakimova L.R. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4638-9499>

<sup>2</sup>Sataev V. U. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8641-7875>

<sup>3</sup>Razin M. P. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3561-3256>

<sup>1</sup>Kurbonov E.A., 5th year student of Paediatrics Faculty  
<sup>1</sup>Khaidarov O.U., 5th year student of Paediatrics faculty  
<sup>1</sup>Erkinjonov M.T., 5th year student of Paediatrics Faculty

<sup>1</sup>Samarkand State Medical University Uzbekistan, Samarkand, st. Amir Temur 18, Tel: +99818 66 2330841 E-mail: [sammi@sammi.uz](mailto:sammi@sammi.uz)

<sup>2</sup>Kazan State Medical Academy, Kazan, Republic of Tatarstan, Russia

<sup>3</sup>Kirov State Medical University, Kirov, Russia

#### ✓ **Rezume**

**Despite a lot of population-based molecular genetic studies, molecular genetic markers of urolithiasis are still insufficiently studied. In this connection, it is urgent to study the association of genotypes of polymorphic markers of vitamin D receptor and osteopontin genes with urolithiasis in Uzbekistan.**

**Objective.** To study the distribution and influence of genotypes of polymorphic markers of genes on the development, clinical and functional features of the course and recurrences of urolithiasis in children.

**Material and methods.** The study was conducted in the specialised paediatric surgical clinic of Samarkand State Medical University in two stages, in the period from 2012-2020. The work was carried out in two stages. At the first stage, a retrospective analysis of 356 case histories of children aged from 1 to 18 years operated on for urolithiasis in the period from 2008 to 2012 was carried out. 238 of them had long-term results (from 1 to 5 years) of treatment. At the second stage, 200 children aged from 8 months to 18 years were examined and divided into control and research groups. The study group included 100 children diagnosed with urolithiasis; the control group consisted of 100 children without urolithiasis. 200 children in both groups underwent a comprehensive examination.

**Results.** The results of the study indicate that polymorphisms of vitamin D receptor and osteopontin genes are genetic markers in the development of urolithiasis in children, depending on the type of dysmetabolic disorders in urine. Polymorphisms Fok I of VDR gene (F/f+FF genotype) and rs2853744 of osteopontin gene (G/T+T/T genotype), as well as vitamin D level - 20 ng/ml ≤ vitamin D ≤ 25 ng/ml and serum osteopontin - 10.0 ng/ml ≤ osteopontin ≤ 12.02 ng/ml are markers of development of recurrence of urolithiasis in children.

**Conclusion.** Thus, genetic markers of urolithiasis development in children, depending on the type of dysmetabolic disorders in urine, are polymorphisms of vitamin D receptor and osteopontin genes. Polymorphisms Fok I of VDR gene (F/f+FF genotype) and rs2853744 of osteopontin gene (G/T+T/T genotype), as well as vitamin D level - 20 ng/ml ≤ vitamin D ≤ 25 ng/ml and serum osteopontin - 10.0 ng/ml ≤ osteopontin ≤ 12.02 ng/ml contribute to the development of urolithiasis recurrence in children. The developed and proposed method allows to predict the risk of recurrence development of urolithiasis in a shorter time and with high reliability.

**Key words:** urolithiasis in children, markers, gene polymorphism, recurrence, dysmetabolic disorders.

#### **Актуальность**

Причина уролитиаза может быть выявлена в 67-92,6% случаев. В настоящее время выделяют две группы факторов развития мочекаменной болезни: экзогенные и эндогенные [1, 12]. Это факторы, которые хорошо изучены и не вызывают сомнения. Однако, важно отметить, что многие исследователи в последние годы приходят к выводу, что генетическая предрасположенность к метаболическим нарушениям, связанным с обменом камнеобразующих веществ, является главной детерминантой развития мочекаменной болезни, в то время как экологические и диетические факторы, играющие важную роль в развитии уролитиаза у взрослых, остаются незначительными у детей [3-4, 10].

Несмотря на множество популяционных молекулярно-генетических исследований все еще недостаточно изучены молекулярно-генетические маркеры уролитиаза. В связи с этим актуальным представляется изучение ассоциации генотипов полиморфных маркеров генов рецептора витамина D и остеопонтина с уролитиазом в Узбекистане.

Особое внимание в мире уделяется изучению различных аспектов рецидивирования

мочекаменной болезни [1, 2, 10]. Был выявлен ряд факторов риска рецидивов заболевания, разработаны высокотехнологичные оперативные методы удаления мочевых камней, диетотерапия, консервативные медикаментозные методы коррекции нарушений обмена камнеобразующих веществ [3, 4, 5, 6, 11]. Однако, несмотря на очевидные успехи, достигнутые в лечении больных мочекаменной болезнью, частота рецидивирования уролитов остается немалой и по мнению различных авторов она может достигать 40 – 70% [7, 8, 9, 14]. В связи с изложенным проблема рецидивирования уролитиаза продолжает оставаться актуальной.

В настоящее время во многих странах мира проводятся ряд генетических исследований, направленных на поиск ассоциаций уролитиаза и его рецидивов с полиморфными вариантами генов. В связи с вышеизложенным на первом этапе нашей работы нами были проанализированы полиморфизмы следующих генов: VDR (Fok-I) и остеопонтина (rs2853744).

**Цель исследования.** Изучить распределение и влияние генотипов полиморфных маркеров генов на развитие, клинико-функциональные особенности течения и рецидивы уролитиаза у детей.

### Материалы и методы

Изучение распространенности уролитиаза у детей проведено по данным обращаемости в Специализированную детскую хирургическую клинику Самаркандского государственного медицинского университета в период с 2012 по 2020 годы.

Работа выполнялась в два этапа. На первом этапе для оценки распространенности и частоты рецидива уролитиаза, нами был проведен ретроспективный анализ 356 историй болезни детей в возрасте от 1 года до 18 лет прооперированных по поводу уролитиаза в период с 2008 по 2012 гг. Из них у 238 пациентов были изучены отдаленные результаты (от 1 до 5 лет) лечения.

На втором этапе обследовано 200 детей в возрасте от 8 месяцев до 18 лет, которые были разделены на контрольную и исследовательскую группы. В исследовательскую группу вошли 100 детей, у которых была диагностирована мочекаменная болезнь (МКБ); контрольную группу составили 100 детей, не имеющих МКБ и госпитализированных для небольших плановых оперативных вмешательств. 200 детям обеих групп проведено комплексное обследование.

### Результат и обсуждения

Результаты первого этапа исследования показали, что из общего количества 356 детей прооперированных по поводу уролитиаза, при изучении отдаленных результатов в сроки от 1 до 5 лет у 238 детей рецидивный уролитиаз выявлен у 109 (45,9%) пациентов.

На втором этапе при динамическом наблюдении 100 больных детей с уролитиазом в течение 10 лет рецидивы были выявлены у 12 пациентов, что составило – 12,0%. Рецидивы возникали в период от 1 года до 10 лет, так от 1 года до 2 лет – у 1 ребенка, от 3 до 5 лет – у 5 детей и от 6 до 10 лет – у 6 детей.

Помимо выделений генетических маркеров образования камней, нами так же было проведено исследование роли изучаемых генетических маркеров в развитии рецидивов уролитиаза у детей.

Fok I полиморфизм во втором экзоне гена VDR обусловлен заменой тимина на цитозин (ATG@ACG) в первом из двух сайтов инициации трансляции в положении 3663 (AC004466), что приводит к синтезу укороченного на три аминокислоты белка (трансляция начинается со второго сайта инициации, лежащего на три кодона ниже), активность которого в 17 раз выше, чем у удлиненного варианта [18]. Аллель, детерминирующий синтез рецептора витамина D (427 аминокислот), обозначается как \*f, тогда как более короткого варианта рецептора (424 аминокислоты) - VDR\*F.

Аллельный вариант VDR\*F\*f был ассоциирован с частотой 74% с проявлениями уролитиаза у исследованной группы пациентов, частота встречаемости \*f аллеля в исследовательской группе составила 119 против частоты \*F-аллеля 81 (табл. 1). В группе контроля частота \*f аллеля составила 144, а \*F-аллеля 56. Частота встречаемости \*f и \*F аллелей в исследовательской группе пациентов составляла 59,5 % и 40,5%, в контрольной выборке 72,0% и 28,0% соответственно. Согласно рассчитанному коэффициенту соотношения шансов, риск развития МКБ у носителей \*F аллеля был достоверно в 1,8 раза выше, чем у носителей аллеля \*f ( $\chi^2=6,8$ ;  $P=0,01$ ;  $OR=1,8$ ; 95% CI 1,14- 2,7)

Частота распределения генотипов f/f, F/f и F/F составила: 20,0%, 74,0% и 6,0% – в исследовательской группе и 72,0%, 26,0% и 2,0% – в контрольной группе. Обнаружено, что частота встречаемости генотипа f/f достоверно выше в группе детей контрольной группы (72,0%), чем у детей с МКБ (20,0%).

**Таблица 1**

**Частота распределение аллелей и генотипов полиморфизма гена VDR в группах обследованных детей**

| Группа                         | Частота аллелей |     |      |    |      | Частота распределения генотипов |    |     |    |     |   |
|--------------------------------|-----------------|-----|------|----|------|---------------------------------|----|-----|----|-----|---|
|                                | *n              | f   |      | F  |      | f/f                             |    | F/f |    | F/F |   |
|                                |                 | *n  | %    | *n | %    | n                               | %  | n   | %  | n   | % |
| Исследовательская группа n=100 | 200             | 119 | 59,5 | 81 | 40,5 | 20                              | 20 | 74  | 74 | 6   | 6 |
| Контрольная группа, n=100      | 200             | 144 | 72,0 | 56 | 28,0 | 72                              | 72 | 26  | 26 | 2   | 2 |

**Примечание:** \*n – число обследованных хромосом; n – число обследованных лиц

Показатель соотношения шансов OR составил  $<1$  ( $\chi^2=4,5$ ;  $P=0,03$ ;  $OR=0,5$ ; 95% CI 0,30- 0,95), что делает генотип гомозиготный f/f - генотип по полиморфному маркеру Fok I гена VDR маркером пониженного риска развития МКБ у детей (протективный эффект), тогда как гомозиготный FF - генотип по полиморфному маркеру Fok I гена VDR является неблагоприятным генотипом и увеличивает риск развития уролитиаза в 3 раза ( $\chi^2=4,1$ ;  $P=0,04$ ;  $OR=2,5$ ; 95% CI 1,0-6,01).

Сравнительный анализ распределения частот сочетаний генотипов FF+F/f Fok I гена VDR также констатировал статистически достоверные различия в исследовательской группе и контроля (80,0% и 28,0% соответственно;  $\chi^2=4,5$ ;  $P=0,03$ ;  $OR=1,9$ ; 95% CI 1,04-3,31) (рис. 3.1).

Генотипы FF и F/f Fok I гена VDR достоверно ассоциируются с формированием МКБ (более агрессивным) поведением и являются маркером повышенного риска развития уролитиаза у детей (неблагоприятные генотипы).

Известно, что кальциевый уролитиаз ассоциирован с генотипом VDR\*F\*F. У лиц с данным генотипом достоверно чаще оказываются проявления мочекаменной болезни в раннем возрасте, у носителей VDR\*f\*f генотипа ассоциация с развитием уролитиаза достоверно более низкая, а у лиц, гетерозиготных по VDR\*F\*f генотипу - промежуточные.

Таким образом, сравнительный анализ распределения частот генотипов FokI полиморфизма гена VDR выявил статистически значимую ассоциацию аллеля F у детей с уролитиазом, по сравнению с детьми контрольной группы. Данное обстоятельство свидетельствует о том, что наличие генотипов Ff+FF доказывает достоверно высокий риск развития МКБ у детей. Этот показатель может служить критерием для прогнозирования развития рецидивов уролитиаза.

Так же нами было проанализировано наличие генетических ассоциаций генотипов гена VDR в зависимости от дисметаболических нарушений в моче у детей с уролитиазом (табл. 2).

**Таблица 2**

**Распределение частот генотипов полиморфизма Fok I гена VDR в зависимости от вида дисметаболических нарушений у детей с уролитиазом**

| Вид дисметаболических нарушений | f/f, n=20 |      | Ff+FF, n=80 |      | Статистические данные                                 |
|---------------------------------|-----------|------|-------------|------|-------------------------------------------------------|
|                                 | n         | %    | n           | %    |                                                       |
| оксалатурия, n=62               | 2         | 10,0 | 60          | 75,0 | $\chi^2=2,7$ ; $P=0,1$ ; $OR=2,2$ ; 95% CI 0,84- 5,87 |
| уратурия, n=19                  | 9         | 45,0 | 10          | 12,5 | $\chi^2=4,8$ ; $P=0,03$ ; $OR=0,5$ ; 95% CI 0,26-0,94 |
| фосфатурия, n=5                 | 2         | 10,0 | 3           | 3,8  | $\chi^2=4,7$ ; $P=0,03$ ; $OR=2,0$ ; 95% CI 1,06-3,84 |
| смешанная, n=14                 | 7         | 35,0 | 7           | 8,7  | $\chi^2=5,9$ ; $P=0,01$ ; $OR=1,8$ ; 95% CI 1,11-2,85 |

Как видно из представленных данных при наличии у ребенка с МКБ Ff+FF полиморфизма гена Fok I гена VDR в 75,0% случаях встречается оксалатурия, тогда как в наименьшем проценте фосфатурия – 3,8%, и смешанные камнеобразующие вещества – 8,7%.

Таким образом, полученные в данном исследовании результаты свидетельствуют о том, что генотипы Ff+FF полиморфизма Fok I гена VDR вносит свой вклад в детерминацию нарушений, способствующих развитию МКБ.

#### Молекулярно-генетическое исследование rs2853744 гена остеопонтина

Еще одной причиной, способствующей камнеобразованию, может быть уменьшение содержания в моче протеинов - ингибиторов агрегации и кристаллизации. Одним из таких протеинов является остеопонтин/ уронпонтин. Как было показано, у больных с МКБ изменен синтез этого белка, что ассоциируется с мутациями rs2728127; rs2853744; rs11730582; rs11439060; rs28357094; rs112661; rs1126772; rs9138 гена OPN/SPP1 [12].

Появляется все больше данных о том, что макромолекулярные белки, особенно остеопонтин, могут играть важную роль в модуляции и развитии мочекаменной болезни [10]. Остеопонтин, также называемый секретиремым фосфопротеином 1, представляет собой макромолекулярный гликопротеин с плеотропной экспрессией и функцией [11, 13]. В почках почечные эпителиальные клетки продуцируют остеопонтин с последующей секрецией в мочу как ее нормальная макромолекулярная составляющая [2, 10]. Гипотеза о том, что остеопонтин может играть решающую роль в модуляции образования камней в почках, подтверждается многими наблюдениями [13, 14]. Исследования на клеточных культурах *in vitro* и на животных моделях с нокаутом SPP1 *in vivo*, доказали важную роль остеопонтина в различных фазах образования почечных камней, включая зарождение кристаллов, агрегацию, удержание, адгезию к почечным эпителиальным клеткам и образование камней [11, 14]. Вместе с тем, проведены исследования ассоциаций генов-кандидатов, демонстрирующих связь полиморфизмов SPP1 и мочекаменной болезни в разных этнических группах [10, 12].

Ген остеопонтина на хромосоме 4q21-25 демонстрирует множество функциональных полиморфизмов в промоторных/кодирующих областях, которые могут влиять на экспрессию/активность остеопонтина [9]. Также были проанализированы на предмет потенциальной связи с мочекаменной болезнью в различных этнических группах [1, 7], однако полученные результаты были противоречивы.

При анализе распределения вариантных генотипов полиморфизма rs2853744 гена остеопонтина в контрольной группе и у больных МКБ (табл. 3) было установлено статистически значимое ( $p=0,03$  по общей модели наследования,  $p=0,008$  по рецессивной модели наследования) увеличение частоты встречаемости монозигот G/G у больных (53%) по сравнению с аналогичным показателем в группе контроля (34%).

Таблица 3

Результаты статистического анализа генетической ассоциации rs2853744 гена остеопонтина в группах обследованных детей

| Модель наследования                                       | Гено-типы | Исследовательская группа | Контрольная группа | $\chi^2$ | P     | OR    |           |
|-----------------------------------------------------------|-----------|--------------------------|--------------------|----------|-------|-------|-----------|
|                                                           |           | n=100                    | n=94               |          |       | знач. | 95% CI    |
| Общая модель наследования (тест хи-квадрат, df = 2)       | G/G       | 53%                      | 34%                | 7,16     | 0,03  | 2,18  | 1,22-3,90 |
|                                                           | G/T       | 36%                      | 52%                |          |       | 0,52  | 0,29-0,92 |
|                                                           | T/T       | 11%                      | 14%                |          |       | 0,77  | 0,33-1,82 |
| Доминантная модель наследования (тест хи-квадрат, df = 1) | G/G       | 53%                      | 34%                | 7,07     | 0,008 | 2,18  | 1,22-3,90 |
|                                                           | G/T+ T/T  | 47%                      | 66%                |          |       | 0,46  | 0,26-0,82 |

Так же нами было проанализировано наличие генетических ассоциаций генотипов гена остеопонтина в зависимости от дисметаболических нарушений у детей с уролитиазом (табл. 4).

Таблица 4

**Распределение частот генотипов полиморфизма rs2853744 гена остеопонтина в зависимости от дисметаболических нарушений у детей с уролитиазом**

| Вид дисметаболических нарушений | G/G, n=53 |      | G/T, n=36 |      | T/T, n=11 |      |
|---------------------------------|-----------|------|-----------|------|-----------|------|
|                                 | n         | %    | n         | %    | n         | %    |
| оксалатурия, n=62               | 31        | 58,5 | 26        | 72,2 | 5         | 45,5 |
| уратурия, n=19                  | 11        | 20,8 | 4         | 11,1 | 4         | 36,4 |
| фосфатурия, n=5                 | 2         | 3,8  | 2         | 5,6  | 1         | 9,1  |
| смешанная, n=14                 | 9         | 17,0 | 4         | 11,1 | 1         | 9,1  |

Как видно из представленных данных при наличии у ребенка с МКБ монозиготы G/G полиморфизма гена остеопонтина в 58,5% случаях встречается оксалатурия, тогда как в наименьшем проценте фосфатурия – 3,8%, а в 17,0% - смешанный.

При гетерозиготном G/T полиморфизма гена остеопонтина в 72,2% случаях отмечается оксалатурия, в наименьшем проценте фосфатурия (5,6%).

Уратурия в большинстве (36,4%) случаев отмечается при наличии монозиготы T/T полиморфизма гена остеопонтина у детей с уролитиазом, по отношению к другим генотипам полиморфизма гена остеопонтина.

Таким образом, в узбекской популяции генотипы Ff+FF гена VDR и генотип GG гена остеопонтина являются генетическими маркерами предрасположенности к развитию уролитиаза в зависимости от дисметаболических нарушений в моче.

#### **Особенности клинико-генетической взаимосвязи при уролитиазе у детей**

В результате проведенного анализа медико-генетических исследований дети с уролитиазом (n=100) были выделены в две группы. Первую группу составили 80 пациентов с доминантной моделью наследования; вторую группу – 20 детей без доминантной модели наследования (табл. 5).

Таблица 5

**Распределение детей с МКБ в зависимости от выявленных неблагоприятных генотипов**

| Неблагоприятные генотипы                                    | Наличие неблагоприятных генотипов |    | Без неблагоприятных генотипов |    |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----|-------------------------------|----|
|                                                             | n                                 | %  | n                             | %  |
| FF+ F/f - генотип полиморфизма FokI гена VDR                | 80                                | 80 | 20                            | 20 |
| C/T+T/T - генотип полиморфизма 3'-UTR T/C гена урокиназы    | 59                                | 59 | 41                            | 41 |
| C/G+ G/G - генотип полиморфизма 766 C/G гена фетуина        | 22                                | 22 | 78                            | 78 |
| G/T+ T/T - генотип полиморфизма rs2853744 гена остеопонтина | 47                                | 47 | 53                            | 53 |

В 73,7% случаях установлено сочетание неблагоприятных генотипов среди детей первой группы.

Изучение анамнестических данных по наследственной отягощенности показало, что в первой группе отягощенность по МКБ составила 37,5% (30 из 80), при этом по материнской линии наиболее чаще 60,0% (18 из 30 родителей).

Во второй группе наследственная отягощенность по уролитиазу среди родственников первой линии родства отмечалась в 2 раза реже и составила 15% (3 из 20;  $P<0,05$ ).

Скорее всего, возможные причины такой связи – это передача именно материнской митохондриальной ДНК при зачатии, а также передача пищевых привычек матери ребенку.

Встречаемость жалоб среди пациентов в обеих группах представлена в таблице 6.

**Таблица 6**

**Встречаемость жалоб среди пациентов исследуемых групп**

| Жалобы и синдромы              | I группа (n=80) |          | II группа (n=20) |           | Достоверность данных, P |
|--------------------------------|-----------------|----------|------------------|-----------|-------------------------|
|                                | Абс             | %        | Абс              | %         |                         |
| болевого абдоминальный синдром | 60              | 75,0±5,2 | 11               | 55,0±11,2 | >0,05                   |
| болевого поясничного синдром   | 55              | 68,7±4,5 | 10               | 50,0±6,7  | >0,05                   |
| макрогематурия                 | 52              | 64,7±4,6 | 8                | 40,0±10,9 | <0,01                   |
| дизурический синдром           | 46              | 57,5±4,8 | 7                | 35,0±11,1 | >0,05                   |
| астеновегетативный синдром     | 45              | 56,3±5,5 | 7                | 35,0±10,7 | >0,05                   |
| утренняя пастозность век       | 42              | 52,5±5,5 | 6                | 30,0±10,2 | <0,05                   |
| сухость кожных покровов        | 41              | 51,3±5,6 | 5                | 25,0±9,7  | <0,01                   |
| гипертермия                    | 35              | 43,7±5,5 | 5                | 25,0±9,7  | >0,05                   |

Как видно из представленных данных, дети с МКБ и наличием неблагоприятных генотипов достоверно чаще предъявляли жалобы на боли в животе и пояснице ( $P<0,05$ ), макрогематурия ( $P<0,01$ ) и дизурический синдром ( $P<0,01$ ).

На дальнейшем этапе нами были проанализированы антропометрические данные детей в зависимости от выявленных неблагоприятных генотипов по развитию МКБ.

Антропометрические измерения и анализ среднестатистического уровня развития детей с уролитиазом в сравнительном аспекте со стандартами ВОЗ, показали, что уровень физического развития как девочек, так и мальчиков в большинстве случаев соответствовали показателям медианы.

Как видно из представленных данных низкую массу тела в пределах (-) 1 СО - (-) 2 СО имели 22,5% детей в первой группе ( $P<0,05$ ). Половина детей второй группы (50,0%) находились в пределах показателей (-) 1 СО – 0, то есть ниже стандартных отклонений.

У 26,3% детей с МКБ первой группы показатели массы тела соответствовали нормам ВОЗ, тогда как среди детей второй группы этот процент составил 20,0%, достоверных данных не отмечалось. У 23,7% детей первой группы с МКБ отмечаются признаки избыточной массы тела в пределах 0 - (+) 1 СО, тогда как во второй группе – у 15%.

Показатели роста также имели свои принципиальные особенности у детей с МКБ, так при сравнительном анализе со стандартами ВОЗ у 30% детей в первой группе длина тела соответствовала данным медианы, тогда как во второй группе этот процент составил 45%. Большинство детей с МКБ имели отклонения в показателях длины тела в сторону низкорослости, причем в первой группе низкие показатели длины тела встречались чаще (33,7%), чем у детей из второй группы (10,0%).

У 24,0% детей с МКБ в первой группе отмечается белково-энергетическая недостаточность питания (БЭНП) разной степени, тогда как во второй группе – в 15% случаях. В остальных случаях отмечаются показатели ИМТ, находящиеся в области -1СО до +1СО, что соответствует нормальным показателям.

Таким образом, при МКБ у детей с выявленными неблагоприятными генотипами отмечается низкорослость и развитие БЭНП умеренной и легкой степени наиболее чаще, чем у детей с благоприятными генотипами.

Выявление генетических факторов уролитиаза позволяет сформировать группы риска пациентов, у которых при определенных условиях вероятно появление первичных очагов кристаллизации. После оперативного удаления уролитов у детей с наследственным фактором, метафилактические мероприятия для предотвращения рецидивов заболевания должны

проводиться под более пристальным контролем. У таких детей риск развития рецидива на 50% выше, чем у пациентов, не имеющих наследственной предрасположенности.

Нами также проведен анализ характерных медико-генетических маркеров при развитии рецидивов уролитиаза у детей. В основу исследования положены данные 100 детей с МКБ, из которых у 12 отмечались рецидивы данного заболевания.

Таким образом, для сравнительного анализа созданы две группы: первая группа – 88 детей без рецидива МКБ с длительностью заболевания от 1 года до 10 лет ( $5,6 \pm 3$  лет); вторая группа – 12 детей с рецидивирующим уролитиазом, длительность заболевания в среднем составила – 9,3 лет.

Из всех обследованных нами детей у 47 (47,0%), в ходе комплексного урологического обследования был выявлен калькулезный гидронефроз, причем у детей с рецидивами он встречался в 55,0% случаях.

Полученные данные сравнительного анализа частоты встречаемости наиболее значимых генетических маркеров для прогнозирования рецидива камнеобразования, представлены в таблице 7.

**Таблица 7**

**Распределение частот генетических маркеров развития рецидива камнеобразования у детей (%)**

| Гены        | Генотипы      | Без рецидива | С рецидивом | $\chi^2$ | Р     | OR    |           |
|-------------|---------------|--------------|-------------|----------|-------|-------|-----------|
|             |               | n=88         | n=12        |          |       | знач. | 95% CI    |
| VDR         | ff, n=20      | 39,8         | 8,3         | 7,16     | 0,03  | 2,18  | 1,22-3,90 |
|             | F/f+F/F, n=80 | 60,2         | 91,7        |          |       | 0,52  | 0,29-0,92 |
| Остеопонтин | G/G, n=53     | 52,3         | 41,7        | 7,07     | 0,008 | 2,18  | 1,22-3,90 |
|             | G/T, n=36     | 37,5         | 25,0        |          |       | 2,46  | 1,26-2,82 |
|             | T/T, n=11     | 10,2         | 33,3        |          |       | 1,89  | 1,11-2,89 |

Как видно из представленных данных у детей с рецидивным камнеобразованием в 1,5 раза чаще регистрируется присутствие F/F+F/f - генотип полиморфизма Fok I (3663T>C) гена VDR и в 3,3 раза G/T+T/T - генотип полиморфизма rs2853744 гена остеопонтина.

На дальнейшем этапе, в связи с установленными генетическими маркерами, нами было проанализировано содержание витамина Д в крови у детей с уролитиазом в зависимости от наличия рецидивов камнеобразования. В результате выявлено низкое содержание витамина Д, которое в среднем составило  $22,3 \pm 0,5$  нг/мл у детей с рецидивом МКБ, тогда как у детей без рецидива, средние показатели составили –  $28,5 \pm 0,6$  нг/мл, что носило достоверно значимый характер ( $P < 0,01$ ).

Как видно из представленных данных у детей с МКБ с рецидивным уролитиазом достоверно чаще отмечается дефицит витамина Д (35,0% против 16,3%;  $P < 0,05$ ).

Витамин Д играет важную роль в метаболизме кальция. Его недостаток стимулирует выход кальция из костной ткани, с последующим синтезом кальцитриола, что в результате приводит к усилению абсорбции кальция в кишечнике и повышенному выделению его с мочой. Резорбтивная гиперкальциурия может развиваться при дефиците кальция и витамина Д в крови и приводить через ряд механизмов к камнеобразованию.

Для установления этиопатогенетической роли витамина Д в развитии рецидивов МКБ у детей предполагается вычисление таких показателей как коэффициент ассоциации (Касс), хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ), относительный риск (RR), чувствительность (Se) и специфичность (Sp). Результаты вычисления представлены в таблице 8.

Умеренную специфичность ( $S_p = 71\%$ ) и низкую чувствительность ( $S_e = 61,0\%$ ) имели показатели витамина Д  $> 25$  нг/мл у детей с МКБ без рецидива, но с относительным риском  $RR = 3,1$ . Диагностический уровень витамина Д  $> 25$  нг/мл при рецидиве уролитиаза владел достоверными показателями коэффициента ассоциации ( $K_{acc} = 0,68$ ;  $p < 0,01$ ), сопряженности ( $\chi^2 = 5,41$ ;  $p < 0,05$ ) и относительного риска ( $RR = 3,3$ ). Но, чувствительность ( $S_p = 75\%$ ) и специфичность ( $S_p = 64,1\%$ ) для данного теста были менее чем умеренными.

Таблица 8

**Диагностическая оценка уровня витамина Д в сыворотке крови при рецидивах МКБ у детей**

| Величины  | Без рецидива           |                        | С рецидивом            |                        |
|-----------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
|           | Витамин Д <25<br>нг/мл | Витамин Д >25<br>нг/мл | Витамин Д <25<br>нг/мл | Витамин Д >25<br>нг/мл |
| $K_{acc}$ | 0,6; $p<0,01$          | 0,68; $p<0,01$         | 0,88; $p<0,001$        | 0,94; $p<0,001$        |
| $\chi^2$  | 5,33; $p<0,05$         | 5,41; $p<0,05$         | 9,07; $p<0,01$         | 28,4; $p<0,001$        |
| RR        | 3,1                    | 3,3                    | 9                      | 13,5                   |
| $S_e$ (%) | 61,0                   | 75,0                   | 90,0                   | 88,2                   |
| $S_p$ (%) | 71,0                   | 64,1                   | 62,8                   | 80,3                   |

Высокий уровень ассоциации ( $K_{acc}=0,94$ ;  $p<0,001$ ) и сопряженности ( $\chi^2=28,4$ ;  $p<0,001$ ), и следовательно – высокий  $RR=13,5$  был присущ фактору – витамина Д <25 нг/мл среди детей с рецидивом МКБ. При этом, данный уровень обладал более высокой чувствительностью ( $S_e=88,2\%$ ) и специфичностью ( $S_p=80,3\%$ ), т.е. в 94,0% случаев положительные результаты теста позволят, верно прогнозировать рецидив уролитиаза у детей.

Таким образом, диагностически значимым уровнем витамина Д для прогнозирования рецидива уролитиаза у детей является – 20 нг/мл ≤ витамин Д ≤ 25 нг/мл, тогда как для МКБ без рецидивов – 25 нг/мл ≤ витамин Д ≤ 50 нг/мл.

Как известно, остеопонтин играет основную роль в регуляции минерализации как в норме, так и при патологии. С учетом участия генетических маркеров G/T+T/T – генотип полиморфизма rs2853744 гена остеопонтина в развитии МКБ у детей нами было проанализировано содержание остеопонтина в крови у пациентов в зависимости от рецидива заболевания. В результате полученных данных установлено, что содержание остеопонтина в крови у детей с рецидивом МКБ повышается в 3,0 раза ( $P<0,01$ ) по сравнению с показателями контрольной группы  $8,14 \pm 0,32$  нг/мл (данные лаборатории, где выполнялись исследования), и превышают данные детей с МКБ без рецидива в 2 раза ( $P<0,01$ ).

Изучение этиопатогенетической роли влияния показателей сывороточного остеопонтина на развитие рецидива уролитиаза показал, что умеренную специфичность ( $S_p=67,5\%$ ) и низкую чувствительность ( $S_e=61,2\%$ ) имели показатели сывороточного остеопонтина >8,0 нг/мл, но с относительным риском  $RR=3,2$ .

Диагностический уровень остеопонтина >10,0 нг/мл у детей без рецидива МКБ владел достоверными показателями коэффициента ассоциации ( $K_{acc}=0,92$ ;  $p<0,01$ ), сопряженности ( $\chi^2=12,0$ ;  $p<0,01$ ) и относительного риска ( $RR=3,2$ ). Но, чувствительность ( $S_p=76,7\%$ ) и специфичность ( $S_p=64,2\%$ ) для данного теста были менее чем умеренными.

Высокий уровень ассоциации ( $K_{acc}=0,92$ ;  $p<0,001$ ) и сопряженности ( $\chi^2=28,4$ ;  $p<0,001$ ), и следовательно – высокий  $RR=12,0$  был присущ фактору – остеопонтин <10,0 нг/мл среди детей с рецидивом МКБ. При этом данный уровень обладал более высокой чувствительностью ( $S_e=92,2\%$ ) и специфичностью ( $S_p=87,5\%$ ), т.е. в 92,2% случаев положительные результаты теста позволят, верно, прогнозировать развитие рецидива уролитиаза у детей.

В результате нами установлено, что диагностически значимый уровень для рецидива МКБ у детей составляет – 10,0 нг/мл ≤ остеопонтин ≤ 12,02 нг/мл, тогда как уролитиаза без рецидива – 8,0 нг/мл ≤ остеопонтин ≤ 10 нг/мл.

### Заключение

Таким образом, генетическими маркерами развития уролитиаза у детей, в зависимости от вида дисметаболических нарушений в моче, являются полиморфизмы генов рецептора витамина Д и остеопонтина.

Полиморфизмы Fok I гена VDR (F/f+F/F генотип) и rs2853744 гена остеопонтина (G/T+T/T генотип), а также уровень витамина Д – 20 нг/мл ≤ витамин Д ≤ 25 нг/мл и сывороточного

остеопонтина – 10,0 нг/мл ≤ остеопонтин ≤ 12,02 нг/мл способствуют развитию рецидива МКБ у детей.

Разработанный и предложенный способ позволяет в более короткие сроки и с высокой достоверностью прогнозировать риск развития рецидивирования уролитиаза.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Аполихин И.О., Сивков А.В., Константинова О.В., Сломинский П.А. и соавторы. Поиск полиморфных вариантов кандидатных генов мочекаменной болезни в российской популяции // Клиническая и экспериментальная урология. 2013;2:56-60.
2. Вощула В.И., Ниткин Д.М., Лелюк В.Ю. и соавт. Статистика и факторы риска мочекаменной болезни в Беларуси. // Экспериментальная и клиническая урология. 2019;2:21-26.
3. Галкина Н.Г., Калинина Е.А., Галкин А.В. Мочекаменная болезнь: современные представления об этиологии (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал, 2020;6(3):773-779.
4. Шамсиев А.М. и др. Изучение влияния генов VDR и урокиназы на развитие мочекаменной болезни у детей // Журнал биомедицины и практики. 2022;I(5.1):46-48.
5. Шамсиев А.М. и др. Современные подходы к диагностике и лечению мочекаменной болезни у детей // Журнал проблемы биологии и медицины. 2012;2(69):129-132.
6. Шамсиев А., Юсупов Ш., Адылов Б., Далимова Д., Турдикулова Ш., Исламова Д., Хакимова Л. (2014). Исследование ассоциации полиморфизма гена урокиназы с развитием уролитиаза в Узбекистане. // Журнал проблемы биологии и медицины, 2014;4.1(81):93-96.
7. Шеркузиева Г.Ф. Гигиеническая оценка качества питьевой воды. // Молодой ученый. 2016;10(114):552-555.
8. Шомансурова Э.А., Абдуразакова Ш.А. Анализ факторов развития уролитиаза у детей (обзор литературы) // Евразийский вестник педиатрии. 2019;3(3):37-45.
9. Юсупов Ш.А., Шамсиев А.М., Шаймиев Ж.А., Давронов Б.Л. Гинекологический статус пациенток, перенёвших в действе аппендикулярный перитонит // Вестник Авиценны Научно-медицинский рецензируемый журнал 2020;22(2):196-201.
10. Юсупов Ш.А. Шамсиев Ж.А., Давронов Б.Л., Данияров Э.С. Диагностика осложнений, перенесенного распространенного аппендикулярного перитонита у девочек // Проблемы биологии и медицины Узбекистан, СамМИ 2020;3(119):145-150.
11. Юсупов Ш. А., Шамсиев Ж. А., Рахматов Б., Сувонкулов У. Состояние репродуктивной функции у женщин, после перенесенного в детстве Перитонита // Science and Education. Scientific Journal April. 2023; 144-152 стр.
12. Юсупов Ш.А., Атакулов Ж.О., Суванкулов У.Т., Рузиев Ж. Влияние аппендикулярного перитонита на репродуктивную функцию девочек // Science and Education. Scientific Journal September. 2023; 108-117 стр.
13. Akhmedov Y.M., Abdullajanov M.M., Yunusov D.S., Tursunkulov A.N., Akhmedov I. Yu., Surgical treatment of urolithiasis in pediatric practice, // Journal of reproductive health and uronephrology research. 2022;3(3):6-10.
14. Huang W.Y., Chen Y.F., Carter S., Chang H.C., Lan C.F., Huang K.H. Epidemiology of upper urinary tract stone disease in a Taiwanese population: a nationwide, population based study // J Urol, 2013;189:2158-2163.
15. Lee Y.H., Huang W.C., Tsai J.Y., Lu C.M., Chen W.C., Lee M.H., et al. Epidemiological studies on the prevalence of upper urinary calculi in Taiwan // Urol Int, 2002;6:172-177.
16. Scillitani A., Guarnieri V., Battista C. Primary hyperparathyroidism and the presence of kidney stones are associated with different haplotypes of the calcium-sensing receptor // ClinEndocrinol Metab. 2007;I(92/1):277-83.
17. Naz A, Nawaz Z, Rasool MH, Zahoor MA. Cross-sectional epidemiological investigations of Giardia lamblia in children in Pakistan. // Sao Paulo Medical Journal. 2018 Sep;136:449-453.
18. Chung M. Urolithiasis and nephrolithiasis // J Am Academy PA. 2017;30(9):49-50.

Поступила 20.02.2025