



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

4 (78) 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)

4 (78)

2025

апрель

www.bsmi.uz

<https://newdaymedicine.com> E:

ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

УДК 616.613-053.2:575:616.61-07

**ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФНЫХ ГЕНОВ НА РАЗВИТИЕ МОЧЕКАМЕННОЙ
БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ (обзор литературы)**

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

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

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

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

⁴Раббимова З.Ш., ординатор отделения анестезиологии и реаниматологии

¹Абдурозиков Д., студент 5 курса лечебного факультета

¹Мамараймов И., студент 5 курса лечебного факультета

¹Самаркандский государственный медицинский университет Узбекистан, г.Самарканд,
ул. Амира Темура 18, Тел: +99818 66 2330841 E-mail: sammi@sammi.uz

²Казанская государственная медицинская академия, Казань, Республика Татарстан, Россия

³Кировский государственный медицинский университет, Киров, Россия

⁴ Самаркандская Специализированная детская хирургическая клиника Самаркандского
государственного медицинского Университета

✓ **Резюме**

Уролитиаз в детском возрасте отличается прогрессирующим течением с быстрым развитием осложнений. В настоящее время во многих странах мира проводятся ряд генетических исследований, направленных на поиск ассоциаций уролитиаза и его рецидивов с полиморфными вариантами генов. Увеличение заболеваемости уролитиазом, особенно среди детей, вызывает необходимость более глубокого изучения патогенеза этого заболевания, его клинических особенностей, частоты рецидивов и осложнений. В мировой практике особое внимание уделяется научным исследованиям, направленным на изучение причин, факторов риска, механизмов развития, диагностики и дифференциальной диагностики детских заболеваний, включая мочекаменную болезнь. Особую значимость имеют исследования генетических маркеров предрасположенности к уролитиазу и совершенствование хирургических методов лечения. Это подчеркивает важность улучшения ранней диагностики и развития оптимальных хирургических методов лечения уролитиаза, которые остаются предметом постоянного исследования ученых.

Ключевые слова: уролитиаз у детей, маркёры, полиморфизм генов, рецидив, дисметаболические нарушения, мочекаменная болезнь, метафилактика, наследственные нефропатии

**BOLALARDA UROLITIAZ KASALLIGINING RIVOJLANISHIGA POLIMORF
GENLARNING TA'SIRI (Adbiyotlar sharhi)**

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

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

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

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

⁴Rabbimova Z.Sh., anesteziologiya va reanimatsiya bo'limi ordinatori

¹Abdurozikov D., Davolash fakulteti 5-kurs talabasi

¹ Mamaraimov I., Davolash fakulteti 5-kurs talabasi

¹Samarqand davlat tibbiyot universiteti O'zbekiston, Samarqand, st. Amir Temur 18,
Tel: +99818 66 2330841 E-mail: sammi@sammi.uz

²Qozon davlat tibbiyot akademiyasi, Qozon, Tatariston Respublikasi, Rossiya

³Kirov nomidagi davlat tibbiyot universiteti, Kirov, Rossiya

⁴ Samarqand davlat tibbiyot universitetining Samarqand ixtisoslashtirilgan bolalar jarrohlik klinikasi

✓ **Rezyume**

Bolalarda uchraydigan urolitiaz asoratlarning tez rivojlanishi bilan progressiv kechishi tavsiflanadi. Hozirgi vaqtda dunyoning ko'plab mamlakatlarida uning polimorf gen variantlari bilan urolitiaz assotsiatsiyasini va qaytalanishini izlashga qaratilgan bir qator genetik tadqiqotlar olib borilmoqda. Ayniqsa, bolalar orasida urolitiaz bilan kasallanishning kuchayishi ushbu kasallikning patogenezini, uning klinik xususiyatlarini, qaytalanish tezligini va asoratlarini chuqurroq o'rganishni talab qiladi. Jahon amaliyotida bolalar kasalliklari, jumladan, siydik-tosh kasalligining sabablari, xavf omillari, rivojlanish mexanizmlari, diagnostikasi va differensial tashxisini o'rganishga qaratilgan ilmiy tadqiqotlarga alohida e'tibor qaratilmoqda. Urolitiyozga moyillikning genetik belgilarini o'rganish va jarrohlik davolash usullarini takomillashtirish alohida ahamiyatga ega. Bu olimlarning doimiy izlanishlari mavzusi bo'lib qolayotgan urolitiyozni erta tashxislashni takomillashtirish va optimal jarrohlik davolash usullarini ishlab chiqish muhimligini ta'kidlaydi.

Kalit so'zlar: bolalarda urolitiaz, markerlar, gen polimorfizmi, qaytalashuvi, dismetabolik kasalliklar, siydi-tosh kasalligi, metafilaktika, irsiy nefropatiyalar.

**IMPACT OF POLYMORPHIC GENES ON THE DEVELOPMENT OF UROLITHIASIS
IN CHILDREN (Literature review)**

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

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

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

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

⁴Rabbimova Z.Sh., resident of the Department of Anaesthesiology and Reanimatology

¹Abdurozikov D., 5th year student of the Medical faculty

¹Mamaraimov I., 5th year student of Medical faculty

¹Samarkand State Medical University Uzbekistan, Samarkand, st. Amir Temur 18,

Tel: +99818 66 2330841 E-mail: sammi@sammi.uz

²Kazan State Medical Academy, Kazan, Republic of Tatarstan, Russia

³Kirov State Medical University, Kirov, Russia

⁴Samarkand Specialised Children's Surgical Clinic of Samarkand State Medical University

✓ **Resume**

Urolithiasis in childhood is characterised by a progressive course with rapid development of complications. Currently, a number of genetic studies are being conducted in many countries of the world to search for associations of urolithiasis and its recurrences with polymorphic gene variants. At present, the increasing incidence of urolithiasis, especially among children, necessitates a deeper study of the pathogenesis of this disease, its clinical features, the frequency of recurrences and complications. In world practice, special attention is paid to scientific research aimed at studying the causes, risk factors, mechanisms of development, diagnosis and differential diagnosis of paediatric diseases, including urolithiasis. Of particular importance are studies of genetic markers of predisposition to urolithiasis and improvement of surgical methods of treatment. This emphasises the importance of improving early diagnosis and developing optimal surgical methods for the treatment of urolithiasis, which remain the subject of ongoing research by scientists.

Keywords: *urolithiasis in children, markers, gene polymorphism, recurrence, dysmetabolic disorders, urolithiasis, metaphylaxis, hereditary nephropathies*

Актуальность

Заболеваемость мочекаменной болезнью среди детского населения Узбекистана имеет тенденцию к росту. В последние 5 лет ежегодно выявляется более 1000 новых случаев. Распространённость МКБ среди детей составляет 2-5 %. Среди мальчиков заболевание встречается чаще – 1:2 – 1:4, чем среди девочек.

Проблема мочекаменной болезни (МКБ) сохраняет свою актуальность во всём мире. Причём во многих странах неблагоприятные эндемические регионы и социальные условия быта

предрасполагают к росту заболеваемости и заставляют искать новые подходы к диагностике и лечению МКБ. Мочекаменная болезнь у детей является тяжёлым заболеванием, требующим в большинстве случаев оперативного лечения. Статистические данные ряда отечественных и зарубежных авторов говорят о том, что, несмотря на неуклонный (безудержный) рост числа новых литолитических, антибактериальных и химиопрепаратов, количество детей, страдающих МКБ, за последнее 15 - 20 лет значительно возросло.

Камнеобразование побуждает врачей прибегать к оперативным, в ряде случаев неоднократным вмешательствам, что сопровождается высоким уровнем осложнений и рецидивирования, и приводит к быстрому снижению функциональных показателей почек, инвалидизации детей. Проблема детской инвалидности остаётся чрезвычайно актуальной для всех цивилизованных стран мира, является индикатором состояния здоровья детского населения [Романов Г.В., 2001; Дзеранов Н.К., 2002; Лисенок А.А., 2005; Cameron M.A., 2005; Schwarz R.D., 2006].

В настоящее время выделяют две группы факторов развития мочекаменной болезни: экзогенные (экология, образ жизни родителей, отягощённость гинекологического анамнеза и т.д.) и эндогенные (аномалии строения органов мочевыделительной системы, мочевиная инфекция, метаболические нарушения и т.д.) [Ali S.H., 2005; Cameron M.A., 2005; Lande M.B., 2005]. 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 [Cameron M.A., 2005; Al-Elisa A.A., 2002; Schwarz R.D., 2006; Guidelines 2007 edition].

Реализация наследственной предрасположенности к уролитиазу связана с генетически обусловленными структурными и функциональными особенностями обмена, нейрогуморальной регуляции, местными факторами.

В генетическом каталоге McKusick's On-Line Mendelian Inheritance in Man (OMIM) выявлено более 30 состояний, при которых уролитиаз является главным проявлением или вносит вклад как симптом в общем проявлении болезни.

Болезни, сопровождающиеся образованием почечных камней, варьируют от редких, но хорошо понятных моногенных заболеваний, таких как первичная гипероксалурия, до широко распространенных, но плохо изученных заболеваний, таких как семейная идиопатическая гиперкальциурия.

Все состояния можно разделить на несколько групп. Одна группа - это состояния, при которых наследственные элементы очевидны и гены были клонированы, мутации идентифицированы и установлены причинные взаимосвязи между генотипом и фенотипом (т. к. McK 102600, 220100, 259900, 260000, 278300, 308000, 311850). Вторая группа - состояния, где наследственные проявления прослеживаются, а генетические основы предполагаются из семейности распространения (т. к. McK 143870, 167030). Имеется так же группа моногенных заболеваний, например, аутосомные, X-взаимосвязанные, рецессивные и доминантные состояния. Известно, что при моногенных заболеваниях образуется большинство типов мочевых камней, как например, кальций оксалат (McK 259900, 260000), кальций оксалат и кальция фосфат (McK 300009, 310468, 307800), мочевиная кислота и другие пурины (McK 102600, 232200, 278300, 308000, 311850), цистин (McK 220100, 600918).

Определение генетического вклада в уролитиаз затруднено его многофакторной природой. Особенно это подтверждается при образовании камней полностью или частично состоящих из кальция оксалата. Достаточно много параметров, которые вносят вклад в кристаллизацию кальция оксалата в почках или мочевом тракте, например, высокая мочевиная концентрация оксалата кальция и промоторов кристаллизации (ураты) и низкая концентрация ингибиторов кристаллизации (цитрат, уромуколин (McK 191845), остеокальцин (McK 166490) и нефрокальцин). Большинство из этих изменений детерминировано генетически или определяется факторами внешней среды.

Обмен оксалата у здоровых людей хорошо сбалансирован. Даже при нормальных обстоятельствах моча является суперсатурированной кальцием оксалатом и, соответственно,

небольшие изменения в оксальном гомеостазе приводят к дисбалансу в пользу кристаллизации. Если изменения нормального обмена незначительные или неспецифичны, как при некоторых семейных формах уролитиаза, истинные признаки наследственности могут быть маскированы влиянием факторов внешней среды, затрудняя функциональное или позиционное клонирование.

Первичная гипероксалурия тип 1 (ПГ1) (McK 259900) это аутосомно-рецессивное нарушение метаболизма глиоксала вызванное недостаточностью в печени промежуточного метаболического фермента аланин-глиоксилат аминотрансферазы. Описана так же частая мутация, приводящая не к снижению активности, а к снижению компартиментализации фермента (в митохондриях вместо пероксисом) G630A. Множество других специфичных мутаций было идентифицировано (Gly170Arg, Pro11Leu) и их широкое разнообразие изменило аспекты клинических подходов к ПГ1, особенно - к пренатальной диагностике. Клинически ПГ1 характеризуется повышением уровня экскреции оксалата и гликолата и хроническим накоплением кальция оксалата в мочевом тракте (уролитиаз и нефролитиаз) или почечной паренхиме (нефрокальциноз). ПГ1 очень гетерогенное состояние на клиническом и молекулярных уровнях (С.В. Папиж, Л.С. Приходина и др. 2011). На клиническом уровне ПГ1 - есть заболевание почек, но на молекулярном уровне - это заболевание печени.

Клинический фенотип болезни крайне гетерогенен. Некоторые авторы выделяли в данном заболевании неонатальные, детские и взрослые формы, представляющие на самом деле континуум различающихся по срокам и тяжести манифестации клинических фенотипов. Возраст начала болезни широко варьирует - от 1-го года жизни до 7-го десятилетия, в большинстве случаев - до 5 лет. У большинства пациентов заболевание манифестирует либо почечной коликой, либо асимптоматической выраженной гематурией, развивающейся вследствие оксального уролитиаза. Последний наряду с нефрокальцинозом неуклонно прогрессирует, приводя к развитию почечной недостаточности, которая переходит в уремию и ведет к летальному исходу в период до 20 лет у 80% больных. Вследствие почечной недостаточности кальций оксалат может накапливаться почти во всех тканях организма (системный оксалоэ). Наиболее эффективным методом каузальной терапии является пересадка печени, которую, как правило, сочетают с пересадкой почки, замещая биохимически и патофизиологически дефектные органы одновременно. В медицине накоплен опыт более 100 сочетанных трансплантаций печени и почек по поводу ПГ1. Частичная трансплантация печени клинически не эффективна. Изолированная трансплантация почек способствует улучшению на короткое время и при нормальных условиях не является методом лечения на длительный период, потому что не убирает причину заболевания. Коррекция метаболизма максимальна, если пересадка печени предпринята до формирования терминальной стадии почечной недостаточности, так что пересадки почки можно избежать. Диетарные ограничения и оксалата, и кальция не эффективны. У некоторых больных назначение фармакологических доз пиридоксина, кофактора всех аминотрансфераз приводило к снижению экскреции оксалата. В литературе обсуждается возможность генотерапии данного заболевания.

Первичная гипероксалурия тип 2 (ПГ2) (McK260000) ранее была в одной категории с ПГ1, потому что имеет много общих симптомов. ПГ2 имеет слабее выраженные симптомы, чем ПГ1, тем не менее некоторые пациенты достигают конечной стадии почечной недостаточности. Как и ПГ1 ПГ2 есть аутосомно-рецессивное заболевание, но только на биохимическом уровне.

ПГ2 вызывается недостатком промежуточного фермента глиоксилатредуктазы. У человека глиоксилатредуктаза способствует превращению глиоксилата в гликолат. При недостатке глиоксилатредуктазы больше глиоксилата может метаболизироваться в оксалат. Глиоксилат, будучи реактивной молекулой, токсичен для тканей, вызывая изменения ряда ферментных систем. Гликолат, напротив, выраженным токсическим действием не обладает.

Методы каузальной терапии включают гемодиализ и перитонеальный диализ (менее эффективно) (Bushinsky D.A., Kirn M, 1994).

Х-сцепленный рецессивный нефролитиаз (McK 310468), Болезнь Дента (Dent's Disease) (McK 300009), и возможно, Тип III гипофосфатемического рахита (McK 307800) являются аллельными вариантами Х-сцепленного тубулярного почечного нарушения, характеризующегося протеинурией (низкомолекулярный белок), гиперкальциурией, нефрокальцинозом, нефролитиазом и почечной недостаточностью. Почечные депозиты состоят

из кальция фосфата и кальция оксалата. Накопленные данные показывают, что X-сцепленный нефролитиаз, болезнь Дента и тип III гипофосфатемического рахита вызываются мутацией в CLCN5 гене Xp11.22 (McK 300008).

Цистинурия (McK 220100) наследственное заболевание почек при котором повышается мочевая экскреция цистина, лизина, аргинина и орнитина. Цистин является плохо растворимым, и поэтому легко образуются мочевые конкременты. С генетической точки зрения цистинурия это гетерогенное заболевание, имеющее три варианта. Цистинурия тип 1 обусловлена мутацией в CSNU1 гене в 2q16.3 хромосоме, результатом которой является снижение резорбции цистина и других аминокислот. Цистинурия тип 2 и цистинурия тип 3 вызываются мутациями пока ещё не точно определённых генов, расположенных в хромосоме 19q13.1.

Наследственный фактор развития уролитиаза все более широко обсуждается в современной литературе. Семейный анамнез заболевания прослеживается в 46–83% случаев и наименее выражен в европейских странах (12–33% наблюдений); у североамериканских детей этот показатель составляет 33–69%, наибольшая частота наблюдается у детей из стран Азии (до 83%). Доказана роль генетических факторов в развитии полигенно наследуемых мембранопатий, врожденных и приобретенных энзимопатий, тубулопатий и метаболических нефропатий, а также некоторых моногенных форм нарушений обмена литогенных веществ [4, 5, 9, 27, 34, 35, 38].

Состояние здоровья родителей, течение беременности и постнатального периода также требует внимания, поскольку замечено их влияние на рост распространенности аномалий строения мочевыделительной системы у детей. Соматическое и психическое состояние здоровья оказывает существенное влияние на состояние репродуктивного потенциала взрослого здоровья населения. Динамика заболеваемости различных групп населения в период проходящих в нашей стране реформ имеет неблагоприятные тенденции. Несмотря на то, что общая заболеваемость в последние годы (1991–1999 г.) в целом выросла только на 10,5%, значительно увеличилась доля заболеваний с хроническим и рецидивирующим течением, изменилась структура заболеваемости взрослого населения (выросла доля болезней системы кровообращения, нервной системы, мочеполовых органов).

Несмотря на множество популяционных молекулярно-генетических исследований все еще недостаточно изучены молекулярно-генетические маркеры МКБ у детей. Также недостаточно изучены вопросы выбора диетотерапии, а также эффективности диетотерапии в зависимости от генетического статуса больного. Также недостаточно изучены фармакогенетические аспекты уролитиаза, такие как выбор фармакологических препаратов для консервативного лечения и метафилактики МКБ в зависимости от генетически обусловленных функциональных особенностей обмена.

В связи с этим актуальным представляется изучение распределения генотипов полиморфных маркеров генов рецептора витамина D, урокиназы, интерлейкина-1бета, у детей узбекской популяции с МКБ и детей без МКБ. И на основе данных генетического и биохимического тестирования оценить различия в состоянии фосфорно-кальциевого, обмена, оксалата, мочевой кислоты и других веществ в группе больных МКБ.

Рецепторы витамина D кодируются геном VDR. Для гена VDR характерен генетический полиморфизм, т.е. выявлено существование различных аллельных вариантов этого гена в популяции. Наиболее значимыми полиморфизмами гена VDR, участвующими в развитии указанных заболеваний, были: Bsm I, Fok I, Taq I [3, 27]. С того момента как выделили ген VDR [6], в нескольких генетических исследованиях была установлена связь полиморфизма гена VDR с такими заболеваниями, как остеопороз, уролитиаз, гиперпаратиреоз, псориаз, синдром раздраженной толстой кишки, туберкулез, ХПН, почечной остеодистрофией, опухолевыми заболеваниями, заболеваниями пародонта, а также различными ССЗ [20, 21, 26, 27].

Распространенность полиморфизма гена VDR имеет расово-этнические различия. Например, BB генотип полиморфного маркера Bsm I гена VDR имеют 15-25% американцев, европейцев и австралийцев; в отличие от негров – 0-13% и азиатов – 1-3% [17, 32].

IL-1 - цитокин с широким диапазоном биологических и физиологических эффектов, включая генерацию лихорадки, синтез простагландинов, активацию Т-лимфоцитов и продукцию IL-2. В семейство IL-1 принято включать IL-1a, IL-1b, рецепторный антагонист IL-1 (IL-Ra), рецепторы

IL-1R и IL-18. Это семейство - член супер семейства, в которое также входят гены, связывающих гепарин ростовых факторов (HBGF), ингибиторов трипсина (STI) и гистактофилина. Все они имеют подобные структуры, семейства генов IL-1 и HBGF имеют приблизительно 25%-ное сходство последовательности, с факторами STI общего меньше. Подобие последовательности в пределах подсемейств, кодирующих IL-1a и IL-1b, достаточно высоко - приблизительно 70 %, но между подсемействами сходства меньше: на уровне ДНК степень гомологии между IL-1a и IL-1b составляет 45 %, тогда как на аминокислотном уровне - только 26 %. Процессинг функционально неактивного белка-предшественника IL-1b (31 кДа) в активную форму (17 кДа) осуществляется высокоспецифичной цистеиновой протеазой из семейства каспаз - каспазой-1. Другое название этого фермента - IL-1 бета-конвертаза, в зарубежных источниках общепринятым является обозначение ICE (interleukin-1 beta converting enzyme). Напротив, IL-1a синтезируется сразу в активной форме. Биологические эффекты IL-1b реализуются после связывания со специфическим мембранным рецептором IL-1RI. IL-1Ra также может связываться с этим рецептором, блокируя эффекты IL-1. Рецептор IL-1RII является рецептором-ловушкой и вместе с IL-1Ra выполняет функции подавления активности IL-1b. На основании анализа структуры генов высказано предположение, что ген IL1B произошел из гена IL1A путем дупликации ДНК в результате обратной транскрипции около 350 млн лет назад. При сравнении последовательностей этих генов и гена IL1RN, кодирующего IL-1Ra, возникла гипотеза, что ген IL1RN образован дублированием гена-предшественника прежде, чем образовались гены, кодирующие IL-1a и IL-1b. Гены семейства IL-1 локализованы на 2-й хромосоме. При изучении структуры этих генов было выяснено, что число и распределение экзонов свидетельствует о поразительной консервативности их структурной организации. Ген IL1A содержит 7 экзонов и 6 интронов. Ген IL1B содержит 22 экзона, 20 из которых альтернативные (т. е. имеют структурные варианты) и 9 интронов, из которых альтернативных 8. Оба гена имеют нетранслируемые области на 3 и 5 концах. Более того, для них характерна высокая степень гомологии интронных последовательностей, что, как предполагается, играет важную регуляторную роль в экспрессии этих генов. Так, например, интрон 5 содержит последовательность, "чувствительную" к действию глюкокортикоидов, которые являются одними из самых мощных ингибиторов транскрипции IL-1. С другой стороны, в регуляторной области гена IL1B содержится последовательность TATA-бокс, характерная для многих индуцибельных белков. Однако ее нет у гена IL1A [5, 13, 50].

Равновесие между продукцией, экспрессией и ингибированием синтеза белков семейства IL-1 играет одну из ключевых ролей в развитии, регуляции и исходе воспалительного процесса [7]. До выявления ассоциаций повышенной выработки IL-1 с определенными аллелями было известно, что некоторые люди производят более высокие уровни IL-1. Причем склонность к более высокой выработке этого цитокина, выявленная в первом исследовании, сохраняется и в более поздних измерениях, а также имеет тенденцию передаваться по наследству. Исследования последних лет показали, что за измененный характер экспрессии и продукции соответствующих белков ответственны некоторые аллельные ассоциации генов семейства IL-1. Аллель гена IL1A, несущий точечную замену в области промотора в позиции (-889), ассоциируется с повышенной продукцией этого цитокина [20, 22]. В гене IL18 выявлены замены нуклеотидов в позициях (-656, -607, -137, +113 и +127). Анализ транскрипционной активности выявил, что функциональную значимость имеют замены в позициях (-137)GRC и (-607)CRA, т. к. они связаны с более низкой продукцией белка [18]. Чаще встречающийся аллель гена IL1RN*1 содержит четыре tandemных повтора по 86 п.о. (VNTR – variable number tandem repeat), наиболее значимым из мутантных вариантов является аллель IL1RN*2, несущий два повтора, остальные варианты этого гена (3, 5 и 6 повторов) встречаются редко. Носительство аллеля IL1RN*2 связано с повышенным уровнем циркулирующего IL-1Ra и уровнем экспрессии Mpnk в ходе воспаления [23, 54]. Выявлен ряд точечных маркеров высоко продуцирующего варианта гена IL1B, наследуемых чаще сцеплено (+3953, -3737, -1469, -999) [22]. У лиц, гомо- или гетерозиготных по высоко продуцирующему аллелю IL1B(+3953)CRT, продуцируется, соответственно, в 4 и 2 раза большее количество этого цитокина, чем у лиц, гомозиготных по не мутантному варианту этого гена (IL1B*1) [37]. Присутствие в геноме полярных сочетаний (знак «+» – вариант гена присутствует, знак «-» – отсутствует) IL1B(+3953)+/IL1RN*2-, IL1B(+3953)-/IL1RN*2+ и сочетанного носительства

IL1B(+3953)/IL1RN*2+ может оказывать существенное влияние на соотношение экспрессии и продукции этих белков и являться одной из главных причин дисрегуляции воспалительного ответа [23].

Причинами разницы в продукции могут быть обусловленные мутацией измененные: скорость транскрипции, стабильность МРНК или качество и активность продуцируемого белка [54]. Описаны два относительно часто встречающихся гаплотипа, ассоциированные с рядом заболеваний, где варианты аллелей генов семейства IL-1 передаются чаще сцеплено (табл. 1) [37, 45, 53].

Таким образом, аллель IL1RN*2 чаще встречается в ассоциации с нормальным (низкопродуцирующим) аллелем IL1B*1 и редко присутствует совместно с высокопродуцирующим аллелем – IL1B*2 (маркер – одна из замен нуклеотидов, перечисленных выше). Феномен такого наследования объясняется тем, что эти варианты генов, расположенных близко друг к другу, наследуются, как правило, сцеплено. У лиц, гетерозиготных по этим генам, одна из хромосом несет гаплотип IL1B*1/IL1RN*2, вторая – IL1B*2/IL1RN*1, в результате давая сочетание «1/2»IL1B + «1/2»IL1RN. Очень редко (1-2 % популяции) встречается гаплотип IL1B*2/IL1RN*2, который, по всей видимости, является результатом мейотической рекомбинации на участке хромосомы, несущей эти мутации [2, 54]. Данные о носительстве двух одинаковых гаплотипов IL1B*2/IL1RN*2 (сочетание «2/2»IL1B + «2/2»IL1RN) в литературе отсутствуют. В наших исследованиях (n = 600) не встречались прошедшие генотипирование взрослые пациенты и доноры, являющиеся носителями сочетаний «2/2»IL1B + «2/2»IL1RN. Сочетание генов «2/2»IL1B + «1/2»IL1RN (гаплотипы IL1B*2/IL1RN*2 и IL1B*2/IL1RN*1) среди больных и доноров также не выявлялось [2, 3]. Однако, согласно статистическим подсчетам, исходя из встречаемости гаплотипов IL1B*2 + IL1RN*1 и IL1B*1 + IL1RN*2 (30-50 %), ожидаемая частота совместного носительства гаплотипов IL1B*2 + IL1RN*2 и IL1B*2 + IL1RN*1 составляет около 2-2,5 %, а двух гаплотипов IL1B*2 + IL1RN*2 – 0,5 %. Исходя из частоты гетерозиготных вариантов 1/2 (30-50 %), число гомозигот по аллелям 1 и 2 («1/1» и «2/2») не должно значительно различаться. Однако среди доноров гомозиготные варианты по аллелям 1 генов IL1B и IL1RN («1/1») встречаются в 5-10 раз чаще, чем гомозиготные по высоко продуцирующим вариантам гены («2/2») (табл. 2). Возможно, носители указанных сочетаний, в связи с их редкой частотой встречаемости, не попали в число лиц, прошедших генотипирование. Тем не менее, эти положения позволяют высказать гипотезу, что сочетание гаплотипов, не обнаруженных при генотипировании, может быть неблагоприятным для развития беременности вследствие выраженной дисрегуляции воспалительного ответа при внутриматочной инфекции или элиминироваться в детском возрасте. Вследствие этого, совместное носительство высокопродуцирующих аллелей IL1B(+3953) и IL1RN*2 (редкий гаплотип) скорее элиминируется, поэтому функциональная мутация в одном из этих генов чаще встречается в сочетании с не мутантным аллелем другого из них. Однако этот вопрос требует дальнейшего прояснения.

Заключение

Молекулярно-генетический способ прогнозирования возникновения уролитиаза позволяет выявлять предрасположенность к заболеванию в любом возрасте, практически с рождения человека, так как генотип конкретного индивида не меняется в течение жизни. Кроме того, предрасположенность к заболеванию может быть установлена с помощью указанного способа при отсутствии каких-либо клинических или биохимических проявлений, т. е. на самом раннем доклиническом этапе развития патологии. Чем раньше будет выявлено наличие генетического маркера, тем надежнее и своевременнее окажутся мероприятия по предупреждению заболевания.

В случаях уже имеющегося заболевания МКБ, исследование ассоциации молекулярно-генетических маркеров с рецидивирующими формами уролитиаза, а также установление фармакогенетических взаимодействий будет способствовать более эффективной послеоперационной метафилактике уролитиаза. Снижение заболеваемости уролитиазом за счет раннего эффективного выявления предрасположенности к нему, а также более эффективной

послеоперационной метафилактики уrolитиаза приведет к значительному сокращению материальных затрат на организацию и проведение лечебных мероприятий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Литвицкий П. Ф. Патофизиология: Учебник: в 2-х томах. / М.:ГЭОТАР-МЕД, 2002; 365с.
2. Лопаткин Н. А., Шокуров М. М., Даренков А. Ф., Симонов В. Я., Дзеранов Н. К., Шашарин А. Г. Дистанционная литотрипсия аппаратом «Урат — II» // Урология и нефрология. 1988;6:3-8.
3. Лопаткин Н.А., Яненко Э.К., Румянцев В.Б., Данилков А.П. Оклюзирующий фактор в развитии осложнений мочекаменной болезни. // Урология и нефрология. 1999;4:5-7.
4. Международная статистическая классификация болезней и проблем связанных со здоровьем. Десятый пересмотр (МКБ-10): Краткий вариант. / Мн.:ООО"Асар", 2001; 400с.
5. Наследственные болезни обмена веществ. Справочное пособие для врачей. / Под ред. К. Д. Краснопольской. - М., РОО "Центр социальной адаптации и реабилитации детей "Фохат", 2005; 364 с.
6. Пулатов А.Т. Уролитиаз у детей. Ленинград, М., 1990; 207 с.
7. Папиз С.В., Приходина Л.С., Захарова Е.Ю., Nagel M. Клинико-генетическая гетерогенность первичной гипероксалурии 1-го типа // Клиническая нефрология. 2011;4:63-69.
8. Князева Ю.А. Секреты эндокринологии. Пер. с англ. под. Ю. А. Князева, 2-е испр. и допол. Москва: Изд-во ЗАО "Бином", 2001; 464 с.
9. Султанова Е.А., Шпот Е.В. Консервативное лечение мочекаменной болезни. Российский Медицинский журнал. 1806. www.rmj.ru.
10. Сэнфорд Д., Гилберт Д., Гербердинг Д., Сэнде М. Антибактериальная терапия. / Пер. с англ.- М.:Практика, 1996; 224 с.
11. Тиктинский О.Л., Александров В.П. // Мочекаменная болезнь. - Санкт-Петербург, 2000; 384 с.
12. Трапезникова М.Ф., Дутов В.В., Румянцев А.А. Современные аспекты диагностики и лечения мочекаменной болезни у детей. // Врачебное сословие. 2004;3:8-12.
13. Турдикулова Ш.У. Апиальное распределение бета-субъединицы Н,К-АТФазы в поляризованных клетках // Узбекский Биологический Журнал – Ташкент, 2007;1:3-7.
14. Турдикулова Ш.У. Получение рекомбинантного белка в-субъединицы Н,К-АТФазы с флуоресцентным белком YFP. // Журнал научных публикаций аспирантов и докторантов. – Москва, 2008;7:131-134.
15. Убайдуллаева М.И., Турдикулова Ш.У. Изучение генетической предрасположенности человека к развитию рака желудка. Сборник тезисов докладов. Республиканская научно-практическая конференция "Проблемы ботаники, биоэкологии, физиологии и биохимии растений" Ташкент – 2011; 122 стр.
16. Убайдуллаева М.И., Турдикулова Ш.У., Мухамедов Р.С. Изучение полиморфизма Arg72Pro (72 кодоне 4 экзона) TP 53 гена предрасположенности к развитию рака желудка в Узбекистане. Сборник тезисов. Биология-наука XXI века: 15-я Пушкинская школа-конференция молодых ученых. 18-22 апреля 2011г. Пушкино-2011; 32 стр.
17. Хакимова Л.Р., Юсупов Ш.А., Хусинова Ш.А., Шамсиев Ж.А. Болаларда сийдик тош касаллигининг пайдо бўлиши, клиник кўринишлари, диагностикаси ва даволаш хусусиятлари // Биология ва тиббиёт муаммолари. 2022;1(134):176-181.
18. Хакимова Л.Р., Юсупов Ш.А., Шамсиев А.М., Шамсиев Ж.А. Особенности клинической картины калькулёзного пиелонефрита у детей разного возраста // Вестник врача. 2022;1(102):130-136.
19. Хакимова Л.Р., Юсупов Ш.А., Хусинова Ш.А., Шамсиев Ж.А. Влияние генетических факторов на развитие уrolитиаза в детском возрасте // Проблемы биологии и медицины. 2022;2(135):229-234.
20. Khakimova L.R., Yusupov Sh.A. Assessing the impact of genetic factors on the incidence of urolithiasis in the children population // Биомедицина и практика. 2022; 314-322 стр.
21. Khakimova L.R., Yusupov Sh.A. Characteristic features of the clinical picture of calculous

- pyelonephritis in childhood depending on age groups // Биомедицина и практика. 2022; 322-329 стр.
22. Хакимова Л.Р., Юсупов Ш.А., Шамсиев А.М., Шамсиев Ж.А. Роль клинико-диагностических и генетических методов исследования в диагностике уролитиаза у детей // Проблемы биологии и медицины. 2023;1(142):320-325.
 23. Черепанова Е.В., Дзеранов Н.К. Факторы риска развития мочекаменной болезни у детей (обзор литературы). // Consilium medicum 2020;11(7):23-28.
 24. Шабалин В.Н., Шатохина С.Н. Морфология биологических жидкостей человека. М.: Хризостом, 2001; 304 стр.
 25. Шамсиев А.М., Юсупов Ш.А., Данияров Э.С. «К лечению обструктивного гнойного калькулёзного пиелонефрита у детей. Материалы научно-практической конференции. Ташкент, 2008; 84-85 стр.
 26. Шамсиев А.М., Юсупов Ш.А., Данияров Э.С. «Выбор хирургической тактики при остром обструктивном гнойном калькулёзном пиелонефрите у детей». Сборник материалов XI конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». Москва, 2007; 752-753 стр.
 27. Шамсиев А.М., Юсупов Ш.А., Данияров Э.С. «Хирургическая тактика при остром обструктивном гнойном калькулёзном пиелонефрите у детей». «Гнойная хирургическая инфекция у детей». Материалы Республиканской научно-практической конференции. Самарканд, 2007; 75-76 стр.
 28. Шамсиев А.М., Юсупов Ш.А., Данияров Э.С. «Хирургическая тактика при обструктивном калькулёзном пиелонефрите у детей». Саратовский научно-медицинский журнал, Саратов, 2007;2:79-80.
 29. Adilov B., Maier W., Regenass M. C. elegans nematodes carrying a deletion in nmur-1 gene, predicted to encode neuropeptide receptor. // C.elegans: Development and Gene Expression. EMBL Conference – Heidelberg, Germany, 2010; 43 pp.
 30. Agreste A.S., Schor N., Heilberg I.P. The effect of hardness of drinking water upon calculi growth in rats. In: Borghi L., Meschi T., Briganti A., Schianchi T., Novarini A. eds. Kidney Stones (Proceedings of the 8th European Symposium on Urolithiasis). Editoriale Bios, Parma, Italy; 1999; 487 pp.
 31. Agreste A.S., Schor N., Heilberg I.P. Mineral composition of natural (NW) and sparkling water (SW) and calculi growth in rats. In: Borghi L., Meschi T., Briganti A., Schianchi T., Novarini A. eds, Kidney Stones (Proceedings of the 8th European Symposium on Urolithiasis). Editoriale Bios, Parma, Italy; 1999; 489 pp.
 32. Akos Pap M.D. The management of smooth muscle spasm. Budapest, 1998; 266 pp.
 33. Allison M.J., Dawson K.A., Mayberry W.R., Foss J.G. Oxalobacter formigenes gen. nov. sp nov: oxalate degrading bacteria that inhabit the gastrointestinal tract. Arch Microbiol 1985; 141:1-7.
 34. Barcelo P., Wuhl O., Servitge E., Rousaud A., Pak C.Y.C. Randomized double-blind study of potassium citrate in idiopathic hypocitraturic calcium nephrolithiasis. // J Urol 1993;150:1761-1764.
 35. Bataille P., Achard J.M., Fournier A. et al. Diet, vitamin D and vertebral mineral density in hypercalciuric calcium stone formers. // Kidney Int 1991;39:1193-1205.
 36. Bataille P., Charransol G., Gregoire I. et al. Effect of calcium restriction on renal excretion of oxalate and the probability of stones in the various pathophysiological groups with calcium stones. J Urol 1983;130:218-223.
 37. Biyani CS, Cartledge JJ. Cystinuria – diagnosis and management // EAU-EBU Update series. 2006;4:175-83.
 38. Bjorklund M, Ciftcioglu N, Kajander EO, () Extraordinary survival of nanobacteria under extreme condition. Proc SPIE Int Soc Opt Eng 1998;3441:123.
 39. Body J.J. Bisphosphonates as chemotherapeutic agents. Current opinion in oncologic, endocrine and metabolic investigational. // Drugs. 2000;2:155-181.
 40. Borghi L., Meschi T., Amato F., Briganti A., Novarini A., Giannini A. Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study. J Urol 1996;155:839-843.

41. Borsatti A. Calcium oxalate nephrolithiasis: defective oxalate transport. *Kidney Int* 1991;39:1283-1298.
42. Breslau N.A., Brinkley L., Hill K.D., Pak C.Y.C. Relationship of animal protein-rich diet to kidney stone formation. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:140-146.
43. Breslau N.A., McGuire J.L., Zerwekh J.E., Pak C.Y.C. The role of dietary sodium on renal excretion and intestinal absorption of calcium and on vitamin D metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;55:369-373.
44. Breslau N.A., Patalino P., Kok D.J., Kirn Y.G., Pak C.Y.C. Physicochemical effects of a new slow-release potassium phosphate preparation (Urophos-K) in absorptive hypercalciuria. *J Bone Miner Res* 1995;10:95.
45. Brinkley L.J., Gregory J., Pak C.Y.C. A further study of oxalate bioavailability in foods. *J Urol* 1990;144:94-96.
46. Burton S.K. Nanobacteria growth characteristics and biofilm formation. *Proceedings American Society of Microbiology 101st General Meeting, Orlando. Abstract I-98 May 20-24, 2001; 437 pp.*
47. Bushinsky D.A., Bashir M.A., Riordon D.R., Nakagawa Y., Coe F.L., Grynpas M.D. Increased dietary oxalate does not increase urinary calcium oxalate saturation in hypercalciuric rats. *Kidney Int* 1999;55:602-612.
48. Bushinsky D.A., Kirn M., Sessler N.E., Nakagawa Y., Coe F.L. Increased urinary saturation and kidney calcium content in genetic hypercalciuric rats. *Kidney Int* 1994;45:58-65.
49. Camacho Diaz J. A., Casas Gomes J., Amat Barnes A. Nephrolithiasis in children // *An. Esp. Pediatr.* 1996;44(3):225-228.
50. Cameron M.A., Sakbaee K., Moe O.W. Nephrolithiasis in children. *Pediatric Nephrology* 2005;20(11):1587-92.
51. Cannon GM, Smaldone MC, Wu HY et al. Ureteroscopic management of lower-pole stones in a pediatric population. *J Endourol* 2007;21(10): 1179-82.
52. Carr RJ (1954) A new theory of the formation of renal calculi. *Brit J Urol* 1954;26:105.
53. Caudarella R., Rizzoli E., Buffa A., Bottura A., Stefoni S. Comparative study of the influence of 3 types of mineral water in patients with idiopathic calcium lithiasis. *J Urol* 1998;159:658-663.
54. Chan J. C.M. Renal tubular acidosis. - *J. Pediatr.*, 1983;102:327.
55. Ciftcioglu N, Bjorklund M, Kajander E.O. Stone formation and calcification by nanobacteria in human body. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng* 1998;3441:105.
56. Ciftcioglu N, Kajander E.O. Growth factor for nanobacteria *Proc SPIE Int Soc Opt Eng* 2000;3755:113.
57. Khakimova L.R., Yusupov S.A., Shamsiev A.M., Aliyeva D.A., Khaydarova S.X. The Role of Risk Factors in the prevalence of Urolithiasis in Children (Literature Review) // *American Journal of Medicine and Medical Sciences*. 2023;13(3):281-285.

Поступила 20.03.2025