



МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕФРОЛИТИАЗА: РОЛЬ ГЕНОВ CASR И VDR

Исомадинова Лола Камолидиновна

Ассистент кафедры клинико-лабораторной
диагностики с курсом ФПДО клинико-лабораторной диагностики

Хамрокулов Улугбек Абдурахим угли

клинический ординатор кафедры клинико-лабораторной
диагностики с курсом ФПДО клинико-лабораторной диагностики
Самаркандский государственный медицинский университет,

Умирова Шохсанам Миркасимовна

Студентка Самаркандского государственного
медицинского университет, Самарканд, Узбекистан

Аннотация

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

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

Ген **VDR**, кодирующий рецептор витамина D, участвует в регуляции абсорбции кальция и фосфора, а также в контроле активности **CASR**. Известно, что вариации в последовательности **VDR** связаны с повышенной



склонностью к кальциевому нефролитиазу, особенно у пациентов с метаболическими нарушениями [4,5,6].

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

Введение

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

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

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

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

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

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



Q1011E связан с изменением внутриклеточной сигнализации, влияющей на экспрессию транспортных белков канальцев.

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

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

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

Исследования в разных популяциях (Индия, Китай, Турция, Россия) показывают, что носители неблагоприятных вариантов VDR имеют повышенную концентрацию кальция и оксалатов в моче и чаще страдают рецидивирующим нефролитиазом.

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

Дальнейшие исследования в этом направлении должны быть направлены на разработку **генетических панелей для ранней диагностики предрасположенности** к мочекаменной болезни, а также на интеграцию



данных о полиморфизмах CASR и VDR в системы **персонализированной профилактики и терапии**. Такой подход позволит повысить эффективность профилактических мероприятий и оптимизировать выбор лечебных стратегий у пациентов с высоким риском нефролитиаза.

Список литературы

1. Vezzoli G., Terranegra A., Arcidiacono T. et al. Decreased Transcriptional Activity of Calcium-sensing receptor Gene Promoter 1 Is Associated With Calcium Nephrolithiasis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(9):3839–3845.
2. Chou Y.-H., Woon P.Y., Chen W.-C. et al. A genetic polymorphism (rs17251221) in the calcium-sensing receptor gene (CASR) is associated with stone multiplicity in calcium nephrolithiasis. *PLoS ONE.* 2011;6(9):e25227
3. Leske V., Bacchetta J., Proust-Lima C. et al. Polymorphisms at the regulatory regions of the CASR gene influence stone risk in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(6):E1040–E1046.
4. Pei Y., Yang Q., Jiang X. et al. Risk of nephrolithiasis in primary hyperparathyroidism is associated with two polymorphisms of the calcium-sensing receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(5):E415–E421.
5. Mohammadi F., Shabestari A., et al. Genetic Polymorphisms and Kidney Stones Around the Globe: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Urolithiasis.* 2022;50:189–202.
6. Imani D., Razi B., Khosrojerdi A. et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms and nephrolithiasis: A meta-analysis. *Urolithiasis.* 2019;47:137–149.
7. Huang X., et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms and risk of urolithiasis: results of a genetic epidemiology study and comprehensive meta-analysis. *Genet Mol Res.* 2019;18(2):gmr18220.
8. Coe F.L., Evan A., Worcester E. The genetics of nephrolithiasis. *Nephron Exp Nephrol.* 2008;110(2):e37–e40.
9. Mohammadrezaie M., et al. The correlation between promoter hypermethylation of VDR, CLDN, and CaSR genes and recurrent stone formation. *Urolithiasis.* 2022;50:1-9.



E CONF SERIES



International Conference on Economics, Finance, Banking and Management

Hosted online from Paris, France

Website: econfséries.com

24th November, 2025

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