



## Роль генетических факторов в развитии рецидивирующего уролитиаза

© Александр В. Савилов<sup>1</sup>, Марк Джайн<sup>2,3</sup>, Даниил М. Анохин<sup>3</sup>,  
Мария Е. Коцепуга<sup>3</sup>, Александр С. Тивтикян<sup>2</sup>, Лариса М. Самоходская<sup>2,3</sup>,  
Дмитрий А. Охоботов<sup>2,3</sup>, Елизавета В. Афанасьевская<sup>3</sup>, Вадим Н. Мамедов<sup>4</sup>,  
Алевтина С. Шурыгина<sup>3</sup>, Сергей П. Шершнеv<sup>1</sup>, Армаис А. Камалов<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь имени П.В. Мандрыка» Минобороны России  
107014, Россия, г. Москва, Большая Оленья ул., владение 8 А

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» — Медицинский научно-образовательный центр  
119234, Россия, г. Москва, Ломоносовский просп., д. 27, корпус 10

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» — Факультет фундаментальной медицины  
119192, Россия, г. Москва, Ломоносовский просп., д. 27, корпус 1

<sup>4</sup> ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница №31 Департамента здравоохранения города Москвы»  
119415, Россия, г. Москва, ул. Лобачевского, д. 42, стр.1

### Аннотация

**Введение.** Уролитиаз — это полиэтиологическое заболевание мочевыделительной системы. Эпидемиологические данные об уролитиазе неутешительны: за последние 30 лет число больных уролитиазом увеличилось на 48,57%, а смертность из-за него — на 17,12%. Однонуклеотидные полиморфизмы в различных генах могут оказывать влияние на риск развития и рецидива данного заболевания. Ранняя диагностика генетической предрасположенности пациента к рецидивирующему уролитиазу важна для проведения эффективной профилактики мочекаменной болезни.

**Цель исследования.** Изучить ассоциации присутствия однонуклеотидных полиморфизмов *rs3134057 (TNFRS11B)*, *rs851982 (ESR1)*, *rs1540339 (VDR)*, *rs2202127 (CASR)*, *rs526906 (KL)* с развитием рецидивирующего уролитиаза.

**Материалы и методы.** В основную группу были включены 96 больных уролитиазом с камнем в одном из мочеточников, из которых 45 страдали от рецидивирующего уролитиаза; контрольная группа состояла из 51 добровольца. У всех участников были взяты образцы венозной крови, из крови была выделена ДНК, которую затем анализировали в отношении каждого из изучаемых однонуклеотидных полиморфизмов методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Статистическая обработка данных проводилась с использованием биномиальной логистической регрессии.

**Результаты.** Обнаружена ассоциация между наличием однонуклеотидного полиморфизма *rs3134057* в гене *TNFRS11B* (отношение шансов — 1,92; доверительный интервал: 1,05 – 3,52;  $p = 0,031$ ) и развитием рецидивирующего уролитиаза.

**Заключение.** Ассоциация *rs3134057* с развитием рецидивирующего уролитиаза не только может оказаться полезной в скрининге пациентов с целью установления предрасположенности к данному заболеванию, но и указывает на перспективность исследования роли *остеопротегерина* (продукта гена *TNFRS11B*) в патогенезе уролитиаза.

**Ключевые слова:** однонуклеотидный полиморфизм; рецидивирующий уролитиаз; ген рецептора фактора некроза опухолей 11β эстрогеновый рецептор 1; Ген рецептора витамина D; ген кальций-чувствительного рецептора; ген белка клото

**Аббревиатуры:** доверительный интервал (ДИ); матричная рибонуклеиновая кислота (мРНК); отношение шансов (ОШ); полимеразная цепная реакция (ПЦР); breast-80 (*Bre-80*); Breast tumor 474 (*BT-474*); Calcium release-activated calcium modulator 1 (*ORAI1*); Calcium-sensing receptor (*CASR*); Estrogen receptor (*ER*); Estrogen Receptor 1 (*ESR1*); GATA binding protein 3 (*GATA3*); *klotho (KL)*; Michigan Cancer Foundation-7 (*MCF-7*); reference SNP (*rs*); Required for Meiotic Nuclear Division protein 1 (*RMND1*); Single Nucleotide Polymorphism (*SNP*); TNF Receptor Superfamily Member 11b (*TNFRS11B*); Tumor necrosis factor receptor (*TNFR*); Transient receptor potential cation channel subfamily V member 5 (*TRPV5*); vitamin D receptor (*VDR*)

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания № 2020.0908.005.4 «Разработка перспективных технологий в урологии и андрологии на основе междисциплинарного подхода». **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Этическое заявление.** Исследование выполнено в соответствии положениями Хельсинкской декларации (пересмотренной в Форталезе, Бразилия, октябрь 2013 года). **Этическое одобрение.** Исследование одобрено Локальным независимым этическим комитетом Медицинского научно-образовательного центра Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова (Протокол №12/20 от 21.12.2020 года). **Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. **Вклад авторов:** А.В. Савилов — работа с биологическим материалом, анализ данных, научное редактирование; М. Джайн — обзор публикаций, сбор данных, анализ данных, статистическая обработка данных, критический обзор, научное редактирование, научное руководство, работа с биологическим материалом; Д.М. Анохин, М.Е. Коцепуга — работа с биологическим материалом, сбор данных, анализ данных, написание текста рукописи; А.С. Тивтикян, Д.А. Охоботов, Е.В. Афанасьевская, В.Н. Мамедов, А.С. Шурыгина, С.П. Шершнев — анализ данных, критический обзор, научное редактирование; Л.М. Самоходская, А.А. Камалов — концепция исследования, разработка дизайна исследования. ✉ **Корреспондирующий автор:** Марк Джайн; e-mail: jain-mark@outlook.com **Поступила в редакцию:** 11.07.2022. **Принята к публикации:** 09.08.2022. **Опубликована:** 26.09.2022. **Для цитирования:** Савилов В.А., Джайн М., Анохин Д.М., Коцепуга М.Е., Тивтикян А.С., Самоходская Л.М., Охоботов Д.А., Афанасьевская Е.В., Мамедов В.Н., Шурыгина А.С., Шершнев С.П., Камалов А.А. Роль генетических факторов в развитии рецидивирующего уролитиаза. *Вестник урологии.* 2022;10(3):54-64. DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-3-54-64.

## The role of genetic factors in the development of recurrent urolithiasis

© Alexander V. Savilov<sup>1</sup>, Mark Jain<sup>2,3</sup>, Daniil M. Anokhin<sup>3</sup>, Maria E. Kotsepuga<sup>3</sup>, Alexander S. Tivtikyan<sup>2</sup>, Larisa M. Samokhodskaya<sup>2,3</sup>, Dmitry A. Okhobotov<sup>2</sup>, Elizaveta V. Afanasyevskaya<sup>3</sup>, Vadim N. Mamedov<sup>4</sup>, Alevtina S. Shurygina<sup>3</sup>, Sergey P. Shershnev<sup>1</sup>, Armais A. Kamalov<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Mandryk Central Military Clinical Hospital

8A Bld. Bolshaya Olenya Str., Moscow, 107076, Russian Federation

<sup>2</sup> Lomonosov Moscow State University — Medical Research and Education Center

27 Bld. 1 Lomonosovskiy Ave., Moscow, 10119234, Russian Federation

<sup>3</sup> Lomonosov Moscow State University — Faculty of Fundamental Medicine

27 Bld. 1, Lomonosovskiy Ave., Moscow, 119192, Russian Federation

<sup>4</sup> City Clinical Hospital No. 31 — the Healthcare Department of Moscow

42 Lobachevsky St., Building 1, Moscow, 119415, Russian Federation

### Abstract

**Introduction.** Urolithiasis is a polyethylological disease of the urinary system. Epidemiological data on urolithiasis is disappointing: over the past 30 years, the number of patients with urolithiasis has increased by 48.57%, and the mortality rate has increased by 17.12%. Single nucleotide polymorphisms in various genes can influence the risk of development and recurrence of this disease. Early diagnosis of a patient's genetic predisposition to primary or recurrent urolithiasis is important for the effective prevention of urolithiasis.

**Objective.** To explore the association of SNP (Single Nucleotide Polymorphism) *rs3134057 (TNFRS11B)*, *rs851982 (ESR1)*, *rs1540339 (VDR)*, *rs2202127 (CASR)*, *rs526906 (KL)* with the development of recurrent urolithiasis.

**Materials and methods.** The observed group consisted of 96 patients with a single-sided ureteral stone, of whom 45 had recurrent urolithiasis; the control group consisted of 51 volunteers. Venous blood samples were collected from all participants, DNA was extracted from the blood and analyzed for each SNP studied by real-time polymerase chain reaction. We analyze the data obtained on genotype and presence or absence of urolithiasis in the participants using a binomial logistic regression model.

**Results.** An association was found between the presence of SNP *rs3134057* in the *TNFRS11B* gene (odds ratio (OR), 1.92; confidence interval (CI): 1.05-3.52;  $p = 0.031$ ) and the development of recurrent urolithiasis.

**Conclusion.** The association of *rs3134057* with urolithiasis relapse leads us to investigating the effect of this SNP on serum osteoprotegerin levels, a product of the *TNFRS11B* gene.

**Keywords:** single nucleotide polymorphism; recurrent urolithiasis; TNF Receptor Superfamily Member 11b; Estrogen Receptor Type I; Vitamin D Receptor; Calcium-Sensing Receptor; Klotho

**Abbreviations:** breast-80 (Bre-80); Breast tumor 474 (*BT-474*); Calcium release-activated calcium modulator 1 (*ORAI1*); Calcium-sensing receptor (*CASR*); confidence interval (CI); Estrogen receptor (ER); Estrogen Receptor 1 (*ESR1*); GATA binding protein 3 (*GATA3*); klotho (KL); matrix ribonucleic acid (*mRNA*); Michigan Cancer Foundation-7 (*MCF-7*); odds ratio (OR); polymerase chain reaction (PCR); reference SNP (rs); Required for Meiotic Nuclear Division protein 1 (*RMND1*); Single Nucleotide Polymorphism (SNP); TNF Receptor Superfamily Member 11b (*TNFRS11B*); Tumor necrosis factor receptor (*TNFR*); Transient receptor potential cation channel subfamily V member 5 (*TRPV5*); vitamin D receptor (*VDR*)

**Financing.** The study was conducted within the framework of state task No. 2020.0908.005.4 «Development of promising technologies in urology and andrology based on an interdisciplinary approach.» **Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest. Ethical statement. The study was designed according to the prescriptions of the Declaration of Helsinki (revised in Fortaleza, Brazil, October 2013). **Ethical approval.** The study approved by the Ethics Committee of the Lomonosov Moscow State University — Medical Research and Education Center (Protocol No.12/20 signed December 21, 2020). **Informed consent.** All patients signed an informed consent to participate in the study and to process personal data. **Authors' contribution:** A.V. Savilov — biological material processing, data analysis, scientific editing; M. Jain — biological material processing, literature review, data acquisition, data analysis, statistical data processing, critical review, scientific editing, supervision; D.M. Anokhin, M.E. Kotsepuga — biological material processing, data acquisition, data analysis, drafting the manuscript; A.S. Tivtikyan, D.A. Okhobotov, E.V. Afanasyevskaya, V.N. Mamedov, A.S. Shurygina, S.P. Shershnev — data analysis, critical review, scientific editing; L.M. Samokhodskaya, A.A. Kamalov — study concept, study design development. ✉ **Corresponding author:** Mark Jain; e-mail: [jain-mark@outlook.com](mailto:jain-mark@outlook.com) **Received:** 07/11/2022. **Accepted:** 08/09/2022. **Published:** 09/26/2022. **For citation:** Savilov V.A., Jain. M., Anokhin D.M., Kotsepuga M.E., Tivtikyan A.S., Samokhodskaya L.M., Okhobotov D.A., Afanasyevskaya E.V., Mamedov V.N., Shurygina A.S., Shershnev S.P., Kamalov A.A. The role of genetic factors in the development of recurrent urolithiasis. *Vestn. Urol.* 2022;10(3):54-64. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-3-54-64.

## Введение

За последние три десятилетия число случаев уролитиаза в мире выросло на 48,57%. За этот же период смертность из-за него в мире возросла на 17,12% [1]. На территории Российской Федерации распространённость данного заболевания за 15 лет (2005 – 2019 гг.) во всех регионах стала выше на 16,20% [2].

Уролитиаз — это полиэтиологическое заболевание мочевыделительной системы, при котором наблюдается отложение солей в мочевыводящих путях [3, 4]. В основе патогенеза заболевания лежат также генетические факторы [5]. При изучении наследственного фактора близнецовым методом было выявлено, что у пациентов, имеющих факторы риска мочекаменной болезни, наследуемость развития клинических форм заболевания составляет 45 – 50% [6]. В частности, однонуклеотидные полиморфизмы (англ. — Single Nucleotide Polymorphism, SNP) в различных генах могут оказывать влияние на риск развития и рецидива данного заболевания [7]. Раннее установление наследственной предрасположенности к манифестации и рецидиву данного заболевания может оказаться важнейшим звеном в профилактике мочекаменной болезни [8]. Таким образом, изучение роли полиморфизмов в патогенезе уролитиаза является актуальной задачей.

В данной работе в качестве изучаемых генетических факторов были выбраны SNP в генах *TNFRSF11B* (Tumor necrosis factor receptor superfamily member 11B, или *остеонротеггерин*; rs3134057), *ESR1* (Estrogen receptor isoform 1; rs851982), *VDR* (Vitamin D receptor; rs1540339), *CASR* (Calcium-sensing receptor; rs2202127), *KL* (Klotho protein; rs526906), белковые продукты которых так или иначе участвуют в поддержании кальциевого гомеостаза или в развитии нефрологических патологий. Так, *TNFR-*

опосредованная (Tumor necrosis factor receptor) сигнализация необходима для адгезии кристаллов оксалата кальция к люминальной мембране почечных канальцев, что является основным иницирующим механизмом оксалатной нефропатии [9], а терапевтическая блокада *TNFR* сдерживает развитие прогрессирующих форм нефрокальциноза при данном заболевании [10]. У женщин в постменопаузе, принимающих заместительную гормональную терапию эстрогеном, повышен рН мочи и снижено содержание фосфата кальция в ней по сравнению с не принимающими препараты эстрогена после наступления менопаузы [11], что подтверждает роль рецепторов эстрогена в гомеостазе кальция. Белковый продукт гена *VDR* естественным образом регулирует биологическую активность витамина D — важного регулятора баланса кальция в организме. Так, пациенты, получающие избыточные дозы витамина D, чаще страдают от мочекаменной болезни [12]. Обусловленные *CASR* физиологические эффекты обширны, среди них замедление реабсорбции ионов кальция в нефроне, увеличение экскреции воды, цитрата, протонов и реабсорбции фосфат-ионов. По данным литературы, наличие полиморфизмов, которые уменьшают плотность расположения *CASR* на клетках, ассоциировано с более частым развитием нефролитиаза [13]. Белок *Klotho* образует петлю отрицательной обратной связи с механизмом синтеза *кальцитриола* — наиболее биологически активной формы витамина D. Мыши, дефицитные по данному белку, характеризовались повышенной концентрацией кальция в плазме крови [12]. Кроме того, *KL* может напрямую взаимодействовать с неселективными катионными каналами *TRPV5* (Transient receptor potential cation channel subfamily V member 5), участвующими в трансцеллюлярной реабсорбции кальция

дистальными канальцами нефрона [12].

**Цель исследования.** Изучить ассоциации SNP *rs3134057*, *rs851982*, *rs1540339*, *rs2202127*, *rs526906* с развитием рецидивирующего уролитиаза.

### Материалы и методы

**Дизайн исследования.** Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Медицинского научно-образовательного центра Московского университета им. М.В. Ломоносова (Протокол №12/20 от 21.12.2020 года) и проведено в соответствии с постулатами Хельсинской декларации. Все участвующие пациенты предоставили подписанные формы добровольного информированного

согласия. Всего в период с января 2021 года по январь 2022 года в исследование было включено 96 человек; среди них 45 пациентов — с рецидивом мочекаменной болезни, причём с локализацией основного конкремента в одном из мочеточников (основная группа); контрольная группа состояла из 51 добровольца, не страдающего мочекаменной болезнью, семейный анамнез которых также не был отягощён данным заболеванием. Клинические и демографические характеристики участников исследования представлены в таблице 1. Размер камня оценивали с помощью компьютерной томографии органов мочевыводящей системы без контрастирования.

**Таблица 1.** Клинико-демографические характеристики участников исследования  
**Table 1.** *Clinical and demographic characteristics of study participants*

Параметры <i>Features</i>	Основная группа <i>Observation group</i> (n = 45)	Контрольная группа <i>Control group</i> (n = 51)
Возраст   <i>Age</i> [M ± SD]	57,82 ± 16,05	50,94 ± 15,454
Пол   <i>Sex</i> [n (%)]		
Мужчины   <i>Male</i>	33 (73,33)	38 (74,51)
Женщины   <i>Female</i>	12 (26,67)	13 (25,49)
Размер первого камня, мм [M ± SD] <i>First stone size, mm [M ± SD]</i>	7,39 ± 3,54	–
Размер второго камня (если есть), мм [M ± SD] <i>Second stone size (if applicable), mm [M ± SD]</i>	4,55 ± 2,20	–
Размер третьего камня (если есть), мм [M ± SD] <i>Third stone size (if applicable), mm [M ± SD]</i>	3,75 ± 1,55	–
Плотность конкремента по Hounsfield, ед. [M ± SD] <i>Hounsfield nodule density, Hounsfield units [M ± SD]</i>	824,94 ± 391,13	–
Сопутствующие заболевания [n (%)]: <i>Comorbidities [n (%)]:</i>		
Ишемическая болезнь сердца <i>Coronary heart disease</i>	9 (20,00)	12 (23,53)
Гипертоническая болезнь одной из стадий <i>Hypertension (any stage)</i>		
I	5 (11,11)	3 (5,88)
II	5 (11,11)	–
III	1 (2,22)	–
Сахарный диабет 2 типа <i>Diabetes type 2</i>	2 (4,44)	14 (27,45)
Другие заболевания сердечно-сосудистой системы <i>Other pathologies of the cardiovascular system</i>	1 (2,22)	–
Другие заболевания общего метаболизма <i>Other general metabolic abnormalities</i>	2 (4,44)	–
Другие заболевания, связанные с возникновением новообразований <i>Other pathologies associated with neoplasms</i>	3 (6,67)	–



**Сбор и обработка биоматериала.** Образцы венозной крови собирали в объеме 4,5 мл в вакуумные пробирки («Greiner Bio-One GmbH», Kremsmünster, Austria, 2016). Интактную кровь алиquotировали в пробирки объемом 1,5 мл и хранили при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ . После размораживания каждый образец крови тщательно перемешивали пульс-вortexированием. ДНК выделяли из 200 мкл интактной крови с помощью набора реагентов QIAamp DNA Blood Mini Kit («Qiagen GmbH», Hilden, Germany, 2006) с использованием роботизированной системы QIAcube («Qiagen GmbH», Hilden, Germany, 2016) в соответствии с рекомендациями производителя.

**Генотипирование.** Анализ однонуклеотидных полиморфизмов в изучаемых генах пациентов основной и контрольной групп проводили с помощью метода ПЦР в режиме реального времени на амплификаторе Real-time CFX96 Touch («Bio-Rad Laboratories, Inc.», Hercules, CA, USA, 2018) со следующими условиями термоциклирования: выдержка при  $95^{\circ}\text{C}$  в течение 10 минут, 40 циклов денатурации при  $92^{\circ}\text{C}$  в течение 15 секунд и отжига / элонгации при  $60^{\circ}\text{C}$  в течение 1 минуты. Информация об изучаемых однонуклеотидных полиморфизмах и использованных для их выявления реактивах представлена в таблице 2.

**Методы статистического анализа.** Анализ проводили с помощью программного обеспечения SNPstats («Institut Català

d'Oncologia», Barcelona, Spain, 2006) и IBM SPSS Statistics 22.0 («IBM Corp.», New York, NY, USA, 2013). Статистической моделью для анализа данных служила биномиальная логистическая регрессия. Статистически значимым различием считалось  $p < 0,05$ .

### Результаты

Частоты минорных аллелей в контрольной группе соответствовали таковым европейской популяции по данным сервиса «The Single Nucleotide Polymorphism database» [14]: для *rs3134057* — 0,30 против 0,39; для *rs851982* — 0,38 против 0,38; для *rs1540339* — 0,46 против 0,36; для *rs2202127* — 0,35 против 0,33; для *rs526906* — 0,15 против 0,17, соответственно.

В результате статистического анализа была обнаружена ассоциация между наличием SNP *rs3134057* в гене *TNFRSF11B* (отношение шансов (ОШ) — 1,92; доверительный интервал (ДИ): 1,05 – 3,52;  $p = 0,031$ ) и развитием рецидивирующего уролитиаза, в то время как подобной статистически значимой ассоциации не обнаружилось для остальных исследуемых SNP в генах *ESR1*, *CASR*, *VDR* и *KL* (*rs851982*, *rs2202127*, *rs1540339*, *rs526906* соответственно) ( $p > 0,05$ ) (табл. 3, рис.).

Для поиска ассоциации комбинаций вышеперечисленных SNP с развитием рецидивирующего уролитиаза был проведен анализ неравновесного сцепления аллелей, который показал отсутствие статисти-

**Таблица 2.** Информация об изучаемых SNP и использованных для их выявления реактивах  
**Table 2.** Information about the studied SNPs and the reagents used to detect them

Ген <sup>a</sup> <i>Gene</i> <sup>a</sup>	SNP <sup>a</sup>	Замена <sup>a</sup> <i>Substitution</i> <sup>a</sup>	Локализация <sup>a</sup> <i>Localization</i> <sup>a</sup>	Частота минорного аллеля в популяции <sup>a</sup> <i>Frequency of the minor allele in the population</i> <sup>a</sup>	Кат. номер реагентов ThermoFisher <sup>b</sup> <i>Reagent cat. number ThermoFisher</i> <sup>b</sup>
<i>TNFRSF11B</i>	<i>rs3134057</i>	A > G	Интронный   <i>Intron</i>	0,39	C_27463975_10
<i>ESR1</i>	<i>rs851982</i>	T > C	Интронный   <i>Intron</i>	0,38	C_2496816_10
<i>VDR</i>	<i>rs1540339</i>	C > T	Интронный   <i>Intron</i>	0,36	C_8716064_1_
<i>CASR</i>	<i>rs2202127</i>	G > A	Интронный   <i>Intron</i>	0,33	C_16159347_10
<i>KL</i>	<i>rs526906</i>	A > G	Интронный   <i>Intron</i>	0,17	C_592765_10

**Примечание.** SNP — однонуклеотидный полиморфизм; *TNFRSF11B* — TNF Receptor Superfamily Member 11b; *ESR1* — Estrogen Receptor 1; *VDR* — vitamin D receptor; *CASR* — Calcium-sensing receptor; *KL* — *klotho*

<sup>a</sup> — данные были получены из базы данных dbSNP (NCBI, США) [14]

<sup>b</sup> — указанные реагенты являются валидированными готовыми продуктами производства компании Thermo Fisher Scientific («Thermo Fisher Scientific Inc.», Waltham, MA, USA)

**Note.** SNP — single-nucleotide polymorphism; *TNFRSF11B* — TNF Receptor Superfamily Member 11b; *ESR1* — Estrogen Receptor 1; *VDR* — vitamin D receptor; *CASR* — Calcium-sensing receptor; *KL* — *klotho*

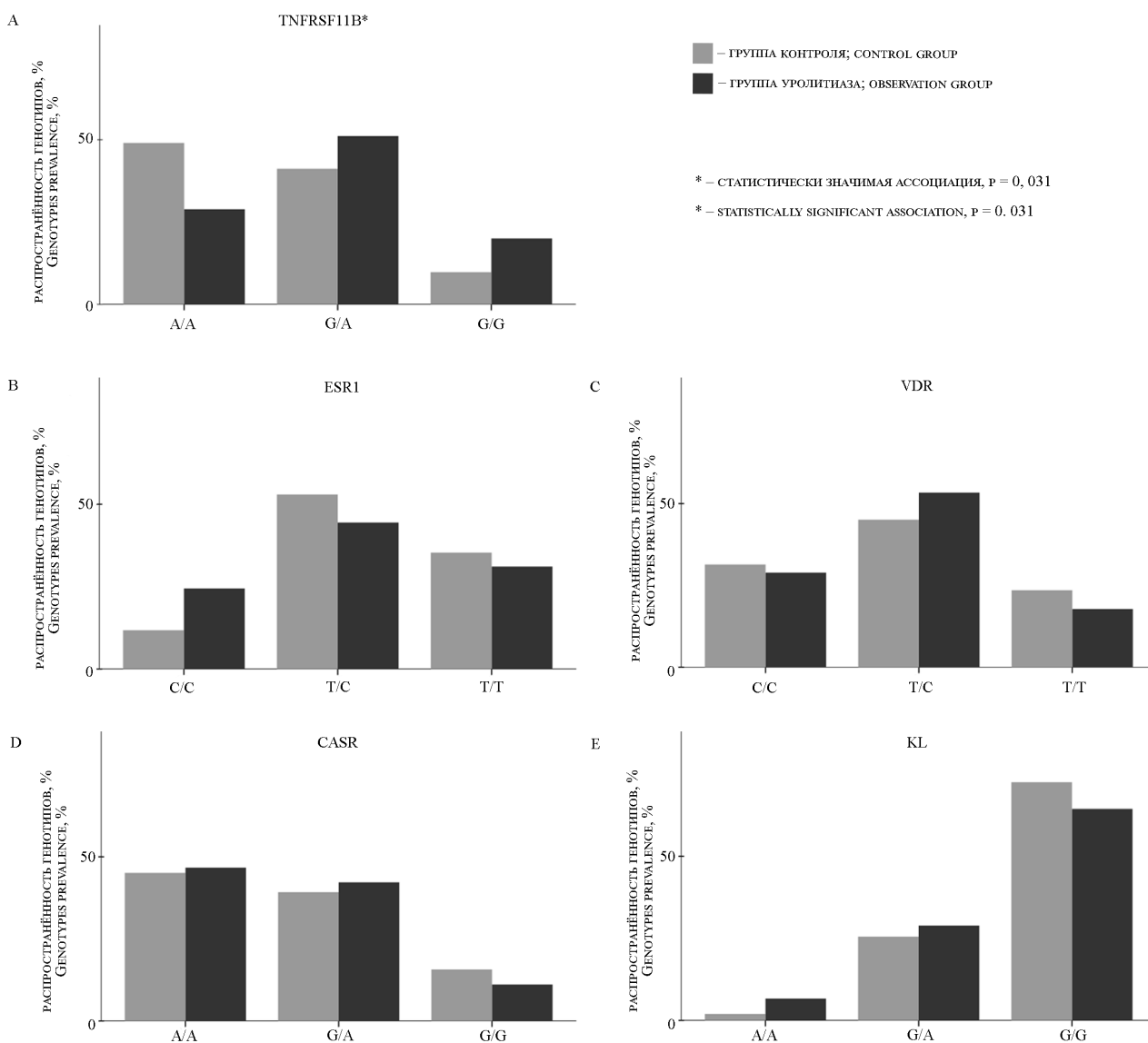
<sup>a</sup> — data were obtained from dbSNP database [14]

<sup>b</sup> — the above reagents are validated off-the-shelf products manufactured by Thermo Fisher Scientific («Thermo Fisher Scientific Inc.», Waltham, MA, USA)

**Таблица 3.** Результаты статистического анализа, направленного на поиск связи между наличием SNP и развитием рецидивирующего уролитиаза  
**Table 3.** Results of a statistical analysis of the relationship between the presence of SNPs and the development of recurrent urolithiasis

Ген <i>Gene</i>	SNP	ОШ (95% ДИ) OR (95% CI)	p
TNFRSF11B	rs3134057	1,92 (1,05 – 3,52)	0,03
ESR1	rs851982	1,42 (0,79 – 2,54)	0,24
VDR	rs1540339	0,94 (0,53 – 1,65)	0,82
CASR	rs2202127	0,88 (0,50 – 1,57)	0,67
KL	rs526906	1,51 (0,73 – 3,13)	0,26

**Примечание.** SNP — однонуклеотидный полиморфизм; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; TNFRSF11B — TNF Receptor Superfamily Member 11b; ESR1 — Estrogen Receptor 1; VDR — vitamin D receptor; CASR — Calcium-sensing receptor; KL — klotho  
**Note.** SNP — single nucleotide polymorphism; OR — odds ratio; CI — confidence interval; TNFRSF11B — TNF Receptor Superfamily Member 11b; ESR1 — Estrogen Receptor 1; VDR — vitamin D receptor; CASR — Calcium-sensing receptor; KL — klotho



**Рисунок.** Распределение генотипов среди групп контроля и уролитиаза  
**Figure.** Distribution of genotypes among the control and observation groups

чески значимого взаимодействия между исследуемыми SNP ( $p > 0,05$ ). Субанализ комбинаций гаплотипов для 2 – 5 SNP также не выявил ни одной статистически значимой комбинации ( $p > 0,05$ ).

### Обсуждение

Все исследуемые SNP являются интронными. По данным сервиса Haploview [15] изучаемые нами полиморфизмы находятся в регионах с выраженным неравновесным сцеплением аллелей соответствующих им генов и могут быть ассоциированы со степенью экспрессии последних.

Для части исследуемых SNP известны их прямые эффекты на метаболизм и физиологические процессы в клеточных линиях и многоклеточных организмах. Так, внедрение минорного аллеля *rs851982 ESR1* приводит к повышению активности промотора генов *ESR1* и *RMND1* (Required for Meiotic Nuclear Division protein 1) в клеточных линиях ER+ MCF-7, BT-474 и ER+MCF-7, BT-474, ER-Bre-80, соответственно (Estrogen receptor «+» Michigan Cancer Foundation-7; Breast tumor 474; Estrogen receptor «-» *breast-80*); иммунопреципитация хроматина показала, что ген с *rs851982* обогащен *GATA3* (GATA binding protein 3), но плотность посадки *GATA3* не различается между клетками с SNP и нормальным аллелем [16]. Кроме того, наличие SNP *rs851982* статистически значимо связано с более высокой минеральной плотностью шейки бедренной кости ( $p = 0,012$ ) [17]. Несмотря на указанные данные, мы не обнаружили связи между *rs851982* и развитием рецидивирующего уролитиаза, что согласуется с данными отечественных учёных [18].

Наличие минорного аллеля *rs1540339* гена *VDR* (как в гетерозиготном варианте, так и в гомозиготном: ОШ = 0,55; 95% ДИ: 0,35 – 0,88;  $p = 0,01$  и ОШ = 0,404; 95% ДИ: 0,20 – 0,78;  $p = 0,005$  соответственно) снижает восприимчивость к туберкулёзу. Кроме того, у больных туберкулёзом отмечается существенно меньшее количество мРНК *VDR*. Оба этих факта могут свидетельствовать о влиянии *rs1540339* на экспрессию гена *VDR*. Важно отметить, что *VDR* играет ключевую роль в развитии иммунного ответа на инфекцию, запуская сборку фаголизосомального комплекса после связывания с активной формой витамина D [19]. Впрочем, данные о роли *rs1540339* в разви-

тии уролитиаза противоречивы, поскольку есть работы, как подтверждающие [20], так и опровергающие его роль [21]. В нашем исследовании подобной связи также не было обнаружено, и, возможно, требуется дальнейшее изучение влияния *rs1540339* на предрасположенность пациента к уролитиазу.

На данный момент для SNP *rs2202127* в гене *CASR* нет данных *in vivo* и *in vitro* исследований, демонстрирующих изменение экспрессии при наличии минорного аллеля. Вместе с тем известно, что наличие *rs2202127* связано с повышенным уровнем сывороточного кальция [22], что может косвенно подтверждать его роль в метаболизме кальция.

О.И. Аполихин и соавт. (2016) обнаружили ассоциацию рецидивирующего уролитиаза с полиморфизмом *rs2202127* в гене *CASR* [18], однако в ходе последующих исследований и в ходе нашего исследования эти данные не подтвердились [20]. Таким образом, существующие данные о влиянии *rs2202127* на рецидивирующий уролитиаз противоречивы, что указывает на необходимость проведения более крупных исследований с выделением дополнительных подгрупп пациентов.

В нашем и аналогичных исследованиях не удалось обнаружить ассоциацию SNP *rs526906* в гене *KL* с развитием уролитиаза [19, 22], хотя и было показано, что наличие полиморфизма в гене *KL* приводит к увеличению экспрессии последнего [23].

На данный момент нет данных *in vivo* и *in vitro* исследований об изменении экспрессии гена *TNFRS11B* при наличии SNP *rs526906*; вместе с тем была установлена связь данного полиморфизма с пониженной массой дистальной части лучевой кости [24]. Мы обнаружили, что наличие полиморфизма *TNFRS11B* связано с развитием уролитиаза, в то время как в исследовании О.И. Аполихина и соавт. (2016) обозначенной ассоциации не было найдено [18], что может объясняться различиями в условиях включения: в наше исследование были включены лишь пациенты с рецидивирующей формой уролитиаза, а также локализацией конкремента в мочеточнике.

Помимо SNP, которые были исследованы в данной работе, существуют и другие перспективные полиморфизмы для изучения генетических предикторов развития

уролитиаза. Например, имеются данные о статистически значимой связи полиморфизма гена *ORAI1* (Calcium release-activated calcium modulator 1) (*rs7135617*) с риском образования камней оксалата кальция [20]. *ORAI1* является субъединицей мембранного кальциевого канала, которая активируется, когда запасы кальция истощаются. Y.H. Chou et al. (2011) выявили два SNP данного гена, *rs12313273* и *rs6486795*, повышающие риск развития кальциевого нефролитиаза [25].

**Ограничения исследования.** Ограничением данного исследования может служить малая численность выборки пациентов.

### Заключение

Изучение генетических предикторов развития уролитиаза является важным и перспективным научным направлением в контексте тенденций к более персонализированному подходу в современной медицине. Знание о генетической предрасположенности к заболеванию у конкретного пациента, возможно, позволит своевременно принять превентивные меры, обратить внимание на модифицируемые факторы риска, что впоследствии может существенно повысить его качество жизни, а также улучшить экономические показатели в сфере здравоохранения.

В связи с обнаружением ассоциации между наличием SNP *rs3134057* в гене *TNFRS11B* с развитием рецидивирующего уролитиаза актуальной задачей является изучение влияния этого SNP на уровень сывороточного *остеопротегерина* — продукта гена *TNFRS11B*.

### Ключевые моменты:

1. Остеопротегерин играет важную роль в патогенезе рецидивирующего уролитиаза, следовательно, мониторинг его уровня в различном биоматериале может представлять практический интерес.

2. Наличие минорного аллеля SNP *rs3134057* в гене *TNFRS11B* значимо ассоциировано с развитием рецидивирующего уролитиаза, генотипирование по этому полиморфизму может быть применено в рамках оценки генетической предрасположенности к данному заболеванию.

3. Расположение SNP *rs3134057* в интроне гена *TNFRS11B* указывает на его влияние на непосредственную экспрессию остеопротегерина, а не на его структуру. Таким образом, в будущих исследованиях по изучению уровня остеопротегерина при рецидивирующем уролитиазе для повышения диагностической точности рекомендуется установление индивидуальных пороговых значений для каждого из генотипов по SNP *rs3134057*.

### Литература / References

1. Qian X, Wan J, Xu J, Liu C, Zhong M, Zhang J, Zhang Y, Wang S. Epidemiological Trends of Urolithiasis at the Global, Regional, and National Levels: A Population-Based Study. *Int J Clin Pract.* 2022;30:2022:6807203. <https://doi.org/10.1155/2022/6807203>
2. Gadzhiev N, Prosyannikov M, Malkhasyan V, Akopyan G, Somani B, Sivkov A, Apolikhin O, Kaprin A. Urolithiasis prevalence in the Russian Federation: analysis of trends over a 15-year period. *World J Urol.* 2021;39(10):3939-3944. <https://doi.org/10.1007/s00345-021-03729-y>
3. *EAU Guidelines.* Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam, 2022. ISBN 978-94-92671-16-5. URL: <https://uroweb.org/guidelines/urolithiasis>
4. Pak CY. Kidney stones. *Lancet.* 1998;351(9118):1797-801. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)01295-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)01295-1)
5. Monico CG, Milliner DS. Genetic determinants of urolithiasis. *Nat Rev Nephrol.* 2011;8(3):151-62. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2011.211>
6. Goldfarb DS, Avery AR, Beara-Lasic L, Duncan GE, Goldberg J. A Twin Study of Genetic Influences on Nephrolithiasis in Women and Men. *Kidney Int Rep.* 2018;4(4):535-540. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.11.017>
7. Atmoko W, Raharja PAR, Birowo P, Hamid ARAH, Taher A, Rasyid N. Genetic polymorphisms as prognostic factors for recurrent kidney stones: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16(5):e0251235. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251235>
8. Тивтикян А.С., Савилов А.В., Охоботов Д.А., Тарасова А.А., Шершнева С.П., Самоходская Л.М., Стригунов А.А., Афанасьевская Е.В., Нестерова О.Ю., Камалов А.А. Наследственный фактор метафилатки мочекаменной болезни: современное состояние вопроса. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2022;15(1):76-84. Tivtikyan A.S., Savilov A.V., Okhobotov D.A., Tarasova A.A., Shershnev S.P., Samokhodskaya L.M., Strigunov A.A., Afanasyevskaya E.V., Nesterova O.Yu., Kamalov A.A. Hereditary factor of metaphylaxis of urolithiasis: current state of the issue. *Experimental and Clinical Urology.* 2022;15(1):76-84. (In Russ.) <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-76-84>
9. Carney EF. Stones: TNFRs mediate CaOx deposition in hyperoxaluria. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12(11):651. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.143>



10. Mulay SR, Eberhard JN, Desai J, Marschner JA, Kumar SV, Weidenbusch M, Grigorescu M, Lech M, Eltrich N, Müller L, Hans W, Hrabě de Angelis M, Vielhauer V, Hoppe B, Asplin J, Burzlauff N, Herrmann M, Evan A, Anders HJ. Hyperoxaluria Requires TNF Receptors to Initiate Crystal Adhesion and Kidney Stone Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(3):761-768. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016040486>
11. Lieske JC, Rule AD, Krambeck AE, Williams JC, Bergstralh EJ, Mehta RA, Moyer TP. Stone composition as a function of age and sex. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(12):2141-6. <https://doi.org/10.2215/CJN.05660614>
12. Liu W, Chen M, Li M, Ma H, Tong S, Lei Y, Qi L. Vitamin D receptor gene (VDR) polymorphisms and the urolithiasis risk: an updated meta-analysis based on 20 case-control studies. *Urolithiasis*. 2014;42(1):45-52. <https://doi.org/10.1007/s00240-013-0619-y>
13. Vezzoli G, Macrina L, Magni G, Arcidiacono T. Calcium-sensing receptor: evidence and hypothesis for its role in nephrolithiasis. *Urolithiasis*. 2019;47(1):23-33. <https://doi.org/10.1007/s00240-018-1096-0>
14. *The Single Nucleotide Polymorphism database by NCBI*. Accessed May 11, 2022. <https://ncbiinsights.ncbi.nlm.nih.gov/tag/dbsnp/>
15. Barrett JC, Fry B, Maller J, Daly MJ. Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics*. 2005;21(2):263-5. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bth457>
16. Dunning AM, Michailidou K, Kuchenbaecker KB, Thompson D, French JD, Beesley J, Healey CS, Kar S, Pooley KA, Lopez-Knowles E, Dicks E, Barrowdale D, Sinnott-Armstrong NA, Sallari RC, Hillman KM, Kaufmann S, Sivakumar H, Moradi Marjaneh M, Lee JS, Hills M, Jarosz M, Drury S, Canisius S, Bolla MK, Dennis J, Wang Q, Hopper JL, Southey MC, Broeks A, Schmidt MK, Lophatananon A, Muir K, Beckmann MW, Fasching PA, Dos-Santos-Silva I, Peto J, Sawyer EJ, Tomlinson I, Burwinkel B, Marme F, Guénel P, Truong T, Bojesen SE, Flyger H, González-Neira A, Perez JI, Anton-Culver H, Eunjung L, Arndt V, Brenner H, Meindl A, Schmutzler RK, Brauch H, Hamann U, Aittomäki K, Blomqvist C, Ito H, Matsuo K, Bogdanova N, Dörk T, Lindblom A, Margolin S, Kosma VM, Mannermaa A, Tseng CC, Wu AH, Lambrechts D, Wildiers H, Chang-Claude J, Rudolph A, Peterlongo P, Radice P, Olson JE, Giles GG, Milne RL, Haiman CA, Henderson BE, Goldberg MS, Teo SH, Yip CH, Nord S, Borresen-Dale AL, Kristensen V, Long J, Zheng W, Pylkäs K, Winqvist R, Andrulis IL, Knight JA, Devilee P, Seynaeve C, Figueroa J, Sherman ME, Czene K, Darabi H, Hollestelle A, van den Ouweland AM, Humphreys K, Gao YT, Shu XO, Cox A, Cross SS, Blot W, Cai Q, Ghoussaini M, Perkins BJ, Shah M, Choi JY, Kang D, Lee SC, Hartman M, Kabisch M, Torres D, Jakubowska A, Lubinski J, Brennan P, Sangrajrang S, Ambrosone CB, Toland AE, Shen CY, Wu PE, Orr N, Swerdlow A, McGuffog L, Healey S, Lee A, Kapuscinski M, John EM, Terry MB, Daly MB, Goldgar DE, Buys SS, Janavicius R, Tihomirova L, Tung N, Dorfling CM, van Rensburg EJ, Neuhausen SL, Ejlertsen B, Hansen TV, Osorio A, Benitez J, Rando R, Weitzel JN, Bonanni B, Peissel B, Manoukian S, Papi L, Ottini L, Konstantopoulou I, Apostolou P, Garber J, Rashid MU, Frost D; EMBRACE, Izatt L, Ellis S, Godwin AK, Arnold N, Niederacher D, Rhiem K, Bogdanova-Markov N, Sagne C, Stoppa-Lyonnet D, Damiola F; GEMO Study Collaborators, Sinilnikova OM, Mazoyer S, Isaacs C, Claes KB, De Leeneer K, de la Hoya M, Caldes T, Nevanlinna H, Khan S, Mensenkamp AR; HEBON, Hoening MJ, Rookus MA, Kwong A, Olah E, Diez O, Brunet J, Pujana MA, Gronwald J, Huzarski T, Barkardottir RB, Laframboise R, Soucy P, Montagna M, Agata S, Teixeira MR; kConFab Investigators, Park SK, Lindor N, Couch FJ, Tischkowitz M, Foretova L, Vijai J, Offit K, Singer CF, Rappaport C, Phelan CM, Greene MH, Mai PL, Rennett G, Imyanitov EN, Hulick PJ, Phillips KA, Piedmonte M, Mulligan AM, Glendon G, Bojesen A, Thomassen M, Caligo MA, Yoon SY, Friedman E, Laitman Y, Borg A, von Wachenfeldt A, Ehrencrona H, Rantala J, Olopade OI, Ganz PA, Nussbaum RL, Gayther SA, Nathanson KL, Domchek SM, Arun BK, Mitchell G, Karlan BY, Lester J, Maskarinec G, Woolcott C, Scott C, Stone J, Apicella C, Tamimi R, Luben R, Khaw KT, Helland Å, Haakensen V, Dowsett M, Pharoah PD, Simard J, Hall P, García-Closas M, Vachon C, Chenevix-Trench G, Antoniou AC, Easton DF, Edwards SL. Breast cancer risk variants at 6q25 display different phenotype associations and regulate ESR1, RMND1 and CCDC170. *Nat Genet*. 2016;48(4):374-86. <https://doi.org/10.1038/ng.3521>
17. Guo Y, Zhang LS, Yang TL, Tian Q, Xiong DH, Pei YF, Deng HW. IL21R and PTH may underlie variation of femoral neck bone mineral density as revealed by a genome-wide association study. *J Bone Miner Res*. 2010;25(5):1042-8. <https://doi.org/10.1359/jbmr.091040>
18. Аполихин О.И., Сивков А.В., Константинова О.В., Сломинский П.А., Тупицына Т.В., Калининко Д.Н. Генетические факторы риска рецидивного уролитиаза. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2016;(3):127-130. Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Konstantinova O.V., Slominsky P.A., Tupitsyna T.V., Kalinichenko D.N. Genetic risk factors for recurrent urolithiasis. *Experimental and Clinical Urology* 2016;(3):127-130. (In Russ.) eLIBRARY ID: 28870118 EDN: YHTWTN
19. de Albuquerque Borborema ME, de Souza Pereira JJ, Dos Santos Peixoto A, Crovella S, Schindler HC, da Silva Rabello MC, de Azevêdo Silva J. Differential distribution in vitamin D receptor gene variants and expression profile in Northeast Brazil influences upon active pulmonary tuberculosis. *Mol Biol Rep*. 2020;47(9):7317-22. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05762-3>
20. Аполихин О.И., Сивков А.В., Константинова О.В., Сломинский П.А., Тупицына Т.В., Калининко Д.Н. Поиск полиморфных вариантов кандидатных генов мочекаменной болезни в российской популяции. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2013;(3):56-60. Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Konstantinova O.V., Slominskiy P.A., Tupitsyna T.V., Kalinichenko D.N. The search for the polymorphic variants of the gene candidates of urolithiasis in Russian population. *Experimental and Clinical Urology*. 2013;(3):56-60. (In Russ.) eLIBRARY ID: 20386630 EDN: REDDJN
21. Константинова О.В., Аполихин О.И., Сивков А.В., Сломинский П.А., Тупицына Т.В., Калининко Д.Н. Значение молекулярно-генетических методов при поиске факторов риска множественных камней почек у больных уролитиазом в российской популяции. *Урологические ведомости*. 2017;7(15):55-56. Konstantinova O.V., Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Slominskiy P.A., Tupitsyna T.V., Kalinichenko D.N. Znachenie molekulyarno-geneticheskikh metodov pri poiske faktorov riska mnozhestvennykh kamney pochek u bol'nykh urolitiazom v rossiyskoy populyatsii. *Urology reports* (St. - Petersburg). 2017;7(15):55-56. (In Russ.) <https://journals.eco-vector.com/uroved/article/view/6610>
22. Vinayagamorthy N, Yim SH, Jung SH, Park SW, Kim YJ, Kim BJ, Chung YJ. Association of common variants in the calcium-sensing receptor gene with serum calcium levels in East Asians. *J Hum Genet*. 2015;60(8):407-12. <https://doi.org/10.1038/jhg.2015.46>

23. Bostrom MA, Hicks PJ, Lu L, Langefeld CD, Freedman BI, Bowden DW. Association of polymorphisms in the klotho gene with severity of non-diabetic ESRD in African Americans. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(10):3348-55. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq214>
24. Roshandel D, Holliday KL, Pye SR, Ward KA, Boonen S, Vanderschueren D, Borghs H, Huhtaniemi IT, Adams JE, Bartfai G, Casanueva FF, Finn JD, Forti G, Giwercman A, Han TS, Kula K, Lean ME, Pendleton N, Punab M, Silman AJ, Wu FC, Thomson W, O'Neill TW; EMAS Study Group. Influence of polymorphisms in the RANKL/RANK/OPG signaling pathway on volumetric bone mineral density and bone geometry at the forearm in men. *Calcif Tissue Int*. 2011;89(6):446-55. <https://doi.org/10.1007/s00223-011-9532-y>
25. Chou YH, Juo SH, Chiu YC, Liu ME, Chen WC, Chang CC, Chang WP, Chang JG, Chang WC. A polymorphism of the ORAI1 gene is associated with the risk and recurrence of calcium nephrolithiasis. *J Urol*. 2011;185(5):1742-6. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.12.094>

## Сведения об авторах

**Александр Викторович Савилов** — врач-уролог ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» Минобороны России  
г. Москва, Россия  
<https://orcid.org/0000-0002-4824-0551>  
e-mail: urology-mil@mail.ru

**Марк Джайн** — стажер-исследователь отдела лабораторной диагностики Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова; аспирант кафедры многопрофильной клинической подготовки Факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова  
г. Москва, Россия  
<https://orcid.org/0000-0002-6594-8113>  
e-mail: jain-mark@outlook.com

**Даниил Максимович Анохин** — студент Факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова  
г. Москва, Россия  
<https://orcid.org/0000-0002-7243-6511>  
e-mail: anokhin.daniil.m@gmail.com

**Мария Евгеньевна Коцепуга** — студент Факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова  
г. Москва, Россия  
<https://orcid.org/0000-0002-1877-3736>  
e-mail: mariakotsepuga@yandex.ru

**Александр Сергеевич Тивтикян** — врач-уролог Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова  
г. Москва, Россия  
<https://orcid.org/0000-0003-0686-7935>  
e-mail: aleksandertivtikyan@yandex.ru

**Лариса Михайловна Самоходская** — кандидат медицинских наук, доцент; заведующая отделом лабораторной диагностики Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова; доцент кафедры многопрофильной клинической подготовки Факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова  
г. Москва, Россия  
<https://orcid.org/0000-0001-6734-3989>  
e-mail: slm@fbm.msu.ru

**Дмитрий Александрович Охоботов** — кандидат медицинских наук; врач-уролог Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова; доцент кафедры урологии и андрологии Факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова  
г. Москва, Россия  
<https://orcid.org/0000-0002-6768-9004>  
e-mail: 14072003m@mail.ru

## Information about the authors

**Alexander V. Savilov** — M.D.; Urologist, Mandryk Central Military Clinical Hospital  
Moscow, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0002-4824-0551>  
e-mail: urology-mil@mail.ru

**Mark Jain** — Trainee Researcher, Laboratory Diagnostics Division, Medical Research and Education Center, Lomonosov Moscow State University; Postgraduate student, Dept. of Multidisciplinary Clinical Training, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University  
Moscow, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0002-6594-8113>  
e-mail: jain-mark@outlook.com

**Daniil M. Anokhin** — Student, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University  
Moscow, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0002-7243-6511>  
e-mail: anokhin.daniil.m@gmail.com

**Maria Y. Kotsepuga** — Student, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University  
Moscow, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0002-1877-3736>  
e-mail: mariakotsepuga@yandex.ru

**Alexander S. Tivtikyan** — M.D., Urologist, Medical Research and Education Center, Lomonosov Moscow State University  
Moscow, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0003-0686-7935>  
e-mail: aleksandertivtikyan@yandex.ru

**Larisa M. Samokhodskaya** — M.D., Cand.Sc.(Med), Assoc.Prof.(Docent); Head, Laboratory Diagnostics Division, Medical Research and Education Center, Lomonosov Moscow State University; Assoc.Prof., Dept. of Multidisciplinary Clinical Training, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University  
Moscow, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0001-6734-3989>  
e-mail: slm@fbm.msu.ru

**Dmitry A. Okhobotov** — M.D., Cand.Sc.(Med); Urologist, Medical Research and Education Center, Lomonosov Moscow State University; Assoc.Prof., Dept. of Urology and Andrology, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University  
Moscow, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0002-6768-9004>  
e-mail: 14072003m@mail.ru

**Елизавета Владимировна Афанасьевская** — аспирант кафедры урологии и андрологии Факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова  
г. Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-0161-6072>

e-mail: [e.afanasyevskaya@mail.ru](mailto:e.afanasyevskaya@mail.ru)

**Вадим Назимович Мамедов** — кандидат медицинских наук; врач-уролог ГБУЗ города Москвы «ГКБ №31 ДЗМ»

г. Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0001-9803-576X>

e-mail: [mvadim\\_91@yahoo.com](mailto:mvadim_91@yahoo.com)

**Алевтина Сергеевна Шурыгина** — ординатор Факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова

г. Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-6037-1933>

e-mail: [mdshuryginaas@gmail.com](mailto:mdshuryginaas@gmail.com)

**Сергей Петрович Шершнеv** — заведующий урологическим отделением ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» Минобороны России

г. Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0001-8554-440X>

e-mail: [shershnev.s@mail.ru](mailto:shershnev.s@mail.ru)

**Армаис Альбертович Камалов** — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН; директор Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова; заведующий кафедрой урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова

г. Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0003-4251-7545>

e-mail: [priemnaya@mc.msu.ru](mailto:priemnaya@mc.msu.ru)

**Elizaveta V. Afanasyevskaya** — M.D.; Postgraduate student, Dept. of Urology and Andrology, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University  
Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-0161-6072>

e-mail: [e.afanasyevskaya@mail.ru](mailto:e.afanasyevskaya@mail.ru)

**Vadim N. Mamedov** — M.D., Cand.Sc.(Med); Urologist, City Clinical Hospital No. 31 — the Healthcare Department of Moscow

Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0001-9803-576X>

e-mail: [mvadim\\_91@yahoo.com](mailto:mvadim_91@yahoo.com)

**Alevtina S. Shurygina** — Resident, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University  
Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-6037-1933>

e-mail: [mdshuryginaas@gmail.com](mailto:mdshuryginaas@gmail.com)

**Sergei P. Shershnev** — M.D.; Head, Urology Division, Mandryk Central Military Clinical Hospital  
Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0001-8554-440X>

e-mail: [shershnev.s@mail.ru](mailto:shershnev.s@mail.ru)

**Armais A. Kamalov** — MD, Dr.Sc.(Med), Full Prof., Academician of RAS; Director, Medical Research and Education Center, Lomonosov Moscow State University; Head, Dept. of Urology and Andrology, Faculty of Medicine, Lomonosov Moscow State University.

Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0003-4251-7545>

e-mail: [priemnaya@mc.msu.ru](mailto:priemnaya@mc.msu.ru)