

©Коллектив авторов

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ МОНОГЕННЫХ ФОРМ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Д.С. Михайленко<sup>1,2,3\*</sup>, М.Ю. Просяникова<sup>2</sup>, А. Баранова<sup>4</sup>, М.В. Немцова<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Институт молекулярной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8/2; эл. почта: dimserg@mail.ru

<sup>2</sup>НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал НМИЦ радиологии Минздрава России, Москва

<sup>3</sup>Медико-генетический научный центр, Москва

<sup>4</sup>Центр по изучению редких заболеваний и нарушений метаболизма Университета Джорджа Мейсона, Фэрфакс, Вирджиния, США

Мочекаменная болезнь (МКБ) – частое урологическое заболевание, большинство случаев которого обусловлены сочетанием неблагоприятных аллелей низкопенетрантных генов и провоцирующих факторов внешней среды, в частности, хронической инфекции мочевыводящих путей, несбалансированной диеты, заболеваниями желудочно-кишечного тракта с мальабсорбцией. Однако некоторые случаи МКБ представляют собой моногенные заболевания, при которых мутации унаследованы от одного или обоих родителей. Для таких наследственных форм МКБ, проявляющихся в детском возрасте, характерен множественный, билатеральный или рецидивирующий уролитиаз и более раннее развитие хронической почечной недостаточности. С внедрением методов секвенирования экзона и геномных панелей (NGS – Next Generation Sequencing) доля выявляемых молекулярно-генетически идентифицируемых наследственных форм МКБ в группе пациентов до 18 лет превысила 20%. В настоящем обзоре проанализированы современные данные о генетических и биохимических механизмах развития основных наследственных форм уролитиаза, связанных с ферментопатиями (первичная гипероксалурия, недостаточность аденинфосфорибозилтрансферазы, суперактивность фосфорибозилпирофосфатсинтетазы, ксантинурия, синдром Леша-Нихана) и нарушением мембранного транспорта (болезнь Дента, семейная гипомagneмия с гиперкальциурией и нефрокальцинозом, гипофосфатемический уролитиаз, дистальный канальцевый ацидоз, цистинурия, синдром Барттера). Предложена генная панель для NGS-диагностики наследственной МКБ. Точная и своевременная диагностика наследственных форм уролитиаза позволяет выявить патологическую герминальную мутацию и поставить точный диагноз, провести анализ гетерозиготного носительства мутации и оценить прогноз развития МКБ у членов семьи, а также проводить обоснованное, персонализированное лечение.

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь; унаследованная мутация; секвенирование; диагностика; ферментопатия

**DOI:** 10.18097/PBMC20186404315

### ВВЕДЕНИЕ

Мочекаменная болезнь (МКБ) – частое урологическое заболевание, склонное к рецидивированию. Конкременты в мочевыводящих путях образуются хотя бы раз в жизни почти у 10% населения мира [1]. В России заболеваемость МКБ ежегодно растёт, и к настоящему времени превышает 550 на 100 тыс. населения [2]. В связи с этим выявление этиологических факторов и механизмов развития уролитиаза остается актуальной задачей современной урологии и смежных медико-биологических наук. Большинство случаев МКБ вызвано образованием оксалатных камней (57%), далее по частоте встречаемости следуют фосфатные камни (24%), конкременты из солей мочевой кислоты (17%), остальные 2% представлены цистиновыми и более редкими типами камней [3]. В качестве факторов, способствующих камнеобразованию, выделяют инфекции мочевыводящих путей, приём некоторых лекарственных препаратов, мальабсорбцию, нарушения обмена веществ, несбалансированную диету с приёмом большого количества способствующих уролитиазу химических соединений, а также генетическую предрасположенность [4, 5].

В целом, МКБ относят к мультифакториальным заболеваниям, развитие которых требует сочетания провоцирующих факторов внешней среды и генетической предрасположенности, а именно того или иного набора низкопенетрантных неблагоприятных генных вариантов (полиморфизмов). Такие варианты, ассоциированные с повышенным риском МКБ относительно среднепопуляционного уровня, выявлены для генов *TNFRSF11B*, *ESR1*, *KL*, *SLC26A6*, *TNFSF11*, *VDR*, *CASR*, *ORAI1* (при этом варианты в трёх последних указанных генах подтверждены как вносящие вклад в увеличение риска уролитиаза в российских популяциях) [6, 7]. Вследствие хоть и достоверного, но относительно малого вклада каждого отдельного варианта, их генотипирование не имеет клинического значения в силу низкой предиктивной ценности такого теста. С другой стороны, диагностика наследственных моногенных форм МКБ, при которых главными этиологическими факторами являются унаследованные мутации, приводящие либо к недостатку или полному отсутствию фермента (ферментопатии) или к неправильному функционированию ионного трансмембранного канала, важна как для ведения больных с такими формами МКБ, так и для

\* - адресат для переписки

их условно-здоровых родственников. Наследственные формы уролитиаза, в основном, представляют собой аутосомно-рецессивные заболевания, которые манифестируют в молодом или детском возрасте, сопровождаясь образованием множественных конкрементов и постоянными рецидивами.

В зависимости от типа нарушения метаболизма, а также учитывая генетическую гетерогенность и наличие синдромальных форм, эти заболевания можно условно разделить на следующие группы. Первая из них связана с нарушением обмена кальция или транспорта ионов через мембраны, что приводит к выпадению в осадок кальциевых солей (болезнь Дента, гипофосфатемический нефролитиаз, семейная гипомагниемия с гиперкальциурией и нефрокальцинозом, дистальный канальцевый ацидоз, синдром Барттера и др.). Вторая группа включает нарушения метаболизма пуринов (синдром Леша-Нихана, ксантинурия, суперактивность фосфорибозилпирофосфатсинтетазы, недостаточность аденинфосфорибозилтрансферазы и другие), третья – органических кислот (цистинурия, первичная гипероксалурия), описаны также редкие типы генетических нарушений, представленные в отдельных семьях [1, 8].

Ниже систематизированы современные данные об основных моногенных формах наследственной МКБ с акцентом на генетические и биохимические механизмы их развития, а также возможности современной молекулярно-генетической диагностики причин этого заболевания.

## 1. СИНДРОМЫ С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ОБРАЗОВАНИЕМ КАЛЬЦИЕВЫХ КАМНЕЙ

### Первичная гипероксалурия

Первичная гипероксалурия – генетически гетерогенное аутосомно-рецессивное заболевание, при котором нарушается метаболизм щавелевой кислоты и её солей (оксалатов) вследствие печёночной ферментопатии. Образующийся при этом избыток щавелевой кислоты удаляется почками, в канальцах которых образуются кристаллы оксалата кальция. Количество и размер кристаллов со временем увеличиваются, они перекрывают канальцы, что приводит к гибели почечного эпителия и дегенеративным изменениям в клубочках. Кристаллы оксалата кальция также внедряются в почечную паренхиму, вызывая местную воспалительную реакцию. Всё вместе это способствует гибели почечных структур и развитию почечной недостаточности [9]. Частота встречаемости первичной гипероксалурии в Европе составляет 1 на 120 тыс. новорожденных с локальными максимумами на Канарских островах и в некоторых регионах Средиземноморского побережья (хотя данные о частотах гетерозиготных носителей мутаций указывают на значительное число недиагностированных случаев заболевания).

Более 80% случаев первичной гипероксалурии I типа (OMIM 259900) обусловлены мутациями в гене *AGXT*. Таких мутаций описано более 200,

наиболее часто они встречаются в экзонах 1, 4 и 7. Ген *AGXT* содержит 11 экзонов и кодирует фермент аламинглиоксаламинотрансферазу, в отсутствие которого глиоксаловая кислота вместо трансформации в глицин по шунтирующему механизму конвертируется в щавелевую кислоту и гликолат (рис. 1). При первичной гипероксалурии I типа оксалатно-кальцевый уролитиаз начинается с первых месяцев жизни и к 20 годам симптомы мочекаменной болезни отмечают 85% пациентов, первичная гипероксалурия II и III типов характеризуется более мягкими клиническими проявлениями [9, 14].

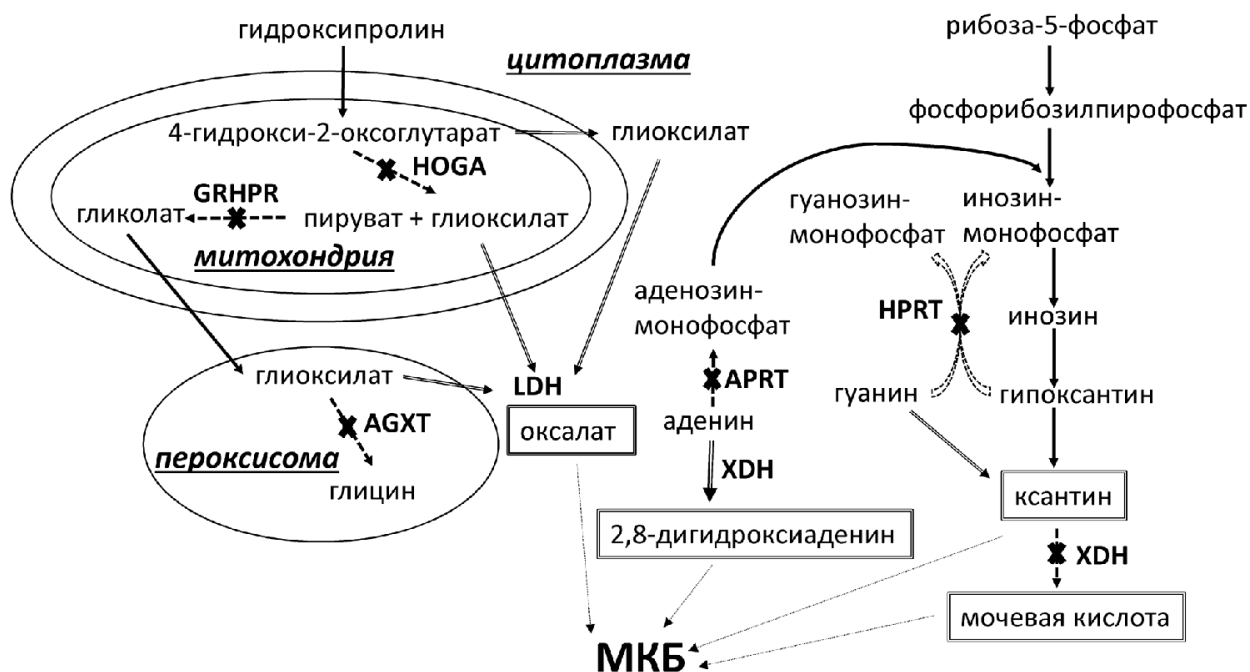
В зависимости от типа опосредуемого ими повреждения белка, мутации *AGXT* условно подразделяют на снижающие каталитическую активность (G82E, F152I), нарушающие синтез (нонсенс-мутация с.33Cdup), направляющие фермент в митохондрии (G170R с P11L) и формирующие неактивные белковые агрегаты (G41R, I244T) (табл. 1). Мажорными мутациями гена *AGXT* считают с.33dupC, G170R, I244T с частотой 32%, 15% и 6%, соответственно [10, 11]. Показано, что G170R и некоторые другие частые мутации в ряде случаев находятся в *cis*-конфигурации и действуют синергично с мутацией P11L. Мутация P11L преобразует критический сайт мотива митохондриальной локализации в работающий регуляторный элемент, направляющий синтезированный фермент в митохондрии, где он не может выполнять свои функции даже при частично сохранённой активности [12, 13].

Примерно 10% пациентов относятся к случаям первичной гипероксалурии II типа (OMIM 260000), причиной которой служат мутации в гене *GRHPR*, кодирующем фермент гидроксипириватредуктазу. Мажорные мутации *GRHPR* представлены с.103delG и с.403\_404+2delAAGT с частотой 37% и 18% среди всех мутантных аллелей, соответственно (табл. 1) [15]. Биохимический дефект заключается в том, что глиоксаловая кислота в митохондриях не преобразуется в гликолат, а её избыток перераспределяется в цитозоль гепатоцитов, где она конвертируется лактатдегидрогеназой в щавелевую кислоту (рис. 1). Оставшиеся случаи заболевания приходится на III тип первичной гипероксалурии (OMIM 613616), связанный с мутациями в гене *HOGA1*, который кодирует фермент 4-гидрокси-2-оксалоглутаратальдозу, функционирующий в митохондриях гепатоцитов. Наиболее частая мутация *HOGA1* в европейских популяциях, демонстрирующая эффект основателя – повреждение сайта сплайсинга с.700+5G>T [16]. При инактивации гена *HOGA1* 4-гидрокси-2-оксалоглутарат не преобразуется в пировиноградную и глиоксаловую кислоты, а поступает из митохондрий в цитозоль, где также подвергается действию лактатдегидрогеназы с образованием щавелевой кислоты (рис. 1).

Лечение больных первичной гипероксалурией направлено, в первую очередь, на снижение экскреции щавелевой кислоты с мочой. С этой целью им рекомендуют потреблять достаточное количество воды, исключить из рациона содержащую щавелевую

Таблица 1. Типы мутаций при наследственных формах МКБ

Заболевание	Гены	Частые мутации / типы мутаций
Первичная гипероксалурия	<i>AGXT</i>	G82E, F152I – снижение каталитической активности, с.33Cdup – нарушение синтеза, G170R с P11L – направляют фермент в митохондрии, G41R, I244T – формирование неактивных белковых агрегатов
	<i>GRHPR</i>	с.103delG и с.403_404+2delAAGT – нарушение синтеза
	<i>HOGA1</i>	с.700+5G>T – нарушение сплайсинга
Болезнь Дента	<i>CLCN5, OCRL</i>	инактивация гена
Семейная гипомегнемия с гиперкальциурией и нефрокальцинозом	<i>CLDN16, CLDN19</i>	изменение функции белка-переносчика
Гипофосфатемический уролитиаз	<i>SLC34A1, SLC9A3R1</i>	нарушение функции трансмембранного канала
Дистальный канальцевый ацидоз с нефрокальцинозом	<i>SLC4A1, ATP6V1B1, ATP6V0A4</i>	инактивация гена
Синдром Барттера	<i>CLCNKB</i>	инактивация гена
Недостаточность аденинфосфорибозилтрансферазы	<i>APRT</i>	IVS4+2insT, N65V, T136M – снижение активности фермента
Ксантинурия	<i>XDH, AOX1, MOCOS</i>	инактивация гена
Синдром Леша-Нихана	<i>HPRT1</i>	инактивация гена
Суперактивность фосфорибозилпирофосфатсинтетазы	<i>PRPS1</i>	D52H, L129I, V142L, N114S, D182H, A189V, H192L, H192Q – повышение активности фермента
Цистинурия	<i>SLC3A1, SLC7A9</i>	инактивация гена



**Рисунок 1.** Метаболические нарушения при наследственных ферментопатиях с МКБ. Обозначения: AGXT - аланинглиоксилатаминотрансфераза, GRHPR - гидроксипируватредуктаза, HOGA - 4-гидрокси-2-оксало-глутаратальдолаза, HPRT - гипоксантингуанинфосфорибозилтрансфераза, APRT - аденинфосфорибозилтрансфераза, XDH - ксантиндегидрогеназа, LDH - лактатдегидрогеназа, МКБ - мочекаменная болезнь, крестиком и пунктиром отмечены реакции, заблокированные при ферментопатиях, двойными стрелками - шунтирующие реакции, прямоугольником выделены камнеобразующие соединения.

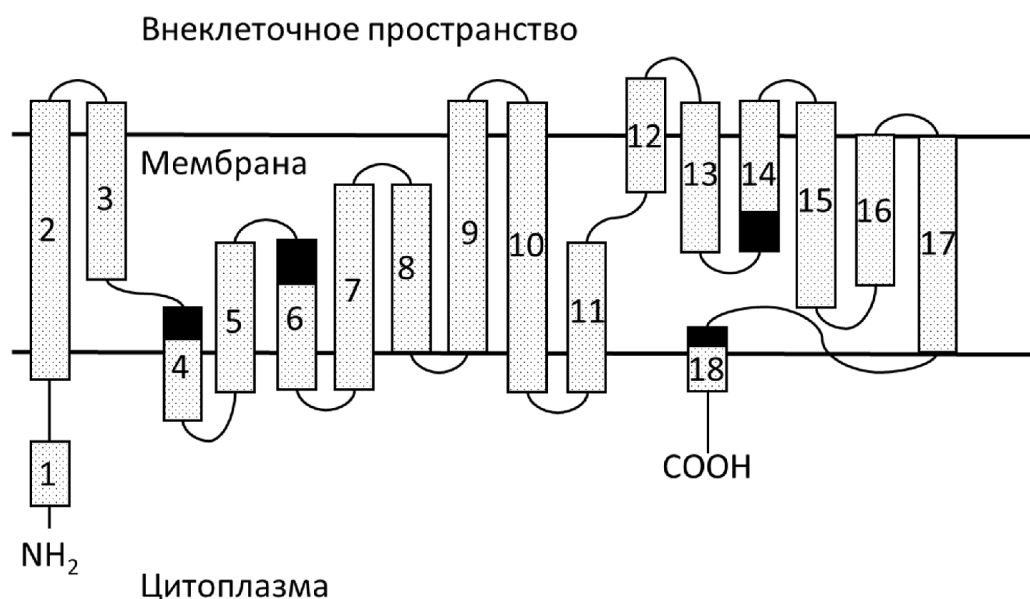
кислоту пищу, оставив в нём те компоненты, которые препятствуют образованию оксалата кальция (фосфаты, цитраты). В большинстве случаев первичная гипероксалурия I типа обусловлена миссенс-мутациями, снижающими активность фермента вследствие конформационных изменений и/или аномальной локализации. В этих случаях эффективно назначение пиридоксина (витамина В6), который в качестве кофактора способствует восстановлению активности аланинглиоксаламинотрансферазы и конвертации глиоксальной кислоты в глицин (рис. 1). В случае тяжёлого поражения почек на терминальных стадиях хронической почечной недостаточности проводят диализ, а затем и пересадку донорской почки. У некоторых гомозигот и компаунд-гетерозигот при пиридоксин-резистентной первичной гипероксалурии осуществляли трансплантацию почки и печени, чтобы исключить в дальнейшем образование оксалата кальция в донорской почке [17].

#### Болезнь Дента

Болезнь Дента (ОМIM 300009) относится к редким почечным тубулопатиям, сам термин стали использовать с 1990 г. для обозначения наследственного X-сцепленного заболевания, включающего протеинурию с белками низкой молекулярной массы, гиперкальциурию и МКБ. После установления этиологии заболевания болезнь Дента как нозологическая единица включила в себя ранее считавшиеся отдельными X-сцепленные патологии, индексируемые в базе данных ОМIM под номерами 310468, 300554 и 308990. Как X-сцепленное заболевание болезнь Дента тяжелее и раньше манифестирует у мужчин, чем у женщин (в детстве и до 30 лет, соответственно), к 50 годам у 80% больных мужчин развивается хроническая почечная недостаточность [9]. Причина болезни Дента – мутации в гене *CLCN5*, который локализован

в районе Xp11.22 и кодирует трансмембранный белок длиной 746 аминокислотных остатков – компонент хлорного канала ClC-5, экспрессирующийся в эпителиоцитах почечных канальцев (рис. 2) [18]. Кроме того, в клетках проксимальных канальцев этот белок входит в состав мембраны эндосом, которые ответственны за реабсорбцию прошедших гломерулярный фильтр белков низкой молекулярной массы. В частности, ClC-5 образует шунт в ранних эндосомах, способствуя снижению в них pH ферментом  $H^+$ -АТФазой 5-го типа. Кроме того, ClC-5 при положительной разнице потенциалов действует как обменник  $2Cl^-/H^+$  [19]. Считают, что концентрация ионов  $Cl^-$  не менее важна для функционирования эндосом, чем pH. Каналы ClC-5 присутствуют и на плазматической мембране, где они участвуют в токе ионов  $Cl^-$  и участвуют в образовании макромолекулярных комплексов для эндоцитоза белков, в том числе, альбумина и низкомолекулярных протеинов. Эти механизмы объясняют протеинурию при потере функции ClC-5, а гиперкальциурия, как предполагают, развивается как вторичное изменение вследствие потери большого количества белков-переносчиков с мочой и нарушением регуляции кальцитонина. Всё вместе это приводит к развитию МКБ с отложением кальциевых камней в почечных канальцах и в последующем к хронической почечной недостаточности [20].

В настоящее время описано более 200 вызывающих болезнь Дента патологических наследуемых мутаций в гене *CLCN5*, они не имеют горячих точек и разбросаны по всей кодирующей части гена, относятся к инактивирующим мутациям; среди них высока доля мутаций *de novo* (табл. 1) [21, 22]. Однако около 15% пациентов относят ко второму особому подтипу болезни Дента (ОМIM 300555), где ведущим звеном патогенеза является протеинурия. Эти случаи заболевания обусловлены не мутациями в гене *CLCN5*,



**Рисунок 2.** Структура мономера - белка ClC-5, кодируемого геном *CLCN5*. Обозначения: прямоугольниками обозначены трансмембранные спиральные домены (пронумерованы по порядку), чёрными участками - мотивы, непосредственно участвующие в обеспечении селективности при транспорте хлоридов.

а мутациями в гене *OCRL*, кодирующем фермент фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-5-фосфатазу. Этот белок локализован в аппарате Гольджи, он участвует в сопряжении эндосомального транспорта с внутренней сетью аппарата Гольджи. Примечательно, что локализация мутаций *OCRL* при втором подтипе болезни Дента с МКБ (первые семь экзонов) не пересекается с таковым при моногенном заболевании – синдроме Лоува – наследственном нарушении реабсорбции белков, также обусловленном герминальными мутациями в этом гене (экзоны 9-22) [23]. Таким образом, с точки зрения медицинской генетики болезнь Дента характеризуется не только клинической, но и генетической гетерогенностью.

#### *Семейная гипомагниемия с гиперкальциурией и нефрокальцинозом*

Семейная гипомагниемия с гиперкальциурией и нефрокальцинозом (OMIM 248250 и 248190) – редкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся потерей магния с мочой, и, соответственно, гипомагниемией, гиперкальциурией, МКБ и почечной недостаточностью. Заболевание манифестирует с трёх лет и, как правило, приводит к хронической почечной недостаточности уже в конце подросткового периода или у молодых взрослых до 30 лет. Основное патогенетическое звено – нарушение реабсорбции магния и кальция в широкой восходящей части петли Генле. Семейная гипомагниемия с гиперкальциурией и нефрокальцинозом развивается вследствие мутаций в гене *CLDN16*, локализованном в области 3q27, или *CLDN19*, расположенном в районе 1p34.2. Эти гены кодируют белки из семейства клаудинов – клаудин 16 и 19, соответственно [24, 25]. Клаудины 16/19 между эпителиоцитами петли Генле в зоне плотного контакта формируют гетеромультимер и канал для селективного транспорта катионов. Отрицательно заряженные аминокислотные остатки первого внеклеточного домена клаудина 16 играют ключевую роль в выборе катионов магния и кальция для избирательной проницаемости. Мутации в генах *CLDN16* и *CLDN19* относятся к делециям или инсерциям, инактивирующим несущие их аллели, либо к миссенс-мутациям, которые нарушают конформацию канала для ионного транспорта или затрагивают первый экстрацеллюлярный домен клаудина 16 [26, 27]. Мутации чаще встречаются в *CLDN16*, чем в *CLDN19*, из них наиболее распространённые миссенс-мутации в гене клаудина 16 – L151F в Германии и Восточной Европе, G20N во Франции и Испании. В то же время, более раннее развитие хронической почечной недостаточности отмечают при мутациях *CLDN19*, к тому же у пациентов с мутациями в этом гене к нефропатии и МКБ присоединяются ретинит и колобома, так как клаудин 19 важен для формирования плотных межклеточных контактов в сетчатке глаза [9, 28].

#### *Гипофосфатемический уrolитиаз*

Гипофосфатемический уrolитиаз – заболевание, обусловленное потерей фосфатов с мочой. Гипофосфатемический уrolитиаз I типа (OMIM 612286)

связан с мутациями в гене *SLC34A1*, локализованном в области 5q35 и кодирующем  $\text{Na}^+$ /фосфатный белок-транспортер в составе трансмембранного ионного канала. Гипофосфатемический уrolитиаз II типа связан с мутациями в гене *SLC9A3R1* (локус 17q25), кодирующем адапторный белок для компонентов ионных каналов [29, 30]. Гипофосфатемический уrolитиаз – синдромальная форма наследственной МКБ, при котором также нарушается регуляция синтеза паратгормона и витамина Д. В связи с этим клинически заболевание проявляется гиперпаратиреозом, остеопорозом, гиперкальциурией и нефрокальцинозом [8]. В отличие от большинства моногенных форм МКБ, представляющих собой ферментопатии, гипофосфатемический уrolитиаз наследуется по аутосомно-доминантному типу.

#### *Дистальный канальцевый ацидоз с нефрокальцинозом*

Дистальный канальцевый ацидоз с нефрокальцинозом – первичная тубулопатия, связанная с метаболическим ацидозом, глухотой и МКБ. Аутосомно-доминантная форма заболевания (OMIM 179800) обусловлена мутациями в гене *SLC4A1*, локализованном в районе 17q21 и кодирующем мембранный белок – участник транспорта бикарбонатов и хлоридов через липидный бислой [8, 31]. Этот синдром проявляется нарушением секреции ионов  $\text{H}^+$  в дистальных и реабсорбции бикарбонатов в проксимальных почечных канальцах, что приводит к метаболическому ацидозу, гипокалиемии, снижению рН мочи и МКБ в виде нефрокальциноза. Аутосомно-рецессивные формы заболевания и уrolитиаз как часть их клинической картины связаны с закислением мочи вследствие мутаций в генах *ATP6V1B1* или *ATP6V0A4*, которые кодируют компоненты протонной помпы [32, 33].

#### *Синдром Барттера*

Синдром Барттера (OMIM 607364) – генетически гетерогенная наследственная тубулопатия, проявляющаяся снижением реабсорбции ионов  $\text{Cl}^-/\text{Na}^+$  клетками восходящего отдела петли Генле. В качестве генов-кандидатов различных подтипов этого синдрома описаны *CLCNKB*, *CASR*, *SLC12A1/3* и некоторые другие, заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Классическая форма синдрома Барттера обусловлена мутациями в гене *CLCNKB*, локализованном в районе 1p36, содержащем 19 экзонов и кодирующем трансмембранный белок, формирующий хлорный канал. Клинические проявления синдрома характеризуются гипохлоремией (наиболее выраженное отклонение в составе электролитов крови), гипокалиемией, гиповолемией, метаболическим алкалозом, компенсаторной гиперплазией юкстагломерулярного аппарата почек и вторичным гиперальдостеронизмом, в части случаев – образованием кальциевых конкрементов [8, 34]. В структуре наследственных мутаций при этом синдроме большинство (55%) составляют миссенс-мутации, 15% – мутации сдвига рамки считывания, по 10% приходится на нонсенс-мутации,

повреждения сайтов сплайсинга и протяженные делеции гена, причем наиболее ранняя манифестация и экспрессивность клинических проявлений ассоциированы с гомозиготами по протяженным делециям *CLCNKB* [35].

## 2. СИНДРОМЫ С НАРУШЕНИЕМ МЕТАБОЛИЗМА ПУРИНОВ И УРОЛИТИАЗ

### *Недостаточность аденинфосфорибозилтрансферазы*

Недостаточность аденинфосфорибозилтрансферазы (OMIM 614723) – редкое аутосомно-рецессивное заболевание новорожденных, при котором нарушен метаболизм аденина и в моче образуется избыток 2,8-дигидроксиаденина, формирующего конкременты. Фермент аденинфосфорибозилтрансфераза в норме в цитоплазме клетки катализирует образование 5'-аденозинмонофосфата из аденина и 5-фосфорибозил-1-пирофосфата, что обеспечивает эффективный синтез этого пуринового основания. Отсутствие аденинфосфорибозилтрансферазы приводит к конверсии одного из промежуточных соединений этой реакции в 2,8-дигидроксиаденин с помощью другого фермента – ксантиндегидрогеназы (рис. 1). Фермент аденинфосфорибозилтрансфераза кодируется геном *APRT*, локализованным в области 16q24 и содержащим 5 экзонов. Большинство описанных точковых инактивирующих мутаций в этом гене – небольшие делеции, нонсенс- и миссенс-мутации [36]. Среди них в разных популяциях можно выделить мажорные мутации (табл. 1), например, IVS4+2insT в континентальной Европе, N65V – в Исландии (все описанные случаи заболевания в этой стране связаны с ней), T136M – в Японии (до 70% случаев имеют эту мутацию). В целом, ожидаемая частота гетерозиготных носителей патологических мутаций *APRT* составляет 0,4-1,2% в разных популяциях. В этом случае частота заболевания должна находиться в интервале один на 50-100 тыс. новорожденных, что больше, чем число реально диагностируемых случаев недостаточности аденинфосфорибозилтрансферазы. Предполагают, что это связано со сложной биохимической и генетической диагностикой причины заболевания, особенно, в развивающихся странах, схожестью структуры 2,8-дигидроксиадениновых камней с уратными и ксантиновыми камнями.

Своевременная диагностика этой наследственной формы МКБ важна для предотвращения прогрессии заболевания. Процесс образования мелких кристаллов в почечных канальцах и нефропатия при недостаточности аденинфосфорибозилтрансферазы развиваются медленнее, чем, например, при наследственном уролитиазе с образованием кальциевых камней. Зачастую первые два десятилетия заболевание протекает бессимптомно, однако к 30-40 годам у 55% пациентов развивается кристаллическая нефропатия, МКБ, затем хроническая почечная недостаточность [9]. В то же время, существует эффективное патогенетическое лечение недостаточности аденинфосфорибозилтрансферазы, направленное на блокирование активности

ксантиндегидрогеназы, что предотвращает образование 2,8-дигидроксиаденина и камнеобразование. С этой целью пациентам назначают аллопуринол, при его непереносимости – фебуксостат [37].

### *Ксантинурия*

Ксантинурия – наследственная аутосомно-рецессивная форма МКБ, при которой в моче присутствует высокая концентрация ксантина, формирующего конкременты в мочевыводящих путях. Хотя с точки зрения выраженности симптомов ксантинурия считается относительно благоприятной по сравнению с другими наследственными формами МКБ, при отсутствии своевременной диагностики и лечения оно также может привести к нефропатии и хронической почечной недостаточности [38]. Это генетически гетерогенное заболевание, представленное двумя нозологическими формами – ксантинурией I типа (OMIM 278300) и II типа (OMIM 603592). Первый тип ксантинурии обусловлен мутациями в гене ксантиндегидрогеназы (*XDH*), локализованном в области 2p23 и включающем 36 экзонов, или, реже, альдегидоксидазы (*AOX1*), расположенном в районе 2q33. Ксантиндегидрогеназа образует гомодимер – ксантин-редуктазный комплекс, который переводит гипоксантин в ксантин, а затем ксантин в мочевую кислоту с участием  $\text{NAD}^+$  или  $\text{O}_2$ . Каждая субъединица имеет один молибденовый центр для связывания с кофактором МОСО, один центр для связывания с кофактором FAD (флавинадениндинуклеотидом) и два центра, с которыми связаны молекулы сульфида железа. Реакция гидроксирования пуринов осуществляются в молибденовом центре. Электроны при реакции гидроксирования переносятся на молибден, затем на FAD, конечным акцептором в этой цепочке служит никотинамидадениндинуклеотид ( $\text{NAD}^+$ ) или молекула кислорода. Похожим образом действует альдегидоксидаза, хотя она имеет более широкую субстратную специфичность в отношении альдегидов и некоторых гетероциклических соединений. При этом в крови и моче снижена концентрация мочевой кислоты, тогда как концентрация ксантина и гипоксантина повышена (рис. 1). Точковые мутации *XDH* в виде одонуклеотидных замен представляют собой нонсенс-мутации или миссенс-мутации, затрагивающие FeS- или молибденовые центры для связывания кофакторов.

Ксантинурия II типа развивается вследствие мутаций в гене *MOCOS*, который включает 15 экзонов, находится в районе 18q12 и кодирует сульфатазу, модифицирующую белок – молибденсодержащий кофактор, необходимый для функционирования ксантиндегидрогеназы и альдегидоксидазы. Ксантинурия I и II типов, практически, не различается на клиническом уровне. Для дифференциальной диагностики этих подтипов необходим молекулярно-генетический анализ, либо тест с аллопуринолом: метаболизировать аллопуринол до оксипуринола могут только пациенты с мутациями *XDH*, но не с одновременно инактивированными генами *XDH* и *AOS1*, или мутациями *MOCOS* [39, 40].

## Синдром Леша-Нихана

Синдром Леша-Нихана (OMIM 300322) – X-сцепленное рецессивное заболевание, вызванное мутациями в гене *HPRT1* (локус Xq26). Этот ген кодирует фермент гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазу, которая конвертирует гипоксантин в монофосфат инозина и гуанин – в монофосфат гуанина. При отсутствии фермента нарушается пуриновый обмен и повышается продукция мочевой кислоты (рис. 1). Ведущая симптоматика при синдроме Леша-Нихана связана с неврологической патологией (церебральный паралич, нарушение речи, умственная отсталость), однако развитие подагры и повышенная концентрация мочевой кислоты в моче приводит к МКБ с образованием уратных камней [8, 41]. При синдроме Леша-Нихана для уменьшения неврологической симптоматики назначают препараты S-аденилметионина, снижающие уровень трансаминаз, для предотвращения образования уратных камней – обильное питьё и диета, направленные на повышение pH мочи [42, 43].

*Суперактивность  
фосфорибозилпирофосфатсинтетазы*

Суперактивность фосфорибозилпирофосфатсинтетазы (OMIM 300661) – X-сцепленный рецессивный врожденный дефект обмена веществ, проявляющийся как аномалии развития нервной системы, нейросенсорная тугоухость, умственная отсталость, задержка в развитии опорно-двигательного аппарата, также у больных отмечается повышенная концентрация мочевой кислоты и крови и моче, что в некоторых случаях приводит к кристаллизации уратов и МКБ. Заболевание развивается вследствие мутаций в гене *PRPS1*, локализованном в области Xq22 и кодирующем фосфорибозилпирофосфатсинтетазу. Функционально активный фермент представляет собой гексамер, состоящий из трех гомодимеров. Каждый гомодимер содержит активный центр и два аллостерических сайта. В активном сайте происходит синтез фосфорибозилпирофосфата из рибозы-5-фосфата и АТФ (рис. 1). Интересно, что в отличие от других ферментопатий – наследственных форм МКБ, это пример того, что аномально высокая концентрация метаболита в моче обусловлена не потерей функции гена, а, наоборот, активирующими миссенс-мутациями (табл. 1) [44, 45]. Например, замены D52N, L129I и V142L нарушают конформацию аллостерических сайтов, что затрудняет связывание ингибиторов фосфорибозилпирофосфатсинтетазы в цепи отрицательной обратной связи. Мутации N114S, D182N, A189V, H192L и H192Q препятствуют образованию гомодимеров вблизи сайтов для связывания ингибиторов, что приводит к аналогичному эффекту. Отметим, что неврологические нарушения могут быть обусловлены накоплением разных промежуточных соединений пуринового обмена при изменении активности фосфорибозилпирофосфатсинтетазы. С точки зрения наследственной МКБ существенно, что увеличенная активность фосфорибозилпирофосфатсинтетазы приводит к более интенсивному

синтезу как собственно фосфорибозилпирофосфата, так и продуктов его дальнейшего метаболизма: инозин-монофосфата, гипоксантина, и затем, мочевой кислоты – главного фактора в образовании уратных почечных конкрементов [44].

### 3. МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ ПРИ НАРУШЕНИИ МЕТАБОЛИЗМА АМИНОКИСЛОТ НА ПРИМЕРЕ ЦИСТИНУРИИ

Цистинурия (OMIM 220100) – самая частая наследственная форма МКБ. На её долю приходится 1% всех случаев МКБ и 25% случаев уролитиаза у детей. Характерный признак цистинурии – нарушенная реабсорбция в проксимальных почечных канальцах цистина – гомодимера аминокислоты цистеина, который в норме должен полностью реабсорбироваться из мочи. Цистинурия наследуется по аутосомно-рецессивному типу и может быть обусловлена мутациями в двух генах-кандидатах. Первый из них – *SLC7A9* – кодирует транспортный белок – лёгкую цепь в составе гетеромерного транспортера для нейтральных и положительно заряженных аминокислот. На поверхности эпителиоцитов проксимальных почечных канальцев он формирует гетеродимер тяжелой цепью – белком *tBAT*, который помогает ему правильно локализоваться на апикальной поверхности клеток и кодируется геном *SLC3A1* – вторым геном-кандидатом наследственной цистинурии.

Гомозиготы или компаунд-гетерозиготы по мутациям в генах *SLC3A1* или *SLC7A9* характеризуются развитием цистинурии типов А или В, соответственно, сочетание мутаций одновременно в двух генах встречается крайне редко. В восточно-европейских странах соотношение частот мутаций в генах *SLC7A9/SLC3A1* составляет 40%/60%, хотя в азиатских популяциях спектр мутаций и их частота кардинально отличаются от таковых в европейских популяциях [46-48]. Заболевание манифестирует в детском возрасте, первые цистиновые камни формируются к 12-13 годам, в последующем их количество возрастает, что приводит к нефропатии и почечной недостаточности. Примечательно, что при цистинурии кроме цистина частично нарушена реабсорбция орнитина, аргинина, лизина, но это не приводит к клиническим проявлениям. Те же белки-транспортеры функционируют в эпителии тонкого кишечника, поэтому при цистинурии нарушено всасывание цистина из кишечника. Однако это не сказывается на концентрации цистина в моче, так как его мономер, аминокислота цистеин, образуется при метаболизме других пептидов [9]. Патогенетическое лечение цистинурии направлено на снижение концентрации цистина в моче и предотвращение его кристаллизации. С этой целью пациентам показана диета с уменьшенным содержанием белка, обильным питьем, приём тиоловых препаратов (D-пенициллина или α-меркаптопропионилглицина), которые разрывают дисульфидную связь в цистине, в результате чего в моче образуются растворимые тиол-цистеиновые

комплексы. Однако применяют тиоловые препараты с осторожностью с учётом их гепатотоксичности и возможных аллергических реакций [49].

#### 4. ГЕННЫЕ ПАНЕЛИ ДЛЯ NGS-ДИАГНОСТИКИ НАСЛЕДСТВЕННОГО УРОЛИТИАЗА

Дифференциальная диагностика наследственных форм МКБ зачастую представляет собой довольно непростую задачу, так как для них характерна клиническая и генетическая гетерогенность. Большинство из этих заболеваний относится к ферментопатиям и включает несколько подтипов, которые могут быть неразличимы по клиническим проявлениям, но обусловлены дефицитом разных ферментов вследствие мутаций в различных генах-кандидатах и иметь отличающиеся подходы к патогенетическому и симптоматическому лечению. Для решения этих задач предлагаются комплексные дорогостоящие тесты, направленные на анализ метаболома в целом для выявления аномально высоких концентраций маркерных метаболитов наиболее частых наследственных болезней обмена веществ, манифестирующих в детском и подростковом возрасте, а также секвенирование экзона этих пациентов [50].

Однако поиск причины наследственной МКБ в виде наследуемых мутаций можно ограничить не столько экзомом или даже клиническим экзомом (секвенирование кодирующих последовательностей генов, ранее показавших связь с заболеваниями человека), сколько секвенированием более компактных генных панелей [51, 52]. В последнем случае секвенируют кодирующие части только тех 10-30 генов, которые являются генами-кандидатами уже описанных форм наследственной МКБ, что значительно удешевляет молекулярно-генетический тест и уменьшает трудоёмкость анализа первичных данных на всех платформах, разработанных для массивного параллельного секвенирования (NGS – Next Generation Sequencing). В частности, на платформе Illumina было выполнено секвенирование панели из 30 генов, ранее описанных как гены-кандидаты наследственного уролитиаза, у пациентов с поставленным до 25 лет диагнозом МКБ из 51 неродственной семьи. Патогенные и вероятно патогенные герминальные мутации были выявлены в 30% случаев заболевания, из них 20% имели доминантный и 80% – рецессивный тип наследования. С учетом достоверно определенных компаунд-гетерозигот наследственные формы МКБ были выявлены у 21% пациентов с манифестацией заболевания до 18 лет. Наблюдаемая частота наследственной МКБ оказалась выше, чем ожидаемая частота, основанная на данных об известных мутациях, которые были определены ранее при клинико-генеалогическом анализе и секвенировании по Сэнгеру экзонов некоторых генов-кандидатов [53]. Ещё в 15 семьях из этой когорты, где унаследованные мутации не были выявлены при секвенировании генной панели выбранного дизайна, мутации были обнаружены при секвенировании экзона [28]. Эти результаты связаны с более широкими

возможностями NGS по сравнению с более ранними методами молекулярно-генетического анализа.

Внедрение NGS в медико-генетические исследования позволило выявить герминальные мутации вне “горячих точек” и проанализировать минорные гены-кандидаты, что привело к большей частоте выявления моногенных наследственных случаев в структуре мультифакториальной и семейной патологии с ранее нечетко очерченной генетической предрасположенностью [54, 55]. Помимо точковых мутаций, парный анализ данных NGS по алгоритму SureCall, где сравниваются bam-файлы, полученные для образца с возможными отклонениями в числе копий какой-либо геномной последовательности с заведомо диплоидным образцом по этому локусу в рамках одного эксперимента, позволяет выявлять также протяженные делеции, что было продемонстрировано на примере диагностики синдрома Барттера [56]. Если суммировать имеющиеся сейчас данные о генах-кандидатах наследственных форм МКБ и частотах точковых наследуемых мутаций в них, то можно предложить оптимальную генную панель для проведения прямой ДНК-диагностики наследственной МКБ у пациентов молодого возраста с точки зрения себестоимости и трудоёмкости анализа, включающую 20 генов (табл. 2).

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика и лечение наследственных форм МКБ – сложные и трудоёмкие задачи, которые требуют согласованной работы урологов, педиатров, нефрологов, клинических и лабораторных генетиков, а также самого пациента и его родственников. Для коммуникаций между разными специалистами и семьями с наследственным уролитиазом во многих странах организованы локальные и международные профессиональные объединения. В США и Европе функционирует консорциум по редким формам МКБ (The Rare Kidney Stone Consortium, rarekidneystones.org). Среди более узкоспециализированных объединений следует упомянуть фонд по гипероксалурии (Oxalosis and Hyperoxaluria Foundation, ohf.org), международный фонд по цистинурии (International Cystinuria Foundation, cystinuria.org). Дифференциальная диагностика связанных с МКБ наследственных болезней обмена веществ основана на сочетании биохимических и молекулярно-генетических тестов, а также микроскопии осадка мочи для определения типа кристаллурии.

В некоторых случаях, при наличии семейной истории заболевания и характерного метаболита в крови или моче (например, при цистинурии) для подтверждения диагноза биохимических методов вполне достаточно. Тем не менее, определение первичного генетического дефекта должно быть проведено по целому ряду причин. Во-первых, выявление унаследованной патогенной мутации позволяет поставить окончательный диагноз с указанием подтипа заболевания. Сопоставление наблюдаемого фенотипа с ранее описанными генетически охарактеризованными случаями позволяет



Таблица 2. Предлагаемая генная панель для прямой ДНК-диагностики моногенных форм МКБ с помощью NGS

№	Ген	Локус	Количество экзонов	Заболевание	OMIM
1	<i>AGXT</i>	2q37	11	Первичная гипероксалурия, тип I	259900
2	<i>APRT</i>	16q24	5	Недостаточность аденинфосфорибозилтрансферазы	614723
3	<i>ATP6V0A4</i>	7q34	20	Дистальный канальцевый ацидоз, аутосомно-рецессивная форма	602722
4	<i>ATP6V1B1</i>	2p13	14	Дистальный канальцевый ацидоз с глухотой, аутосомно-рецессивная форма	267300
5	<i>CLCN5</i>	Xp11	14	Болезнь Дента, тип I	300009
6	<i>CLCNKB</i>	1p36	19	Синдром Барттера	607364
7	<i>CLDN16</i>	3q27	5	Семейная гипомagneмия с гиперкальциурией и нефрокальцинозом	248250
8	<i>CLDN19</i>	1p34	4	Семейная гипомagneмия с гиперкальциурией, нефрокальцинозом и патологией сетчатки	248190
9	<i>GRHPR</i>	9p13	9	Первичная гипероксалурия, тип II	260000
10	<i>HOGAI</i>	10q24	7	Первичная гипероксалурия, тип III	613616
11	<i>HPRT1</i>	Xq26	9	Синдром Леша-Нихана	300322
12	<i>MOCOS</i>	18q12	15	Ксантинурия, тип II	603592
13	<i>OCRL</i>	Xq26	24	Болезнь Дента, тип II	300555
14	<i>PRPS1</i>	Xq22	7	Суперактивность фосфорибозилпирофосфатсинтетазы	300661
15	<i>SLC3A1</i>	2p21	10	Цистинурия, тип A	220100
16	<i>SCL4A1</i>	17q21	19	Дистальный канальцевый ацидоз, аутосомно-доминантная форма	179800
17	<i>SCL7A9</i>	19q13	12	Цистинурия, тип B	220100
18	<i>SLC9A3R1</i>	17q25	6	Гипофосфатемический уrolитиаз, тип II	612287
19	<i>SLC34A1</i>	5q35	13	Гипофосфатемический уrolитиаз, тип I	612286
20	<i>XDH</i>	2p23	36	Ксантинурия, тип I	278300

обоснованно назначить больному наследственной формой МКБ персонализированный курс лечения, например, пиридоксином, который эффективен при I типе первичной гипероксалурии у пациентов со строго определённым типом мутаций. Во-вторых, выявление унаследованной рецессивной мутации позволяет проводить диагностику её гетерозиготного носительства у здоровых родственников и оценивать риски при планировании семьи. Важно отметить, что для целого ряда наследственных форм МКБ с образованием кальцификатов характерны весьма сходные между собой метаболические отклонения, что не позволяет различить эти формы с помощью биохимического анализа крови.

Вплоть до настоящего времени внедрение генетического тестирования в клиническую практику ведения больных с МКБ осложнялось трудоёмкостью и дороговизной анализа мутаций с помощью ПЦР и секвенирования по Сэнгеру. Развитие методов NGS привело к появлению генных панелей, позволяющих одновременно анализировать кодирующие последовательности генов, определяющих сразу многие моногенные формы МКБ. Быстро накапливаемая база знаний о мутациях, приводящих к наследственному уrolитиазу, с каждым годом улучшает глубину понимания механизмов МКБ и даёт надежду на создание эффективных методов коррекции генетических и биохимических нарушений, приводящих к камнеобразованию.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Goldstein B., Goldfarb D.S. (2017) Urol. Nurs., **37**(2), 81-89.
2. Константинова О.В., Шадеркина В.А. (2015) Экспер. клин. урология, **1**, 11-15.
3. Голованов С.А., Сивков А.В., Анохин Н.В., Дрожжева В.В. (2014) Экспер. клин. урология, **4**, 54-58.
4. Petrik A., Sarica K., Straub M., Seitz C. (2011) Мочекаменная болезнь (практическое руководство) (пер. с англ.), European Association of Urology; Arnhem, Netherlands.
5. Rule A.D., Krambeck A.E., Lieske J.C. (2011) Clin. J. Am. Soc. Nephrol., **6**(8), 2069-2075.
6. Аполихин О.И., Сивков А.В., Константинова О.В., Сломинский П.А., Тулицина Т.В., Калиниченко Д.Н. (2015) Экспер. клин. урология, **2**, 68-71.
7. Аполихин О.И., Сивков А.В., Константинова О.В., Сломинский П.А., Тулицина Т.В., Калиниченко Д.Н. (2016) Экспер. клин. урология, **3**, 68-71.
8. Филиппова Т.В., Аляев Ю.Г., Руденко В.И., Асанов А.Ю., Гаджиева З.К., Субботина Т.И., Перекалина А.Н. (2016) Урология, **2**(suppl), 95-102.
9. Edvardsson V.O., Goldfarb D.S., Lieske J.C., Beara-Lasic L., Anglani F., Milliner D.S., Palsson R. (2013) Pediatr. Nephrol., **28**(10), 1923-1942.
10. Wang C., Lu J., Lang Y., Liu T., Wang X., Zhao X., Shao L. (2016) Sci. Rep., **6**, 33652. DOI:10.1038/srep33652.
11. Mandrile G., van Woerden C.S., Berchialla P., Beck B.B., Acquaviva Bourdain C., Hulton S.A., Rumsby G.; OxalEurope Consortium (2014) Kidney Int., **86**(6), 1197-1204.

12. Cellini B., Oppici E., Paiardini A., Montioli R. (2012) Front Biosci (Landmark Ed), **17**, 621-634.
13. Fargue S., Lewin J., Rumsby G., Danpure C.J. (2013) J. Biol. Chem., **288**(4), 2475-2484.
14. Lorenzo V., Torres A., Salido E. (2014) Nefrologia, **34**(3), 398-412.
15. Hopp K., Cogal A.G., Bergstralh E.J., Seide B.M., Olson J.B., Meek A.M., Lieske J.C., Milliner D.S., Harris P.C.; Rare Kidney Stone Consortium (2015) J. Am. Soc. Nephrol., **26**(10), 2559-2570. DOI:10.1681/ASN.2014070698.
16. Beck B.B., Baasner A., Buescher A., Habbig S., Reintjes N., Kemper M.J., Sikora P., Mache C., Pohl M., Stahl M. et al. (2013) Eur. J. Hum. Genet., **21**(2), 162-172.
17. Beck B.B., Hoyer-Kuhn H., Gobel H., Habbig S., Hoppe B. (2013) Expert Opin. Investig. Drugs, **22**(1), 117-129.
18. Zhang Y., Fang X., Xu H., Shen Q. (2017) DNA Cell Biol., **36**(12), 1151-1158.
19. Claverie-Martin F., Ramos-Trujillo E., Garcia-Nieto V. (2011) Pediatr. Nephrol., **26**(5), 693-704.
20. Anglani F., Angelo A., Bertizzolo L.M., Tosetto E., Ceol M., Cremasco D., Bonfante L., Addis M.A., del Prete D.; Dent Disease Italian Network (2015) Springerplus, **4**, 492. DOI:10.1186/s40064-015-1294-y.
21. Mansour-Hendili L., Blanchard A., Le Pottier N., Roncelin I., Lourdel S., Treard C., Gonzalez W., Vergara-Jaque A., Morin G., Colin E. et al. (2015) Hum. Mutat., **36**(8), 743-752.
22. Blanchard A., Curis E., Guyon-Roger T., Kahila D., Treard C., Baudouin V., Berard E., Champion G., Cochat P., Dubourg J., de la Faille R. et al. (2016) Kidney Int., **90**(2), 430-439.
23. Devuyt O., Thakker R.V. (2010) Orphanet J. Rare Dis., **5**, 28.
24. Sharma S., Place E., Lord K., Leroy B.P., Falk M.J., Pradhan M. (2016) Clin. Nephrol., **85**(6), 346-352.
25. Viering D.H., de Baaij J.H., Walsh S.B., Kleta R., Bockenhauer D. (2017) Pediatr. Nephrol., **32**(7), 1123-1135.
26. Godron A., Harambat J., Boccio V., Mensire A., May A., Rigother C., Couzi L., Barrou B., Godin M., Chauveau D. et al. (2012) Clin. J. Am. Soc. Nephrol., **7**(5), 801-809.
27. Martin-Nunez E., Cordoba-Lanus E., Gonzalez-Acosta H., Olier A., Izquierdo E., Claverie-Martin F. (2015) World J. Pediatr., **11**(3), 272-275.
28. Daga A., Majmundar A.J., Braun D.A., Gee H.Y., Lawson J.A., Shril S., Jobst-Schwan T., Vivante A., Schapiro D., Tan W. et al. (2018) Kidney Int., **93**(1), 204-213.
29. Acar S., BinEssa H.A., Demir K., Al-Rijjal R.A., Zou M., Çatli G., Anik A., Al-Enezi A.F., Ozisik S. et al. (2018) PLoS One, **13**(3), e0193388. DOI:10.1371/journal.pone.0193388.
30. Dasgupta D., Wee M.J., Reyes M., Li Y., Simm P.J., Sharma A., Schlingmann K.P., Janner M., Biggin A., Lazier J. et al. (2014) J. Am. Soc. Nephrol., **25**(10), 2366-2375.
31. Rumsby G. (2016) Int. J. Surg., **36**(D), 590-595.
32. Park E., Cho M.H., Hyun H.S., Shin J.I., Lee J.H., Park Y.S., Choi H.J., Kang H.G., Cheong H.I. (2018) Kidney Blood Press. Res., **43**(2), 513-521.
33. Alonso-Varela M., Gil-Pena H., Coto E., Gomez J., Rodriguez J., Rodriguez-Rubio E., Santos F.; RenalTube Group (2018) Pediatr. Nephrol., **3**. DOI: 10.1007/s00467-018-3965-8.
34. Cheng C.J., Lo Y.F., Chen J.C., Huang C.L., Lin S.H. (2017) J. Physiol., **595**(16), 5573-5586.
35. Seys E., Andrini O., Keck M., Mansour-Hendili L., Courand P.Y., Simian C., Deschenes G., Kwon T., Bertholet-Thomas A., Bobrie G. et al. (2017) J. Am. Soc. Nephrol., **28**(8), 2540-2552.
36. Bollee G., Harambat J., Bensman A., Knebelmann B., Daudon M., Ceballos-Picot I. (2012) Clin. J. Am. Soc. Nephrol., **7**(9), 1521-1527.
37. Runolfsson H.L., Pálsson R., Agustsdóttir I.M., Indridason O.S., Edvardsson V.O. (2016) Am. J. Kidney Dis., **67**(3), 431-438.
38. Mraz M., Hurba O., Bartl J., Dolezel Z., Marinaki A., Fairbanks L., Stiburkova B. (2015) Urolithiasis, **43**(1), 61-67.
39. Ichida K., Amaya Y., Okamoto K., Nishino T. (2012) Int. J. Mol. Sci., **13**, 15475-15495.
40. Gargah T., Essid A., Labassi A., Hamzaoui M., Lakhoua M.R. (2010) Saudi J. Kidney Dis. Transpl., **21**(2), 328-331.
41. Vargiami E., Printza N., Papadimitriou E., Batzios S., Kyriazi M., Papachristou F., Zafeiriou D.I. (2016) Urology, **97**, 194-196.
42. Bell S., Kolobova I., Crapper L., Ernst C. (2016) Mol. Syndromol., **7**(6), 302-311.
43. Oh M.M., Ham B.K., Kang S.H., Bae J.H., Kim J.J., Yoo K.H., Yoon D.K., Moon du G. (2011) Urol. Res., **39**(5), 417-419.
44. Mittal R., Patel K., Mittal J., Chan B., Yan D., Grati M., Liu X.Z. (2015) Dis. Markers, **127013**. DOI:10.1155/2015/127013.
45. Balasubramaniam S., Duley J.A., Christodoulou J. (2014) J. Inherit. Metab. Dis., **37**(5), 669-686.
46. Popovska-Jankovic K., Tasic V., Bogdanovic R., Miljkovic P., Golubovic E., Soylu A., Saraga M., Pavicevic S., Baskin E., Akil I., Gregoric A., Lilova M., Topaloglu R., Sukarova-Stefanovska E., Plaseska-Karanfilska D. (2013) Urolithiasis, **41**(1), 21-30.
47. Kim J.H., Park E., Hyun H.S., Lee B.H., Kim G.H., Lee J.H., Park Y.S., Kang H.G., Ha I.S., Cheong H.I. (2017) J. Korean Med. Sci., **32**(2), 310-314.
48. Koulivand L., Mohammadi M., Ezatpour B., Salehi R., Markazi S., Dashti S., Kheirollahi M. (2015) Urolithiasis, **43**(5), 447-453.
49. Pereira D.J., Schoolwerth A.C., Pais V.M. (2015) Clin. Nephrol., **83**(3), 138-146.
50. Coene K.L., Kluijtmans L.A., van der Heeft E., Engelke U.F., de Boer S., Hoegen B., Kwast H.J., van de Vorst M., Huigen M.C., Keularts I.M. et al. (2018) J. Inherit. Metab. Dis., **41**(3), 337-353.
51. Ребриков Д.В., Коростин Д.О., Шубина Е.С., Ильинский В.В. (2014) NGS: высокопроизводительное секвенирование, Биом. Лаборатория знаний, Москва.
52. Williams E.L., Bagg E.A., Mueller M., Vandrovcova J., Aitman T.J., Rumsby G. (2015) Mol. Genet. Genomic Med., **3**(1), 69-78.
53. Daga A., Majmundar A.J., Braun D.A., Gee H.Y., Lawson J.A., Shril S., Jobst-Schwan T., Vivante A., Schapiro D., Tan W. et al. (2018) Kidney Int., **93**(1), 204-213.
54. Kamps R., Brandao R.D., Bosch B.J., Paulussen A.D., Xanthoulea S., Blok M.J., Romano A. (2017) Int. J. Mol. Sci., **18**(2), E308. DOI:10.3390/ijms18020308.
55. Abou Tayoun A.N., Krock B., Spinner N.B. (2016) Expert Rev. Mol. Diagn., **16**(9), 987-99.
56. Nagano C., Nozu K., Morisada N., Yazawa M., Ichikawa D., Numasawa K., Kourakata H., Matsumura C., Tazoe S., Tanaka R., Yamamura T. et al. (2018) Clin. Exp. Nephrol., **1**. DOI:10.1007/s10157-018-1534-x.

Поступила: 20. 05. 2018.  
Принята к печати: 02. 07. 2018.

## GENETIC AND BIOCHEMICAL FEATURES OF THE MONOGENIC HEREDITARY UROLITHIASIS

*D.S. Mikhaylenko<sup>1,2,3</sup>, M.Y. Prosyannikov<sup>2</sup>, A. Baranova<sup>4</sup>, M.V. Nemtsova<sup>1,3</sup>*

<sup>1</sup>Institute of Molecular Medicine of the Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),  
8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991 Russia; e-mail: dimserg@mail.ru

<sup>2</sup>Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology -  
branch of the National Medical Research Center of Radiology, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

<sup>4</sup>Center for the Study of Chronic Metabolic and Rare Diseases, George Mason University, Fairfax, Virginia, USA

Urolithiasis is a common urological problem. In most cases, this multifactorial pathology develops due to the combination of inherited low-penetrance gene variants and environment factors such as urinary tract infections and unbalanced diet. However, some cases are monogenic. These hereditary forms of urolithiasis manifest in childhood, and are characterized by multiple, bilateral and recurrent kidney stones and progress to chronic renal failure relatively early. Due to widening acceptance of exome and gene panel sequencing, substantially larger percentages of urolithiasis cases are now attributed to hereditary causes, up to 20% among patients of 18 years old or younger. Here we review genetic and biochemical mechanisms of urolithiasis, with an emphasis on its hereditary forms, including fermentopathies (primary hyperoxaluria, adenine phosphoribosyltransferase deficiency, phosphoribosyl-pyrophosphate-synthetase deficiency, xanthinuria, Lesch-Nihan syndrome) and these caused by membrane transport alterations (Dent's disease, familial hypomagnesia with hypercalciuria and nephrocalcinosis, hypophosphatemic urolithiasis, distal tubular acidosis, cystinuria, Bartter's syndrome). We suggest a comprehensive gene panel for NGS diagnostics of the hereditary urolithiasis. It is expected that accurate and timely diagnosis of hereditary forms of urolithiasis would enable the counselling of the carriers in affected families, and ensure personalized management of the patients with these conditions.

**Key words:** urolithiasis; germline mutation; sequencing; diagnostics; fermentopathia