



Изменения концентрации остеопротегерина в сыворотке крови при рецидивирующем уролитиазе

© Александр В. Савилов^{1,2}, Марк Джайн², Александр С. Тивтикан², Мария Е. Коцелуга², Даниил М. Анохин², Лариса М. Самоходская², Дмитрий А. Охоботов², Сергей П. Шершнев¹, Армаис А. Камалов²

¹ Центральный военный клинический госпиталь им. П. В. Мандрыка [Москва, Россия]

² Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова [Москва, Россия]

Аннотация

Введение. В ранее проведенном нами исследовании, посвященном изучению роли генетических факторов в развитии рецидивирующего уролитиаза, была обнаружена значимая взаимосвязь между наличием однонуклеотидного полиморфизма rs3134057 в гене остеопротегерина (ОПГ) с развитием данного заболевания. Вышеуказанный однонуклеотидный полиморфизм является интронным, следовательно, не способным влиять на структуру и функции ОПГ, однако влияющим на его экспрессию. Таким образом, исследование уровня сывороточного ОПГ может иметь диагностическую значимость при рецидивирующей мочекаменной болезни.

Цель исследования. Изучить связь уровней сывороточного ОПГ с наличием рецидивирующего уролитиаза, а также влияние однонуклеотидного полиморфизма rs3134057 на концентрацию ОПГ.

Материалы и методы. С января 2021 года по январь 2022 года в исследование были включены 115 добровольцев. Из 115 участников у 45 (основная группа №1) был установлен диагноз мочекаменная болезнь (МКБ) с рецидивирующим течением и локализацией основного камня в одном из мочеточников, 28 участников (основная группа №2) ранее перенесли единичный эпизод почечной колики с последующим оперативным лечением или самостоятельным отхождением конкремента и на момент исследования камней в мочевыделительной системе не имели и 42 респондента контрольной группы, у которых не было мочекаменной болезни, в том числе в семейном анамнезе. Содержание ОПГ в сыворотке определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов Human OPG ELISA kit ab100617 («Abcam plc», Cambridge, UK) в соответствии с рекомендациями производителя.

Результаты. В ходе анализа было выявлено, что в основной группе №1 уровни ОПГ были статистически значимо выше, чем в контрольной группе (медиана: 9,02 против 3,635; $p = 0,012$). При анализе взаимосвязи между концентрацией ОПГ в сыворотке и генотипом AA + AG против GG по rs3134057 гена ОПГ не было обнаружено статистически значимой разницы ($p > 0,05$). Такой же результат был и при сравнении групп с генотипами AA против AG против GG ($p > 0,05$).

Заключение. Настоящее исследование показало, что повышенный уровень ОПГ в сыворотке крови у пациентов с рецидивирующей формой МКБ может указывать на наличие рецидива заболевания. Дальнейшее исследование в больших выборках позволит окончательно подтвердить значимость ОПГ в качестве маркера рецидива МКБ, в том числе и при генетически детерминированных формах.

Ключевые слова: остеопротегерин; мочекаменная болезнь; рецидивирующий уролитиаз; однонуклеотидный полиморфизм; ген фактора некроза опухоли 11Б

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 одобрение.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом Медицинского научно-образовательного центра Московского университета имени М.В. Ломоносова (Протокол № 12/20 от 21.12.2020 года). **Этическое заявление.** Исследование выполнено в соответствии положениями Хельсинкской декларации пересмотренной в Форталезе (Бразилия) в октябре 2013 года. **Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. **Вклад авторов:** А.В. Савилов — обзор публикаций, работа с биологическим материалом, анализ данных, написание текста рукописи; М. Джайн — обзор публикаций, сбор данных, анализ данных, статистическая обработка данных, критический обзор, научное редактирование, научное руководство, работа с биологическим материалом; А.С. Тивтикан, Д.А. Охоботов, С.П. Шершнев — анализ данных, критический обзор, научное редактирование; Д.М. Анохин, М.Е. Коцелуга — работа с биологическим материалом, сбор данных, анализ данных, написание текста рукописи; Л.М. Самоходская, А.А. Камалов — концепция исследования, разработка дизайна исследования.

✉ **Корреспондирующий автор:** Александр Викторович Савилов; urology-mil@mail.ru

Поступила в редакцию: 17.04.2023. **Принята к публикации:** 11.07.2023. **Опубликована:** 26.09.2023.

Для цитирования: Савилов А.В., Джайн М., Тивтикан А.С., Коцелуга М.Е., Анохин Д.М., Самоходская Л.М., Охоботов Д.А., Шершнев С.П., Камалов А.А. Изменения концентрации остеопротегерина в сыворотке крови при рецидивирующем уролитиазе. *Вестник урологии*. 2023;11(3):77-86. DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-3-77-86.

Changes of serum osteoprotegerin level in recurrent urolithiasis

© Alexander V. Savilov^{1,2}, Mark Jain², Alexander S. Tivtikyan²,
Maria E. Kotsepuga², Daniil M. Anokhin², Larisa M. Samokhodskaya²,
Dmitry A. Okhobotov², Sergey P. Shershnev¹, Armais A. Kamalov²

¹ Mandryk Central Military Clinical Hospital [Moscow, Russian Federation]

² Lomonosov Moscow State University (Lomonosov University) [Moscow, Russian Federation]

Abstract

Introduction. In our earlier research on the role of genetic factors in the development of recurrent urolithiasis, a significant relationship was found between the presence of single-nucleotide polymorphism rs3134057 in the osteoprotegerin (OPG) gene and the development of this disease. The above-mentioned single-nucleotide polymorphism is intronic, therefore, it is unable to involve the structure and functions of the OPG but to affect its expression. Thus, the study of serum OPG level may have diagnostic significance in recurrent urolithiasis.

Objective. To study the relationship of serum OPG level with the presence of recurrent urolithiasis, as well as the effect of single nucleotide polymorphism rs3134057 on the OPG level.

Materials & methods. One hundred and fifteen volunteers were included in the study from January 2021 to January 2022. Of the 115 participants, 45 (main group #1) were diagnosed with recurrent urolithiasis and localisation of the main stone in one of the ureters, 28 participants (main group #2) had previously suffered a single episode of acute renal colic followed by surgical treatment or stone self-discharge and were stone-free at the time of the study. Forty-two control group respondents were free of urolithiasis, including family history of urolithiasis. The serum OPG levels was determined by enzyme immunoassay using the Human OPG ELISA kit ab100617 ("Abcam plc", Cambridge, UK) according to the manufacturer's advice.

Results. The analysis revealed that the serum OPG levels were significantly higher in the main group #1 than in the control group (median: 9.02 vs. 3.635, $p = 0.012$). When analyzing the relationship between the concentration of OPG in serum and the AA + AG genotype versus GG according to rs3134057 of the OPG gene, no statistically significant difference was found ($p > 0.05$). The same result was obtained when comparing groups with AA vs. AG vs. GG genotypes ($p > 0.05$).

Conclusion. The present study showed that an increased serum OPG level in patients with recurrent urolithiasis may indicate the presence of a relapse of the disease. Further study in large samples will finally confirm the significance of OPG as a marker of relapse, including in genetically determined forms.

Keywords: osteoprotegerin; recurrent urolithiasis; single nucleotide polymorphism, genetic; tumor necrosis factor gene 11B

Financing. The work was carried out 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 conflict of interests. **Ethical approval.** The study was approved by the Ethics Committee of the Medical Scientific and Educational Centre, Lomonosov University (Protocol No. 12/20 dated 12/21/2020). **Ethical statement.** The study was carried out in accordance with the provisions of the Helsinki Declaration (revised in Fortaleza, Brazil, in October 2013). **Informed consent.** All patients signed an informed consent to participate in the study and the processing of personal data.

Authors' contribution: A.V. Savilov — biological material processing, literature review, data analysis, scientific editing, drafting the manuscript; M. Jain — literature review, data acquisition, data analysis, statistical data processing, critical review, scientific editing, scientific guidance, biological material processing; D.M. Anokhin, M.E. Kotsepuga — biological material processing, data acquisition, data analysis, drafting the manuscript; A.S. Tivtikyan, D.A. Okhobotov, S.P. Shershnev — data analysis, critical review, scientific editing; L.M. Samokhodskaya, A.A. Kamalov — research concept, research design development.

✉ **Corresponding author:** Alexander V. Savilov; urology-mil@mail.ru

Received: 04/17/2023. **Accepted:** 07/11/2023. **Published:** 09/26/2023.

For citation: Savilov A.V., Jain M., Tivtikyan A.S., Kotsepuga M.E., Anokhin D.M., Samokhodskaya L.M., Okhobotov D.A., Shershnev S.P., Kamalov A.A. Changes of serum osteoprotegerin level in recurrent urolithiasis. *Urology Herald*. 2023;11(3):77-86. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-3-77-86.

Введение

Уролитиаз, или мочекаменная болезнь (МКБ), — полиэтиологическое заболевание, связанное с образованием конкрементов в различных отделах мочевыделительной системы. Состав конкрементов значительно варьируется в зависимости от этиологии и патогенеза уролитиаза [1]. Известны конкременты, возникновение которых обусловлено генетическими причинами:

цистиновые, ксантиновые, 2,8-дигидроксидениновые. Существуют инфекционные конкременты, которые могут состоять из фосфата магния, апатита, урата аммония, а также неинфекционные конкременты (оксалаты кальция, фосфаты кальция, ураты) и конкременты, образование которых связано непосредственно с приёмом лекарственных препаратов, таких как аллопуринол, амоксициллин, цефтриаксон и другие.

За последние 30 лет (1990 – 2019 годы) заболеваемость уролитиазом в мире выросла на 48,57%, а смертность из-за него — на 17,12% [2]. В Российской Федерации распространённость уролитиаза с 2005 по 2019 года выросла на 16,2% [3]. Вероятность рецидива заболевания в течение 5 лет составляет около 53%, в том числе у пациентов, страдающих нерезидивирующей формой кальций-оксалатного уролитиаза [4].

У пациентов с уролитиазом, даже имеющем бессимптомное течение, качество жизни значительно ниже, чем у здоровых людей [5, 6]. Более того, у лиц, страдающих рецидивирующей формой заболевания, увеличивается риск развития депрессии, снижаются болевой порог и физическая работоспособность [5, 7], наблюдаются повышенные уровни тревожности [8], что определённо требует совершенствования методов диагностики и профилактики данной формы мочекаменной болезни. При этом интересно, что возраст больного и длительность заболевания являются предикторами лучшего результата по Висконсинскому опроснику [9], разработанному для оценки качества жизни больных уролитиазом.

Современные биомаркеры развития и рецидивирования мочекаменной болезни включают сывороточную мочевую кислоту [10], содержащиеся в моче липокалин-2, молекулу повреждения почек (KIM-1), N-ацетил-β-D-глюкозаминидазу, причём каждый из них обладает определённой специфичностью, но даже все они недостаточно специфичны для построения универсальной технологии выявления предикторов МКБ [11]. Предиктором кристаллизации оксалата кальция у больных рецидивирующим уролитиазом может послужить и осмоляльность мочи [12], но данный показатель напрямую зависит от концентраций ультрафильтрата и скорости передвижения канальцевой жидкости, что подтверждается нормализацией показателей осмоляльности после восстановления пассажа мочи [1].

Интересно, что изменения баланса прооксидантов и антиоксидантов в сыворотке и моче также можно считать потенциальным биомаркером мочекаменной болезни [13]. Оксидативный стресс при этом является вторичным явлением и следствием

других заболеваний, таких как гипертоническая болезнь, вторичная артериальная гипертензия, сахарный диабет, метаболический синдром и хроническая болезнь почек [14].

Остеопротегерин (ОПГ) — растворимый представитель суперсемейства рецепторов TNF, регулирующий остеокластогенез [15]. Функцией ОПГ является связывание лиганда рецепторного активатора ядерного фактора каппа-B (RANKL, Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) [16]. Данное взаимодействие препятствует связыванию RANKL с RANK (от англ. Receptor activator of nuclear factor kappa-B, рецепторный активатор ядерного фактора каппа-B), что ингибирует дифференцировку в остеокласты их предшественников и снижает активность существующих остеокластов [17]. Известно, что у трансгенных мышей без ОПГ развивается тяжёлый остеопороз, тогда как у мышей со сверхэкспрессией ОПГ — остеопетротический фенотип [18]. Кроме того, понятно, что одним из основных лабораторных проявлений остеопороза является гиперкальциурия, при которой происходит инициация кристалло- и камнеобразования. Базовые концентрации ОПГ в сыворотке крови увеличиваются с возрастом, что связано, по всей видимости с гомеостатическими реакциями, ограничивающими потери костной массы, которые происходят с увеличением других факторов резорбции кости [19].

В ранее проведённом нами исследовании, посвящённом изучению роли генетических факторов в развитии рецидивирующего уролитиаза, была обнаружена значимая взаимосвязь между наличием однонуклеотидного полиморфизма rs3134057 в гене ОПГ с развитием данного заболевания [20]. Вышеуказанный однонуклеотидный полиморфизм является интронным, следовательно, не способным влиять на структуру и функции ОПГ, однако влияющим на его экспрессию. Таким образом, исследование уровня сывороточного ОПГ может иметь диагностическую значимость при рецидивирующей мочекаменной болезни.

Цель исследования. Изучить связь уровнем сывороточного ОПГ с наличием рецидивирующего уролитиаза, а также влияние однонуклеотидного полиморфизма rs3134057 на концентрацию ОПГ.

Материалы и методы

Дизайн исследования. В исследование были включены 115 добровольцев с января 2021 года по январь 2022 года. Из 115 участников у 45 (основная группа №1) был установлен диагноз мочекаменной болезни (МКБ) с рецидивирующим течением и локализацией основного камня в одном из мочеточников, 28 участников (основная группа №2) ранее перенесли единичный эпизод почечной колики с последующим оперативным лечением или самостоятельным отхождением конкремента и на момент исследования камней в мочевыделительной системе не имели и 42 респондента контрольной группы, у которых не было мочекаменной болезни, в том числе в семейном анамнезе.

Размер камня был измерен посредством компьютерной томографии органов мочевыводящей системы без контрастирования. Данные генотипирования пациентов по полиморфизму rs3134057 гена ОПГ, или TNFRSF11B, взяты из нашего предыдущего исследования [20].

Сбор и обработка биоматериала. Образцы венозной крови собирали в объеме 4,5 мл в вакуумные пробирки («Greiner Bio-One GmbH», Kremsmünster, Austria). Сыворотку от цельной крови отделяли центрифугированием. Интактную кровь алиquotировали в пробирки объемом 1,5 мл и хранили при температуре -20 °С. После размораживания каждый образец крови тщательно перемешивали пульсвортексированием. Содержание ОПГ в сыворотке определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов Human OPG ELISA kit ab100617 («Abcam plc», Cambridge, UK) в соответствии с рекомендациями производителя.

Этическое заявление. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Медицинского научно-образовательного центра Московского университета имени 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.

Статистический анализ. Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics 25.0 («SPSS: An IBM Company», IBM SPSS Corp., Armonk, NY, USA). Для срав-

нения групп по количественным признакам использовали методы непараметрической статистики, поскольку распределение признака в группах было ненормальным, что было установлено с помощью тестов Shapiro-Wilk и Колмогорова-Смирнова. Для исследования зависимости концентрации ОПГ от генотипа по rs3134057 применяли модели «AA vs AG vs GG» и «(AA + AG) vs GG», которые были проанализированы с применением критериев Kruskal-Wallis и Mann-Whitney соответственно. Критерий Mann-Whitney также применяли для сравнения групп по уровню ОПГ. Сравнение качественных данных проводили при помощи точного критерия Fisher. Ассоциацию сывороточного ОПГ с полом и возрастом в основной группе изучали при помощи логистической регрессии. Статистически значимым различием считали $p < 0,05$.

Результаты

Клинико-демографические характеристики участников исследования отражены в таблице 1.

При статистическом анализе в исследуемых группах значимых отличий по всем релевантным клинико-демографическим параметрам выявлено не было (значение $p > 0,05$) (табл. 1). При проведении иммуноферментного анализа образцов сывороток исследуемых групп, уровни ОПГ были успешно определены у всех участников. В основной группе №1 уровни ОПГ были статистически значимо выше, чем в контрольной группе (медиана: 9,02 против 3,64; $p = 0,012$). Результаты определения уровней сывороточного ОПГ представлены на рисунке 1, а результаты ROC-анализа — на рисунке 2. Значение площади под ROC-кривой составило 0,657. Данное значение соответствует низкому дискриминирующему потенциалу. Чувствительность и специфичность ОПГ составили 78% и 52% соответственно (рассчитывались при нормальном значении ОПГ — 2,7 пмоль/л).

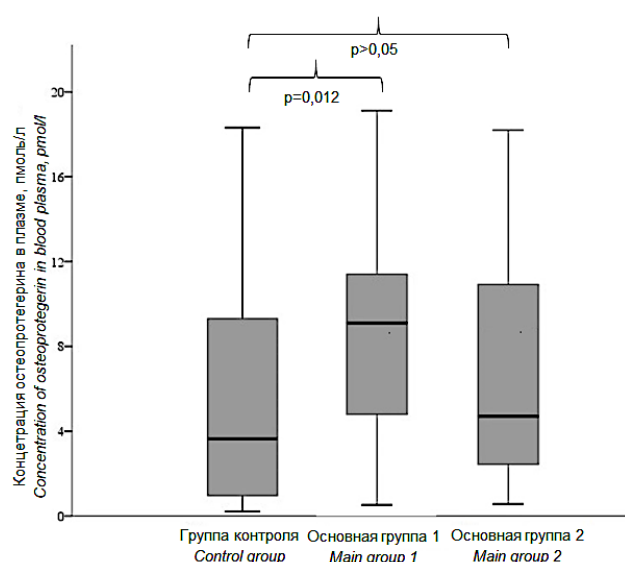
В дальнейшем пациенты были разделены на группы в зависимости от генотипа по однонуклеотидному полиморфизму rs3134057 гена ОПГ по следующему принципу: AA + AG против GG; AA против AG против GG. При анализе взаимосвязи между концентрацией ОПГ в сыворотке и генотипом AA + AG против GG по rs3134057 гена ОПГ не было обнаружено статистически значимой

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

Параметры Features	Основная группа №1 Main group #1 (n = 45)	Основная группа №2 Main group #2 (n = 28)	Контрольная группа Control group (n = 42)
Возраст, лет [M ± SD] Age, years [M ± SD]	57,82 ± 16,05	60,04 ± 13,24	50,94 ± 15,45
Пол [% (n)] Sex [% (n)]			
Мужчины Male	73,3 (33)	60,7 (17)	69,1 (29)
Женщины Female	26,7 (12)	39,3 (11)	13 (30,9)
Генотипы по rs3134057 (A > G) [% (n)] Genotypes rs3134057 (A > G) [% (n)]			
AA	28,9 (13)	31 (9)	45,2 (19)
AG	51,1 (23)	55,2 (15)	42,9 (18)
GG	20,0 (9)	13,8 (4)	11,9 (5)

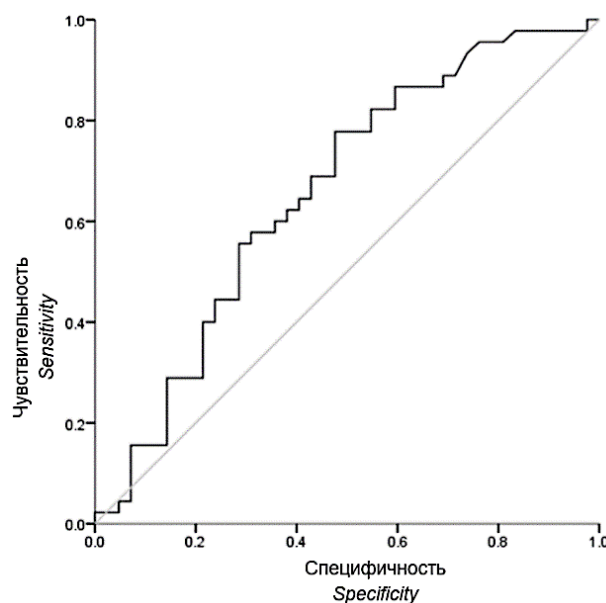
Примечание. М — среднее; SD — стандартное отклонение; rs3134057 — однонуклеотидный полиморфизм гена TNFRSF11B (Tumor necrosis factor receptor superfamily member 11B (остеопротегерин))

Note. M — mean; SD — standard deviation; rs3134057 — single nucleotide polymorphism TNFRSF11B — TNF Receptor Superfamily Member 11b (osteoprotegerin)

**Рисунок 1.** Сравнение концентрации сывороточного остеопротегерина в основных и контрольной группах**Figure 1.** Comparison of serum osteoprotegerin levels in the main and control groups

разницы ($p > 0,05$). Такой же результат был и при сравнении групп с генотипами AA против AG против GG ($p > 0,05$). Результаты сравнения представлены на рисунке 3 (A, B, C, D) и рисунке 4 (A, B, C, D).

Также был проведён статистический анализ зависимости уровня сывороточного ОПГ от пола и возраста в основной и контрольной группах, который продемонстрировал отсутствие статистической значимости ($p > 0,05$).

**Рисунок 2.** ROC-кривая для оценки уровня сывороточного остеопротегерина**Figure 2.** ROC curve for estimating serum osteoprotegerin levels

Обсуждение

ОПГ является одним из основных регуляторов метаболизма костной ткани. Данный белок снижает активность остеокластов, что приводит к снижению костной резорбции [21]. N. Bucay et al. (1998) продемонстрировали, что у трансгенных мышей без ОПГ развивался тяжёлый остеопороз, тогда как у мышей со сверхэкспрессией ОПГ — остеопетротический фенотип. Также ОПГ обладает функциями подавления метаста-

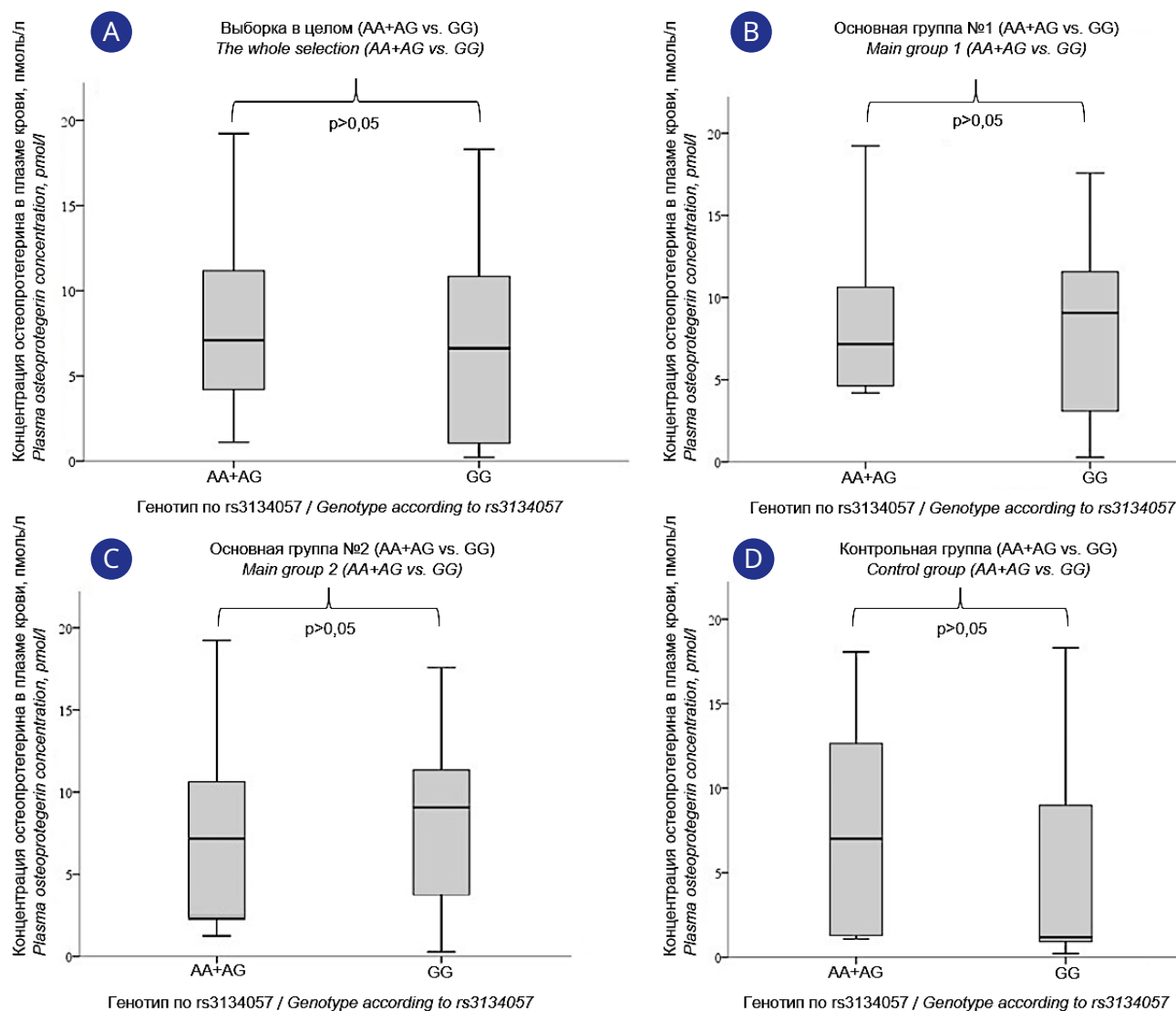


Рисунок 3. Зависимость уровня сывороточного остеопротегерина от распределения по генотипу AA + AG против GG в выборке в целом (N = 73) (A), в основной группе № 1 (n = 45) (B), в основной группе № 2 (n = 28) (C), в контрольной группе (n = 42) (D)

Figure 3. Dependence of serum osteoprotegerin level on AA + AG vs GG genotype distribution in the combined sample (N = 73) (A), in main group #1 (n = 45) (B), in main group # 2 (n = 28) (C), in control group (n = 42) (D)

зирования различных опухолей в костную ткань за счёт снижения её же резорбции; предотвращает потери костной массы при адьювантном артрите, без влияния на воспаление [22].

ОПГ, по мнению ряда исследователей, является биомаркером снижения минеральной плотности костной ткани. В частности, D. Grigorie et al. (2002) показали взаимосвязь повышения уровня ОПГ с возрастом у пациентов, отягощённых и не отягощённых остеопорозом. Данный факт может говорить о том, что повышение уровня сывороточного ОПГ является защитным механизмом при снижении минеральной

плотности костной ткани различных этиологий [23].

B.L. Langdahl et al. (2002) в своём исследовании также предложили ОПГ в качестве медиатора повышенной резорбции кости, развивающейся с возрастом или после менопаузы. При этом было обнаружено, что сывороточные уровни ОПГ коррелируют с сывороточными уровнями костно-специфической щелочной фосфатазы и экскрецией пиридинолина и дезоксипиридинолина с мочой [18]. Эти данные свидетельствуют о том, что ОПГ в сыворотке отражает метаболизм кости и не является маркером степени ингибирования её резорбции.

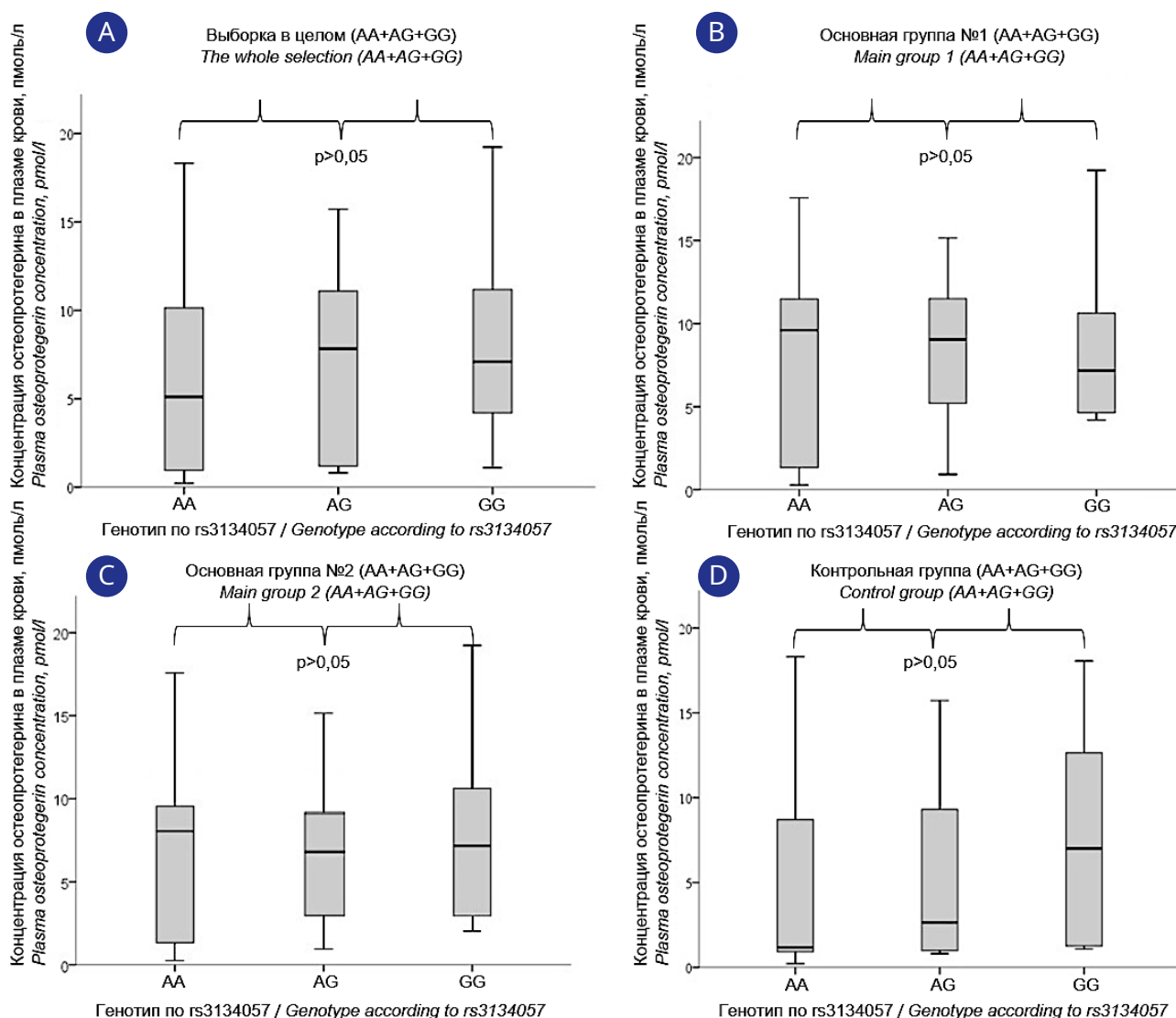


Рисунок 3. Зависимость уровня остеопротегерина от распределения по генотипу AA против AG против GG в выборке в целом (N = 73) (A), в основной группе № 1 (N = 45) (B), в основной группе № 2 (N = 28) (C), в контрольной группе (N = 42) (D)

Figure 3. Dependence of serum osteoprotegerin level on AA + AG vs GG genotype distribution in the combined sample (N = 73) (A), in main group #1 (N = 45) (B), in main group #2 (N = 28) (C), in control group (N = 42) (D)

Первым исследованием, в котором упоминалось о взаимосвязи ОПГ и МКБ стала работа А. Mansour et al. (2018) [24], показавшая, что пациенты с нефролитиазом со сниженной минеральной плотностью костной ткани имеют более высокие уровни сывороточного ОПГ по сравнению с пациентами с нормальной плотностью кости, что может быть компенсаторным механизмом против других факторов, способствующих повреждению костей, возможно, как часть ответа на воспаление при нефролитиазе [18].

В исследовании S. Dayarule et al. (2021) было изучено изменение уровня сывороточного ОПГ при уролитиазе. Было выявлено

но достоверно значимое повышение уровня сывороточного ОПГ в группе уролитиаза, что согласуется с результатами нашего исследования. Авторы высказали предположение о возможной причине повышении сывороточного ОПГ, связанного с окислительным стрессом, ответственным за образование и рост кристаллов в уротелии [25].

В нашем исследовании не было выявлено корреляции при анализе зависимости уровня ОПГ от генотипа по rs3134057, что может быть связано с малой выборкой клинических групп. Впрочем, существуют убедительные данные, что однонуклеотидный полиморфизм гена TNFRSF11B (rs3134057)

является доказанным фактором снижения минеральной плотности костной ткани, сопровождающимся гиперкальциемией, повышением насыщенности солями мочи и высоким риском манифестации или рецидива уролитиаза, а также повышением уровня ОПГ, как медиатора снижения минеральной плотности костной ткани [26]. Таким образом, необходимо проведение более крупных исследований.

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

Заключение

Настоящее исследование показало, что повышенный уровень ОПГ в сыворотке кро-

ви у пациентов с рецидивирующей формой МКБ может указывать на наличие рецидива заболевания. Дальнейшее исследование в более крупных выборках позволит окончательно подтвердить значимость ОПГ в качестве маркера рецидива МКБ, в том числе и при генетически детерминированных формах.

Ключевые моменты:

1. Остеопротегерин представляет собой важное звено в патогенезе рецидивирующего уролитиаза.

2. Повышение концентрации остеопротегерина в сыворотке крови может свидетельствовать о развитии рецидива МКБ у пациентов с рецидивирующей формой данного заболевания.

Список литературы | References

1. «EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam». EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands., 2022. Accessed on August 18, 2023. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>
2. 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;2022:6807203. DOI: 10.1155/2022/6807203
3. 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. DOI: 10.1007/s00345-021-03729-y
4. Ferraro PM, Curhan GC, D'Addessi A, Gambaro G. Risk of recurrence of idiopathic calcium kidney stones: analysis of data from the literature. *J Nephrol.* 2017;30(2):227-233. DOI: 10.1007/s40620-016-0283-8
5. Patel N, Brown RD, Sarkissian C, De S, Monga M. Quality of life and urolithiasis: the patient - reported outcomes measurement information system (PROMIS). *Int Braz J Urol.* 2017;43(5):880-886. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2016.0649
6. Penniston KL, Sninsky BC, Nakada SY. Preliminary Evidence of Decreased Disease-Specific Health-Related Quality of Life in Asymptomatic Stone Patients. *J Endourol.* 2016;30 Suppl 1:S42-5. DOI: 10.1089/end.2016.0074
7. Borofsky MS, Lane GI, Neises SM, Portis AJ. Patient-Reported Outcomes Measurement System (PROMIS®) for Patients with Urolithiasis: Initial Report. *J Urol.* 2017;198(5):1091-1097. DOI: 10.1016/j.juro.2017.05.080
8. Miyaoka R, Ortiz-Alvarado O, Kriedberg C, Alanee S, Chotikawanich E, Monga M. Correlation between stress and kidney stone disease. *J Endourol.* 2012;26(5):551-5. DOI: 10.1089/end.2010.0536
9. Raizenne BL, Deyirmendjian C, Bechis SK, Sur RL, Nakada SY, Antonelli JA, Streeper NM, Sivalingam S, Viprakasit DP, Averch TD, Landman J, Chi T, Pais VM, Chew BH, Bird VG, Andonian S, Canvasser NE, Harper JD, Penniston KL, Bhojani N. The Duration of Stone Disease and the Impact of a Stone Event on Patients' Quality of Life. *J Endourol.* 2022;36(10):1371-1376. DOI: 10.1089/end.2021.0897
10. Tapiero S, Limfuco L, Bechis SK, Sur RL, Penniston KL, Nakada SY, Antonelli JA, Streeper NM, Sivalingam S, Viprakasit DP, Averch TD, Okhunov Z, Patel RM, Chi T, Pais VM Jr, Chew BH, Bird VG, Andonian S, Bhojani N, Canvasser NE, Landman J. The impact of the number of lifetime stone events on quality of life: results from the North American Stone Quality of Life Consortium. *Urolithiasis.* 2021;49(4):321-326. DOI: 10.1007/s00240-020-01238-y
11. Li X, Meng X, Timofeeva M, Tzoulaki I, Tsilidis KK, Ioannidis JP, Campbell H, Theodoratou E. Serum uric acid levels and multiple health outcomes: umbrella review of evidence from observational studies, randomised controlled trials, and Mendelian randomisation studies. *BMJ.* 2017;357:j2376. Erratum in: *BMJ.* 2017;358:j3799. PMID: 28592419; PMCID: PMC5461476. DOI: 10.1136/bmj.j2376
12. Brewin A, Sriprasad S, Somani BK. Role of urinary biomarkers for diagnosis and prognosis of kidney stone disease. *Curr Opin Urol.* 2021;31(2):71-79. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000856
13. Kavouras SA, Suh HG, Vallet M, Daudon M, Mauromoustakos A, Vecchio M, Tack I. Urine osmolality predicts calcium-oxalate crystallization risk in patients with recurrent urolithiasis. *Urolithiasis.* 2021;49(5):399-405. DOI: 10.1007/s00240-020-01242-2
14. Низов А.Н. Оптимизация диагностики и лечения рецидивирующего уролитиаза: дис. ... канд. мед. наук: Москва 2018. Ссылка активна на 18.08.2023
Nizov A.N. Optimization of diagnosis and treatment of recurrent urolithiasis [dissertation]. Moscow 2018. (In Russian). Accessed on August 18, 2023. <https://www.dissercat.com/content/optimizatsiya-diagnostiki-i-lecheniya-retsidiviruyushchego-urolitiazia>
15. Kang HW, Lee SC. Response to the letter to editor:

- 24-h urine osmolality should be used in combination with other urine parameters in urolithiasis patients. *Int Urol Nephrol.* 2019;51(8):1359.
DOI: 10.1007/s11255-019-02199-x
16. Zhao Y, Yang L. Twenty-four-hour urine osmolality should be used in combination with other urine parameters in urolithiasis patients. *Int Urol Nephrol.* 2019;51(8):1357-1358.
DOI: 10.1007/s11255-019-02198-y
17. Fujii Y, Okada A, Yasui T, Niimi K, Hamamoto S, Hirose M, Kubota Y, Tozawa K, Hayashi Y, Kohri K. Effect of adiponectin on kidney crystal formation in metabolic syndrome model mice via inhibition of inflammation and apoptosis. *PLoS One.* 2013;8(4):e61343.
DOI: 10.1371/journal.pone.0061343
18. Langdahl BL, Carstens M, Stenkjaer L, Eriksen EF. Polymorphisms in the osteoprotegerin gene are associated with osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res.* 2002;17(7):1245-55.
DOI: 10.1359/jbmr.2002.17.7.1245
19. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest.* 2005;115(12):3318-25.
DOI: 10.1172/JCI27071
20. Савилов А.В., 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., Шершнева С.П., Камалов А.А. Роль генетических факторов в развитии рецидивирующего уролитиаза. *Вестник урологии.* 2022;10(3):54-64.
Savilov A.V., Jain M., Anokhin D.M., Kotsepuga M.E., Tivtikyan A.S., Samokhodskaya L.M., Okhobotov D.A., Afanas'yevskaya E.V., Mamedov V.N., Shurygina A.S., Shersheva S.P., Kamalov A.A. The role of genetic factors in the development of recurrent urolithiasis. *Urology Herald.* 2022;10(3):54-64. (In Russ.)
DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-3-54-64
21. Feige U. Osteoprotegerin. *Ann Rheum Dis.* 2001;60 Suppl 3(Suppl 3):iii81-4.
DOI: 10.1136/ard.60.90003.iii81
22. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Caparelli C, Scully S, Tan HL, Xu W, Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS. osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev.* 1998;12(9):1260-8.
DOI: 10.1101/gad.12.9.1260
23. Grigorie D, Neacșu E, Marinescu M, Popa O. Circulating osteoprotegerin and leptin levels in postmenopausal women with and without osteoporosis. *Rom J Intern Med.* 2003;41(4):409-15.
PMID: 15526523.
24. Mansour A, Aboerad M, Qorbani M, Hashemi Taheri AP, Pajouhi M, Keshtkar AA, Larijani B, Mohajeri-Tehrani MR, Ganji MR. Association between low bone mass and the serum RANKL and OPG in patients with nephrolithiasis. *BMC Nephrol.* 2018;19(1):172.
DOI: 10.1186/s12882-018-0960-z
25. Dayapule S, Yamajala S P, Anand A, Patankar R, Krishna B M, Chadawalawada N R. Role of Osteoprotegerin as Novel Marker in Urinary Stone Formers: A Pilot Study. *Nephro-Urol Mon.* 2021;13(2):e112974.
DOI: 10.5812/numonthly.112974.
26. 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.
DOI: 10.1007/s00223-011-9532-y

Сведения об авторах

Александр Викторович Савилов — врач-уролог урологического кабинета рентгенударно-волнового дистанционного дробления камней, с группой анестезиологии-реанимации ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» Минобороны России; стажёр-исследователь отдела лабораторной диагностики Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»

Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-4824-0551>

urology-mil@mail.ru

Марк Джайн — стажёр-исследователь отдела лабораторной диагностики Медицинского научно-образовательного центра, аспирант кафедры многопрофильной клинической подготовки факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»

Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-6594-8113>

jain-mark@outlook.com

Александр Сергеевич Тивтикян — врач-уролог, стажёр-исследователь отдела урологии и андрологии Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»

Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0003-0686-7935>

aleksandertivtikyan@yandex.ru

Information about the authors

Alexander V. Savilov — M.D.; Urologist, Urological Suite for Extracorporeal Shock-Wave Lithotripsy with an Anaesthesiology Service, Mandryk Central Military Clinical Hospital; Trainee Researcher, Laboratory Diagnostics Division, Medical Research and Education Centre, Lomonosov Moscow State University

Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-4824-0551>

urology-mil@mail.ru

Mark Jain — Trainee Researcher, Laboratory Diagnostics Division, Medical Research and Education Centre, Lomonosov Moscow State University; Postgrad. Student, Dept. of Multidisciplinary Clinical Training, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University

Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-6594-8113>

jain-mark@outlook.com

Alexander S. Tivtikyan — M.D.; Urologist & Researcher, Urology Unit, Medical Research and Education Centre, Lomonosov Moscow State University

Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0003-0686-7935>

aleksandertivtikyan@yandex.ru

Мария Евгеньевна Коцепуга — студентка факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»
Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-1877-3736>
mariakotsepuga@yandex.ru

Даниил Максимович Анохин — студент факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»
Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-7243-6511>
anokhin.daniil.m@gmail.com

Лариса Михайловна Самоходская — канд. мед. наук, доцент; заведующая отделом лабораторной диагностики Медицинского научно-образовательного центра, доцент кафедры многопрофильной клинической подготовки факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»
Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0001-6734-3989>
slm@fbm.msu.ru

Дмитрий Александрович Охоботов — д-р. мед. наук; доцент кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»
Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-6768-9004>
14072003m@mail.ru

Сергей Петрович Шершне — канд. мед. наук; начальник урологического отделения ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» Минобороны России
Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0001-8554-440X>
shershnev.s@mail.ru

Армаис Альбертович Камалов — д-р мед. наук, профессор, акад. РАН; директор Медицинского научно-образовательного центра, заведующий кафедрой урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»
Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-4251-7545>
priemnaya@mc.msu.ru

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

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

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>
slm@fbm.msu.ru

Dmitry A. Okhobotov — M.D., Dr.Sc.(Med); 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>
14072003m@mail.ru

Sergei P. Shershnev — M.D., Cand.Sc.(Med); Head, Urology Division, Mandryk Central Military Clinical Hospital
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-8554-440X>
shershnev.s@mail.ru

Armais A. Kamalov — M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof., Academician of the RAS; Director, Medical Research and Education Centre, 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>
priemnaya@mc.msu.ru