

Анализ ассоциации полиморфизмов генов *VDR* и *CASR* с развитием нефролитиаза у больных первичным гиперпаратиреозом

Е.В. ПЕРЕТОКИНА¹, к.м.н. Е.А. ПИГАРОВА¹, д.м.н. Н.Г. МОКРЫШЕВА¹, проф. Л.Я. РОЖИНСКАЯ¹, к.б.н. Г.В. БАЙДАКОВА², д.м.н. Е.Ю. ЗАХАРОВА²

¹ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва; ²ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, Россия

Вопросы патогенеза нефролитиаза (НЛ) при первичном гиперпаратиреозе (ПГПТ) остаются не до конца понятными. Между тем выявление НЛ у больных с верифицированным ПГПТ является абсолютным показанием к паратиреоидэктомии. Проводятся различные исследования, направленные на поиск предикторов развития НЛ у больных с ПГПТ. Активно изучается роль генетических маркеров, прежде всего генов, регулирующих кальций-фосфорный обмен.

Цель исследования — оценить роль полиморфизмов генов *VDR* и *CASR* в развитии НЛ у больных ПГПТ.

Материал и методы. Проведено одномоментное исследование с включением 203 пациентов с подтвержденным ПГПТ, из которых у 114 имелся НЛ. Всем больным было проведено исследование показателей фосфорно-кальциевого обмена, уровня ПТГ, витамина D, фильтрационной функции почек. Генетическое исследование полиморфизмов гена *VDR* (*FokI*, *TaqI*, *BsmI*, *ApaI*, *Cdx2*) проведено у 169 пациентов (113 с НЛ, 56 без НЛ) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим рестрикционным анализом; у 187 пациентов (110 с НЛ, 77 без НЛ) исследовали три полиморфизма *CASR* (*A986S*, *R990G*, *Q1011E*) методом прямого секвенирования ПЦР-ампиконов лейкоцитарной ДНК.

Результаты. Достоверных различий в частоте генотипов и аллелей исследуемых генов между двумя группами получено не было. По данным логистического регрессионного анализа, единственным прогностическим фактором развития НЛ являлся уровень ионизированного кальция.

Выводы. Исследованные гены не могут быть использованы в качестве предикторов развития НЛ. Возможно, необходимо исследование других генов.

Ключевые слова: нефролитиаз, первичный гиперпаратиреоз, кальцийчувствительный рецептор, рецептор витамина D.

Analysis of the association of polymorphisms *CASR* and *VDR* with the development of nephrolithiasis in patients with primary hyperparathyroidism

E.V. PERETOKINA¹, E.A. PIGAROVA¹, N.G. MOKRYSHEVA¹, L.Ya. ROZHINSKAYA¹, G.V. BAYDAKOVA², E.Yu. ZAKHAROVA²

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia; ²Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

Pathogenesis of nephrolithiasis (NL) at PHPT is not fully understood. Meanwhile, the detection of NL patients with PHPT is an absolute indication for parathyroidectomy. Conducted various studies aimed at finding a predictor of NL patients with PHPT. Actively study the role of genetic markers, particularly genes that regulate calcium-phosphorus metabolism.

Objective — to assess the relationship of polymorphisms *CASR* and *VDR* with the development of the NL at PHPT.

Material and methods. A study to include 203 patients with confirmed PHPT, out of which 114 patients had the NL and 87 patients without NL. All patients were studied indicators calcium-phosphorus metabolism, the study of the level of PTH, vitamin D, the filtration function of the kidneys. All patients were studied indicators calcium-phosphorus metabolism, the level of PTH, vitamin D, the filtration function of the kidneys. The study of gene polymorphisms *VDR* (*FokI*, *TaqI*, *BsmI*, *ApaI*, *Cdx2*) was performed in 169 patients (113 with NL, 56 without NL) by polymerase chain reaction followed by restriction analysis; Study 3 polymorphisms *CASR* (*A986S*, *R990G*, *Q1011E*) was performed in 187 patients (110 with NL, 77 without NL), by direct sequencing.

Results. No significant differences in the frequency of genotypes and alleles studied genes between the two groups has been received. According to logistic regression analysis, the only predictor of NL is the level of ionized calcium.

Conclusions. The studied genes can not be used as predictors of the NL. May need to investigate other genes.

Keywords: nephrolithiasis, primary hyperparathyroidism, calcium sensing receptor, vitamin D receptor.

doi: 10.14341/probl20156154-8

Нефролитиаз является одним из наиболее распространенных клинических проявлений первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) [1]. В последние годы изменяется частота выявления различных форм ПГПТ, что связано с увеличением доли мягкой формы заболевания [1]. Больные с мягкой формой заболевания не имеют яркой клинической картины и характеризуются умеренной гиперкальциемией (не более чем на 0,25 ммоль/л превышающей

верхнюю границу референсного интервала лаборатории), отсутствием висцеральных и тяжелых костных изменений.

Существенно изменилась и распространенность нефролитиаза (НЛ) у больных ПГПТ. По данным работ 70—80-х годов XX века, камни почек выявлялись в 40—60%, между тем в работах последних лет [2, 3] частота НЛ не превышает 20—30%. По данным одного из наиболее крупных исследований послед-

них лет (PEARS) [4], включавшем 1424 пациента, у больных с мягкой формой риск возникновения НЛ и снижения СКФ увеличивается в 5 и 19 раз соответственно (HR 5,15; 95% ДИ 2,69—9,83 и HR 19,83; 95% ДИ 10,41—18,37).

Рядом исследователей [5, 6] в качестве возможных факторов риска указывается молодой возраст, мужской пол, уровень кальциемии и паратиреоидного гормона (ПТГ). Неоднозначные данные получены у больных с ПГПТ в отношении гиперкальциемии, которая считается одним из наиболее значимых факторов риска кальциевого НЛ. Ряд авторов оценивали изменения других параметров мочи, которые играют роль в камнеобразовании у больных с мочекаменной болезнью (МКБ), предполагая их роль при гиперпаратиреозе. У больных с ПГПТ не было получено различий в таких показателях суточной мочи, как уровень цитрата, сульфата, уратов, калия, натрия, хлоридов между пациентами с НЛ и без него [7, 8].

Активно изучается вклад генетических изменений в риск развития НЛ при ПГПТ, в частности патологии генов кальцийчувствительного рецептора (*CASR*) и рецептора витамина D (*VDR*). *CASR* участвует в поддержании гомеостаза кальция путем изменения его внеклеточной концентрации, регуляции секреции ПТГ и выведения почками [9]. Ген, кодирующий поверхностный клеточный белок (*CASR*), включающий 1078 аминокислот, локализован в локусе 3q21.1 и состоит из 7 экзонов. Описано 3 единичных нуклеотидных полиморфизма: замена G>T в кодоне 986 приводит к изменению белка A986S (Ala986Ser); замена A>G в кодоне 990 приводит к изменению белка A990G (Arg990Gly); замена C>G в кодоне 1011 приводит к изменению белка Q1011E (Gln1011Glu) [10]. Влияние этих аминокислотных замен на функцию *CASR* не определена. Несколько авторов выявили связь полиморфизмов *CASR* с развитием МКБ. G. Vezzoli и соавт. [11] нашли, что гаплотип *rs1042636* в 13 раз повышает риск МКБ среди лиц общей популяции. Эта же группа авторов [12] выявила взаимосвязь *CASR* с гиперкальциемией. В дальнейшем рядом исследований [13, 14] показана его связь с развитием камней при ПГПТ. Так, A. Scillitani и соавт. [14] продемонстрировали увеличение риска развития конкрементов в 3,8 раза при наличии гаплотипа *AGQ* (95% ДИ 1,3—11,3) у больных с ПГПТ. S. Corbetta и соавт. [15], исследовав три полиморфизма, *A986S*, *R990G*, *Q1011E*, пришли к выводу, что полиморфизм *R990G* связан с развитием НЛ при ПГПТ.

Ген рецептора витамина D находится в 12q13 локусе; наиболее изученными являются несколько единичных нуклеотидных полиморфизмов: *Cdx2* — расположен в 1-м экзоне, *ApaI* и *BsmI* — в 8-м ин-

троне, *FokI* — во 2-м экзоне, *TaqI* — в 9-м экзоне. Показано, что полиморфизмы гена *VDR* даже в не кодирующем регионе, могут влиять на стабильность, количество и активность кодируемого белка. В ряде исследований, проведенных в разных странах, была обнаружена связь полиморфизмов *VDR* с риском МКБ, однако другие авторы такой закономерности не выявили. Метаанализ почти 17 исследований по оценке влияния полиморфизмов *VDR* (*FokI*, *TaqI*, *BsmI*, *ApaI*) на развитие НЛ, показал, что f аллель и ff+Ff генотип полиморфизма *FokI*, как и t аллель и tt+Tt генотип полиморфизма *TaqI*, связаны с увеличением риска НЛ, тогда как в отношении двух других полиморфизмов (*BsmI*, *ApaI*) такой взаимосвязи не найдено [16]. В российской популяции И.О. Аполихиным и соавт. [17] среди 101 пациента с МКБ без отягощенного семейного анамнеза по МКБ и 393 практически здоровых лиц также была выявлена взаимосвязь полиморфизма гена *VDR* (*rs1540339*) с развитием МКБ.

Учитывая современную широкую практику консервативного ведения пациентов с ПГПТ, определение генетических маркеров высокого риска развития НЛ может быть актуальным. Это помогло бы сузить круг пациентов, потенциально подходящих для консервативного ведения, и улучшению их прогноза.

Цель исследования — изучение роли полиморфизмов генов *VDR* и *CASR* в развитии НЛ при ПГПТ.

Материал и методы

В исследование включены 203 пациента (27 мужчин и 176 женщин) с верифицированным ПГПТ (двукратное обнаружение повышенного уровня ПТГ, общего и/или ионизированного кальция).

Критериями исключения из исследования являлись:

— генетически подтвержденный синдром множественной эндокринной неоплазии I или II типа по данным медицинской документации;

Сведения об авторах:

Перетоккина Елена Викторовна — асп. отд. эндокринологии и остеопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр»; e-mail: peretokina-lena@yandex.ru;

Пигарова Екатерина Александровна — к.м.н., ст.н.с. отд. нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр»

Мокрышева Наталья Георгиевна — д.м.н., зам. дир. по общим вопросам ФГБУ «Эндокринологический научный центр»

Рожинская Людмила Яковлевна — д.м.н., проф., зав. отд. нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр»

Байдакова Галина Викторовна — к.б.н., вед.н.с.лаб. наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр РАН»;

Захарова Екатерина Юрьевна — д.м.н., рук. лаб. наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр РАН»

- подозрение на наличие синдрома МЭН на основании выявления у пациентов с ПГПТ моложе 40 лет двух и более аденом (гиперплазий) паращитовидных желез и/или образований гипофиза, надпочечников, поджелудочной железы, нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта;
- нормокальциемический вариант ПГПТ;
- тяжелая ХПН (ХБП IV—V ст.);
- печеночная недостаточность;
- врожденные аномалии развития почек и мочевыводящих путей;
- наличие единственной функционирующей почки;
- онкологические и тяжелые соматические заболевания.

Тактика лечения пациентов определялась рекомендациями Международной рабочей группы по ПГПТ [18].

Больные, включенные в исследование, были разделены на две группы: 114 с наличием НЛ (21 мужчина и 93 женщины) и 89 без НЛ (6 мужчин и 83 женщины). Обе группы не отличались по возрасту — НЛ — 56 [49; 65] лет; без НЛ — 57 [49; 63] лет ($p=0,886$) и полу ($p=0,15$). У всех больных проводили биохимическое исследование крови (общий и ионизированный кальций, фосфор, креатинин с расчетом СКФ, ЩФ), определяли суточную экскрецию кальция с мочой, исследовали уровни 25 ОНД (исследование проводилось с сентября по май). По диаметру конкрементов преобладали пациенты с микролитами (до 1,0 см) — 57%, конкременты до 2,0 см встречались в 23,6% случаев, до 3 см — в 14,9% и коралловидные камни — в 3,5% случаев.

Исследование биохимических параметров проводилось иммуноферментным методом на анализаторе HITACHI 912 («Boehringer Mannheim»). Исследование уровня ПТГ, 25 ОНД проводилось хемилюминесцентным методом на автоматическом иммуноэлектрохемилюминесцентном анализаторе Cobas 601 («Roche») и автоматическом хемилюминесцентном анализаторе Liason («Tescan»). Идентификация полиморфизмов *VDR* была проведена у 169 пациентов (113 с НЛ, 56 без НЛ) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим рестрикционным анализом.

Исследование полиморфизмов *CASR* проведено у 187 пациентов (110 с НЛ, 77 без НЛ) методом прямого секвенирования ПЦР-ампиклонов лейкоцитарной ДНК. Распределение генотипов соответствовало равновесию Харди—Вайнберга для всех изученных локусов.

Статистическая обработка результатов производилась с помощью пакета прикладных программ StatSoft Statistica 8.0. Сравнение групп по непараметрическим параметрам для независимых признаков производилось с использованием критерия Манна—Уитни. Сравнение частоты распространения

признаков по группам производилось с использованием двустороннего варианта точного критерия Фишера. Поиск прогностических факторов для НЛ производился с применением логистического регрессионного анализа (коэффициент β). Сравнение между исследуемыми группами по частоте распространения генотипов и аллелей производилось с использованием критерия χ^2 с помощью электронного калькулятора www.gen-exp.ru; при частоте наблюдений менее или равно 5 использовался точный критерий Фишера. Статистическую значимость результатов принимали при $p<0,05$.

Результаты

В обеих группах основную часть пациентов составили женщины (86,6%), что обусловлено гендерными особенностями заболевания [7]. У мужчин значимо чаще наблюдался ПГПТ с НЛ, чем мягкая и костная форма ($p=0,015$). Группа с НЛ характеризовалась достоверно более длительным течением ПГПТ 3 года [1 год; 7 лет против 2 (1 год; 4 года) ($p=0,006$) и в 37,7% случаев НЛ являлся первым проявлением ПГПТ. Группа больных с НЛ характеризовалась более высокими значениями общего и ионизированного кальция ($p=0,014$ и $p=0,0019$ соответственно); ПТГ ($p=0,0004$) и ЩФ ($p=0,09$) и более выраженной гипофосфатемией ($p=0,034$), чем больные без НЛ. Интересно, однако, что по среднему уровню кальциурии и частоте гиперкальциурии различий не обнаружено (см. таблицу).

Наиболее распространенными полиморфизмами *CASR* в группе больных с НЛ и без него были *R990G* (23,6% против 21,8%) и *A986S* (29,1% против 37,9%), наиболее редко встречался *Q1011E* (16,4% против 9,2%), достоверных различий между группами получено не было ($p>0,05$). У пациентов с НЛ и без НЛ частота различных генотипов была практически одинаковой и достоверно не различалась между группами ($p>0,05$); в группе с НЛ распределение генотипов было следующим: нормальный генотип AA у 70,9%, AS у 23,6%, SS у 5,5%; генотип QQ в 83,6%, QE в 14,5%, EE в 1,8%; нормальный генотип RR у 76,4%, RG у 20,9%, GG у 2,7%. В группе без НЛ были получены следующие данные: нормальный генотип AA — 62,1%, AS — 32,2% и SS — 5,7%; генотип QQ — 90,8%, QE — 8,0% и EE — 1,1%, RR — 78,2%, RG — 19,5% и GG — 2,3%. Кроме того, мы не обнаружили значимых различий в частоте аллелей *CASR* между группами: для *R990G* ($p=0,74$), для *Q1011E* ($p=0,14$), для *A986S* ($p=0,25$).

В обеих исследуемых группах выявлена высокая распространенность полиморфизмов *VDR*. Частота различных полиморфизмов *VDR* — *ApaI* (69% против 73,3%), *BsmI* (57,5% против 66,6%), *FokI* (62,5% против 75,5%), *Cdx2* (33,4% против 25%), *TaqI* (33,4% против 44,6%) — между группами не различалась

Данные лабораторного обследования больных с ПГПТ

Параметр	ПГПТ с НЛ	ПГПТ без НЛ	<i>p</i> *	Референсный интервал
ПТГ, пг/мл	553 [134,4; 587,9]	334,7 [104,5; 350,3]	0,000	15–65
25 ОНД, нг/мл	9,32 [7,47; 15,1]	13,0 [7,8; 16,0]	0,132	30–100
Кальций общий, ммоль/л	2,96 [2,71; 3,18]	2,85 [2,67; 2,95]	0,014	2,15–2,55
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,41 [1,29; 1,5]	1,33 [1,25; 1,37]	0,0019	1,03–1,29
Фосфор, ммоль/л	0,812 [0,67; 0,91]	0,972 [0,75; 0,98]	0,034	0,87–1,45
Щелочная фосфатаза, Ед/л	144 [86; 254]	115 [72; 223,2]	0,086	0–270
СКФ (MDRD)	83 [61; 101]	92,6 [86; 106]	0,000	—
Кальций в суточной моче, ммоль/сут	8,12 [5,2; 10,4]	7,79 [5,6; 10,3]	0,68	2,5–8,0

Примечание.* — для различий между группами (критерий Манна—Уитни).

($p > 0,05$), однако мы выявили тенденцию к увеличению распространения частоты полиморфизма *FokI* в группе ПГПТ без НЛ ($p = 0,098$). В результате исследования выяснилось, что частота генотипов *VDR* между группами значимо не различалась ($p > 0,05$), распределение генотипов в группе ПГПТ с НЛ характеризовалось наличием нормального генотипа AA в 31%, генотипа Aa в 47,8% и генотипа aa в 21,2%; генотипа BB в 42,5%, Bb в 46%, bb в 11,5%; генотипа FF в 37,5%, Ff в 47,3%, ff в 15,2%; генотипа GG в 75%, Ga в 27,4%, aa в 1,8%; генотипа TT в 37,5%, Tt в 47,3% и tt в 15,2%. Анализ группы ПГПТ без НЛ выявил следующие данные: нормальный генотип AA — 28,6%, Aa — 55,4%, aa — 17,9%; генотип BB — 33,3%, Bb — 52,6%, bb — 14%; генотип FF — 24,5%, Ff — 62,3%, ff — 13,2%; генотип GG — 70,8%, Ga — 23,2%, aa — 1,8%; генотип TT — 24,5%, Tt — 62,3%, tt — 13,2%. Не было получено значимых различий и при сравнении частот аллелей полиморфизмов *VDR*: для *ApaI* ($p = 0,94$), для *BsmI* ($p = 0,76$), для *FokI* ($p = 0,34$), для *Cdx2* ($p = 0,61$) и для *TaqI* ($p = 0,34$).

По данным регрессионного анализа, наличие полиморфизмов *CASR* и *VDR* не было прогностически значимым фактором для развития НЛ. Уровень ионизированного кальция при проведении логистического регрессионного анализа являлся достоверным фактором, влияющим на развитие НЛ: $\beta = 3,7$ [1,21; 6,12] ($p = 0,00035$).

Заключение

В последние годы активно проводятся исследования, целью которых является поиск предикторов

развития НЛ при ПГПТ. Выявляется множество факторов риска, которые, как правило, не имеют единогласного подтверждения. Это, вероятнее всего, обусловлено мультифакторной этиологией НЛ.

Мы подтвердили значение ряда факторов, негативно влияющих на риск развития НЛ — мужской пол, длительность ПГПТ и выраженность гиперкальциемии, но не получили указаний на значимую роль гиперкальциурии, что согласуется с результатами других авторов [9]. При оценке полиморфизмов генов-кандидатов *CASR* и *VDR* значимых ассоциаций с наличием НЛ не было получено, и данные гены не рекомендуются исследовать в качестве маркеров повышенного риска НЛ. Возможно, необходимо поиск других генетических маркеров.

Конфликт интересов отсутствует.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Перетоккина Е.В., Мокрышева Н.Г.

Сбор и обработка материала — Пигарова Е.А., Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я., Захарова Е.Ю., Байдакова Г.В.

Статистическая обработка данных — Перетоккина Е.В.

Написание текста — Перетоккина Е.В., Мокрышева Н.Г., Пигарова Е.А.

Редактирование — Мокрышева Н.Г., Пигарова Е.А., Захарова Е.Ю., Байдакова Г.В.

Исследование выполнено при поддержке гранта Президента РФ НШ-4527.2014.7

ЛИТЕРАТУРА

1. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Clinical spectrum of primary hyperparathyroidism. *Rev Endocr Metab Disord.* 2000;1(4):237-245. doi: 10.1023/a:1026508829397.
2. Berger AD, Wu W, Eisner BH, et al. Patients With Primary Hyperparathyroidism—Why Do Some Form Stones? *The Journal of Urology.* 2009;181(5):2141-2145. doi: 10.1016/j.juro.2009.01.028.
3. Pallan S, Rahman MO, Khan AA. Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. *BMJ.* 2012;344:e1013. doi: 10.1136/bmj.e1013.
4. Yu N, Donnan PT, Leese GP. A record linkage study of outcomes in patients with mild primary hyperparathyroidism: the Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;75(2):169-176. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03958.x.

5. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Nephrolithiasis and renal calcifications in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(8):2377-2385. doi: 10.1210/jc.2011-0569.
6. Перетокина Е.В., Мокрышева Н.Г. “Нефролитиаз при первичном гиперпаратиреозе, современный взгляд”. // Ожирение и метаболизм. – 2014. – Т. 11. – №3 – С. 3-8. [Peretokina EV, Mokrysheva NG. Nephrolithiasis in primary hyperparathyroidism: a contemporary look. *Obesity and metabolism.* 2014;11(3):3-8.] doi: 10.14341/omet201433-8.
7. Søreide JA, van Heerden JA, Grant CS, et al. Characteristics of patients surgically treated for primary hyperparathyroidism with and without renal stones. *Surgery.* 1996;120(6):1033-1038. doi: 10.1016/s0039-6060(96)80051-1.
8. Starup-Linde J, Waldhauer E, Rolighed L, et al. Renal stones and calcifications in patients with primary hyperparathyroidism: associations with biochemical variables. *Eur J Endocrinol.* 2012;166(6):1093-1100. doi: 10.1530/EJE-12-0032.
9. Мирная С.С., Пигарова Е.А., Беляева А.В., Мокрышева Н.Г., и др. “Роль кальций-чувствительного рецептора в поддержании системы кальциевого гомеостаза”. // Остеопороз и остеопатии. – 2010. – №3 – С. 31-36. [Mirnaya SS, Pigarova EA, Belyaeva AV, Mokrysheva NG, et al. Rol' kal'tsiy-chuvstvitel'nogo retseptora v podderzhanii sistemy kal'tsievogo gemostaza. *Osteoporoz i osteopatii.* 2010;3:31-36. (In Russ.)].
10. Han G, Wang O, Nie M, et al. Clinical phenotypes of Chinese primary hyperparathyroidism patients are associated with the calcium-sensing receptor gene R990G polymorphism. *Eur J Endocrinol.* 2013;169(5):629-638. doi: 10.1530/EJE-13-0441.
11. Vezzoli G, Terranegra A, Arcidiacono T, Soldati L. Genetics and calcium nephrolithiasis. *Kidney Int.* 2011;80(6):587-593. doi: 10.1038/ki.2010.430.
12. Vezzoli G, Tanini A, Ferrucci L, et al. Influence of calcium-sensing receptor gene on urinary calcium excretion in stone-forming patients. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(10):2517-2523.
13. Vezzoli G, Terranegra A, Arcidiacono T, et al. Calcium kidney stones are associated with a haplotype of the calcium-sensing receptor gene regulatory region. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(7):2245-2252. doi: 10.1093/ndt/gfp760.
14. Scillitani A, Guarnieri V, Battista C, et al. Primary hyperparathyroidism and the presence of kidney stones are associated with different haplotypes of the calcium-sensing receptor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(1):277-283. doi: 10.1210/jc.2006-0857.
15. Corbetta S, Baccarelli A, Aroldi A, et al. Risk factors associated to kidney stones in primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2014;28(4):122-128. doi: 10.1007/bf03345354.
16. Lin Y, Mao Q, Zheng X, et al. Vitamin D receptor genetic polymorphisms and the risk of urolithiasis: a meta-analysis. *Urol Int.* 2011;86(3):249-255. doi: 10.1159/00032949.
17. Аполихин И.О., Сивков А.В., Константинова О.В., и др. “Поиск полиморфных вариантов кандидатных генов мочекаменной болезни в российской популяции”. // Клиническая и экспериментальная урология. – 2013. – №3 – С. 56-60. [Apolikhin OI, Sivkov AV, Konstantinova OV, et al. The search for the polymorphic variants of the gene candidates of urolithiasis in Russian population. *Experimental & clinical urology.* 2013;(3):56-60. (in Russ.)].
18. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT, Jr., Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary H. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(2):335-339. doi: 10.1210/jc.2008-1763.