

doi: 10.25005/2074-0581-2023-25-3-346-355

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ВОЗМОЖНОСТЬ ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ИЗУЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ У ДЕТЕЙ

Ш.А. ЮСУПОВ¹, Л.Р. ХАКИМОВА²

¹ Кафедра детской хирургии № 1, Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Республика Узбекистан

² Кафедра общей практики/семейной медицины ФПДО, Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Республика Узбекистан

Цель: выявить полиморфизм генов, ассоциированных с развитием мочекаменной болезни (МКБ) у детей узбекской популяции.

Материал и методы: исследование проведено в Специализированной детской хирургической клинике Самаркандского государственного медицинского университета в два этапа, в период с 2012-2019 гг. На первом этапе был проведён ретроспективный анализ историй болезни 652 поступивших. На втором этапе проведено проспективное исследование 200 детей в возрасте от 1 года до 17 лет, из которых у 100 был диагностирован уролитиаз (основная группа), и 100 детей контрольной группы, не имеющих МКБ и госпитализированных для небольших плановых оперативных вмешательств (циркумцизия, грыжесечение). Проведены иммуногенетические исследования генов рецептора витамина D (VDR), IL-1 β , IL-18.

Результаты: полученные результаты исследования свидетельствуют о том, что варианты генов рецептора витамина D (VDR) и IL-1 β играют важную роль в развитии уролитиаза. В исследуемых группах была выявлена статистически значимая ассоциация генотипов F/f+f/f гена VDR (FokI) с уролитиазом, которая в основной группе встречалась в 1,3 раза чаще, чем в контрольной ($p=0,033$; $\chi^2=4,56$). В основной группе был также выявлен статистически значимый аллель C/C гена IL-1 β ($p=0,027$; $\chi^2=7,23$; $df=2$). Сравнительный анализ распределения частот генотипов полиморфизма +105A/C гена IL-18 по всем моделям наследования не выявил статистически значимых различий между основной и контрольной группами ($p>0,05$; $\chi^2=3,93$; $df=2$).

Заключение: определена роль иммуногенетического способа прогнозирования МКБ в выявлении предрасположенности к заболеванию с изучением распределения генотипов полиморфных маркёров генов рецептора витамина D (VDR), интерлейкина-1 β , что доказывает значимость иммуногенетических факторов в патогенезе развития уролитиаза у детей узбекской популяции, являющихся предикторами её развития на доклинической стадии заболевания. Соответственно, для ранней диагностики уролитиаза у детей узбекской популяции, является целесообразным включение в комплексную программу тестирования на наличие генотипов FokI полиморфизма генов VDR и IL-1 β .

Ключевые слова: мочекаменная болезнь у детей, ранняя диагностика, факторы риска, генетические факторы, прелитиаз, амбулаторно-поликлиническая служба.

Для цитирования: Юсупов ША, Хакимова ЛР. Прогностическая возможность иммуногенетических исследований в изучении заболеваемости мочекаменной болезнью у детей. *Вестник Авиценны*. 2023;25(3):346-55. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2023-25-3-346-355>

PREDICTIVE ABILITY OF IMMUNOGENETIC STUDIES FOR INCIDENCE OF UROLITHIASIS IN CHILDREN

SH.A. YUSUPOV¹, L.R. KHAKIMOVA²

¹ Department of Pediatric Surgery № 2, Samarkand State Medical University, Samarkand, Republic of Uzbekistan

² Department of General Practice/Family Medicine FPE, Samarkand State Medical University, Samarkand, Republic of Uzbekistan

Objective: To determine the genetic polymorphism associated with the development of urolithiasis (UL) in children of the Uzbek population.

Methods: The study was conducted in the Specialized Children's Surgical Hospital of the Samarkand State Medical University between 2012 and 2019. In the first stage, a retrospective analysis of the case histories of 652 admitted patients was undertaken. In the second stage, 200 children aged 1 to 17 years were enrolled in the study, of which 100 were diagnosed with UL (main group), and 100 comprised the control group without UL (hospitalized for minor planned surgical interventions, such as circumcision or hernia repair). Immunogenetic studies of the vitamin D receptor (VDR), IL-1 β , and IL-18 genes were carried out.

Results: The obtained results indicate that polymorphism of the VDR and IL-1 β genes plays an important role in susceptibility to UL. In the study groups, a statistically significant association of F/f+f/f genotypes of the VDR gene (Fok-1) with UL was found, which was 1.3 times more frequent in the main group than in the control one ($p=0.033$; $\chi^2=4.56$). The C/C allele of the IL-1 β gene was significantly more frequently detected in the main vs. control group ($p=0.027$; $\chi^2=7.23$; $df=2$). The distribution of frequency of IL-18 (+105A/C) gene polymorphism for all models of inheritance was not statistically significantly different in the main and control groups ($p>0.05$; $\chi^2=3.93$; $df=2$).

Conclusion: The role of the immunogenetic method in the detection of susceptibility to UL development was determined in the study of the distribution of polymorphic markers of the VDR and IL-1 β genes, indicating the significance of the immunogenetic factors for the predisposition to UL in children of the Uzbek population which may predict the disease at its preclinical stage. Therefore, in the interests of the early diagnosis of UL in children of the Uzbek population, it is reasonable to include testing for FokI genotype and polymorphism of VDR and IL-1 β genes in the complex program of examination.

Keywords: Urolithiasis in children, early diagnosis, risk factors, genetic factors, prelithiasis, outpatient care.

For citation: Yusupov ShA, Khakimova LR. Prognosticheskaya vozmozhnost' immunogeneticheskikh issledovaniy v izuchenii zabolevaemosti mochekamennoy bolezni'yu u detey [Predictive ability of immunogenetic studies for incidence of urolithiasis in children]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2023;25(3):346-55. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2023-25-3-346-355>

ВВЕДЕНИЕ

Мочекаменная болезнь (МКБ) представляет собой не только медицинскую, но и серьёзную социально-экономическую и демографическую проблему. Заболеваемость МКБ во всём мире имеет тенденцию к росту. Заболевание, которое раньше впервые выявлялось у взрослых, теперь обнаруживается у детей любого возраста. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «...заболевания мочевыводящих путей являются второй по частоте патологией детского возраста. За последнее десятилетие частота заболеваний мочевыводящих путей у детей увеличилась в 2,5-3 раза и составляет от 20,6 до 106,0 на 1000 детского населения в зависимости от региона. Изменение характера питания, а также физической активности детей приводит к изменению метаболического статуса организма, и факторы предрасположенности к мочекаменной болезни реализуются уже в детском возрасте»¹.

Имеющиеся эпидемиологические данные о распространённости МКБ свидетельствуют, о том, что эта патология встречается на всех континентах, причём с разным уровнем заболеваемости. Экзогенными факторами риска развития уролитиаза считаются жаркий и сухой климат, определённый химический состав почвы и растений, степень насыщения воды минеральными солями, климатические условия, особенности пола и возраста, производственные и социально-бытовые условия; а эндогенными – врождённые и приобретённые аномалии почек, инфекции мочевыводящих путей, заболевания желудочно-кишечного тракта, травмы костей с длительной иммобилизацией, гиперфункция паразитовидных желёз, генетическая предрасположенность [1, 2]. Несмотря на то, что во всём мире особое внимание уделяется научным исследованиям, посвящённым изучению этиологии, факторов риска, механизмов развития, диагностике и дифференциальной диагностике, а также эффективным методам лечения и профилактики, к сожалению, на сегодняшний день недостаточно работ, посвящённых ранней диагностике уролитиаза, особенно у детей, с учётом выявления факторов риска в амбулаторно-поликлинических условиях.

Традиционно уролитиаз считался заболеванием взрослых. Однако в настоящее время появляется всё больше данных о значительном росте этой патологии именно среди детей. Следует также отметить, что данная патология у детей отличается от таковой у взрослых. Это обуславливает особый интерес к данной проблеме и необходимость изучения эпидемиологических процессов по половозрастным категориям, а также в региональном разрезе с определением этиологических факторов риска МКБ. В последующем это даст возможность разработать лечебно-профилактические, диагностические мероприятия, основной целью которых является своевременное лечение и снижение заболеваемости [3, 4].

Характерной особенностью МКБ является её бессимптомное течение, поэтому длительное время пациент не обращается за медицинской помощью, несмотря на возможность ранней диагностики заболевания [5]. Большинство исследователей отмеча-

INTRODUCTION

Urolithiasis (UL) is not only a medical, but also a serious socio-economic and demographic problem. The incidence of UL worldwide tends to increase. The disease, which was initially detected in adults, is now found in children of any age. According to the World Health Organization (WHO) "...urinary tract diseases are the second most common childhood pathology. Over the past decade, the incidence of urinary tract diseases in children has increased by 2.5-3 times and ranges from 20.6 to 106.0 per 1000 children, depending on the region. Changes in the nutrition, as well as the physical activity of children, modify the metabolic status of the body and predispose to UL development in childhood."¹

The available epidemiological data on the prevalence of UL indicate that it occurs on all continents, though with different levels of incidence. Exogenous risk factors for the development of UL include a hot and dry climate, a certain chemical composition of soil and plants, the degree of saturation of water with mineral salts, climatic conditions, gender and age, and working and social conditions; while endogenous factors include congenital and acquired anomalies of the kidneys, urinary tract infections, diseases of the gastrointestinal tract, bone injuries with prolonged immobilization, hyperfunction of the parathyroid glands, and genetic predisposition [1, 2]. Though special attention is paid all over the world to research on etiology, risk factors, pathogenetic mechanisms, diagnosis and differential diagnosis, as well as effective methods of treatment and prevention, unfortunately, currently the studies on the early diagnosis of UL, especially in children, are scarce, taking into account the identification of risk factors in an outpatient setting.

Traditionally, UL has been considered a disease of adults. However, more and more data are obtained showing a significant increase in this pathology among children. It should also be noted that this disease in children differs from that in adults, causing a special interest in this problem and the need to study epidemiological processes by age and sex categories in the regional context with the determination of etiological risk factors for UL. In the future, this will help to develop therapeutic, preventive, and diagnostic measures, the main purpose of which is timely treatment and reduced morbidity [3, 4].

Though early diagnosis of UL is possible, its characteristic feature is an asymptomatic course when for a long time the patient does not seek medical help [5]. Most researchers note the presence of renal stones at autopsy, which also confirms the asymptomatic course of the disease in a large number of patients [6, 7].

According to some studies, renal colic in about a third of UL patients requires emergency surgical interventions, however, stones may be absent during examination, although their passage was not noted by patients [8, 9].

1 <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail>

1 <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail>

ет наличие камнеобразования, установленного при аутопсии, что также свидетельствует о факте бессимптомного течения заболевания у значительного числа пациентов [6, 7].

По данным некоторых исследований, в связи с развитием почечной колики, около трети пациентам с МКБ требуются экстренные хирургические вмешательства, однако при обследовании камни могут отсутствовать, хотя их выход пациентами не отмечался [8, 9].

В арсенале современной урологии известно множество различных методов удаления камней почек и мочевыводящих путей. Но, к сожалению, удаление камня не означает избавление от уролитиаза, так как одной из характерных особенностей заболевания является возникновение рецидива. Именно поэтому одной из актуальных проблем на сегодняшний день является ранняя диагностика этой патологии [10, 11].

В статистических отчётах большинства стран приводятся данные о финансовом бремени МКБ, которое имеет тенденцию к росту. Как показывают авторы, в экономически развитых странах средняя стоимость ухода за больными с МКБ среди взрослого населения составляет более 10 млрд. долларов в год [12]. Расходы, связанные с госпитализацией с МКБ у детей, также имеют тенденцию к ежегодному увеличению: в среднем на стационарную помощь тратится более 18 млрд. долларов [13].

Если рассматривать причинные факторы и механизмы, обуславливающие риск развития МКБ в педиатрической популяции, то можно сказать, что они остаются неизученными, хотя существует множество гипотез и теорий (около 200) образования мочевых камней [14].

За последние двадцать лет в своих эпидемиологических и клинических исследованиях учёные всё больше указывают на участие генетических факторов в возникновении МКБ, что свидетельствует о существовании определённых генов, ответственных за развитие этой патологии [15].

Для прогнозирования возникновения МКБ и разработки способов её профилактики у детей необходимо изучение иммуногенетических аспектов заболевания и поиск маркёров предрасположенности к уролитиазу. Это позволит повысить эффективность лечебно-профилактических мероприятий, уменьшить количество осложнений и улучшить качество жизни пациентов [16].

Генетические методы исследования помогают не только в процессах диагностики и лечения, но и повышают возможность прогнозирования заболеваний, которые могут развиваться у человека в течение жизни. Так, в настоящее время хорошо изучены гены, полиморфизм которых может привести к таким заболеваниям, как рак молочной железы и яичников, артериальная гипертония, сахарный диабет и др.

Обобщая имеющиеся данные, можно сделать вывод, что основными направлениями изучения МКБ во всём мире являются поиск и нахождение причин камнеобразования, щадящих методов удаления конкрементов и адекватная метафилактика. За последние годы накопление знаний в области молекулярной генетики позволили объяснить механизмы развития МКБ, что привело к новой эре диагностики и лечения этой патологии.

Особенностью генетического метода диагностики заболевания в отличие от традиционных исследований, является возможность прогнозирования возникновения уролитиаза на доклиническом этапе в любом возрасте. Это связано с тем, что генотип человека не меняется в течение жизни. В связи с этим, для достижения поставленных перед нами целей, актуальным представляется изучение распределения генотипов полиморфных маркёров генов-предикторов развития уролитиаза у детей узбекской популяции.

In modern urology, there are many different methods for the management of renal and ureteric stones. But, unfortunately, the removal of the stone does not mean the elimination of UL, since its recurrence is one of the characteristic features of the disease; therefore early diagnosis of this pathology is one of the urgent current issues [10, 11].

The statistical reports of most countries provide data on the financial burden of the UL which tends to increase. In economically developed countries, the average cost of UL management among the adult population is more than 10 billion dollars a year [12]. The costs associated with the hospitalization of children with UL also tend to increase annually: on average, more than \$18,000,000 is spent on their in-patient care [13].

Although there are almost 200 hypotheses and theories for the formation of urinary stones [14], the causative factors and mechanisms that determine the risk of UL development in children remain unclear. Over the past twenty years epidemiological and clinical studies have determined the role of genetic factors in UL development and indicate the presence of certain genes involved in it [15].

Studies of the immunogenetic aspects of UL and searches for the markers of susceptibility to this pathology are important for predicting UL development and elaboration on the respective preventive measures. They will increase the effectiveness of therapeutic approaches, reduce the number of complications, and improve the quality of life of patients [16].

Genetic research not only helps in diagnosis and treatment but also increases the possibility of predicting diseases that can develop during a person's life. Currently, genetic polymorphism involved in breast and ovarian cancer, arterial hypertension, diabetes mellitus, etc. is well known.

Summarizing the available data, one may conclude that the main areas of UL studies all over the world are the searches for causative factors of stone formation, minimally invasive stone removal methods, and adequate metaphylaxis. In recent years, new knowledge in molecular genetics has made it possible to explain the mechanisms of UL development, which has led to a new era in the diagnosis and treatment of this pathology.

Genetic methods used for diagnostics, contrary to traditional tests, allow to predict development of UL at the preclinical stage at any age of the patient, as the human genotype does not change throughout life. In this regard, we undertake the study of the distribution of genotypes of polymorphic markers of UL-predicting genes in children of the Uzbek population.

PURPOSE OF THE STUDY

To reveal UL-associated genetic polymorphism in children of the Uzbek population.

METHODS

The study of the prevalence of UL was carried out according to the data on visits at the Specialized Children's Surgical Hospital (SCSH) of the Samarkand State Medical University in the period from 2012 to 2019. The work was carried out in two stages.

In the first stage, to study the prevalence of UL and determine its risk factors, an analysis of the case histories of 652 patients aged from 1 to 17 years admitted to SCSH with a diagnosis of UL was carried out.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить полиморфизм генов, ассоциированных с развитием МКБ у детей узбекской популяции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Изучение распространённости МКБ проведено по данным обращаемости в Специализированную детскую хирургическую клинику Самаркандского государственного медицинского университета в период с 2012 по 2019 годы. Работа проводилась в два этапа.

На первом этапе для изучения распространённости МКБ, а также определения факторов риска проведён анализ историй болезни 652 пациентов в возрасте от 1 года до 17 лет, обратившихся в данное учреждение с диагнозом МКБ.

На втором этапе исследования для выполнения поставленных задач по изучению иммуногенетической предрасположенности к развитию МКБ у детей проведено клиническое обследование 200 детей, которые были распределены на две группы.

Первую (основную) группу составили 100 больных с уролитиазом, проходивших комплексное обследование (клиническое, гематологическое, биохимическое, ультразвуковое, рентгенологическое, иммуногенетическое) и лечение. Вторую (контрольную) группу составили 100 детей без уролитиаза и госпитализированных для небольших плановых оперативных вмешательств (циркумцизия, грыжесечение) в Специализированную детскую хирургическую клинику Самаркандского государственного медицинского университета.

В табл. 1 представлены данные о распределении больных по возрасту, согласно классификации ВОЗ (2021).

Из табл. 1 видно, что среди больных большинство пациентов с МКБ – это дети старше 5 лет, чаще в возрасте 5-9 лет – 63 (63%).

Табл. 2 отражает распределение обследованных детей в зависимости от половой принадлежности.

Из данных, представленных в табл. 2, видно, что по половому распределению в основной группе МКБ чаще встречается среди мальчиков – 68 (68%) детей, чем среди девочек – 32 (32%).

Таблица 1 Распределение детей с МКБ и без уролитиаза по возрасту

Возраст Age	Основная группа Main group (n=100)		Контрольная группа Control group (n=100)		Всего Total (n=200)	
	абс./n	%	абс./n	%	абс./n	%
1-11 мес./months	1	1	-	-	1	0.5
1-4 г/years	26	26	31	31	57	28.5
5-9 л/years	45	45	18	18	63	31.5
10-14 л/years	21	21	33	33	54	27.0
15-17 л/years	7	7	18	18	25	12.5

Таблица 2 Распределение больных в зависимости от половой принадлежности

Пол Sex	Основная группа Main group (n=100)		Контрольная группа Control group (n=100)		Всего Total (n=200)	
	абс./n	%	абс./n	%	абс./n	%
девочки/female	32	32	3	3	35	17.5
мальчики/male	68	68	97	97	165	82.5

In the second stage, 200 children admitted to the SCSH, were enrolled in the study and divided into two groups. The main group included 100 patients with UL who underwent a comprehensive clinical, hematological, biochemical, ultrasound, radiological, and immunogenetic examination and treatment. The control group included 100 children without UL who were hospitalized at the SCSH for minor planned surgical interventions (circumcision, hernia repair).

As follows from Table 1, the majority of UL patients were children above 5 years of age, mostly at the age of 5-9 years (63%).

Table 2 demonstrates the distribution of the examined children by gender.

As follows from Table 2, the main group was dominated by boys (68%).

An immunogenetic study was carried out in the Laboratory of Genomics, the Institute of Bioorganic Chemistry of the Academy of Sciences, the Republic of Uzbekistan. One ml of blood from the cubital vein was sampled for DNA extraction. Disposable plastic tubes with 0.5 ml of preservative were used to collect, store, and transport blood samples; for further processing, they were stored at +4°C. DNA isolation from whole blood was carried out according to the standard protocol using the Diatom™ DNA Prep 200 reagent kit (Laboratory IsoGen, Moscow, Russia).

The protocol of the study was approved by the Ethics Committee of the Samarkand State Medical University (IRB № 2023-0001, dated August 12, 2023).

Statistical analysis of the obtained data was carried out using statistical online calculators (<https://medstatistic.ru/calculators>). The data are presented as shares. Comparison of indicators in the main and control groups was performed using χ^2 criterion for a 4-field table, if $df=1$, and by the χ^2 criterion for arbitrary tables, if $df>1$. Differences were considered statistically significant at $p<0.05$.

RESULTS

Results of the study of VDR gene polymorphism. Table 3 presents the data on the distribution of genotypes of the

Table 1 Distribution of children in the main and control groups by age

Table 2 Distribution of patients in the main and control groups by gender

Иммуногенетическое исследование проведено в лаборатории геномики Института биоорганической химии Академии наук Республики Узбекистан. Сбор образцов крови пациентов проводился всем 200 пациентам обеих групп. Материалом для выделения ДНК служила венозная кровь из кубитальной вены в объёме 1 мл. Для сбора, хранения и транспортировки крови использовались одноразовые пластиковые пробирки с консервантом объёмом 0,5 мл. Для дальнейшей обработки кровь хранилась при температуре +4°C. Выделение ДНК из цельной крови проводилось по стандартному протоколу с использованием набора реагентов Diatom™ DNA Prep 200 (ООО «Лаборатория ИзоГен», Москва, Россия).

Комиссия по этике Самаркандского государственного медицинского университета одобрила данное исследование (протокол ИРВ № 2023-0001 от 12 августа 2023 года).

Статистический анализ полученных данных проведён с помощью статистических on-line калькуляторов (<https://medstatistic.ru/calculators>). Данные представлены в виде долей. Сравнение показателей основной и контрольной групп проводилось по критерию χ^2 для 4-польной таблицы при $df=1$ и по критерию χ^2 для произвольных таблиц при $df > 1$. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты изучения полиморфизма гена VDR. В табл. 3 представлены данные о распределении генотипов полиморфизма VDR FokI у детей с уролитиазом и в контрольной группе.

Как видно из табл. 3, в исследуемых группах была выявлена статистически значимая ассоциация генотипа F/f+f/f VDR (FokI), которая в основной группе встречалась в 1,3 раза чаще, чем в контрольной. Но при этом в контрольной группе частота встречаемости генотипа F/f+f/f составляла 48%, что свидетельствует о частоте встречаемости исследуемых аллельных вариантов также и у детей без уролитиаза, тем самым влияя на формирование предрасположенности заболевания в этой группе.

Таким образом, сравнительный анализ распределения частот генотипов FokI полиморфизма гена VDR выявил статистически значимую ассоциацию аллеля f с уролитиазом. Данное обстоятельство говорит о том, что наличие генотипов Ff+ff может свидетельствовать о статистически значимо высоком риске развития МКБ у детей и может служить критерием для прогнозирования развития уролитиаза у детей.

Результаты изучения полиморфизма гена IL-1 β . Далее было проведено генотипирование гена IL-1 β в основной (дети с МКБ,

Таблица 3 Результаты распределения ассоциации гена VDR с МКБ у детей основной и контрольной групп по доминантной модели наследования

Генотипы и аллели Genotypes and alleles	Основная группа Main group (n=100)	Контрольная группа Control group (n=100)	χ^2	p
Генотип F/F Genotype F/F	37	52	=4.56	=0.033
Генотип F/f+f/f Genotype F/f+f/f	63	48		
F-аллель F-allele	65	73		
f-аллель f-allele	35	27		

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между основной и контрольной группами (по критерию χ^2)
Note: p – statistical significance of differences in indicators between the main and control groups (according to the χ^2 criterion)

VDR FokI polymorphism in children with UL and in the control group.

As follows from Table 3, in the studied groups, a statistically significant association of F/f+f/f genotype of the VDR gene (FokI) with UL was detected ($p < 0.05$). This genotype was 1.3 times more frequent in the main group than in the control group. At the same time, in the control group, the frequency F/f+f/f genotype was 48%, which demonstrates the incidence of the studied allelic variations in children without UL, which may be affecting the development of the susceptibility to UL in this group.

Thus, a comparative analysis of the frequency distribution of the VDR FokI polymorphism revealed a statistically significant association of the f-allele in children with UL, compared with children without UL. This finding suggests that the presence of Ff+ff associations may indicate a significantly high risk of developing UL in children and may serve as a criterion for its prediction.

Results of the study of IL-1 β gene polymorphism. Genotyping of the IL-1 β gene was carried out in the main (n=100) and control (n=97). It should be noted that in this gene study due to technical issues, the number of samples in the control group was 97 (instead of 100).

Table 4 presents the data on the distribution of genotypes of the IL-1 β gene polymorphism in children with UL and in the control group.

Thus, in the control group, the T/C genotype of the IL-1 β gene was the most frequent (61.9%), while T/T genotype frequency was higher in the main group compared to the control group (29.0% vs. 23.7%). The most indicative marker of the UL in children was the C/C genotype, which was 1.9 times more common than in children of the control group.

Statistical analysis of the distribution of genotypes of polymorphic variants of the IL-1 β gene showed a statistical difference between the main and control groups only in the C/C genotype which was more frequent in the main group ($p < 0.05$).

Table 5 presents the data on the distribution of genotypes of the IL-1 β gene polymorphism in the main and control groups in the recessive model of inheritance

As follows from the Table 5, the same pattern, as in the dominant model, was observed with the recessive model of inheritance ($p < 0.05$).

Thus, a comparative analysis of the frequency of the genotypes of the IL-1 β gene in the main group showed a statistically significant association of the C/C genotype with UL. This indicates

Table 3 Frequency of alleles and genotypes of polymorphic variants of the VDR gene in the main and control groups in the dominant model of inheritance

n=100) и контрольной (дети без уролитиаза, n=97), и проведён сравнительный анализ полученных результатов. Следует отметить, что при исследовании данного гена число детей в контрольной группе составило 97 вместо 100, что было связано с техническими моментами выполнения иммуногенетического анализа.

В табл. 4 представлены данные о распределении генотипов полиморфизма гена IL-1 β у детей с уролитиазом и в контрольной группе.

Таким образом, при определении полиморфизма гена IL-1 β в контрольной группе наиболее часто встречался генотип T/C – 61,9%. Тогда как выявляемость генотипов T/T была выше в основной группе в сравнении с группой контроля, составляя 29,0% против 23,7%. Наиболее показательным маркёром развития камнеобразования у детей оказался генотип C/C, который в 1,9 раз встречался чаще, чем у детей контрольной группы.

Результаты статистического анализа распределения генетической ассоциации генотипов гена IL-1 β с МКБ при сравнении основной группы с контрольной показали разницу только лишь по генотипу C/C (p<0,05).

В табл. 5 представлены данные о распределении генотипов полиморфизма гена IL-1 β в основной и контрольной группах при рецессивной модели наследования.

Как следует из табл. 5, при рецессивной модели наследования наблюдалась та же закономерность, что и при доминантной модели (p<0,05).

Таким образом, сравнительный анализ распределения частот генотипов гена IL-1 β в основной группе показал статистически значимую ассоциацию генотипа C/C с МКБ. Это свидетельствует о том, что C/C-генотип IL-1 β влияет на формирование предрасполо-

that the C/C genotype of the IL-1 β affects the development of a susceptibility to UL in children in any model of inheritance.

Results of the study of IL-18 gene polymorphism. Table 6 presents the data on the distribution of genotypes of the IL-18 gene polymorphism in children with UL and in the control group in the recessive model of inheritance.

As follows from Table 6, a comparative analysis of the frequency of IL-18 +105A/C gene polymorphism in the general model of inheritance did not reveal statistically significant differences between the two groups.

Tables 7 and 8 present the data on the distribution of genotypes of the IL-18 gene polymorphism in the main and control groups in the dominant and recessive models of inheritance.

As shown in Tables 7 and 8, the association of IL-18 +105A/C gene polymorphism with susceptibility to UL development in children with various inheritance models (dominant and recessive) was not statistically significant.

DISCUSSION

UL is a multifactorial disease, in the development of which not only environmental factors but also hereditary predisposition is of great importance. In addition, it is a ubiquitous disease, the prevalence of which continues to increase steadily in both the adult and child populations. Data on the incidence of UL among young children and even newborns also show its progressive growth. Hot climate, a high level of consanguineous marriages, as well as genetic and racial characteristics, are thought to be the causative factors of UL development. In most countries complete

Таблица 4 Результаты распределения ассоциации гена IL-1 β с МКБ у детей основной и контрольной групп по общей модели наследования

Генотипы и аллели Genotypes and alleles	Основная группа Main group (n=100)	Контрольная группа Control group (n=97)	χ^2 (df=2)	p
Генотип T/T Genotype T/T	29	23		
Генотип T/C Genotype T/C	44	60		
Генотип C/C Genotype C/C	27	14	=7.23	=0.027
T-аллель T-allele	51	53		
C-аллель C-allele	49	44		

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между основной и контрольной группами (по критерию χ^2 для произвольных таблиц)

Note: p – statistical significance of differences in indicators between the main and control groups (according to the χ^2 criterion for arbitrary tables)

Таблица 5 Результаты распределения ассоциации гена IL-1 β с МКБ у детей основной и контрольной групп по рецессивной модели наследования

Генотипы Genotypes	Основная группа Main group (n=100)	Контрольная группа Control group (n=97)	χ^2	p
Генотип T/T+T/C Genotype T/T+T/C	73	83		
Генотип C/C Genotype C/C	27	14	=4.72	=0.030

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между основной и контрольной группами (по критерию χ^2 для произвольных таблиц).

Note: p – statistical significance of differences in indicators between the main and control groups (according to the χ^2 criterion for arbitrary tables)

Table 4 Frequency of alleles and genotypes of polymorphic variants of the IL-1 β gene in the main and control groups in the dominant model of inheritance

Table 5 Frequency of genotypes of polymorphic variants of the IL-1 β gene the main and control groups in the recessive model of inheritance

женности к развитию камнеобразования у детей при любой модели наследования.

Результаты изучения полиморфизма гена IL-18. В табл. 6 представлены данные о распределении генотипов полиморфизма гена IL-18 у детей с уролитиазом и в контрольной группе при рецессивной модели наследования

Из табл. 6 следует, что сравнительный анализ распределения частот генотипов полиморфизма +105A/C гена IL-18 по общей модели наследования не выявил статистически значимых различий между группой больных и контрольной группой.

В табл. 7 и 8 представлены данные о распределении генотипов полиморфизма гена IL-18 в основной и контрольной группах при доминантной и рецессивной моделях наследования.

Как показано в табл. 7 и 8, ассоциация полиморфизма гена IL-18 +105A/C с предрасположенностью к развитию уролитиаза у детей с различными моделями наследования (доминантной и рецессивной) не была статистически значимой.

Таблица 6 Частота генотипов полиморфных вариантов гена IL-18 в основной и контрольной группах, общая модель наследования

Генотипы и аллели Genotypes and alleles	Основная группа Main group (n=100)	Контрольная группа Control group (n=97)	χ^2 (df=2)	p
Генотип A/A Genotype A/A	57	51		
Генотип A/C Genotype A/C	41	41		
Генотип C/C Genotype C/C	2	8	=3.93	>0.05
A-аллель A-allele	74	78		
C-аллель C-allele	26	22		

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между основной и контрольной группами (по критерию χ^2 для произвольных таблиц).
Note: p – statistical significance of differences in indicators between the main and control groups (according to the χ^2 criterion for arbitrary tables)

Таблица 7 Результаты распределения ассоциации гена IL-18 с МКБ, доминантная модель наследования

Генотипы Genotypes	Основная группа Main group (n=100)	Контрольная группа Control group (n=100)	χ^2	p
Генотип A/A+A/C Genotype A/A+A/C	98	92	=2.63	>0.05
Генотип C/C Genotype C/C	2	8		

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между основной и контрольной группами (по критерию χ^2 с поправкой Йетса – в 2 полях значения менее 10)

Note: p – the statistical significance of differences in indicators between the main and control groups (according to the χ^2 criterion with the Yates correction – in 2 fields the values are less than 10)

Таблица 8 Результаты распределения ассоциации гена IL-18 с МКБ, рецессивная модель наследования

Генотипы Genotypes	Основная группа Main group (n=100)	Контрольная группа Control group (n=100)	χ^2	p
Генотип A/A Genotype A/A	57	51	=0.72	>0.05
Генотип A/C+C/C Genotype A/A+A/C	43	49		

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между основной и контрольной группами (по критерию χ^2)
Note: p – statistical significance of differences in indicators between the main and control groups (according to the χ^2 criterion)

epidemiological information is not available, while existing data from different sources show significant differences, which may be due to the various methodological approaches to data collection [17].

Most scientists believe that, first of all, this is due to changes in dietary habits, the environmental situation in the world, and the quality of drinks and food consumed [18, 19]. Some authors disagree that lifestyle changes affect the increase in UL incidence [20-22]. Other researchers state the reason for the sharp increase in UL incidence in various populations is the growing frequency of mutations and polymorphisms of certain genes [23].

Over the past decade, the number of studies on the cross-talk of various genes with UL development has increased. Despite many population-based immunogenetic studies, markers that play an important role in the development of UL in children are still not identified. The possibility of predicting the occurrence of UL, based on the identification of immunogenetic markers, has

Table 6 Frequency of genotypes of polymorphic variants of the IL-18 gene in the main and control groups, general inheritance pattern

Table 7 Frequency of IL-18 gene polymorphism in the main and control groups, dominant inheritance pattern

Table 8 Frequency of IL-18 gene polymorphism in the main and control groups, recessive inheritance pattern

ОБСУЖДЕНИЕ

МКБ представляет собой мультифакториальное заболевание, в развитии которого немаловажное значение имеют не только факторы внешней среды, но и наследственная предрасположенность. Кроме того, это повсеместно распространённое заболевание, число случаев которого продолжает стойко увеличиваться как среди взрослого, так и детского населения. Всё чаще встречаются данные о заболеваемости уролитиазом среди детей раннего возраста и даже новорождённых. Считается, что основными причинными факторами развития заболевания являются жаркий климат, высокий уровень кровнородственных браков, а также генетические и расовые особенности. Отсутствие полноценной эпидемиологической информации имеет место практически в каждой стране, в связи с чем, эти данные имеют значительную разницу, что, возможно, связано с несовершенством методологических подходов и сбора информации [17].

Большинство учёных считает, что, прежде всего, это связано с изменениями характера питания, экологической ситуации в мире, качеством потребляемой жидкости и пищи [18, 19]. Одни авторы утверждают, что изменение образа жизни влияет на рост частоты встречаемости МКБ [20-22]. Другие исследователи в своих заключениях настаивают на том, что причиной резкого роста заболеваемости МКБ в различных популяциях являются участвовавшие случаи мутации и полиморфизма определённых генов [23].

Последнее десятилетие учёными всё чаще стали проводиться исследования по изучению взаимосвязи различных генов с МКБ. Несмотря на множество популяционных иммуногенетических исследований, маркёры, играющие большую роль в развитии МКБ у детей, всё ещё недостаточно изучены. Возможность прогнозирования возникновения МКБ, основанная на выявлении иммуногенетических маркёров, имеет определённые перспективы. Знание о возможной предрасположенности к развитию МКБ, которую можно определить с использованием иммуногенетических маркёров на раннем доклиническом этапе, позволит провести своевременную профилактику заболевания и начать адекватное лечение [24].

Проведённое нами исследование по изучению полиморфизма генов VDR и интерлейкина-1 β свидетельствует о связанном с ним высоком риске формирования камнеобразования у детей. В то же время, анализ ассоциации полиморфизма гена IL-18 +105A/C с предрасположенностью к развитию МКБ у детей при различных моделях наследования, в частности, доминантной и рецессивной, показал отсутствие статистической значимости. Значит, генетическими маркёрами предрасположенности к развитию МКБ у детей являются генотипы Ff+ff гена VDR и генотип C/C гена интерлейкина-1 β . Эти показатели могут служить критерием прогнозирования развития МКБ у детей на доклинической стадии заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полиморфизм генов VDR и интерлейкина-1 β свидетельствует о высоком риске формирования камнеобразования у детей. В частности, генетическими маркёрами предрасположенности к развитию МКБ у детей являются генотипы Ff+ff гена VDR и генотип C/C гена интерлейкина-1 β . Эти показатели могут служить критерием для прогнозирования развития МКБ у детей на доклинической стадии заболевания. Следовательно, целесообразным является включение тестирования на выявление наличия данных генотипов у детей с высоким риском развития МКБ, проживающих на территории Узбекистана, в программу ранней диагностики уролитиаза в амбулаторно-поликлинических условиях.

certain prospects. Information on a possible predisposition to the development of UL, which can be obtained using immunogenetic markers at an early preclinical stage, will allow timely prevention of the disease and the start of adequate treatment [24].

Our research on polymorphism of the VDR and IL-1 β genes indicates an associated risk of stone formation in children. At the same time, analysis of the association of the IL-18 +105A/C gene polymorphism with predisposition to UL development in children with different inheritance patterns (dominant and recessive), showed no statistical significance. This means that genetic markers of predisposition to the development of UL in children are the Ff+ff genotypes of the VDR gene and the C/C genotype of the interleukin-1 β gene. These indicators can serve as a criterion for predicting the development of UL in children at the preclinical stage of the disease.

CONCLUSION

Polymorphism of the VDR and interleukin-1 β genes indicates a high risk of stone formation in children. In particular, genetic markers of predisposition to UL in children are the ff+Ff genotypes of the VDR gene and the C/C genotype of the interleukin-1 β gene. These indicators can serve as a criterion for predicting UL development in children at the preclinical stage of the disease. Therefore, it is advisable to include testing of genotypes in children with a high risk of developing UL, who live in Uzbekistan, within the frames of the program for the early diagnosis of UL in the outpatient settings.

ЛИТЕРАТУРА

- Икромов ТШ, Ибодов ХИ, Мурадов АМ, Асадов СК, Шумилина МВ. Оценка функционального состояния почек у детей с уролитолизом, осложнённым хронической болезнью почек. *Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения*. 2020;3:17-23.
- Шамсиев А, Юсупов Ш, Адылов Б, Далимова Д, Турдикулова Ш, Исламова Д, и др. Исследование ассоциации полиморфизма гена урокиназы с развитием уролитолиза в Узбекистане. *Проблемы биологии и медицины*. 2014;4:93-6.
- Рудин ЮЕ, Меринов ДС, Вардак АБ, Арустамов ЛД. Чрескожная нефролитотрипсия у детей младшего возраста. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2021;14(1):144-50. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-1-144-150>
- VanDervoort K, Wiesen J, Frank R, Vento S, Crosby V, Chandra M, Trachtman H. Urolithiasis in pediatric patients: A single center study of incidence, clinical presentation and outcome. *J Urol*. 2007;177(6):2300-5. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.02.002>
- Rellum DM, Feitz WF, van Herwaarden AE, Schreuder MF. Pediatric urolithiasis in a non-endemic country: A single center experience from The Netherlands. *J Pediatr Urol*. 2014;10(1):155-61. <https://doi.org/10.1016/j.jpurol.2013.07.019;10:15561>
- Radmayr C, Bogaert G, Dogan HS, Kočvara R, Nijman JM, Stein R, et al. EAU guidelines on paediatric urology. In: *EAU guidelines, edition presented at the annual EAU Congress Barcelona. Undre EAU Guidelines on Paediatric Urology*© European Association of Urology, 2019.
- Taguchi K, Cho SY, Ng AC, Usawachintachit M, Tan YK, Deng YL, et al. The Urological Association of Asia clinical guideline for urinary stone disease. *Int J Urol*. 2019;26(7):688-709. <https://doi.org/10.1111/iju.13957>
- Amancio L, Fedrizzi M, Bresolin N, Penido M. Pediatric urolithiasis: Experience at a tertiary care pediatric hospital. *J Bras Nefrol*. 2016;38(1):90-8. <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20160014>
- Gajengi AK, Wagaskar VG, Tanwar HV, Mhaske S, Patwardhan SK. Metabolic evaluation in paediatric urolithiasis: A 4-year open prospective study. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(2):PC04-6. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/17265.7251>
- Chua ME, Ming JM, De Cotiis KN, Kim JK, Yang SS, Farhat WA, et al. Review summary of recent "high-level" evidence on the management of pediatric urinary stones. *SN Compr Clin Med*. 2021;202(3):2301-11.
- Taguchi K, Yasui T, Milliner DS, Hoppe B, Chi T. Genetic risk factors for idiopathic urolithiasis: A systematic review of the literature and causal network analysis. *Eur Urol Focus*. 2017;3(1):72-81. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2017.04.010>
- Scales CD, Tasian GE, Schwaderer AL, Goldfarb DS, Star RA, Kirkali Z. Urinary stone disease: Advancing knowledge, patient care, and population health. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11:1305-12. <https://doi.org/10.2215/CJN.13251215>
- Kusumi K, Becknell B, Schwaderer A. Trends in pediatric urolithiasis: Patient characteristics, associated diagnoses, and financial burden. *Pediatr Nephrol*. 2015;30:805-10. <https://doi.org/10.1007/s00467-014-3012-3>
- Bush NC, Xu L, Brown BJ, Holzer MS, Gingrich A, Schuler B, et al. Hospitalizations for pediatric stone disease in United States, 2002-2007. *J Urol*. 2010;183:1151-6. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.11.057>
- Аполихин ОИ, Сивков АВ, Константинова ОВ, Сломинский ПА, Тупицына ТВ, Калинин ДН. Генетические факторы риска рецидивного уролитолиза в российской популяции. *Урология*. 2016;4:20-3.
- Sáez-Torres C, Grases F, Rodrigo D, García-Raja AM, Gómez C, Frontera G. Risk factors for urinary stones in healthy schoolchildren with and without a family history of nephrolithiasis. *Pediatr Nephrol*. 2013;28:639-45. <https://doi.org/10.1007/s00467-012-2368-5>
- Ferraro PM, Taylor EN, Gambaro G, Curhan GC. Dietary and lifestyle risk factors associated with incident kidney stones in men and women. *J Urol*. 2017;198(4):858-63. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.03.124>
- Lam JP, Alexander LF, William HE, Hodge DO, Kofler JM, Morin RL, et al. In vivo comparison of radiation exposure in third-generation vs second-generation dual-source dual-energy CT for imaging urinary calculi. *J Endourol*. 2021;35(11):1581-5. <https://doi.org/10.1089/end.2021.0103>
- Lang J, Narendrula A, El-Zawahry A, Sindhwani P, Ekwenna O. Global trends in incidence and burden of urolithiasis from 1990 to 2019: An analysis of Global Burden of Disease Study Data. *Eur Urol Open Sci*. 2022;35:37-46. <https://doi.org/10.1016/j.euros.2021.10.008>

REFERENCES

- Ikromov TSh, Ibodov Khl, Muradov AM, Asadov SK, Shumilina MV. Otsenka funktsional'nogo sostoyaniya pochek u detey s urolitiazom, oslozhnennym khronicheskoy bolezn'yu pochek [Evaluation of the functional state of the kidneys in children with urolithiasis complicated by chronic kidney disease]. *Vestnik posle diplomnogo obrazovaniya v sfere zdravookhraneniya*. 2020;3:17-23.
- Shamsiev A, Yusupov Sh, Adylov B, Dalimova D, Turdikulova Sh, Islamova D, i dr. Issledovanie assotsiatsii polimorfizma gena urokinazy s razvitiem urolitiaz v Uzbekistane [Study of the association of urokinase gene polymorphism with the development of urolithiasis in Uzbekistan]. *Problemy biologii i meditsiny*. 2014;4:93-6.
- Rudin YuE, Merinov DS, Vardak AB, Arustamov LD. Chreskozhnaya nefrolitotripsiya u detey mladshego vozrasta [Percutaneous nephrolithotripsy in young children]. *Ekspierimetal'naya i klinicheskaya urologiya*. 2021;14(1):144-50. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-1-144-150>
- VanDervoort K, Wiesen J, Frank R, Vento S, Crosby V, Chandra M, Trachtman H. Urolithiasis in pediatric patients: A single center study of incidence, clinical presentation and outcome. *J Urol*. 2007;177(6):2300-5. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.02.002>
- Rellum DM, Feitz WF, van Herwaarden AE, Schreuder MF. Pediatric urolithiasis in a non-endemic country: A single center experience from The Netherlands. *J Pediatr Urol*. 2014;10(1):155-61. <https://doi.org/10.1016/j.jpurol.2013.07.019;10:15561>
- Radmayr C, Bogaert G, Dogan HS, Kočvara R, Nijman JM, Stein R, et al. EAU guidelines on paediatric urology. In: *EAU guidelines, edition presented at the annual EAU Congress Barcelona. Undre EAU Guidelines on Paediatric Urology*© European Association of Urology, 2019.
- Taguchi K, Cho SY, Ng AC, Usawachintachit M, Tan YK, Deng YL, et al. The Urological Association of Asia clinical guideline for urinary stone disease. *Int J Urol*. 2019;26(7):688-709. <https://doi.org/10.1111/iju.13957>
- Amancio L, Fedrizzi M, Bresolin N, Penido M. Pediatric urolithiasis: Experience at a tertiary care pediatric hospital. *J Bras Nefrol*. 2016;38(1):90-8. <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20160014>
- Gajengi AK, Wagaskar VG, Tanwar HV, Mhaske S, Patwardhan SK. Metabolic evaluation in paediatric urolithiasis: A 4-year open prospective study. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(2):PC04-6. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/17265.7251>
- Chua ME, Ming JM, De Cotiis KN, Kim JK, Yang SS, Farhat WA, et al. Review summary of recent "high-level" evidence on the management of pediatric urinary stones. *SN Compr Clin Med*. 2021;202(3):2301-11.
- Taguchi K, Yasui T, Milliner DS, Hoppe B, Chi T. Genetic risk factors for idiopathic urolithiasis: A systematic review of the literature and causal network analysis. *Eur Urol Focus*. 2017;3(1):72-81. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2017.04.010>
- Scales CD, Tasian GE, Schwaderer AL, Goldfarb DS, Star RA, Kirkali Z. Urinary stone disease: Advancing knowledge, patient care, and population health. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11:1305-12. <https://doi.org/10.2215/CJN.13251215>
- Kusumi K, Becknell B, Schwaderer A. Trends in pediatric urolithiasis: Patient characteristics, associated diagnoses, and financial burden. *Pediatr Nephrol*. 2015;30:805-10. <https://doi.org/10.1007/s00467-014-3012-3>
- Bush NC, Xu L, Brown BJ, Holzer MS, Gingrich A, Schuler B, et al. Hospitalizations for pediatric stone disease in United States, 2002-2007. *J Urol*. 2010;183:1151-6. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.11.057>
- Apolikhin OI, Sivkov AV, Konstantinova OV, Slominskiy PA, Tupitsyna TV, Kalinichenko DN. Geneticheskie faktory riska neretsidivnogo urolitiaz v rossiyskoy populatsii [Genetic risk factors for non-recurrent urolithiasis in the Russian population]. *Urologiya*. 2016;4:20-3.
- Sáez-Torres C, Grases F, Rodrigo D, García-Raja AM, Gómez C, Frontera G. Risk factors for urinary stones in healthy schoolchildren with and without a family history of nephrolithiasis. *Pediatr Nephrol*. 2013;28:639-45. <https://doi.org/10.1007/s00467-012-2368-5>
- Ferraro PM, Taylor EN, Gambaro G, Curhan GC. Dietary and lifestyle risk factors associated with incident kidney stones in men and women. *J Urol*. 2017;198(4):858-63. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.03.124>
- Lam JP, Alexander LF, William HE, Hodge DO, Kofler JM, Morin RL, et al. In vivo comparison of radiation exposure in third-generation vs second-generation dual-source dual-energy CT for imaging urinary calculi. *J Endourol*. 2021;35(11):1581-5. <https://doi.org/10.1089/end.2021.0103>
- Lang J, Narendrula A, El-Zawahry A, Sindhwani P, Ekwenna O. Global trends in incidence and burden of urolithiasis from 1990 to 2019: An analysis of Global Burden of Disease Study Data. *Eur Urol Open Sci*. 2022;35:37-46. <https://doi.org/10.1016/j.euros.2021.10.008>

20. Zhang W. Total fluid intake, urination frequency and risk of bladder cancer: A population-based case-control study in urban Shanghai. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2010;31(10):1120-4.
21. Halstead SB, Vallyasevi A. Studies of bladder stone disease in Thailand. 3. Epidemiologic studies in Ubol Province. *Am J Clin Nutr*. 1967;20(12):1329-39. <https://doi.org/10.1093/ajcn/20.12.1329>
22. Hoffman A, Braun MM, Khayat M. Kidney disease: Kidney stones. *FP Essent*. 2021;509:33-8.
23. Nakazawa Y, Inoue S, Nakamura Y, Iida Y, Ishigaki Y, Miyazawa K. High-salt diet promotes crystal deposition through hypertension in Dahl salt-sensitive rat model. *Int J Urol*. 2019;26(8):839-46. <https://doi.org/10.1111/iju.14035>
24. Тиктинский ОЛ, Александров ВЛ. Мочекаменная болезнь. Санкт-Петербург, РФ: Питер; 2000. 379 с.
20. Zhang W. Total fluid intake, urination frequency and risk of bladder cancer: A population-based case-control study in urban Shanghai. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2010;31(10):1120-4.
21. Halstead SB, Vallyasevi A. Studies of bladder stone disease in Thailand. 3. Epidemiologic studies in Ubol Province. *Am J Clin Nutr*. 1967;20(12):1329-39. <https://doi.org/10.1093/ajcn/20.12.1329>
22. Hoffman A, Braun MM, Khayat M. Kidney disease: Kidney stones. *FP Essent*. 2021;509:33-8.
23. Nakazawa Y, Inoue S, Nakamura Y, Iida Y, Ishigaki Y, Miyazawa K. High-salt diet promotes crystal deposition through hypertension in Dahl salt-sensitive rat model. *Int J Urol*. 2019;26(8):839-46. <https://doi.org/10.1111/iju.14035>
24. Tiktinskiy OL, Aleksandrov VII. *Mochekamennaya bolezni' [Urolithiasis]*. Saint Petersburg, RF: Piter; 2000. 379 p.

И СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Юсупов Шухрат Абдурасулович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой детской хирургии № 1, Самаркандский государственный медицинский университет
ORCID ID: 0000-0001-7259-028X
Author ID: 554847
SPIN-код: 3576-7390
E-mail: shuchrat_66@mail.ru

Хакимова Лейла Рафиковна, старший преподаватель кафедры общей практики/семейной медицины ФПДО, Самаркандский государственный медицинский университет
ORCID ID: 0000-0003-4638-9499
E-mail: lsf-3@rambler.ru

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Работа выполнялась в соответствии с планом НИР Самаркандского государственного медицинского университета «Разработка передовых технологий профилактики, диагностики и лечения социально-значимых заболеваний человека инфекционной и неинфекционной этиологии» (номер госрегистрации 012000260). Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получили

Конфликт интересов: отсутствует

✉ АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Юсупов Шухрат Абдурасулович
доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой детской хирургии № 1, Самаркандский государственный медицинский университет

140100, Республика Узбекистан, г. Самарканд, ул. Орзу, 32
Тел.: +998 (915) 481613
E-mail: shuchrat_66@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ЮША
Сбор материала: ХЛР
Статистическая обработка данных: ХЛР
Анализ полученных данных: ЮША, ХЛР
Подготовка текста: ХЛР
Редактирование: ЮША
Общая ответственность: ЮША

Поступила 07.07.23
Принята в печать 24.08.23

И AUTHOR INFORMATION

Yusupov Shukhrat Abdurasulovich, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pediatric Surgery № 2, Samarkand State Medical University
ORCID ID: 0000-0001-7259-028X
Author ID: 554847
SPIN: 3576-7390
E-mail: shuchrat_66@mail.ru

Khakimova Leyla Rafikovna, Senior Lecturer, Department of General Practice/Family Medicine FPE, Samarkand State Medical University

ORCID ID: 0000-0003-4638-9499
E-mail: lsf-3@rambler.ru

Information about support in the form of grants, equipment, medications

The work was carried out in accordance with the research plan of the Samarkand State Medical University "Development of advanced technologies for the prevention, diagnosis and treatment of socially significant human diseases of infectious and non-infectious etiology" (state registration number 012000260). The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

✉ ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Yusupov Shukhrat Abdurasulovich
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pediatric Surgery № 2, Samarkand State Medical University

140100, Republic of Uzbekistan, Samarkand, Orzu str., 32
Tel.: +998 (915) 481613
E-mail: shuchrat_66@mail.ru

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: YuShA
Data collection: KhLR
Statistical analysis: KhLR
Analysis and interpretation: YuShA, KhLR
Writing the article: KhLR
Critical revision of the article: YuShA
Overall responsibility: YuShA

Submitted 07.07.23
Accepted 24.08.23