

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616-092

© Коллектив авторов, 2023

С.В. Попов<sup>1,2</sup>, А.С. Улитина<sup>1,3</sup>, Р.Г. Гусейнов<sup>1,4</sup>,  
К.В. Сивак<sup>1,5</sup>, В.В. Перепелица<sup>1</sup>, К.А. Надеин<sup>1,6</sup>, Н.С. Буненков<sup>1,3</sup>  
**РОЛЬ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ МОЧЕКАМЕННОЙ  
БОЛЕЗНИ: ФОКУС НА СИСТЕМУ «КЛАУДИНЫ – МИКРОРНК»**

<sup>1</sup>СПбГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»,

г. Санкт-Петербург

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский универси-  
тет имени академика И.П. Павлова»

Минздрава России, г. Санкт-Петербург

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»,

г. Санкт-Петербург

<sup>5</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа имени

А.А. Смородиной» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

<sup>6</sup>ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», г. Санкт-Петербург

Мочекаменная болезнь (МКБ) – многофакторное заболевание обмена веществ, обусловленное взаимодействием генетических и средовых факторов. Изучение МКБ в настоящее время актуально в связи с неуклонным ростом заболеваемости и распространенности, а также высокой частотой рецидивов этой патологии. Большинство конкрементов при МКБ формируются на основе солей кальция. Для улучшения контроля над МКБ перспективным является исследование молекулярно-генетических аспектов гиперкальциурии. В процессе реабсорбции кальция в почках важную роль играют клаудины – белки плотных контактов почечного эпителия.

В обзоре представлены современные мировые данные об эпигенетической регуляции активности почечных клаудинов с помощью малых некодирующих РНК и перспективах использования компонентов системы «клаудины-микроРНК» для таргетной фармакотерапии МКБ. Статья содержит информацию о сегментно-специфической экспрессии клаудинов в нефронах, клаудинопатиях, связанных с нарушением обмена кальция в почках, плотных контактах как динамических равновесных системах, биогенезе и принципах действия микроРНК, различных терапевтических стратегиях с использованием микроРНК.

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь, эпигенетика, экспрессия генов, плотные контакты, клаудин, микроРНК.

S.V. Popov, A.S. Ulitina, R.G. Guseinov,  
K.V. Sivak, V.V. Perepelitsa, K.A. Nadein, N.S. Bunenkov  
**THE ROLE OF EPIGENETIC FACTORS IN THE PATHOGENESIS  
OF UROLITHIASIS: FOCUS ON THE “CLAUDINS – MICRORNA” SYSTEM**

Urolithiasis is a multifactorial metabolic disease caused by the interaction of genetic and environmental factors. Today, the study of urolithiasis is a hot topic due to the steady increase in both incidence and prevalence, as well as the high recurrence rate of this disease. In urolithiasis, the majority of concretions are forming on the base of calcium salts. The study of the molecular and genetic aspects of hypercalciuria is a promising way to improve urolithiasis control. Claudins are the proteins of renal epithelium tight junctions that play an important role in the calcium reabsorption in kidney.

In this review, we describe actual worldwide data on the epigenetic regulation of kidney claudins activity via small noncoding RNAs and the perspectives of using “claudins – microRNA” system components for the urolithiasis targeted pharmacotherapy. The article contains information on the segment-specific expression of claudins in nephrons, claudinopathies associated with impaired calcium metabolism in the kidneys, tight junctions as dynamic equilibrium systems, microRNA biogenesis and principles of action, various therapeutic strategies using microRNAs.

**Key words:** urolithiasis, epigenetics, gene expression, tight junctions, claudin, microRNA.

Мочекаменная болезнь (МКБ) – многофакторное заболевание обмена веществ, проявляющееся формированием в органах мочевыделительной системы конкрементов – плотных образований различного размера, от песка до камней значительной величины. В настоящее время распространенность МКБ в экономически развитых странах составляет от 4 до 20% [1]. В патогенезе МКБ задействованы многочисленные генетические факторы, роль которых остается не до конца изученной

[2]. В России отмечается неуклонный рост заболеваемости и распространенности МКБ: с 2005 по 2019 гг. эти показатели увеличились на 16% и 35%, соответственно [3]. При обобщении сведений по 204 странам за период с 1990 по 2019 гг. было выявлено значительное возрастание заболеваемости МКБ во всем мире, причем Россия внесла третий по величине вклад в этот процесс, уступив лишь Индии и Китаю [4]. МКБ представляет собой рецидивирующее заболевание с частотой повторных

эпизодов до 50% через 5-10 лет и до 75% через 20 лет [1]. Повторяющийся характер МКБ обуславливает важность поиска методов по улучшению контроля над этой патологией.

У 80% пациентов с МКБ конкременты состоят из оксалата или фосфата кальция [5,6]. Гиперкальциурия является главным фактором риска рецидивного кальциевого уролитиаза [7]. При этом лечение МКБ диетой с низким содержанием кальция не предупреждает камнеобразование [8].

Кальций – самый распространенный элемент в организме человека; его общее содержание составляет около 1,4% (1000 г на 70 кг массы тела) [8]. Около 99% кальция депонировано в костях и зубах в виде кальций-фосфатных комплексов и только менее 1% циркулирует в крови. В плазме крови кальций присутствует в трех формах: ионизированный кальций (свободные ионы  $Ca^{2+}$ ) – примерно 51% общего кальция плазмы; кальций, связанный с белками – примерно 40%; комплексированный кальций, то есть его соли, образованные низкомолекулярными анионами (фосфат, бикарбонат, цитрат, оксалат, лактат) – в среднем 9% [9]. Внеклеточный пул кальция обновляется 20-30 раз в сутки, а костный пул – только каждые 5-6 лет. Концентрация кальция в плазме регулируется с высокой точностью: изменение ее всего на 1% приводит в действие гомеостатические механизмы, восстанавливающие равновесие [8].

У взрослого человека через гломерулярный фильтр в сутки проходит около 10 г ионизированного и комплексированного кальция, при этом суточная экскреция кальция с мочой в норме составляет лишь 100-200 мг 98-99% профильтровавшегося в клубочках кальция подвергается реабсорбции в различных отделах нефрона. Механизмов активной канальцевой секреции  $Ca^{2+}$  не существует, отсутствует и обратная утечка  $Ca^{2+}$  из интерстиция в просвет канальца [10]. Таким образом, изучение молекулярных механизмов нарушения реабсорбции кальция в нефронах является важной задачей на пути к усовершенствованию терапии МКБ.

*Парацеллюлярный транспорт через плотные контакты – основной механизм реабсорбции кальция в почках*

В нефронах проксимальные и дистальные почечные каналы, петля Генле и собирательные трубочки выстланы однослойным эпителием, клетки которого связаны друг с другом несколькими типами межклеточных контактов, различающихся структурно и функционально: плотные, адгезивные и щеле-

вые контакты, а также десмосомы [11]. Реабсорбция кальция через эпителий нефрона происходит двумя путями: трансцеллюлярный путь (трансклеточный, трансэпителиальный) – транспорт активен (энергозависим) и осуществляется через клеточные мембраны с помощью мембранных белков-переносчиков и парацеллюлярный путь (параклеточный) – транспорт пассивен, он происходит по электрохимическому или осмотическому градиенту через межклеточное (парацеллюлярное) пространство с помощью белков плотных контактов (ПК).

Парацеллюлярный транспорт кальция через ПК представляет большой научно-практический интерес, поскольку именно такой путь вносит основной вклад в почечную реабсорбцию  $Ca^{2+}$ , он обеспечивает обратное всасывание более 80% профильтровавшегося в клубочках кальция, в то время как трансцеллюлярно реабсорбируется лишь 10-20% [10,12].

*Клаудины – структурно-функциональная основа плотных контактов*

Плотные контакты соединяют мембраны соседних эпителиальных клеток друг с другом и образуют барьер, регулирующий парацеллюлярный транспорт ионов и молекул через эпителий, а также обеспечивающий механическую прочность эпителия и его апикально-базальную поляризацию. По сравнению с другими типами межклеточных контактов ПК расположены ближе всего к апикальным поверхностям клеток и формируют в слое эпителиоцитов так называемую преграждающую зону (лат. *zonula occludens*). Еще в 1963 году при изучении экспериментальной гемоглобинурии у крыс было выявлено, что повышение концентрации гемоглобина в просвете нефрона не приводит к проникновению этого соединения за пределы зоны ПК между клетками почечного эпителия [13]. На микропрепаратах со специфичным окрашиванием ПК выглядят как многочисленные ленты, которые опоясывают апикальную зону каждой клетки, переплетаются между собой и образуют трехмерную сеть, плотно «сшивая» клетки друг с другом (рис. 1А).

В состав ПК входят белки различных групп (клаудины, окклюдины, белки семейств JAM, ZO и др.), из которых клаудины являются основными структурными компонентами и основными детерминантами парацеллюлярного ионного транспорта [14,15]. Первые представители этого семейства белков (клаудины - 1 и -2) были открыты в 1998 году японскими исследователями из университета Киото [16];

предложенное ими название «клаудин» (англ. claudin) происходит от латинского слова *claudere* (закрывать, запирать), что характеризует барьерную роль этих молекул. В геноме человека описаны 23 гена, кодирующих белки семейства клаудинов [17]; при этом вследствие альтернативного сплайсинга некоторым генам могут соответствовать несколько различных белковых продуктов: ген CLDN10, обуславливающий синтез двух изоформ, клаудин-10а и клаудин-10б [18]. Клаудины являются интегральными трансмембранными белками. Изгибаясь подобно змее, молекула клаудина четыре раза пронизывает цитоплазматическую мембрану и формирует структурно-функциональные участки: четыре трансмембранных домена, две экстрацеллюлярные петли, одну цитоплазматическую петлю, N- и С-

цитоплазматические домены (рис. 1Б).

ПК представляют собой непрерывную сеть молекул клаудинов, взаимодействующих друг с другом через свои внеклеточные петли [15]. Цепочки клаудинов одной клетки своими петлями связаны с аналогичными структурами соседней клетки, подобно застежке-молнии; при этом внеклеточные петли клаудинов ограничивают собой парацеллюлярные поры (рис. 1В). Соединены друг с другом не только клаудины разных клеток (транс-взаимодействие), но и соседние клаудины на одной и той же клетке (цис-взаимодействие) [19]. Заряженные аминокислотные остатки в составе петель клаудинов создают в просвете парацеллюлярной поры объемный заряд, определяющий ионную проницаемость и селективность данной поры [20].

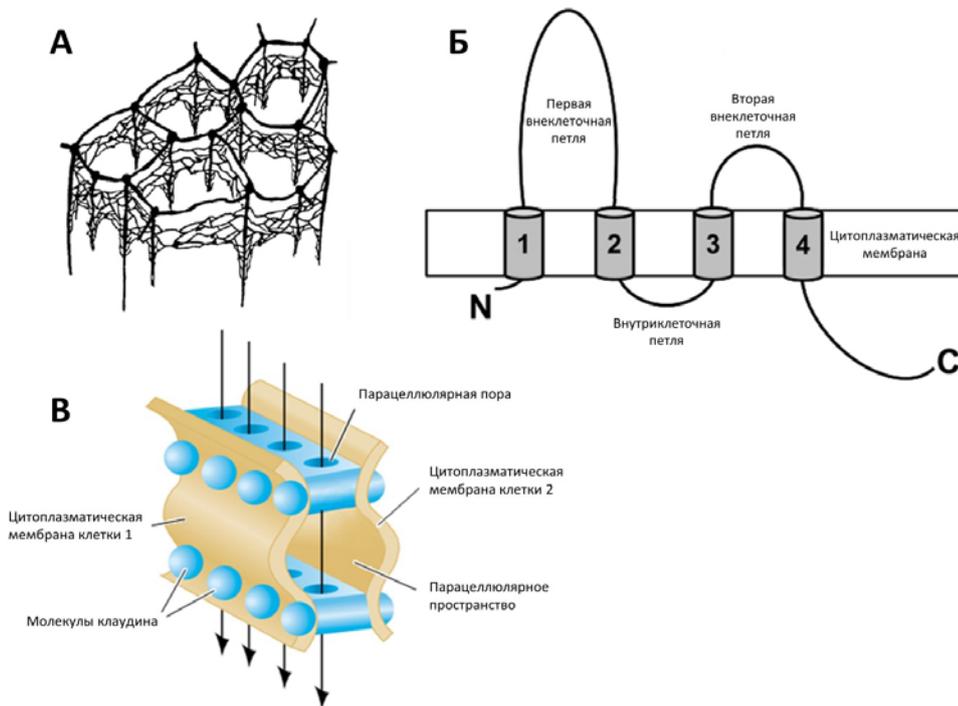


Рис. 1. Морфология клаудинов: А – трехмерная сеть из плотных контактов между клетками в препарате эпителия проксимального извитого канальца почки [19]; Б – схема строения молекулы клаудина и ее расположения на поверхности эпителиальной клетки (адаптировано из [21]); В – принцип образования парацеллюлярных пор в плотных контактах (адаптировано из [22-23]). Условные обозначения: 1,2,3,4 – трансмембранные домены клаудина, стрелки – направление парацеллюлярного транспорта

#### *Сегментно-специфическая экспрессия клаудинов в нефронах*

Каждая эпителиальная клетка содержит несколько различных клаудинов, причем экспрессия генов клаудинов органо- и тканеспецифична, то есть клетки определенных тканей экспрессируют эти молекулы в определенных комбинациях и пропорциях [24]. Взаимодействие клаудинов друг с другом обуславливает особенности проницаемости ПК в каждом участке организма, поскольку наличие разных по аминокислотному составу внеклеточных петель у клаудинов определяет различия в ба-

рьерной и пропускной способности парацеллюлярных пор. Парацеллюлярный транспорт происходит в основном в проксимальном отделе нефрона; при этом из всего количества кальция, реабсорбированного парацеллюлярным путем, около 80% обратно всасывается в проксимальном канальце, а 20% – в толстом восходящем отделе петли Генле [10].

Сегментно-специфическая экспрессия клаудинов и других белков межклеточных контактов обуславливает сегментно-специфическую проницаемость нефрона: ионоселективные свойства эпителия почечных канальцев ва-

рьюют по длине нефрона, способствуя или препятствуя транспорту определенных молекул в каждом его отделе [21]. Почечные клаудины делятся на две группы в соответствии с их преимущественным вкладом в процессы транспорта: уплотняющие (барьерообразующие), кото-

рые снижают проницаемость эпителия, и порообразующие (каналообразующие), которые повышают парацеллюлярную проницаемость для малых катионов и молекул воды [25-27]. Профиль экспрессии клаудинов в различных отделах нефрона представлен на рис. 2.

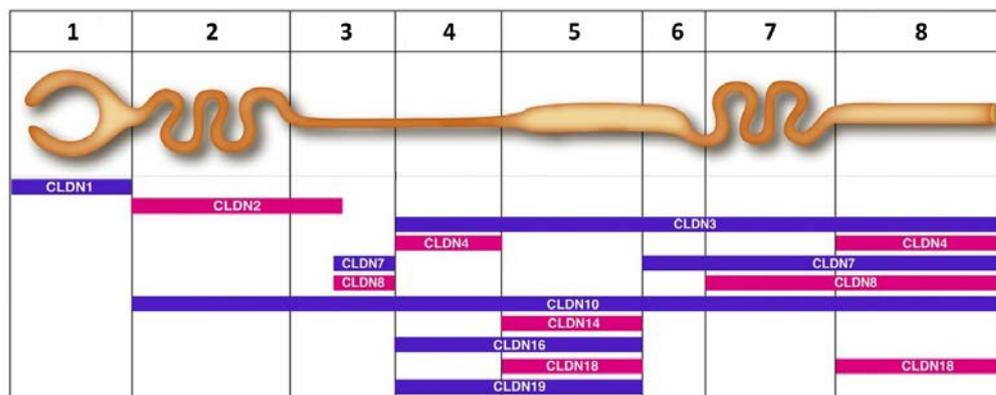


Рис. 2. Экспрессия клаудинов в различных отделах нефрона [28].

Условные обозначения: CLDN – клаудин; в верхнем ряду цифрами обозначены отделы нефрона: 1 – капсула Боумена-Шумлянского; 2 – проксимальный извитой каналец; 3 – тонкий сегмент нисходящего колена петли Генле; 4 – тонкий сегмент восходящего колена петли Генле; 5 – толстый сегмент восходящего колена петли Генле; 6 – плотное пятно; 7 – дистальный извитой каналец, 8 – собирательная трубочка

*Клаудинопатии, связанные с нарушением обмена кальция в почках*

Важная роль клаудинов в процессе реабсорбции кальция подтверждается тем фактом, что мутации в генах этого семейства белков способны приводить к тяжелым расстрой-

ствам минерального обмена. Описаны несколько врожденных синдромов, каждый из которых обусловлен мутацией в гене определенного клаудина и проявляется, в частности нарушением обмена кальция у пациента (см. таблицу).

Таблица

Клаудинопатии, связанные с нарушением обмена кальция в почках [14,18,27,29,30]

Ген, содержащий мутацию	Тип наследования	Белок, функция которого нарушена	Отдел нефрона, в котором экспрессируется белок с нарушенной функцией	ОМIM	Фенотип
<i>CLDN2</i>	X-сцепленное рецессивное	Клаудин-2	Проксимальный извитой каналец, нисходящая часть петли Генле	301060	Гиперкальциурия, нефролитиаз, азооспермия
<i>CLDN10</i>	Аутосомно-рецессивное	Клаудин-10b	Восходящая толстая часть петли Генле	617671	HELIX-синдром: гиперкальциемия, гипокальциурия; снижение функции потовых, слюнных, слезных желез; ихтиоз
<i>CLDN14</i>	Аутосомно-рецессивное	Клаудин-14	Восходящая толстая часть петли Генле	614035	Нефрокальциноз, остеопороз, глухота
<i>CLDN16</i>	Аутосомно-рецессивное	Клаудин-16	Восходящая толстая часть петли Генле	248250	Семейная гипомагниемия с гиперкальциурией и нефрокальцинозом
<i>CLDN19</i>	Аутосомно-рецессивное	Клаудин-19	Восходящая толстая часть петли Генле	248190	Семейная гипомагниемия с гиперкальциурией, нефрокальцинозом и нарушениями зрения

Условное сокращение: ОМIM – идентификатор международной медицинской базы данных Online Mendelian Inheritance in Man.

*Плотные контакты как динамические равновесные системы*

ПК являются супрамолекулярными ансамблями, включающими в себя помимо клаудинов еще несколько десятков белков различных типов (интегральных, в том числе трансмембранных; мембраноассоциированных периферических; водорастворимых цитоплазматических), находящихся в непрерывном структурно-функциональном взаимодействии. В составе каждого ПК можно выделить

трансмембранную часть, которая обеспечивает механическую прочность контакта клеток друг с другом и примыкающую к ней изнутри клетки цитоплазматическую часть из скаффолд-белков и эффекторных молекул, которые обеспечивают связь трансмембранной части с цитоскелетом [11,24].

Динамическая регуляция функций ПК лежит в основе многих физиологических процессов [31]. ПК постоянно подвергаются реорганизации, которая включает в себя мобиль-

ность белков ПК, а также изменение их состава путем везикулярного транспорта. Мобильная фракция белков ПК колеблется от 25% (клаудин-1) до 90% (окклюдин), а период полураспада варьирует от 70 секунд для окклюдина до 300 секунд для продукта гена MARVELD3. Перемещение белков ПК посредством эндоцитоза сопровождается интернализацией участков ПК, в том числе эндоцитозом белков ПК, которые входили в состав соседней клетки. Основной путь регуляции мультикомпонентного комплекса ПК связан с фосфорилированием или дефосфорилированием различных участков белков ПК. Эти процессы могут осуществляться разными фосфатазами и киназами и приводить к сборке или деградации структур ПК, повышению или утрате барьерных функций, нарушению белок-белкового взаимодействия в пределах данного комплекса [15]. Различные цитокины способны оказывать модулирующее действие на структуру и функциональную активность ПК [31]. Изменение парацеллюлярной проводимости под воздействием химических или физических факторов описано в многочисленных экспериментах *in vitro*. Так, еще в 1993 году на культуре клеток почечного эпителия было показано повышение проницаемости ПК под воздействием канцерогена 12-О-тетрадеканойлфорбол-13-ацетата [32]. Способность ПК к обратимому ремоделированию подтверждается и современными экспериментами на клеточных культурах, в которых под воздействием искусственных материалов с определенной нанотопографией наблюдалось изменение парацеллюлярной проводимости, в том числе за счет клаудинов [33].

Таким образом, клаудины, являясь основными белками ПК, находятся в постоянном динамическом равновесии: в их пуле происходят изменения как количественного состава, так и активности молекул. Клаудины играют ключевую роль в функционировании гистогематических барьеров, регулирующих обменные процессы между кровью и тканями и необходимых для гомеостаза [17]. Важное практическое значение имеет тот факт, что клаудины могут быть якорями для сигнальных белков и таким образом участвовать в многочисленных сигнальных путях в норме и при патологии [34]. Поэтому большой интерес представляют исследования о механизмах регуляции активности клаудинов в почках, в первую очередь об эпигенетической регуляции с помощью микроРНК.

*МикроРНК – важный класс эпигенетических регуляторов*

В последние годы благодаря успехам в

изучении взаимодействий между генами, их белковыми продуктами и факторами внешней среды стала очевидной значительная роль эпигенетической изменчивости – изменений экспрессии генов, способных передаваться из поколения в поколение, но не связанных с нарушением первичной структуры (последовательности нуклеотидов) молекул дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК).

В организме здорового человека уровень активности каждого гена непостоянен: изменения экспрессии происходят как во времени (в зависимости от возраста и воздействий внешней среды), так и в пространстве (ткане- и органоспецифическая экспрессия). Описаны три уровня эпигенетической регуляции и, соответственно, три эпигенетических механизма: геномный (метилование и деметилование ДНК), протеомный (модификация гистонов) и транскриптомный (регуляция с помощью некодирующих РНК, в первую очередь микроРНК) [35].

В ходе выполнения проекта «Геном человека» был сделан революционный вывод о том, что только 2% генома отвечает за синтез белков, а большинство молекул РНК в организме являются некодирующими, выполняют регуляторные функции [36,37]. МикроРНК – обширный класс коротких некодирующих РНК (длина 18-25 нуклеотидов); первый представитель этого типа биомолекул был открыт в 1993 году [38]. В международную базу данных miRBase в настоящее время включены сведения о 2675 зрелых микроРНК человека, большая часть из которых экспериментально валидированы [39]. Название микроРНК содержит информацию о ее видовой принадлежности (трехбуквенный префикс, для человека – hsa, от Human Sapiens), степени зрелости молекулы (pri-miR и pre-miR – предшественники, miR – зрелая микроРНК) и порядковый номер в базе данных [40,41].

Формирование зрелой микроРНК из молекулы-предшественника (биогенез, процессинг микроРНК) происходит в несколько этапов с участием различных белков, начинается в ядре клетки и завершается в цитоплазме. Зрелая микроРНК образует комплекс с белками и связывается с комплементарным участком мРНК-мишени, в результате чего происходит подавление трансляции с данной мРНК, а сама мРНК-мишень может быть разрушена за счет РНКазной активности комплекса. Таким образом, принцип действия микроРНК заключается в том, что они снижают экспрессию определенных генов, подавляют синтез определенных белков (рис. 3). МикроРНК яв-

ляются эндогенными супрессорами активности генов путем подавления трансляции и за счет этого способны модулировать физиологические и патологические процессы в организме человека на постраскрипционном уровне [42,43].

Связывание микроРНК с мРНК-мишенью происходит по принципу комплементарности их азотистых оснований и в большинстве случаев является не строго специфичным, то есть одна микроРНК способна связываться с несколькими мишенями и по-

давливать экспрессию нескольких разных генов; в результате любой физиологический или патологический процесс можно представить в виде сложной сети взаимодействий многочисленных микроРНК, мРНК и белков [44]. Выявление генов-мишеней для микроРНК является непростой задачей, требующей привлечения биоинформатических методов [45,46]. Активность микроРНК тканеспецифична, то есть в каждом участке организма в каждый момент времени функционирует определенный пул микроРНК [47].

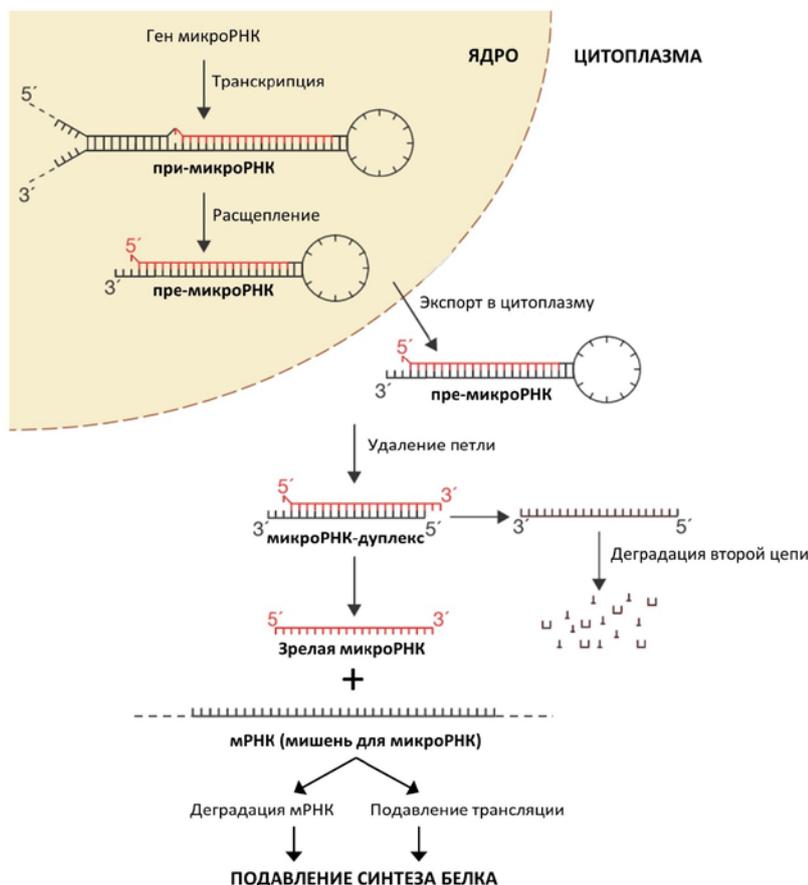


Рис. 3. Биогенез и принцип действия микроРНК [48, с изменениями]

#### Регуляция реабсорбции кальция с помощью клаудинов и микроРНК

Большой массив научных исследований как *in vitro*, так и *in vivo* подтверждает важную роль микроРНК в патогенезе МКБ [49-52]. Почечная система «клаудины – микроРНК» сейчас находится на этапе активного изучения. Оценка эпигенетической регуляции клаудинов является сложной задачей не только из-за многокомпонентности патогенеза МКБ и способности каждой микроРНК влиять на несколько мРНК-мишеней, но и вследствие технологических трудностей анализа экспрессии микроРНК в биологических образцах [53,54].

На рис. 4 схематично представлены две

клетки почечного эпителия и парацеллюлярная пора между ними.

Двухвалентные катионы кальция селективно реабсорбируются через катионную пору, образованную двумя клаудинами, -16 и -19. Клаудин-14 ингибирует работу комплекса клаудинов-16/19 путем непосредственного взаимодействия с ним. МикроРНК miR-9 и miR-374 подавляют экспрессию клаудина-14, поскольку мишенью для них является его мРНК. В ответ на повышение концентрации ионов кальция в плазме крови активируются трансмембранные кальций-чувствительные рецепторы (CaSR, англ. calcium-sensing receptor) на базолатеральной поверхности почечного эпителия. Повышенное связывание кальция на

внеклеточной стороне приводит к конформационному изменению CaSR, который передает сигнал внутрь эпителиальной клетки и стимулирует деацетилирование определенных гистонов – белков, необходимых для упаковки нитей ДНК в ядре. Модифицируя гистоны и изменяя конформацию хроматина, деацетилазы гистонов (гистондеацетилазы) играют важную роль в регуляции экспрессии генов. Деацетилазы гистонов вызывают гипоацетилирование и, соответственно, репрессию генов. Гипоацетилирование приводит к уменьшению промежутка между нуклеосомой и намотанной

на нее ДНК. Более плотная упаковка ДНК уменьшает ее доступность для транскрипционных факторов, что приводит к угнетению транскрипции – в данном случае это относится к участкам ДНК, кодирующим структуру микроРНК miR-9 и miR-374. Важная роль модификаций гистонов для функционирования этих микроРНК подтверждена экспериментами на животных: введение мышам ингибитора гистондеацетилаз суберанилогидроксиаминовой кислоты (SAHA, англ. suberanilohydroxamic acid) приводило к снижению экспрессии клаудина-14 в почках [55].

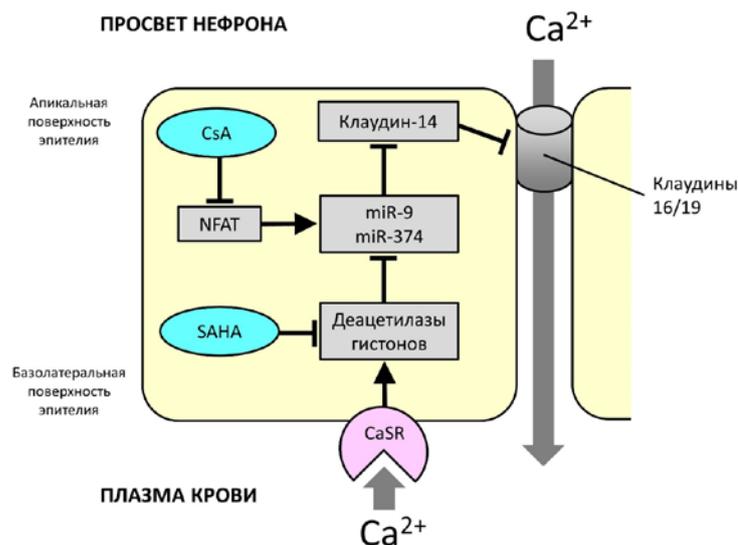


Рис. 4. Регуляция парацеллюлярной реабсорбции кальция в нефроне с помощью системы «клаудины – микроРНК» [57, 61-63, с изменениями]. Условные обозначения: CaSR – кальций-чувствительный рецептор (calcium-sensing receptor); NFAT – ядерный фактор активированных Т-лимфоцитов (nuclear factor of activated T cells); CsA – циклоспорин А (cyclosporine A); SAHA – суберанилогидроксиаминовая кислота (suberanilohydroxamic acid); остроконечные стрелки – активация; тупоконечные стрелки – ингибирование

Количество молекул miR-9 и miR-374 (то есть экспрессия этих микроРНК, активность транскрипции с их генов) регулируется, помимо степени деацетилирования гистонов, также транскрипционным фактором NFAT (ядерный фактор активированных Т-лимфоцитов, англ. nuclear factor of activated T cells). С помощью метода иммунопреципитации хроматина было визуализировано связывание NFAT с промоторами генов, кодирующих miR-9 и miR-374 [56]. Экзогенным ингибитором NFAT является циклоспорин А [57,58].

Таким образом, гиперкальциемия через активацию CaSR и деацетилирование гистонов уменьшает ингибирующее влияние микроРНК miR-9 и miR-374 на клаудин-14, блокирует работу комплекса клаудинов-16/19 и в итоге приводит к снижению реабсорбции кальция в нефроне [59, 60]. Следует отметить, что такая схема включает в себя сразу два механизма эпигенетической регуляции: работа микроРНК и модификация гистонов. Для обо-

значения данного механизма различными исследователями предложены термины «сигнальный каскад кальций-чувствительного рецептора» [57], «ось CaSR – клаудин-14» [29] или «ось микроРНК – клаудин-14» [55].

*Клаудины и микроРНК – перспективные объекты таргетной терапии МКБ*

Существует принципиальная возможность коррекции эпигенетических нарушений с помощью фармакотерапии [35, 64]. МикроРНК влияют на функционирование ПК как непосредственно, ингибируя экспрессию их белков, в том числе клаудинов, так и опосредованно, ингибируя экспрессию белков сигнальных путей или транскрипционных факторов для ПК. Поэтому микроРНК, задействованные в регуляции работы ПК, являются перспективными мишенями для таргетной терапии [65]. В отношении таргетных лекарственных воздействий на малые некодирующие молекулы изучаются два возможных подхода: стимуляция или подавление экспрессии определенного гена [66]. Разработано несколько терапевтиче-

ских стратегий с использованием микроРНК, основанных на введении в организм синтетических полимеров (как правило, нуклеиновых

кислот или их производных), способных комплементарно связываться с микроРНК или их мРНК-мишенями (рис. 5).

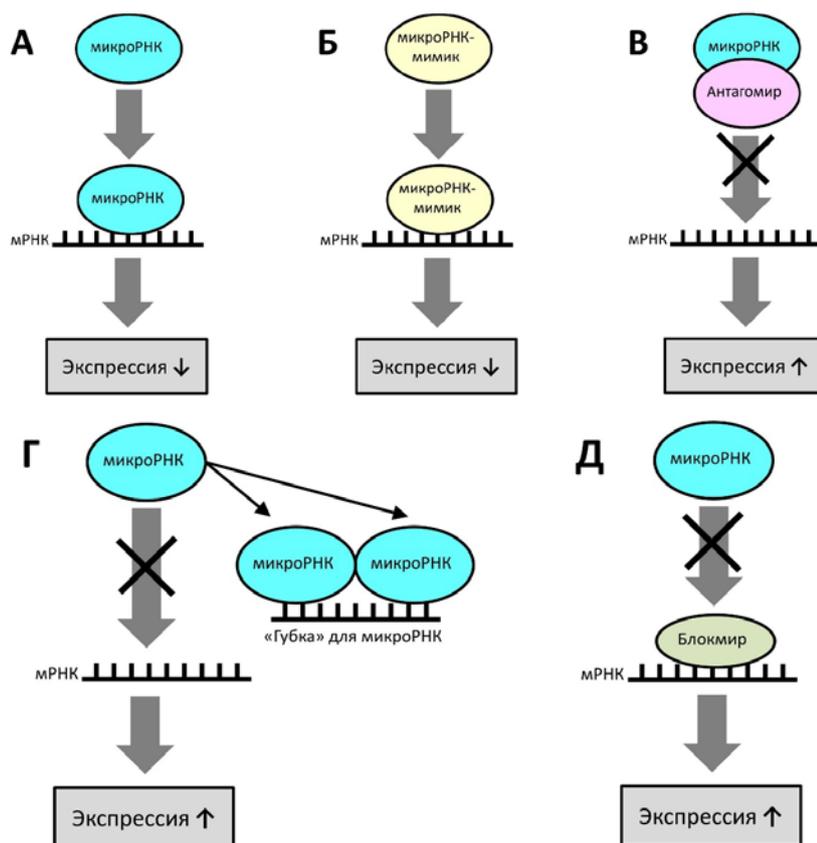


Рис. 5. Возможные терапевтические стратегии на основе микроРНК [67–69, с изменениями]: А – нормальное функционирование эндогенной микроРНК (приведено для сравнения); Б – микроРНК-мимик; В – антагомир; Г – микроРНК-губка; Д – блокмир (микроРНК-маска)

МикроРНК-мимик (англ. miRNA mimic) представляет собой синтетический аналог определенной микроРНК, ее олигонуклеотидный «имитатор», заместитель. Антагомир (англ. antagomiR или antimiR) является антисмысловым олигонуклеотидом для определенной микроРНК, что позволяет ему образовывать с ней стабильную двухцепочечную структуру и таким образом препятствовать связи микроРНК с эндогенной мРНК-мишенью. МикроРНК-губка (англ. miRNA sponge) – относительно крупная синтетическая молекула РНК, содержащая большое количество сайтов связывания для определенной микроРНК; за счет этого она как бы «вбирает» в себя множество молекул микроРНК и удерживает их на себе, лишая их способности связываться с эндогенной мРНК-мишенью. Блокмир (англ. blockmiR) или микроРНК-маска (англ. miRNA mask) представляет собой олигонуклеотид, который соединяется с определенным участком мРНК-мишени и «маскирует» ее, не давая соответствующей микроРНК связаться с ней, однако при этом не препятствует нормальному процессу трансля-

ции, то есть снижения экспрессии мишени не происходит.

Вышеперечисленные терапевтические стратегии на основе микроРНК применительно к МКБ пока находятся на этапе экспериментов *in vitro* и ранних разработок. Также представляет интерес изучение возможностей репозиционирования лекарственных препаратов, то есть адаптации существующих лекарственных препаратов для новых терапевтических целей. Например, ранее уже упоминалось (рис. 4), что циклоспорин А (применяемый под названием циклоспорин как иммунодепрессант) и суберанилогидроксаминовая кислота (применяемая под названием вориностат как противоопухолевое средство) способны воздействовать на систему «клаудины – микроРНК», регулируемую реабсорбцию кальция в почках. Также недавно было обнаружено, что гипогликемический препарат пиоглитазон, используемый при лечении сахарного диабета 2-го типа, способен опосредованно ингибировать образование в почках конкрементов из оксалата кальция через каскад биохимических реакций, в который вовлечена микроРНК miR-23 [70].

Клаудины в последние годы активно изучаются как перспективные диагностические биомаркеры и мишени для терапии заболеваний. Большой практический интерес представляют новейшие направления исследований клаудинов: изменение проницаемости парациеллюлярных пор под воздействием различных экзогенных модуляторов [71]; моноклональные антитела к определенным клаудинам, способные специфично связываться с их внеклеточными петлями [72,73]. При этом значительные успехи достигнуты в области онкологии, где целый ряд молекул уже находится на стадии клинических испытаний, в том числе III фазы [74]. Так, на основе моноклональных антител к клаудинам японская компания Astellas Pharma разработала препарат золбетуксимаб (zolbetuximab, IMAV362), который является селективным ингибитором клаудина-18.2 (изоформы 2 клаудина-18) и в настоящее время успешно проходит клинические испытания как лекарственное средство при раке желудка и некоторых других злокачественных опухолях [75]. В нефрологии таргетная терапия с использованием клаудинов пока находится на уровне экспериментов *in vitro* и ранних разработок. В частности, в качестве потенциальной мишени для лечения МКБ рассматривается клаудин-2 [30].

#### **Заключение и выводы**

Мочекаменная болезнь – многофакторное заболевание обмена веществ, обусловленное взаимодействием многочисленных врожденных и средовых факторов, связанное с образом жизни пациента и затрагивающее различные системы его организма. Выявлены ас-

социации МКБ с метаболическим синдромом [76,77], патологиями пищеварительной системы [78], эндокринными и иммунными нарушениями [79,80]. Диагностика и лечение МКБ требуют слаженного мультидисциплинарного подхода с участием не только урологов, но и врачей общей практики, терапевтов, эндокринологов, кардиологов, диетологов, иммунологов, специалистов в области клинической лабораторной диагностики, лучевой диагностики, генетики, физио- и бальнеотерапии.

Данный обзор литературы вносит вклад в понимание роли клаудинов и микроРНК в патогенезе уролитиаза, связанного с нарушением реабсорбции кальция в нефронах. Знания в этой области пока находятся преимущественно на уровне фундаментальных исследований и ранних разработок, однако ситуация с внедрением научных достижений в практику лечебно-профилактических учреждений внушает оптимизм: за последние годы произошел значительный прогресс в выяснении подробностей процесса эпигенетической регуляции, обусловленный быстрым развитием приборно-технологической базы, появлением на рынке новых реактивов для генетических исследований и повышением доступности передовых высокопроизводительных методов анализа микроРНК [43,81]. Дальнейшее изучение молекулярных механизмов регуляции тубулярного транспорта кальция откроет перспективы для создания новых подходов к профилактике и лечению кальциурии, которые будут воздействовать на эпигенетические факторы патогенеза МКБ.

#### *Сведения об авторах статьи:*

**Попов Сергей Валерьевич** – д.м.н., главный врач СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки». Адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Чугунная, 46; профессор кафедры урологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова». Адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6Ж. ORCID: 0000-0003-2767-7153. E-mail: doc.popov@gmail.com.

**Улитина Анна Сергеевна** – к.м.н., старший научный сотрудник СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки». Адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Чугунная, 46»; старший научный сотрудник отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России. Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8. ORCID: 0000-0003-3011-1812. E-mail: anna.s.ulitina@yandex.ru.

**Гусейнов Руслан Гусейнович** – к.м.н., заместитель главного врача по научной деятельности СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки». Адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Чугунная, 46; ассистент кафедры госпитальной хирургии Санкт-Петербургского государственного университета. Адрес: 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9. ORCID: 0000-0001-9935-0243. E-mail: rusfa@yandex.ru.

**Сивак Константин Владимирович** – д.б.н., ведущий научный сотрудник СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки». Адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Чугунная, 46; заведующий отделом доклинических исследований ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева Минздрава России». Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 15/17. ORCID: 0000-0003-4064-5033. E-mail: kvsivak@gmail.com.

**Перепелица Виталий Владимирович** – к.м.н., врач-уролог СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки». Адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Чугунная, 46. ORCID: 0000-0002-7656-4473. E-mail: perepelitsa\_vit@mail.ru.

**Надени Константин Александрович** – к.м.н., научный сотрудник СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки». Адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Чугунная, 46; научный сотрудник отдела нейрофармакологии имени академика РАМН С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». Адрес: 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12. ORCID: 0000-0003-4453-2204. E-mail: vnivip@yandex.ru.

**Буненков Николай Сергеевич** – научный сотрудник СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки». Адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Чугунная, 46; врач-хирург НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России. Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8. ORCID: 0000-0003-4331-028X. E-mail: bunenkov2006@gmail.com.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Zubkov I.V. [et al.] Epidemiology of urolithiasis and pilot study results concerning the use of extracorporeal shock wave lithotripsy. *RMZh*. 2021;29(8):7–10. (In Russ.) (Зубков И.В. [и др.]. Эпидемиология мочекаменной болезни и результаты пилотного исследования использования фиброкалкулитрипсии // РМЖ. – 2021. 29(8):7–10).
2. Vasudevan V. [et al.] The genetic framework for development of nephrolithiasis. *Asian J Urol*. 2017;4(1):18–26. doi: 10.1016/j.ajur.2016.11.003.
3. Gadzhiev N. [et al.] 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. Lang J. [et al.] 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. doi: 10.1016/j.euros.2021.10.008.
5. Kalabekov A.A., Kazachenko A.V., Ivashchenko V.V. Risk factors of calcium and urate nephrolithiasis. Role of the canalicular dysfunction in stone formation. *Jeksperimental'naja i klinicheskaia urologija*. 2016;1:8–15. (In Russ.) (Калабеков А.А., Казаченко А.В., Иващенко В.В. Факторы риска кальциевого и уратного нефролитиаза. Роль канальцевых дисфункций в камнеобразовании. Экспериментальная и клиническая урология. – 2016. – №1. – С. 8-15).
6. Spivacow F.R. [et al.] Kidney stones: composition, frequency and relation to metabolic diagnosis. *Medicina (B Aires)*. 2016;76(6):343–348.
7. Tostivint I.N. [et al.] How useful is an oral calcium load test for diagnosing recurrent calcium stone formers? *Urolithiasis*. 2022;50(5):577–587. doi: 10.1007/s00240-022-01355-w.
8. Iskenderov B.G. Arterial hypertension and calcium metabolism. *Penza.: NPO "Professional"*. 2010; 224 p. (In Russ.) (Искендеров Б. Г. Артериальная гипертензия и метаболизм кальция. – Пенза: НПО «Профессионал». – 2010. – 224 с.)
9. Zverev Ja.F. [et al.] Role of kidney in maintaining calcium and magnesium homeostasis and its disorders (Part I). *Nefrologija i dializ*. 2018;20(2):150–169. (In Russ.) (Зверев Я.Ф. [и др.]. Роль почек в поддержании кальциевого и магниевого гомеостаза и при его нарушениях (Ч. I). Нефрология и диализ. – 2018. – №20(2). – С.150-169). doi: 10.28996/2618-9801-2018-2-150-169.
10. Parshina E.V. Renal tubular calcium transport, physiology and clinical significance: terra «cognita». *Nefrologija i dializ*. 2020;22(2):170–180. (In Russ.) (Паршина Е.В. Тубулярный транспорт кальция в почках, физиология и клиническое значение: terra «cognita». Нефрология и диализ. – 2020. – №22(2). – С. 170-180). doi: 10.28996/2618-9801-2020-2-170-180.
11. Eftekhar A. [et al.] Cell junction proteins: crossing the glomerular filtration barrier in diabetic nephropathy. *Int J Biol Macromol*. 2020;148:475–482. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.01.168.
12. Moor M.B., Bonny O. Ways of calcium reabsorption in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016;310(11):F1337–F1350. doi: 10.1152/ajprenal.00273.2015.
13. Farquhar M.G., Palade G.E. Junctional complexes in various epithelia. *J Cell Biol*. 1963;17(2):375–412. doi: 10.1083/jcb.17.2.375.
14. Prot-Bertoye C., Houillier P. Claudins in renal physiology and pathology. *Genes (Basel)*. 2020;11(3):290. doi: 10.3390/genes11030290.
15. Markov A.G. Claudins as tight junction proteins: the molecular element of paracellular transport. *Rossiiskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2013;99(2):175–195. (In Russ.) (Марков А.Г. Белки плотных контактов клаудины: молекулярное звено парациеллярного транспорта. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2013. – №99(2). – С. 175-195).
16. Furuse M. [et al.] Claudin-1 and -2: novel integral membrane proteins localizing at tight junctions with no sequence similarity to occludin. *J Cell Biol*. 1998;141(7):1539–1550. doi: 10.1083/jcb.141.7.1539.
17. Taylor A. [et al.] Chimeric claudins: a new tool to study tight junction structure and function. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):4947. doi: 10.3390/ijms22094947.
18. Milatz S. A novel claudinopathy based on claudin-10 mutations. *Int J Mol Sci*. 2019;20(21):5396. doi: 10.3390/ijms20215396.
19. Fromm M. [et al.] Tight junctions of the proximal tubule and their channel proteins. *Pflugers Arch*. 2017;469(7–8):877–887. doi: 10.1007/s00424-017-2001-3.
20. Rubashkin A.A. [et al.] A theory of charge selectivity reversal in cation- or anion-selective tight junctions between epithelial cells: a nonlocal electrostatic approach. *Biophysics*. 2021;66(1):84–90. doi: 10.1134/S0006350921010127.
21. Muto S. Physiological roles of claudins in kidney tubule paracellular transport. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2017;312(1):F9–F24. doi: 10.1152/ajprenal.00204.2016.
22. Van Itallie C.M., Anderson J.M. The molecular physiology of tight junction pores. *Physiology (Bethesda)*. 2004;19:331–338. doi: 10.1152/physiol.00027.2004.
23. Suzuki H. [et al.] Model for the architecture of claudin-based paracellular ion channels through tight junctions. *J Mol Biol*. 2015;427(2):291–297. doi: 10.1016/j.jmb.2014.10.020.
24. Heinemann U., Schuetz A. Structural Features of Tight-Junction Proteins. *Int J Mol Sci*. 2019;20(23):6020. doi: 10.3390/ijms20236020.
25. Tsukita S., Tanaka H., Tamura A. The claudins: from tight junctions to biological systems. *Trends Biochem Sci*. 2019;44(2):141–152. doi: 10.1016/j.tibs.2018.09.008.
26. Pyatchenkov M.O., Markov A.G., Rummyantsev A.Sh. Structural and functional intestinal barrier abnormalities and chronic kidney disease. Literature review. Part I. *Nefrologija*. 2022;26(1):10–26. (In Russ.) (Пятченков М.О., Марков А.Г., Румянцев А.Ш. Структурно-функциональные нарушения кишечного барьера и хроническая болезнь почек. Обзор литературы. Ч. I. Нефрология. – 2022. – №26(1). – С. 10-26). doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-1-10-26.
27. Jo C.H., Kim S., Kim G.H. Claudins in kidney health and disease. *Kidney Res Clin Pract*. 2022;41(3):275–287. doi: 10.23876/j.krcp.21.279.
28. Yu A.S. Claudins and the kidney. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(1):11–19. doi: 10.1681/ASN.2014030284.
29. Plain A., Alexander R.T. Claudins and nephrolithiasis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2018;27(4):268–276. doi: 10.1097/MNH.0000000000000426.
30. Curry J.N. [et al.] Claudin-2 deficiency associates with hypercalciuria in mice and human kidney stone disease. *J Clin Invest*. 2020;130(4):1948–1960. doi: 10.1172/JCI127750.
31. Walsh S.V., Hopkins A.M., Nusrat A. Modulation of tight junction structure and function by cytokines. *Adv Drug Deliv Rev*. 2000;41(3):303–313. doi: 10.1016/s0169-409x(00)00048-x.
32. Soler A.P., Laughlin K.V., Mullin J.M. Effects of epidermal growth factor versus phorbol ester on kidney epithelial (LLC-PK1) tight junction permeability and cell division. *Exp Cell Res*. 1993;207(2):398–406. doi: 10.1006/excr.1993.1207.
33. Huang X. [et al.] Nanotopography enhances dynamic remodeling of tight junction proteins through cytosolic liquid complexes. *ACS Nano*. 2020;14(10):13192–13202. doi: 10.1021/acsnano.0c04866.
34. Sugimoto K., Chiba H. The claudin-transcription factor signaling pathway. *Tissue Barriers*. 2021;9(3):1908109. doi: 10.1080/21688370.2021.1908109.
35. Zhang L., Lu Q., Chang C. Epigenetics in Health and Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1253:3–55. doi: 10.1007/978-981-15-3449-2\_1.
36. Lander E.S. [et al.] Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. 2001;409(6822):860–921. doi: 10.1038/35057062.
37. Xue Y., Chen R., Qu L., Cao X. Noncoding RNA: from dark matter to bright star. *Sci China Life Sci*. 2020;63(4):463–468. doi: 10.1007/s11427-020-1676-5.
38. Lee R.C., Feinbaum R.L., Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*. 1993;75(5):843–854. doi: 10.1016/0092-8674(93)90529-y.

39. Alles J. [et al.] An estimate of the total number of true human miRNAs. *Nucleic Acids Res.* 2019;47(7):3353–3364. doi: 10.1093/nar/gkz097.
40. Pritchard C.C., Cheng H.H., Tewari M. MicroRNA profiling: approaches and considerations. *Nat Rev Genet.* 2012;13(5):358–369. doi: 10.1038/nrg3198.
41. Desvignes T. [et al.] miRNA nomenclature: a view incorporating genetic origins, biosynthetic pathways, and sequence variants. *Trends Genet.* 2015;31(11):613–626. doi: 10.1016/j.tig.2015.09.002.
42. Matsuyama H., Suzuki H.I. Systems and synthetic microRNA biology: from biogenesis to disease pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2019;21(1):132. doi: 10.3390/ijms21010132.
43. Saliminejad K. [et al.] An overview of microRNAs: biology, functions, therapeutics, and analysis methods. *J Cell Physiol.* 2019;234(5):5451–5465. doi: 10.1002/jcp.27486.
44. Lee C.H. [et al.] MicroRNA-regulated protein-protein interaction networks and their functions in breast cancer. *Int J Mol Sci.* 2013;14(6):11560–11606. doi: 10.3390/ijms140611560.
45. Riffo-Campos Á.L., Riquelme L., Brebi-Mieville P. Tools for sequence-based miRNA target prediction: what to choose? *Int J Mol Sci.* 2016;17(12):1987. doi: 10.3390/ijms17121987.
46. Tafrihi M., Hasheminasab E. MiRNAs: biology, biogenesis, their web-based tools, and databases. *Microna.* 2019;8(1):4–27. doi: 10.2174/2211536607666180827111633.
47. Baker M.A. [et al.] Tissue-specific microRNA expression patterns in four types of kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(10):2985–2992. doi: 10.1681/ASN.2016121280.
48. Winter J. [et al.] Many roads to maturity: microRNA biogenesis pathways and their regulation. *Nat Cell Biol.* 2009;11(3):228–234. doi: 10.1038/ncb0309-228.
49. Liang X. [et al.] LncRNA-miRNA-mRNA expression variation profile in the urine of calcium oxalate stone patients. *BMC Med Genomics.* 2019;12(1):57. doi: 10.1186/s12920-019-0502-y.
50. Wang B. [et al.] Analysis of altered microRNA expression profiles in proximal renal tubular cells in response to calcium oxalate monohydrate crystal adhesion: implications for kidney stone disease. *PLoS One.* 2014;9(7):e101306. doi: 10.1371/journal.pone.0101306.
51. Lu Y. [et al.] Integrative microRNA-gene expression network analysis in genetic hypercalciuric stone-forming rat kidney. *PeerJ.* 2016;4:e1884. doi: 10.7717/peerj.1884.
52. Lan C. [et al.] Integrative analysis of miRNA and mRNA expression profiles in calcium oxalate nephrolithiasis rat model. *Biomed Res Int.* 2017;2017:8306736. doi: 10.1155/2017/8306736.
53. Kriegel A.J., Mladinov D., Liang M. Translational study of microRNAs and its application in kidney disease and hypertension research. *Clin Sci (Lond).* 2012;122(10):439–447. doi: 10.1042/CS20110159.
54. D'Agata R., Spoto G. Advanced methods for microRNA biosensing: a problem-solving perspective. *Anal Bioanal Chem.* 2019;411(19):4425–4444. doi: 10.1007/s00216-019-01621-8.
55. Gong Y. [et al.] Epigenetic regulation of microRNAs controlling CLDN14 expression as a mechanism for renal calcium handling. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(3):663–676. doi: 10.1681/ASN.2014020129.
56. Gong Y., Hou J. Claudin-14 underlies Ca<sup>2+</sup>-sensing receptor-mediated Ca<sup>2+</sup> metabolism via NFAT-microRNA-based mechanisms. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(4):745–760. doi: 10.1681/ASN.2013050553.
57. Hou J. Claudins and mineral metabolism. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2016;25(4):308–313. doi: 10.1097/MNH.0000000000000239.
58. Hawkshaw N.J., Paus R. Beyond the NFAT Horizon: from cyclosporine A-induced adverse skin effects to novel therapeutics. *Trends Pharmacol Sci.* 2021;42(5):316–328. doi: 10.1016/j.tips.2021.02.001.
59. Gong Y. [et al.] Claudin-14 regulates renal Ca<sup>2+</sup> transport in response to CaSR signalling via a novel microRNA pathway. *EMBO J.* 2012;31(8):1999–2012. doi: 10.1038/emboj.2012.49.
60. Dimke H. [et al.] Activation of the Ca(2+)-sensing receptor increases renal claudin-14 expression and urinary Ca(2+) excretion. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2013;304(6):F761–F769. doi: 10.1152/ajprenal.00263.2012.
61. Hou J. Lecture: new light on the role of claudins in the kidney. *Organogenesis.* 2012;8(1):1–9. doi: 10.4161/org.19808.
62. Negri A.L. Role of claudins in renal calcium handling. *Nefrologia.* 2015;35(4):347–352. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nefro.2015.06.011.
63. Negri A.L., Del Valle E.E. Role of claudins in idiopathic hypercalciuria and renal lithiasis. *Int Urol Nephrol.* 2022;54(9):2197–2204. doi: 10.1007/s11255-022-03119-2.
64. McDermott A.M. [et al.] The therapeutic potential of microRNAs: disease modulators and drug targets. *Pharm Res.* 2011;28(12):3016–3029. doi: 10.1007/s11095-011-0550-2.
65. Zhao X. [et al.] Tight junctions and their regulation by non-coding RNAs. *Int J Biol Sci.* 2021;17(3):712–727. doi: 10.7150/ijbs.45885.
66. Beermann J. [et al.] Non-coding RNAs in development and disease: background, mechanisms, and therapeutic approaches. *Physiol Rev.* 2016;96(4):1297–1325. doi: 10.1152/physrev.00041.2015.
67. Bernardo B.C. [et al.] miRNA therapeutics: a new class of drugs with potential therapeutic applications in the heart. *Future Med Chem.* 2015;7(13):1771–1792. doi: 10.4155/fmc.15.107.
68. George J., Patel T. Noncoding RNA as therapeutic targets for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis.* 2015;35(1):63–74. doi: 10.1055/s-0034-1397350.
69. Beyer S., Fleming J., Meng W. [et al.] The role of miRNAs in angiogenesis, invasion and metabolism and their therapeutic implications in gliomas. *Cancers (Basel).* 2017;9(7):85. doi: 10.3390/cancers9070085.
70. Chen Z. [et al.] Pioglitazone decreased renal calcium oxalate crystal formation by suppressing M1 macrophage polarization via the PPAR-γ-miR-23 axis. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2019;317(1):F137–F151. doi: 10.1152/ajprenal.00047.2019.
71. Brunner J., Ragupathy S., Borchard G. Target specific tight junction modulators. *Adv Drug Deliv Rev.* 2021;171:266–288. doi: 10.1016/j.addr.2021.02.008.
72. Hashimoto Y. [et al.] Anti-claudin antibodies as a concept for development of claudin-directed drugs. *J Pharmacol Exp Ther.* 2019;368(2):179–186. doi: 10.1124/jpet.118.252361.
73. Singh P., Toom S., Huang Y. Anti-claudin 18.2 antibody as new targeted therapy for advanced gastric cancer. *J Hematol Oncol.* 2017;10(1):105. doi: 10.1186/s13045-017-0473-4.
74. Li J. Targeting claudins in cancer: diagnosis, prognosis and therapy. *Am J Cancer Res.* 2021;11(7):3406–3424.
75. Wang X. [et al.] Claudin 18.2 is a potential therapeutic target for zolbetuximab in pancreatic ductal adenocarcinoma. *World J Gastrointest Oncol.* 2022;14(7):1252–1264. doi: 10.4251/wjgo.v14.i7.1252.
76. Wong Y. [et al.] Metabolic syndrome and kidney stone disease: a systematic review of literature. *J Endourol.* 2016;30(3):246–253. doi: 10.1089/end.2015.0567.
77. Gajiyev N.K. [et al.] Urolithiasis and metabolic syndrome. *Pathophysiology of stone formation. Jeksperimental'naja i klinicheskaja urologija.* 2018;1:66–75. (In Russ.) (Гаджиев Н.К. [и др.]. Мочекаменная болезнь и метаболический синдром. Патологическая камнеобразование. Экспериментальная и клиническая урология. –2018. – №1. – С. 66-75).
78. Derkach I.A. The role of intestines in the development of urolithiasis. *Novosti mediciny i farmacii.* 2015;1(527):33–37. (In Russ.) (Деркач И.А. Значение кишечника в развитии уrolитиаза. Новости медицины и фармации. – 2015. – №1(527). – С. 33-37).
79. Kazmirchuk A.V. [et al.] Role of immune status and redox potential in the pathogenesis of secondary pyelonephritis on the background of urolithiasis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2016;3:65. (In Russ.) (Казмирчук А.В. [и др.] Роль иммунного статуса и

редокс-потенциала в патогенезе вторичного пиелонефрита при мочекаменной болезни. Современные проблемы науки и образования. – 2016. – №3. – С. 65).

80. Saenko V.S., Pesegov S.V. Interdisciplinary approach for prevention of recurrent urinary stone disease. *Urologija*. 2020;5:87–92. (In Russ.) (Саенко В.С., Песегов С.В. Междисциплинарный подход к профилактике рецидивов мочекаменной болезни. *Урология*. – 2020. – №5. – С. 87-92). doi: 10.18565/urology.2020.5.87-92.
81. Fu X., Dong D. Bioinformatic analysis of microRNA sequencing data. *Methods Mol Biol*. 2018;1751:109–125. doi: 10.1007/978-1-4939-7710-9\_8.

## REFERENCES

1. Zubkov I.V. [et al] Epidemiology of urolithiasis and results of a pilot study on the use of extracorporeal shock wave lithotripsy. *RMJ*. 2021;29(8):7-10. (In Russ.) (Zubkov I.V. [et al] Epidemiology of urolithiasis and results of a pilot study on the use of fibrocalicolithotripsy. *RMJ*. 2021;29(8):7-10).
2. Vasudevan V. [et al.] Genetic basis for the development of nephrolithiasis. *Asian J Urol*. 2017;4(1):18-26. doi: 10.1016/j.ajur.2016.11.003.
3. Gadzhiev N. [et al] Prevalence of urolithiasis in the Russian Federation: an analysis of trends over a 15-year period. *World J Urol*. 2021;39(10):3939-3944. doi: 10.1007/s00345-021-03729-y.
4. Lang J. [et al.] Global trends in the incidence and burden of urolithiasis from 1990 to 2019: an analysis of data from the Global Burden of Disease Study. *Eur Urol Open Sci*. 2022;35:37–46. doi: 10.1016/j.euros.2021.10.008.
5. Kalabekov AA, Kazachenko AV, Ivashchenko VV. Risk factors of calcium and urate nephrolithiasis. The role of tubular dysfunction in stone formation. *Jekspierimental'naja i klinicheskaja urologija*. 2016;1:8-15. (In Russ.) (Kalabekov A.A., Kazachenko A.V., Ivashchenko V.V. Calcium and urate nephrolithiasis risk factors. The role of tubular dysfunction in stone formation. *Experimental and Clinical Urology*. 2016;1:8-15).
6. Spivacow F.R. [et al.] Kidney stones: composition, frequency, and relationship to metabolic diagnosis. *Medicina (B Aires)*. 2016;76(6):343-348.
7. Tostivint I.N. [et al] How useful is the oral calcium load test for the diagnosis of recurrent calcium stone formation? *Urolithiasis*. 2022;50(5):577-587. doi: 10.1007/s00240-022-01355-w.
8. Iskenderov B.G. Arterial hypertension and calcium metabolism. Penza: NPO «Professional». 2010; 224 с. (In Russian) (Iskenderov B.G. Arterial hypertension and calcium metabolism. Penza : NPO Professional. 2010; 224 с.).
9. Zverev Y.F. [et al] The role of kidneys in maintaining calcium and magnesium homeostasis and its disorders (Part I). *Nefrologija i dializ*. 2018;20(2):150-169. (In Russ.) (Zverev Y.F. [et al] The role of the kidneys in maintaining calcium and magnesium homeostasis and in its disorders (Part I). *Nephrology and dialysis*. 2018;20(2):150-169). doi: 10.28996/2618-9801-2018-2-150-169.
10. Parshina E.V. Renal tubular calcium transport, physiology and clinical significance: terra «cognita». *Nefrologija i dializ*. 2020;22(2):170-180. (In Russ.) (Parshina E.V. Tubular calcium transport in the kidneys, physiology and clinical significance: terra «cognita». *Nephrology and dialysis*. 2020;22(2):170-180). doi: 10.28996/2618-9801-2020-2-170-180.
11. Eftekhari A. [et al.] Cell junction proteins: crossing the glomerular filtration barrier in diabetic nephropathy. *Int J Biol Macromol*. 2020;148:475–482. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.01.168.
12. Moor M.B., Bonny O. Ways of calcium reabsorption in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016;310(11):F1337–F1350. doi: 10.1152/ajprenal.00273.2015.
13. Farquhar M.G., Palade G.E. Junctional complexes in various epithelia. *J Cell Biol*. 1963;17(2):375–412. doi: 10.1083/jcb.17.2.375.
14. Prot-Bertoye C., Houillier P. Claudins in renal physiology and pathology. *Genes (Basel)*. 2020;11(3):290. doi: 10.3390/genes11030290.
15. Markov A.G. Claudins as tight junction proteins: the molecular element of paracellular transport. *Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2013;99(2):175-195. (In Russ.) (Markov A.G. Claudin tight junction proteins: a molecular element of paracellular transport. *I. M. Sechenov Russian Journal of Physiology*. I.M. Sechenov. 2013;99(2):175-195).
16. Furuse M. [et al.] Claudin-1 and -2: novel integral membrane proteins localizing at tight junctions with no sequence similarity to occludin. *J Cell Biol*. 1998;141(7):1539–1550. doi: 10.1083/jcb.141.7.1539.
17. Taylor A. [et al.] Chimeric claudins: a new tool to study tight junction structure and function. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):4947. doi: 10.3390/ijms22094947.
18. Milatz S. A novel claudinopathy based on claudin-10 mutations. *Int J Mol Sci*. 2019;20(21):5396. doi: 10.3390/ijms20215396.
19. Fromm M. [et al.] Tight junctions of the proximal tubule and their channel proteins. *Pflugers Arch*. 2017;469(7–8):877–887. doi: 10.1007/s00424-017-2001-3.
20. Rubashkin A.A. [et al.] A theory of charge selectivity reversal in cation- or anion-selective tight junctions between epithelial cells: a nonlocal electrostatic approach. *Biophysics*. 2021;66(1):84–90. doi: 10.1134/S0006350921010127.
21. Muto S. Physiological roles of claudins in kidney tubule paracellular transport. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2017;312(1):F9–F24. doi: 10.1152/ajprenal.00204.2016.
22. Van Itallie C.M., Anderson J.M. The molecular physiology of tight junction pores. *Physiology (Bethesda)*. 2004;19:331–338. doi: 10.1152/physiol.00027.2004.
23. Suzuki H. [et al.] Model for the architecture of claudin-based paracellular ion channels through tight junctions. *J Mol Biol*. 2015;427(2):291–297. doi: 10.1016/j.jmb.2014.10.020.
24. Heinemann U., Schuetz A. Structural Features of Tight-Junction Proteins. *Int J Mol Sci*. 2019;20(23):6020. doi: 10.3390/ijms20236020.
25. Tsukita S., Tanaka H., Tamura A. The claudins: from tight junctions to biological systems. *Trends Biochem Sci*. 2019;44(2):141–152. doi: 10.1016/j.tibs.2018.09.008.
26. Pyatchenkov M.O., Markov A.G., Rumyantsev A.Sh. Structural and functional intestinal barrier abnormalities and chronic kidney disease. Literature review. Part I. *Nefrologija*. 2022;26(1):10-26. (In Russ.) (Pyatchenkov M.O., Markov A.G., Rumyantsev A.Sh. Structural and functional disorders of intestinal barrier and chronic kidney disease. A review of the literature. Part I. *Nephrology*. 2022;26(1):10-26). doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-1-10-26.
27. Jo C.H., Kim S., Kim G.H. Claudins in kidney health and disease. *Kidney Res Clin Pract*. 2022;41(3):275–287. doi: 10.23876/j.krcp.21.279.
28. Yu A.S. Claudins and the kidney. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(1):11–19. doi: 10.1681/ASN.2014030284.
29. Plain A., Alexander R.T. Claudins and nephrolithiasis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2018;27(4):268–276. doi: 10.1097/MNH.0000000000000426.
30. Curry J.N. [et al.] Claudin-2 deficiency associates with hypercalciuria in mice and human kidney stone disease. *J Clin Invest*. 2020;130(4):1948–1960. doi: 10.1172/JCI127750.
31. Walsh S.V., Hopkins A.M., Nusrat A. Modulation of tight junction structure and function by cytokines. *Adv Drug Deliv Rev*. 2000;41(3):303–313. doi: 10.1016/s0169-409x(00)00048-x.
32. Soler A.P., Laughlin K.V., Mullin J.M. Effects of epidermal growth factor versus phorbol ester on kidney epithelial (LLC-PK1) tight junction permeability and cell division. *Exp Cell Res*. 1993;207(2):398–406. doi: 10.1006/excr.1993.1207.
33. Huang X. [et al.] Nanotopography enhances dynamic remodeling of tight junction proteins through cytosolic liquid complexes. *ACS Nano*. 2020;14(10):13192–13202. doi: 10.1021/acsnano.0c04866.

34. Sugimoto K., Chiba H. The claudin-transcription factor signaling pathway. *Tissue Barriers*. 2021;9(3):1908109. doi: 10.1080/21688370.2021.1908109.
35. Zhang L., Lu Q., Chang C. Epigenetics in Health and Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1253:3–55. doi: 10.1007/978-981-15-3449-2\_1.
36. Lander E.S. [et al.] Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. 2001;409(6822):860–921. doi: 10.1038/35057062.
37. Xue Y., Chen R., Qu L., Cao X. Noncoding RNA: from dark matter to bright star. *Sci China Life Sci*. 2020;63(4):463–468. doi: 10.1007/s11427-020-1676-5.
38. Lee R.C., Feinbaum R.L., Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*. 1993;75(5):843–854. doi: 10.1016/0092-8674(93)90529-y.
39. Alles J. [et al.] An estimate of the total number of true human miRNAs. *Nucleic Acids Res*. 2019;47(7):3353–3364. doi: 10.1093/nar/gkz097.
40. Pritchard C.C., Cheng H.H., Tewari M. MicroRNA profiling: approaches and considerations. *Nat Rev Genet*. 2012;13(5):358–369. doi: 10.1038/nrg3198.
41. Desvignes T. [et al.] miRNA nomenclature: a view incorporating genetic origins, biosynthetic pathways, and sequence variants. *Trends Genet*. 2015;31(11):613–626. doi: 10.1016/j.tig.2015.09.002.
42. Matsuyama H., Suzuki H.I. Systems and synthetic microRNA biology: from biogenesis to disease pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2019;21(1):132. doi: 10.3390/ijms21010132.
43. Saliminejad K. [et al.] An overview of microRNAs: biology, functions, therapeutics, and analysis methods. *J Cell Physiol*. 2019;234(5):5451–5465. doi: 10.1002/jcp.27486.
44. Lee C.H. [et al.] MicroRNA-regulated protein-protein interaction networks and their functions in breast cancer. *Int J Mol Sci*. 2013;14(6):11560–11606. doi: 10.3390/ijms140611560.
45. Riffo-Campos Á.L., Riquelme I., Brebi-Mieville P. Tools for sequence-based miRNA target prediction: what to choose? *Int J Mol Sci*. 2016;17(12):1987. doi: 10.3390/ijms17121987.
46. Tafrihi M., Hasheminasab E. MiRNAs: biology, biogenesis, their web-based tools, and databases. *Microna*. 2019;8(1):4–27. doi: 10.2174/2211536607666180827111633.
47. Baker M.A. [et al.] Tissue-specific microRNA expression patterns in four types of kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(10):2985–2992. doi: 10.1681/ASN.2016121280.
48. Winter J. [et al.] Many roads to maturity: microRNA biogenesis pathways and their regulation. *Nat Cell Biol*. 2009;11(3):228–234. doi: 10.1038/ncb0309-228.
49. Liang X. [et al.] LncRNA-miRNA-mRNA expression variation profile in the urine of calcium oxalate stone patients. *BMC Med Genomics*. 2019;12(1):57. doi: 10.1186/s12920-019-0502-y.
50. Wang B. [et al.] Analysis of altered microRNA expression profiles in proximal renal tubular cells in response to calcium oxalate monohydrate crystal adhesion: implications for kidney stone disease. *PLoS One*. 2014;9(7):e101306. doi: 10.1371/journal.pone.0101306.
51. Lu Y. [et al.] Integrative microRNA-gene expression network analysis in genetic hypercalciuric stone-forming rat kidney. *PeerJ*. 2016;4:e1884. doi: 10.7717/peerj.1884.
52. Lan C. [et al.] Integrative analysis of miRNA and mRNA expression profiles in calcium oxalate nephrolithiasis rat model. *Biomed Res Int*. 2017;2017:8306736. doi: 10.1155/2017/8306736.
53. Kriegl A.J., Mladinov D., Liang M. Translational study of microRNAs and its application in kidney disease and hypertension research. *Clin Sci (Lond)*. 2012;122(10):439–447. doi: 10.1042/CS20110159.
54. D'Agata R., Spoto G. Advanced methods for microRNA biosensing: a problem-solving perspective. *Anal Bioanal Chem*. 2019;411(19):4425–4444. doi: 10.1007/s00216-019-01621-8.
55. Gong Y. [et al.] Epigenetic regulation of microRNAs controlling CLDN14 expression as a mechanism for renal calcium handling. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(3):663–676. doi: 10.1681/ASN.2014020129.
56. Gong Y., Hou J. Claudin-14 underlies Ca<sup>++</sup>-sensing receptor-mediated Ca<sup>++</sup> metabolism via NFAT-microRNA-based mechanisms. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(4):745–760. doi: 10.1681/ASN.2013050553.
57. Hou J. Claudins and mineral metabolism. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2016;25(4):308–313. doi: 10.1097/MNH.0000000000000239.
58. Hawkshaw N.J., Paus R. Beyond the NFAT Horizon: from cyclosporine A-induced adverse skin effects to novel therapeutics. *Trends Pharmacol Sci*. 2021;42(5):316–328. doi: 10.1016/j.tips.2021.02.001.
59. Gong Y. [et al.] Claudin-14 regulates renal Ca<sup>++</sup> transport in response to CaSR signalling via a novel microRNA pathway. *EMBO J*. 2012;31(8):1999–2012. doi: 10.1038/emboj.2012.49.
60. Dimke H. [et al.] Activation of the Ca(2+)-sensing receptor increases renal claudin-14 expression and urinary Ca(2+) excretion. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013;304(6):F761–F769. doi: 10.1152/ajprenal.00263.2012.
61. Hou J. Lecture: new light on the role of claudins in the kidney. *Organogenesis*. 2012;8(1):1–9. doi: 10.4161/org.19808.
62. Negri A.L. Role of claudins in renal calcium handling. *Nefrologia*. 2015;35(4):347–352. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nefro.2015.06.011.
63. Negri A.L., Del Valle E.E. Role of claudins in idiopathic hypercalciuria and renal lithiasis. *Int Urol Nephrol*. 2022;54(9):2197–2204. doi: 10.1007/s11255-022-03119-2.
64. McDermott A.M. [et al.] The therapeutic potential of microRNAs: disease modulators and drug targets. *Pharm Res*. 2011;28(12):3016–3029. doi: 10.1007/s11095-011-0550-2.
65. Zhao X. [et al.] Tight junctions and their regulation by non-coding RNAs. *Int J Biol Sci*. 2021;17(3):712–727. doi: 10.7150/ijbs.45885.
66. Beermann J. [et al.] Non-coding RNAs in development and disease: background, mechanisms, and therapeutic approaches. *Physiol Rev*. 2016;96(4):1297–1325. doi: 10.1152/physrev.00041.2015.
67. Bernardo B.C. [et al.] miRNA therapeutics: a new class of drugs with potential therapeutic applications in the heart. *Future Med Chem*. 2015;7(13):1771–1792. doi: 10.4155/fmc.15.107.
68. George J., Patel T. Noncoding RNA as therapeutic targets for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2015;35(1):63–74. doi: 10.1055/s-0034-1397350.
69. Beyer S., Fleming J., Meng W. et al. The role of miRNAs in angiogenesis, invasion and metabolism and their therapeutic implications in gliomas. *Cancers (Basel)*. 2017;9(7):85. doi: 10.3390/cancers9070085.
70. Chen Z. [et al.] Pioglitazone decreased renal calcium oxalate crystal formation by suppressing M1 macrophage polarization via the PPAR-γ-miR-23 axis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2019;317(1):F137–F151. doi: 10.1152/ajprenal.00047.2019.
71. Brunner J., Ragupathy S., Borchard G. Target specific tight junction modulators. *Adv Drug Deliv Rev*. 2021;171:266–288. doi: 10.1016/j.addr.2021.02.008.
72. Hashimoto Y. [et al.] Anti-claudin antibodies as a concept for development of claudin-directed drugs. *J Pharmacol Exp Ther*. 2019;368(2):179–186. doi: 10.1124/jpet.118.252361.
73. Singh P., Toom S., Huang Y. Anti-claudin 18.2 antibody as new targeted therapy for advanced gastric cancer. *J Hematol Oncol*. 2017;10(1):105. doi: 10.1186/s13045-017-0473-4.
74. Li J. Targeting claudins in cancer: diagnosis, prognosis and therapy. *Am J Cancer Res*. 2021;11(7):3406–3424.
75. Wang X. [et al.] Claudin 18.2 is a potential therapeutic target for zolbetuximab in pancreatic ductal adenocarcinoma. *World J Gastrointest Oncol*. 2022;14(7):1252–1264. doi: 10.4251/wjgo.v14.i7.1252.

76. Wong Y. [et al.] Metabolic syndrome and kidney stone disease: a systematic review of literature. *J Endourol.* 2016;30(3):246–253. doi: 10.1089/end.2015.0567.
77. Gajiyev N.K. [et al] Urolithiasis and metabolic syndrome. Pathophysiology of stone formation. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja urologija.* 2018;1:66-75. (In Russ.) (Gadzhiev N.K. [et al] Urolithiasis and metabolic syndrome. Pathophysiology of stone formation. Experimental and clinical urology. 2018;1:66-75).
78. Derkach I.A. The role of the intestine in the development of urolithiasis. *Novosti mediciny i farmacii.* 2015;1(527):33-37. (In Russ.) (Derkach I.A. Significance of the intestine in the development of urolithiasis. *Novosti medicina i farmacii* [News of medicine and pharmacy]. 2015;1(527):33-37).
79. Kazmirchuk A.V. [et al] The role of immune status and redox potential in the pathogenesis of secondary pyelonephritis against urolithiasis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija.* 2016;3:65. (In Russ.) (Kazmirchuk A.V. [et al] The role of immune status and redox potential in the pathogenesis of secondary pyelonephritis at urolithiasis. *Modern problems of science and education.* 2016;3:65).
80. Saenko VS, Pesegov SV Interdisciplinary approach for the prevention of recurrent urolithiasis. *Urologija.* 2020;5:87-92. (In Russ.) (Sayenko V.S., Pesegov S.V. Interdisciplinary approach to the prevention of recurrent urolithiasis. *Urology.* 2020;5:87-92). doi: 10.18565/urology.2020.5.87-92.
81. Fu X., Dong D. Bioinformatic analysis of microRNA sequencing data. *Methods Mol Biol.* 2018;1751:109-125. doi: 10.1007/978-1-4939-7710-9\_8.

УДК 616.699

© Коллектив авторов, 2023

Ш.Н. Галимов<sup>1</sup>, И.Д. Громенко<sup>1</sup>, К.Ш. Галимов<sup>2</sup>,  
Р.И. Громенко<sup>1</sup>, Д.Д. Громенко<sup>1</sup>, Э.М. Муратов<sup>3</sup>, П.Ф. Литвицкий<sup>2</sup>  
**КОМПЬЮТЕРНЫЙ АНАЛИЗ ЭЯКУЛЯТА CASA:  
ПРЕИМУЩЕСТВА И ПЕРСПЕКТИВЫ**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»  
Минздрава России, г. Уфа

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет  
имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), г. Москва

<sup>3</sup>Московский научный исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена –  
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва

Компьютерный анализ эякулята (CASA) – это один из способов оценки морфокинетических параметров сперматозоидов, который призван упростить классический метод оценки эякулята. Для CASA характерны: высокая объективность и репрезентативность исследования, большое число исследуемых параметров, высокая скорость исследования, автоматическая фиксация данных, короткое время обучения персонала и возможность оценки гиперактивации сперматозоидов. На сегодняшний день сохраняется ряд проблем в использовании данной методики, таких как зависимость от аппаратов и программного обеспечения, необходимость внутреннего контроля качества и возможность получения ложноположительных или ложноотрицательных результатов. Однако с развитием технологий возможно преодоление этих трудностей. В перспективе ожидается переход с расчета изменения положения головки сперматозоида на оценку жгутиковой волны, что позволит избежать ошибок и определить кинетические характеристики клеток. Возможным развитием CASA могут стать новые пути применения методики: оценка количества антиспермальных антител, определение уровня ДНК фрагментации, повышение качества отбора сперматозоида для программы интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ИКСИ).

**Ключевые слова:** мужское бесплодие, компьютерный анализ эякулята, CASA.

Sh.N. Galimov, I.D. Gromenko, K.Sh. Galimov,  
R.I. Gromenko, D.D. Gromenko, E.M. Muratov, P.F. Litvitskiy  
**COMPUTER ANALYSIS OF CASA EJACULATE:  
ADVANTAGES AND PROSPECTS**

Computer-assisted ejaculate analysis (CASA) is one of the ways to assess morphokinetic parameters of spermatozoa and is intended to simplify manual assessment of ejaculate by a specialist. CASA is characterized by high objectivity and representativeness of the study, a large number of investigated parameters, high study speed, automatic data capturing, short staff training time, and possibility of sperm hyperactivation assessment. To date, a number of problems remain in the use of this technique, such as dependence on hardware and software, the need for internal quality control and the possibility of false-positive or false-negative results. However, with the development of technology there are plans to overcome these difficulties. In the future, the transition from calculating changes in the position of the sperm cell head to the evaluation of the flagellar wave is expected, which will help to avoid errors, and better characterize the kinetic characteristics of the cells. Possible development of CASA could be new ways of using the technique, such as evaluation of the number of antisperm antibodies, determination of DNA fragmentation level, improving the quality of sperm selection for intracytoplasmic sperm injection (ICSI) program.

**Key words:** male infertility, computer analysis of ejaculate, CASA.

Диагностика мужского бесплодия начинается с анализа эякулята (спермограммы), особенностью которого является оценка не только морфологических, но и кинетических параметров сперматозоидов. В связи с этим существуют ограничения в возможностях об-

следования, связанные с необходимостью получения живых, нефиксированных клеток. На сегодняшний день оценка эякулята в ручном режиме является «золотым стандартом» ВОЗ. Однако переход на компьютерный анализ эякулята (CASA) для клиник, занимающихся