

## Ассоциация полиморфизмов генов *TRPV6*, *CLDN16*, *SLC26A6* с риском развития нефролитиаза, нефрокальциноза при гиперкальциурии у детей

С. В. Мальцев, Т. В. Михайлова, О. А. Кравцова, З. Р. Нуриева

ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России; ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»

## Association of *TRPV6*, *CLDN16*, and *SLC26A6* gene polymorphisms with the risk of nephrolithiasis and nephrocalcinosis in children with hypercalciuria

S.V. Maltsev, T.V. Mikhailova, O.A. Kravtsova, Z.R. Nurieva

Kazan State Medical Academy, Ministry of Health of Russia; Kazan (Volga) Federal University

Проведено клинико-лабораторное обследование 56 детей в возрасте от 1 года до 16 лет, у 22 из них диагностирован нефрокальциноз, у 11 – нефролитиаз на фоне гиперкальциурии, у 23 наблюдалась гиперкальциурия без образования конкрементов и кальцинатов в органах мочевой системы. Исследованы ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов rs4987682 *Thr681Met*, rs4987667 *Val378Met*, rs4987657 *Cys157Arg* гена кальциевого ваниллоидного мембранного канала *TRPV6*, rs104893723 *Gly198Asp* гена белка плотных межклеточных контактов *CLDN16*, rs13324142 *Val185Met* гена анионного транспортера *SLC26A6* с развитием гиперкальциурии, нефролитиаза и нефрокальциноза у детей. С риском развития нефролитиаза и нефрокальциноза у детей с гиперкальциурией ассоциирован полиморфизм гена *TRPV6*. Предрасполагающими являлись гомозиготный генотип по Т-аллелю (ТТ) полиморфизма rs4987682 *C2042T Thr681Met* гена *TRPV6* и генотип АА полиморфизма rs4987667 *G1132A Val378Met* гена *TRPV6*. При исследовании минеральной плотности кости у детей с гиперкальциурией остеопения наблюдалась в 45% случаях, что повышало риск развития переломов.

**Ключевые слова:** дети, гиперкальциурия, нефролитиаз, нефрокальциноз, полиморфизм генов *TRPV6*, *CLDN16*, *SLC26A6*.

Clinical and laboratory examinations were made in 56 children aged 1 to 16 years; out of them, 22 children were diagnosed as having nephrocalcinosis, 11 had nephrolithiasis in the presence of hypercalciuria, and 23 were found to have hypercalciuria without concrements and calcifications being formed in the urinary organs. The associations of single-nucleotide polymorphisms rs4987682 *Thr681Met*, rs4987667 *Val378Met*, rs4987657 *Cys157Arg* of a gene calcium vanilloideae membrane channel *TRPV6*, rs104893723 *Gly198Asp* of a gene protein of dense intercellular contacts *CLDN16*, rs13324142 *Val185Met* of a gene anion transporter *SLC26A6* with the development of hypercalciuria, nephrolithiasis, and nephrocalcinosis were studied in children. *TRPV6* gene polymorphism was associated with the risk of nephrolithiasis and nephrocalcinosis in children with hypercalciuria. The predisposing factors were a homozygous genotype for the T-allele (TT) polymorphism rs4987682 *C2042T Thr681Met* *TRPV6* gene and genotype AA polymorphism rs4987667 *G1132A Val378Met* *TRPV6* gene. Examination of bone mineral density in children with hypercalciuria revealed osteopenia in 45% of the cases, which increased the risk of fractures.

**Key words:** children, hypercalciuria, nephrolithiasis, nephrocalcinosis, *TRPV6*, *CLDN16*, and *SLC26A6* gene polymorphisms.

Уролитиаз и нефрокальциноз служат проявлением гетерогенной группы заболеваний и представляют собой одну из актуальных проблем современной нефрологии в связи с большой распространенностью, тяжестью клинических проявлений, склонностью к рецидивированию и снижением функций почек. Значение генетических факторов в возникновении мочекаменной болезни подтверждено многочисленными исследованиями [1–6]. У 65% больных с кальциевым нефролитиазом и у

70% пациентов с гиперкальциурией наследственность отягощена по мочекаменной болезни [6].

Гиперкальциурия, гипероксалурия и гипоцитратурия считаются наиболее важными факторами риска мочекаменной болезни. Из всех нарушений состава мочи чаще всего при мочекаменной болезни отмечается гиперкальциурия, она наблюдается у 40–50% больных, при образовании кальциевых конкрементов – в 50–70% случаев. Преобладание кальциевых камней подтверждено как в отдельных наблюдениях, так и в широких клинических испытаниях. Среди кальциевых камней 85–90% приходится на оксалатно-кальциевые, 1–10% – на фосфатно-кальциевые и 5% на оксалат или фосфат кальция в сочетании с мочевой кислотой [2, 6].

Идиопатической (первичной) гиперкальциурией принято считать повышенную экскрецию кальция с мочой на фоне нормокальциемии при отсутствии видимых причин. Предполагается гетерогенность наследования и многофакторность развития идиопатической гиперкальциурии. В качестве этиологических и патогенетических факторов рассматриваются нару-

© Коллектив авторов, 2015

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2015; 5:210–215

Адрес для корреспонденции: Мальцев Станислав Викторович – д.м.н., проф., чл.-корр. Академии наук Республики Татарстан 420111 Казань, ул. Баумана, д. 20

Михайлова Татьяна Владимировна – к.м.н., доц. каф. педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанской государственной медицинской академии

420012 Казань, ул. Бултерова, д. 36

Кравцова Ольга Александровна – к.м.н., доц. каф. биохимии Казанского (Приволжского) федерального университета

Нуриева Зухра Рафилевна – н.с. той же каф.

420008 Казань, ул. Кремлевская, д. 18

шения метаболизма витамина D, изменение чувствительности рецепторов к кальцитриолу [1, 7, 8], мутации гена кальциевого рецептора, приводящие к активации рецепторного белка [3, 9, 10], нарушение процессов реабсорбции кальция в канальцах почек [11–15].

Установлено, что одной из причин ренальной гиперкальциурии является нарушение парацеллюлярной реабсорбции кальция в толстом восходящем отделе петли Генле, обусловленное мутацией гена клаудина-16 (*CLDN16*). Клаудин-16 – белок плотных межклеточных контактов, играет важнейшую роль в регулировании парацеллюлярной барьерной проницаемости для ионов кальция и магния. Этот белок находится в основном в почках, в частности в толстой восходящей ветви петли Генле. Ген *CLDN16* локализован на хромосоме 3q28, состоит из 5 экзонов, кодирует белок из 305 аминокислотных остатков размером 33 836 Д. Обнаружен ряд мутаций гена *CLDN16* (*TYR277TER*, *THR303ARG*, *LYS275TER*, *LEU151PRO*, *LEU145PRO*, *LEU151TRP*, *GLY191ARG*, *LEU151PHE*, *GLY198ASP*, *MET71ARG*, *LEU167PRO*, *PHE232CYS*, *GLY233ASP*, *SER235PHE* и др.), которые приводят к нарушению функции данного белка [11, 12, 14, 15]. У лиц, гомозиготных по данным мутациям, развивается семейная гипомagneзиемия с гиперкальциурией и нефрокальцинозом – редкое аутосомно-рецессивное заболевание, при котором отмечаются выраженная гиперкальциурия, нефрокальциноз, нефролитиаз, полиурия и полидипсия, прогрессирующее снижение функций почек. При гетерозиготном наследовании мутаций гена *CLDN16* имеется повышенный риск развития мочекаменной болезни [14]. Мутации в разных сайтах гена *CLDN16* могут привести к определенным фенотипам с разной тяжестью клинических проявлений и различием в прогнозе. Так, при идиопатической гиперкальциурии повышена частота гомозиготных лиц по миссенс-мутации *THR303ARG* в гене *CLDN16* [12, 14].

Установлено наличие полиморфизма rs219780 гена *CLDN14*, ассоциированного с развитием мочекаменной болезни и снижением минеральной плотности костной ткани в области позвоночника и бедра, что повышает риск переломов [13, 15]. Снижение средней минеральной плотности костной ткани на 5–15% у больных мочекаменной болезнью с гиперкальциурией по сравнению с пациентами без гиперкальциурии отмечалось и другими авторами. Причем потеря костной ткани увеличивалась, если пациенты находились на диете с ограничением кальция [18, 19].

В настоящее время известно, что одной из причин гиперкальциурии является уменьшение реабсорбции кальция через почечные апикальные кальциевые каналы *TRPV5* и *TRPV6*. Катионные каналы *TRPV5* и *TRPV6* служат кальциевыми селективными ванилоидными мембранными каналами, которые обеспечивают строго дозированное поступление кальция

и участвуют в реабсорбции ионов кальция в дистальных канальцах почек, тонкой кишке и плаценте. Известно, что белки *TRPV5* и *TRPV6* состоят примерно из 730 аминокислот, имеют 6 трансмембранных сегментов и длинные цитоплазматические N- и C-хвосты. Каналы имеют тетрамерную стехиометрию, кроме того, обнаружено, что они способны формировать гетеротетрамерные комплексы, включающие субъединицы обоих каналов *TRPV5* и *TRPV6*. Ген *TRPV6* находится в 7 хромосоме в позиции 34 и состоит из 15 экзонов и 14 интронов. Ионные каналы *TRPV6* и *TRPV5* являются одним из основных регуляторов гомеостаза кальция. В настоящее время установлена потенциальная связь каналов *TRPV5* и *TRPV6* с различными заболеваниями, в том числе и мочекаменной болезнью [20–22].

Предполагается, что генетические механизмы, контролирующие всасывание оксалатов в кишечнике лежат в основе идиопатической гипероксалурии и оксалатного уролитиаза. Существует предположение, что анионный транспортер *SLC26A6* играет важную роль в кишечной абсорбции оксалата, тем самым регулирует концентрацию оксалата в сыворотке крови, препятствуя гипероксалурии и образованию камней оксалата кальция в почках. Ген анионного транспортера *SLC26A6* находится на хромосоме 3p21.3, кодирует белок, состоящий из 738 аминокислот, и в основном экспрессируется в почках, кишечнике и поджелудочной железе. Исследования показали, что у мутантных мышей, лишенных *SLC26A6*, повышена частота образования оксалатных камней в почках. Патологическим механизмом этих нарушений служит гиперабсорбция оксалата в кишечнике. Предполагается, что мутация гена анионного транспортера *SLC26A6* вносит вклад в развитие мочекаменной болезни [4, 23].

Выявление риска, ранняя диагностика различных форм уролитиаза и нефрокальциноза на основе генетического тестирования имеют несомненное практическое значение для предупреждения заболевания, развития вторичных осложнений с нарушением функций почек у детей.

#### Характеристика детей и методы исследования

Проведено клинико-лабораторное обследование 56 детей (25 девочек и 31 мальчик) в возрасте от 1 года до 16 лет, у 22 из них диагностирован нефрокальциноз, у 11 – нефролитиаз на фоне гиперкальциурии, у 23 наблюдалась гиперкальциурия без образования конкрементов и кальцинатов в органах мочевой системы. Контрольную группу составили 57 практически здоровых детей (30 девочек и 27 мальчиков) того же возраста. Из основной группы были исключены больные с вторичной гиперкальциурией, наследственными заболеваниями обмена веществ и наследственными тубулопатиями.

Проведен анализ ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов rs4987667 *G1132A Val 378Met* гена

*TRPV6*, rs4987682 *C2042T Thr681Met* гена *TRPV6*, rs4987657 *T469C Cys157Arg* гена *TRPV6* с развитием гиперкальциурии, уrolитиаза и нефрокальциноза у детей. Также проведен анализ ассоциации полиморфизма rs104893723 *G593A Gly198Asp* гена *CLDN16* и полиморфизма rs13324142 *G616A Val185Met* гена *SLC26A6* с риском развития заболевания у 33 детей с уrolитиазом и нефрокальцинозом на фоне гиперкальциурии, 16 детей с гиперкальциурией и 57 детей контрольной группы.

Генотипирование по полиморфному локусу осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием аллельспецифичных праймеров. Праймеры подбирались с помощью компьютерной программы WASP [<http://bioinfo.biotech.or.th/WASP>].

Для исследования минеральной плотности кости использовали метод количественной ультразвуковой сонометрии прибором Omnisense-7000 в двух точках – лучевой и большеберцовой кости и метод рентгеновской денситометрии (DEXA) прибором DTX-200, зона исследования – дистальный отдел предплечья. Уровень костного метаболизма оценивался по активности маркеров костеобразования и костной резорбции крови: общей щелочной фосфатазы, ее костного изофермента и тартратрезистентной кислой фосфатазы. С целью исключения вторичной гиперкальциурии определялся уровень паратгормона в крови, кислотно-щелочное состояние крови. Характер дизметаболических нарушений уточнялся по характеру кристаллурии, почечному клиренсу и экскреции кальция, фосфатов, калия, натрия, суточной экскреции оксалатов и мочевой кислоты, аммиака, титруемой кислотности мочи, уровню урикемии. Определение биохимических параметров проводилось на биохимическом анализаторе Beckman Coulter Synchron CX 5 PRO.

Статистический анализ полученных данных выполняли с использованием программного обес-

печения MS Excel 2010. Для описания данных использовали построение доверительных интервалов для истинных долей на основании биномиального распределения. Для нахождения верхних и нижних границ интервала использовали график 95% доверительных интервалов для долей. Доверительные интервалы использовали в качестве критериев значимости для сравнения частот аллелей и генотипов ( $p < 0,05$ ).

### Результаты и обсуждение

На основании данных анамнеза наследственная отягощенность по уrolитиазу выявлена у 18 (54,5%) детей с нефролитиазом, нефрокальцинозом на фоне гиперкальциурии.

Средний уровень экскреции ( $p < 0,001$ ), клиренса ( $p < 0,01$ ) и экскретируемой фракции ( $p < 0,05$ ) кальция был достоверно выше у детей с гиперкальциурией по сравнению с контрольной группой, при нормальной концентрации кальция в крови (табл. 1). В группе больных детей суточная экскреция оксалатов с мочой была достоверно выше по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,01$ ).

Исследование функциональных проб почек не выявило нарушения фильтрационной и концентрационной функций у детей с нефрокальцинозом и нефролитиазом. Суточная экскреция аммиака, титруемая кислотность мочи были достоверно выше у детей с гиперкальциурией по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,01$ ).

При исследовании минеральной плотности кости у детей с гиперкальциурией остеопения наблюдалась у 25 (45%) детей: у 16 (52%) мальчиков и 9 (36%) девочек, причем у 9 (16%) пациентов она была выраженной. У больных с остеопенией обнаружено повышенное содержание в крови биохимических маркеров усиленного метаболизма костной ткани – щелочной фосфатазы, ее костного изофермента и тартратрезистентной кислой фосфатазы. При выраженной остео-

Таблица 1. Показатели метаболических процессов у детей с гиперкальциурией ( $M \pm m$ )

Показатель	Основная группа	Контроль	<i>p</i>
Кальций крови, мг%	9,38±0,14	9,5±0,09	
Кальций мочи, мг/кг/сут	4,05±0,35	0,89±0,08	<0,001
Клиренс кальция, мл/мин·1,73 м <sup>2</sup>	0,8±0,07	0,34±0,03	<0,01
Экскретируемая фракция кальция, %	0,6±0,08	0,33±0,03	<0,05
Фосфор крови, мг%	4,92±0,19	4,0±0,08	
Фосфор мочи, мг/кг/сут	9,44±0,76	7,39±0,64	<0,01
Клиренс фосфора, мл/мин·1,73 м <sup>2</sup>	9,9±0,55	6,37±0,44	<0,05
Экскретируемая фракция фосфора, %	7,4±0,69	6,14±0,44	
Мочевая кислота крови, ммоль/л	0,26±0,01	0,25±0,01	
Щавелевая кислота мочи, мкмоль/сут	233,1±56,5	130,8±8,9	<0,01
Аммиак мочи, ммоль/сут	50,8±4,5	35,8±2,12	<0,01
Титруемая кислотность мочи, ммоль/сут	53,3±3,53	48,25±1,89	

пении маркеры ремоделирования кости имели самые высокие значения (табл. 2).

Наиболее негативными последствиями дефицита минеральной плотности кости являются переломы. Переломы костей в анамнезе имели 3 (33%) детей с выраженной остеопенией, 5 (31%) – с умеренной остеопенией и 7 (22%) – без остеопении. Однако у пациентов с остеопенией двух- и трехкратные переломы наблюдались в 3 раза чаще, чем у детей группы сравнения, – у 5 (20%) и 2 (6,5%) соответственно.

Проведенный анализ ассоциации полиморфных маркеров С/Т в положении 2042 *Thr681Met* гена *TRPV6* с развитием гиперкальциурии, уролитиаза и нефрокальциноза у детей выявил увеличение частоты встречаемости гомозиготного генотипа по Т-аллелю (ТТ-генотипа) в группе детей с гиперкальциурией

по сравнению с группой условно здоровых, а частота гетерозиготных лиц по G аллелю, напротив, увеличена в контрольной группе. Полученные данные приведены в табл. 3 и на рис. 1.

Изучение распределения аллелей и генотипов полиморфных маркеров G/A в положении 1132 Val-378Met гена *TRPV6* у больных нефролитиазом, нефрокальцинозом на фоне гиперкальциурии и у детей контрольной группы показало увеличение частоты гомозигот по аллелю А в группе больных с гиперкальциурией по сравнению с группой условно здоровых. Частота генотипа AG, напротив, была увеличена в контрольной группе (табл. 4, рис. 2).

Не удалось установить наличия ассоциаций по полиморфизмам rs4987657 *Cys157Arg* гена *TRPV6* и rs104893723 *Gly198Asp* гена *CLDN16* с риском форми-

Таблица 2. Минеральная плотность кости и биохимические маркеры костного метаболизма у детей с гиперкальциурией

Параметры	ВМС	ВМС	ВМС
	Z-score от -1 до -2,5 SD	Z-score менее -2,5 SD	Группа сравнения Z-score>-1
Пол, абс. (%):			
мальчики	9 (29)	7 (22,6)	15 (48)
девочки	7 (28)	2(8)	16 (64)
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	266,47±39,7	305,85±33,9	241,41±21,5
Костный изофермент щелочной фосфатазы, ЕД/л	80,11±12,54	108,89±12,2	85,37±9,85
Тартратрезистентная кислая фосфатаза, ЕД/л	4,31±1,28	5,66±1,38	3,48±1,10

Примечание. ВМС – содержание минерала кости (г).

Таблица 3. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма rs4987682 гена *TRPV6* среди больных с гиперкальциурией и детей контрольной группы

Аллель и генотип	Дети с гиперкальциурией		Контрольная группа	
	Частота	95%ДИ	частота	95%ДИ
ТТ	0,204	0,104–0,304	0,018	0–0,05
ТС	0,776	0,67–0,882	0,982	0,948–1,01
СС	0,02	0–0,06	–	–
Т	0,592	0,472–0,7	0,509	0,414–0,604
С	0,408	0,35–0,47	0,491	0,371–0,611

Примечание. Здесь и в табл. 4: 95%ДИ – 95% доверительный интервал.

Таблица 4. Распределение частот аллелей и генотипов по полиморфизму rs4987667 гена *TRPV6* среди больных с гиперкальциурией и детей контрольной группы

Аллель и генотип	Дети с гиперкальциурией		Контрольная группа	
	частота	95%ДИ	частота	95%ДИ
AA	0,143	0,054–0,232	0,018	0–0,05
AG	0,816	0,716–0,916	0,982	0,948–1,01
GG	0,041	0–0,091	–	–
A	0,551	0,411–0,691	0,509	0,389–0,63
G	0,449	0,379–0,519	0,491	0,389–0,586

рования нефролитиаза и нефрокальциноза на фоне гиперкальциурии. Генотипы больных с гиперкальциурией и детей контрольной группы были представлены единым генотипом CC и GG соответственно.

При проведении сравнения частот аллелей и генотипов полиморфизма rs13324142 *Val185Met* гена *SLC26A6* не было выявлено достоверных различий между больными нефролитиазом, нефрокальцинозом на фоне гиперкальциурии и детьми контрольной группы, что свидетельствовало об отсутствии ассоциации с риском развития заболевания (рис. 3).

### Выводы

1. Наследственный фактор играет важную роль в развитии нефролитиаза и нефрокальциноза у детей с гиперкальциурией: более чем у половины больных (54,5%) наследственность была отягощена по мочекаменной болезни.

2. У детей с гиперкальциурией увеличение экскреции кальция с мочой было обусловлено увеличением его экскретируемой фракции, т.е. снижением реабсорбции в канальцах. При этом содержание кальция в крови находилось в пределах нормальных значений.

3. При исследовании минеральной плотности кости у детей с гиперкальциурией остеопения наблюдалась в 45% случаях. Увеличение в сыворотке крови костного изофермента щелочной фосфатазы и кислой фосфатазы отражало равную степень выраженности как процессов костной резорбции, так и процессов костеобразования.

4. Снижение минеральной плотности кости у детей с гиперкальциурией повышало риск переломов.

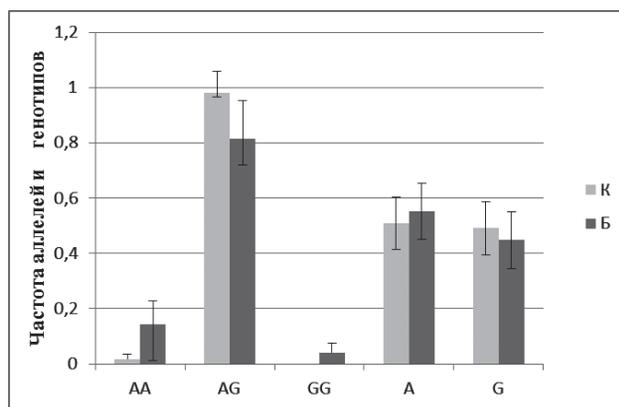


Рис. 2. Распределение частот генотипов по полиморфизму rs4987667 гена *TRPV6* у больных с гиперкальциурией и детей контрольной группы.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Bid H.K., Kumar A., Kapoor R., Mittal R.D. Association of Vitamin D Receptor (VDR) Gene Polymorphism (Fok-I) with Calcium oxalate Nephrolithiasis. *J Endourol* 2005; 19: 111–115.
2. Monico C.G., Milliner D.S. Genetic determinants of urolithiasis. *Nature Reviews Nephrol* 2011; 8: 3: 151–162.
3. Park S.Y., Mun H.C., Eom Y.S. et al. Identification and characterization of D410E, a novel mutation in the loop 3 domain

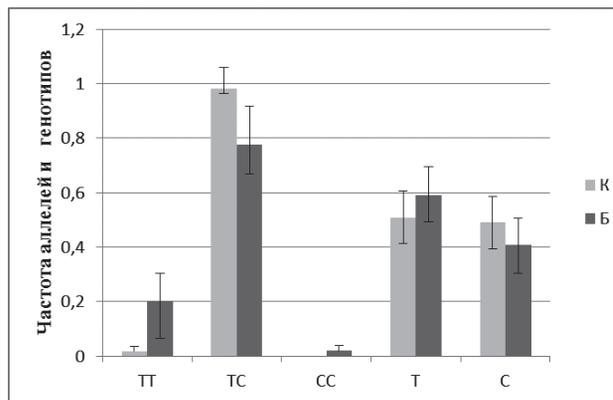


Рис. 1. Распределение частот генотипов по полиморфизму rs4987682 гена *TRPV6* среди больных с гиперкальциурией и детей контрольной группы.

Переломы костей в анамнезе имели  $\frac{1}{3}$  детей с остеопенией, дву- и трехкратные переломы наблюдались в 3 раза чаще, чем у детей группы сравнения.

5. С риском развития нефролитиаза и нефрокальциноза у детей с гиперкальциурией ассоциирован полиморфизм гена *TRPV6*. Предрасполагающими являлись гомозиготный генотип по Т-аллелю (ТТ) полиморфизма rs4987682 *C2042T Thr681Met* гена *TRPV6* и генотип AA полиморфизма rs4987667 *G1132A Val-378Met* гена *TRPV6*.

6. Показано отсутствие ассоциации полиморфного локуса rs104893723 *Gly198Asp* гена *CLDN16* и rs13324142 *Val185Met* гена *SLC26A6* с риском развития нефролитиаза и нефрокальциноза у детей с гиперкальциурией.

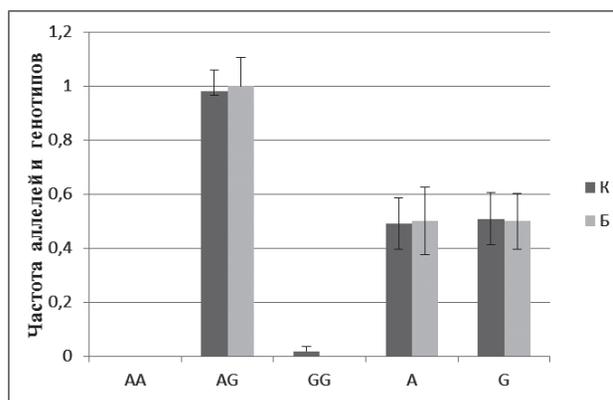


Рис. 3. Распределение частот генотипов по полиморфизму rs13324142 гена *SLC26A6* среди больных нефролитиазом, нефрокальцинозом и детей контрольной группы.

of CASR, in autosomal dominant hypocalcemia and a therapeutic approach using a novel calcilytic, *AXT914*. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 78: 5: 687–693.

4. Chernova M.N., Jiang L., Friedman D.J. et al. Functional comparison of mouse *slc26a6* anion exchanger with human *SLC26A6* polypeptide variants: differences in anion selectivity, regulation, and electrogenicity. *J Biol Chem* 2005; 280: 8564–8580.

5. *Giuffre M., La Placa S., Carta M. et al.* Hypercalciuria and kidney calcifications in terminal 4q deletion syndrome: further evidence for a putative gene on 4q. *Am J Med Genet* 2004; 126A: 186–190.
6. *Goodman H.O., Brommage R., Assimos D.G. et al.* Genes in idiopathic calcium oxalate stone disease. *World J Urol* 1997; 15: 186–194.
7. *Gunes S., Bilen C.Y., Kara N. et al.* Vitamin D receptor gene polymorphisms in patients with urolithiasis. *Urol Res* 2006; 34: 47–52.
8. *Rendina D., Mossetti G., Viceconti R. et al.* Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and fasting idiopathic hypercalciuria in recurrent stone-forming patients. *Urology* 2004; 4: 833–838.
9. *Dimke H., Desai P., Borovac J. 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: F761–769.
10. *Vezzoli G., Terranegra A., Soldati L.* Calcium-sensing receptor gene polymorphisms in patients with calcium nephrolithiasis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012; 21: 4: 355–61.
11. *Kausalya P.J., Amasheh S., Gunzel D. et al.* Disease-associated mutations affect intracellular traffic and paracellular Mg<sup>2+</sup> transport function of claudin-16. *J Clin Invest* 2006; 116: 878–891.
12. *Muller D., Kausalya P.J., Bockenhauer D. et al.* Unusual clinical presentation and possible rescue of a novel claudin-16 mutation. *J Clin Endocr Metab* 2006; 91: 3076–3079.
13. *Thorleifsson G., Holm H., Edvardsson V. et al.* Sequence variants in the *CLDN14* gene associate with kidney stones and bone mineral density. *Nature Genet* 2009; 41: 926–930.
14. *Weber S., Schneider L., Peters M. et al.* Novel paracellin-1 mutations in 25 families with familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1872–1881.
15. *Morin P.J.* Protein family review the claudins. *Genome Biology* 2009; 10: 235.
16. *Reed B.Y., Gitomer W.L., Heller H.J. et al.* Identification and characterization of a gene with base substitutions associated with the absorptive hypercalciuria phenotype and low spinal bone density. *J Clin Endocr Metab* 2002; 87: 1476–1485.
17. *Reed B.Y., Heller H.J., Gitomer W.L. et al.* Mapping a gene defect in absorptive hypercalciuria to chromosome 1q23.3-q24. *J Clin Endocr Metab* 1999; 84: 3907–3913.
18. *Moreira Guimarães Penido M.G., de Sousa Tavares M., Campos Linhares M. et al.* Longitudinal study of bone mineral density in children with idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 1: 123–130.
19. *Zerwekh J.E.* Bone disease and hypercalciuria in children. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 3: 395–401.
20. *Suzuki M., Ohki G., Ishibashi K., Imai M.* A single amino acid mutation results in a rapid inactivation of epithelial calcium channels. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 291: 278–285.
21. *Hoenderop J.G., Voets T., Hoefs S. et al.* Homo- and heterotetrameric architecture of the epithelial Ca<sup>2+</sup> channels TRPV5 and TRPV6. *EMBO J* 2003; 22: 776–785.
22. *Nijenhuis T., Hoenderop J.G., Bindels R.* TRPV5 and TRPV6 in Ca<sup>2+</sup> (re)absorption: regulating Ca<sup>2+</sup> entry at the gate. *Pflugers Arch* 2005; 451: 181–192.
23. *Jiang Z., Asplin J.R., Evan A.P. et al.* Calcium oxalate urolithiasis in mice lacking anion transporter Slc26a6. *Nature Genet* 2006; 38: 474–478.
24. *Yoo J., Seo B., Kim Y.* SNPAnalyzer: a web-based integrated workbench for single-nucleotide polymorphism analysis. *Nucleic Acids Research* 2005; 33: 483–488.

Поступила 30.06.15