

© А.В.Папаян, Н.А. Лисовая, 2002
УДК 616.61:547.96

А.В.Папаян, Н.А. Лисовая

РОЛЬ БЕЛКА ТАММА-ХОРСФАЛЛА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК

A.V. Papayan, N.A. Lisovaya

ROLE OF TAMM-HORSFALL PROTEIN IN RENAL DISEASES

Кафедра факультетской педиатрии с курсом детской нефрологии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, Россия

Ключевые слова: Тамм-Хорсфалл протеин, протеинурия, заболевания почек.

Key words: Tamm-Horsfall protein, proteinuria, renal diseases.

Целью настоящего обзора является обобщение имеющихся на сегодняшний день представлений о физиологической и патофизиологической роли белка Тамма-Хорсфалла в патогенезе некоторых нефрологических и урологических заболеваний.

Белок Тамма-Хорсфалла – основной гликопротеин мочи. Впервые описанный как уромуконид Morner в 1895 г. [58] и выделенный впоследствии из мочи I.Tamm и F.L.Horsfall гликопротеин, который ингибировал вирусную гемагглютинацию [108], был назван в честь авторов Тамм-Хорсфалл протеином (ТХП). Хотя в ряде исследований было показано присутствие ТХП в поджелудочной железе, слюнных железах, подвздошной кишке и глиальных клетках человеческого мозга [20], мРНК данного белка была обнаружена только в почечной ткани [101]. В последующем было доказано, что ТХП имеет исключительно почечное происхождение и синтезируется эпителиальными клетками толстого восходящего отдела петли Генле и начального сегмента дистальных извитых канальцев за исключением macula densa [94, 101].

Белок Тамма-Хорсфалла относится к семейству гликозилфосфатидилинозитолсцепленных (GPI) мембранных протеинов, которое включает GPI мембранный протеин спермы [14, 70], протеин GP 2 – предшественник ферментов поджелудочной железы [27], вета-гликан [14, 63] и др. [31, 70]. Белки данного семейства лишены трансмембранных и цитоплазматических доменов и связываются с клеточными мембранами ковалентной связью через GPI, высвобождаясь из мембран под действием специфических фосфолипаз [17, 18, 19, 90].

Было показано, что ТХП идентичен уромо-

дулину, выделенному из мочи беременных женщин [74, 77, 81], и является количественно преобладающим белком мочи здоровых людей (составляя более 50% уропротеинов). При этом в норме его суточная экскреция с мочой по данным разных авторов колеблется в широких пределах – от 9 до 200 мг/сут [32, 50, 109]. Обнаружено, что содержание ТХП в обеих почках составляет около 40 мг. Отсюда следует, что суточная экскреция данного белка с мочой равна или даже превышает его содержание в почечной ткани [97]. Необходимо отметить, что, независимо от используемого метода определения, экскреция гликопротеина сильно варьирует как у одного индивидуума, так и в пределах популяции [65]. При этом величина его экскреции не зависит от диуреза и не подвержена циркадным ритмам [41], но зависит от возраста, пола, площади поверхности тела, функции почек, экскреции с мочой цитратов и потребления поваренной соли [32, 121]. У женщин экскреция ТХП выше, чем у мужчин [32], а выделение этого белка с мочой (при расчете на 1 м² поверхности тела) прогрессивно увеличивается с рождения до 30 лет [78].

Структура и физико-химические свойства.

Этот мембранный гликопротеин имеет несколько необычные физико-химические свойства, которые и определяют его «поведение» как в норме, так и при патологических состояниях. Молекулярная масса (ММ) мономера ТХП составляет около 80-100 000 дальтон (Да) [12, 25, 117]; на 2/3 он состоит из белка и на 1/3 – из углеводов. Отличительной особенностью белка является очень высокое содержание остатков цистина [25, 48]. Каждая субъединица ТХП содержит приблизительно 50 остатков цистина,

которые участвуют в образовании дисульфидных связей. Такие мощные перекрестные дисульфидные связи могут быть причиной значительной жесткости структуры субъединиц белка Тамма-Хорсфалла. При электронной микроскопии мономеры гликопротеина представлены неразветвленными волокнами различной длины с регулярной зигзагообразной структурой. Наличие таких волокон свидетельствует о спиралеобразной организации белка. В более концентрированном солевом растворе между спиралями появляются боковые связи, что способствует образованию полимеров [48, 117]. Высокая склонность к полимеризации с образованием высокомолекулярных полимеров (ММ до 7 000 000 и 28 000 000 Да) приводит к тому, что изменения ионного состава внутриканальцевой жидкости даже в физиологических пределах вызывают значительные изменения его физических свойств [117]. В то же время обратимость агрегации ТХП указывает на то, что межмолекулярные взаимодействия не являются прочными. Так, агрегация ТХП при снижении рН является следствием очень низкой изоэлектрической точки белка (около 3,5). В свою очередь низкая изоэлектрическая точка обусловлена высоким содержанием остатков сиаловой кислоты и избытка других кислых аминокислот [25]. К факторам, способствующим агрегации ТХП, относятся также: повышенная концентрация самого белка или сывороточных белков при протеинурии, высокая концентрация электролитов (Ca^{++} и Na^{+}), повышение ионной силы раствора, снижение почечного кровотока, а также введение некоторых рентгеноконтрастных препаратов [13, 84, 99].

Физиологическая функция. Ген, кодирующий ТХП, обнаружен у всех классов плацентарных позвоночных, что свидетельствует о его универсальной функции в физиологии почек [6]; у человека он локализован на хромосоме 16p12.3-16p13.11 [82]. Однако, несмотря на многочисленные исследования, физиологическая роль ТХП точно не установлена. Его физико-химические свойства и локализация привели к предположению, что он участвует в процессах разведения и концентрирования мочи, снижая проницаемость толстого восходящего отдела петли Генле для воды [48, 49], или участвуя в активном транспорте хлора [36, 89]. Его способность к агрегации и формированию геля в ответ на повышение концентрации электролитов и снижение рН в физиологических пределах может менять проницаемость этого сегмента

для воды. В экспериментальных исследованиях увеличение потребления поваренной соли, а также использование петлевых диуретиков, таких как фуросемид, повышало экспрессию гена ТХП [121], что подтверждает участие белка в функции толстого восходящего отдела петли Генле при изменении водно-солевого баланса. Отсюда следует, что ограничение соли может быть благоприятным при множественной миеломе и рецидивирующем уролитиазе – двух заболеваний, при которых, как будет показано ниже, этот белок играет важную патогенетическую роль.

Клиническое значение ТХП. ТХП является основным компонентом гиалиновых цилиндров в моче [83]. К цилиндрированию ведет преципитация этого белка в гель в просвете извитой (наиболее узкой части) дистальных канальцев. Факторы, способствующие формированию гиалиновых цилиндров в клинических ситуациях, в основном соответствуют факторам, вызывающим агрегацию ТХП и формирование геля *in vitro*. Так, образование цилиндров можно наблюдать при ацидозе, дегидратации и олигурии (в том числе связанной с сильной физической нагрузкой) [98]. Наличие цилиндров в мочевом осадке при нефротическом синдроме коррелирует со степенью протеинурии (сывороточные белки способствуют агрегации ТХП) и снижением диуреза. Сдвигу этого равновесия в сторону агрегации ТХП и формированию цилиндров способствует также взаимодействие белка с некоторыми рентгеноконтрастными веществами, гемоглобином, миоглобином, белком Бенс-Джонса [55], особенно при снижении рН внутриканальцевой жидкости. Следует отметить, что образованию цилиндров в мозговом веществе почек в норме противопоставляются факторы, способствующие дезагрегации гликопротеина, например, высокая концентрация мочевины.

В большинстве случаев условия, необходимые для формирования цилиндров, имеют место лишь в небольшом проценте почечных канальцев, поэтому цилиндры свободно вымываются с мочой. Однако в некоторых ситуациях, например, при сильной дегидратации и развитии острой почечной недостаточности, большая часть канальцев (преимущественно в областях с высокой осмоляльностью) «забивается» цилиндрами, состоящими в основном из белка Тамма-Хорсфалла [116]. Сказанное выше подтверждается достаточно частым развитием острой почечной недостаточности при множе-

ственной миеломе [122], а введение рентгеноконтрастных веществ иногда сопровождается снижением функции почек, особенно у пациентов с предшествующим обезвоживанием. Поэтому необходимо избегать дегидратации перед выполнением экскреторной урографии у больных с множественной миеломой, а также категорий пациентов, склонных к обезвоживанию, например, детей раннего возраста.

Интересно, что при муковисцидозе обнаружено резкое увеличение секреции уромодулинподобного GP2 гликопротеина [16, 59], который играет роль в образовании густого секрета и нарушении транспорта хлора. Т.е. GP2 белок способствует формированию слизистых пробок и закупорке панкреатических протоков, являясь аналогом уромодулина в патогенезе почечных цилиндров [27].

ТХП при заболеваниях почек. Несомненно, что столь специфическая локализация белка будет отражать функциональное состояние эпителия дистальных отделов нефрона, и, следовательно может служить специфическим маркером повреждения этих отделов. По-видимому, начальные и ишемические повреждения почек способствуют усилению синтеза и секреции ТХП, стимулируя его высвобождение с клеточной поверхности путем активации специфических фосфолипаз [72]. В то же время у большинства пациентов с различными хроническими заболеваниями почек экскреция ТХП снижается [112, 115]. При этом у больных с гломерулонефритом не было выявлено корреляции между степенью протеинурии и величиной экскреции гликопротеина [66], но обнаружена положительная связь между клиренсом креатинина и экскрецией ТХП при уровне клубочковой фильтрации ниже 80 мл/мин [66].

У больных с инсулин-зависимым сахарным диабетом 1 типа и наличием диабетической нефропатии также отмечено снижение экскреции с мочой ТХП по сравнению с пациентами без симптомов нефропатии [8, 111, 113]. Уменьшение экскреции гликопротеина, сопровождающее большинство хронических заболеваний почек, по-видимому, является результатом поражения клеток дистального отдела нефрона [109].

Интересно, что у женщин с патологическим течением беременности (преэклампсией) в отличие от пациенток с нормально протекавшей беременностью и контрольной группы при электрофорезе белков было выявлено отсутствие фракции Тамм-Хорсфалл протеина. При этом исчезновение белка происходило

непосредственно перед или с началом клинической симптоматики, и он вновь обнаруживался в течение 2 недель после родоразрешения. Эти данные отражают транзиторную тубулярную дисфункцию в случаях гестоза [76].

Учитывая канальцевую локализацию белка, большинство исследований посвящено изучению роли ТХП при инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) и мочекаменной болезни (МКБ), поэтому мы более подробно остановимся на этих нозологиях.

Роль ТХП в развитии инфекции мочевыводящих путей. Еще в 1980 г. I.Orskov и соавт. предположили, что ТХП может служить естественным механизмом защиты против инфицирования мочевого тракта [79]. Наличие маннозы в его углеводной цепи способствует связыванию с маннозчувствительными фимбриями *E. Coli*, препятствуя колонизации микроорганизмов на уроэпителии [7, 12, 26, 85]. При этом физиологическая концентрация ТХП полностью предотвращает связывание маннозчувствительных фимбрий *E. Coli* с уроплакинами Ia и Ib, двумя основными уротелиальными рецепторами для 1-го типа фимбрий [80].

Однако последующие клинические исследования не смогли установить связи между величиной экскреции гликопротеина и ИМВП [51, 64]. Кроме того, было показано, что содержащийся в моче белок Тамма-Хорсфалла тормозит не связанный с опсонизацией фагоцитоз кишечной палочки, имеющей фимбрию, чувствительные к маннозе. Конкурируя с полиморфоядерными лейкоцитами за связывание с маннозчувствительными фимбриями *E. Coli*, он значительно снижает их роль как фактора защиты у пациентов с ИМВП [7, 86]. Этим, по-видимому, можно объяснить неадекватно высокую вирулентность условнопатогенных бактерий *E. Coli* при их проникновении в органы мочевой системы [1]. Из вышеизложенного следует, что ТХП, обнаруживаемый в моче, содержит рецепторы, которые распознают 1-й тип фимбрий *E. Coli*, способствуя элиминации микроорганизмов. При определенных патологических состояниях, приводящих к нарушению секреции белка в мочу, этот гликопротеин может накапливаться в почечной паренхиме, что благоприятствует колонизации *E. Coli* и, возможно, снижает фагоцитоз макрофагами [7].

В дальнейших работах было показано, что структурные изменения молекулы гликопротеина Тамма-Хорсфалла в большей степени, чем количественная экскреция, отражают его роль

в развитии ИМВП. Так, во время эпизодов ИМВП количество агрегированного ТХП снижалось и увеличивалось количество дезагрегированной формы белка [87, 88]. Однако не ясно, является ли это результатом инфекции или фактором, предрасполагающим к ее развитию. К тому же повышенная концентрация кальция в моче значительно снижала антиадгезивную активность ТХП (по-видимому, за счет агрегации белка). Отсюда можно предположить, что пациенты с гиперкальциемией будут представлять группу повышенного риска инфицирования мочевых путей [104]. Кроме того, обсуждается значение структурных изменений ТХП в развитии интерстициального цистита [3].

Таким образом, данные литературы указывают на двойственную роль ТХП в патогенезе микробно-воспалительного поражения почек и мочевыводящих путей. С одной стороны, он выступает как фактор защиты, препятствующий адгезии микроорганизмов на клетках уротелия, с другой стороны – как фактор, облегчающий их проникновение. Последнее, возможно, связано с конформационными изменениями молекулы гликопротеина [77] или нарушением секреции его в мочу и накоплением в почечной ткани [7].

Роль ТХП в патогенезе мочекаменной болезни. Важная роль принадлежит белку Тамма-Хорсфалла в процессах кристаллизации и образования камней мочевой системы. Он был первым белком, выделенным из матрикса мочевых конкрементов [15], что послужило толчком для дальнейшего изучения роли ТХП в патогенезе камнеобразования. Однако исследования его количественной экскреции с мочой у больных с оксалатно-кальциевым уролитиазом оказались противоречивыми: она была повышенной [102], сниженной [11, 32, 91] или нормальной [10, 56, 105, 109]. Было показано, что у здоровых людей экскреция ТХП с мочой повышается в ответ на повышение концентрации кальция и оксалатов, тогда как такой протективный механизм отсутствует у больных МКБ [32].

Однако первоначальные исследования влияния ТХП на процессы кристаллизации оксалата кальция (СаОх) также дали неоднозначные результаты. ТХП был представлен как *промотор* нуклеации кристаллов СаОх при использовании модели «выпаривания» [92]. Однако, используя другие модельные системы, он был показан как слабый *ингибитор роста* [56, 119, 123] и сильный *ингибитор агрегации* кристаллов

СаОх [43, 93]. Столь противоречивые результаты отчасти могут быть связаны с различными модельными системами и экспериментальными условиями. В настоящее же время большинство исследователей считают, что белок может действовать и как промотор и как ингибитор процессов кристаллизации СаОх [37, 44, 57, 99]. Склонностью молекулы гликопротеина к полимеризации, по-видимому, и объясняется его способность демонстрировать различное влияние на кристаллизацию СаОх в зависимости от выбранных условий. На ранних фазах кристаллообразования он повышает продукцию кристаллов, т.е. выступает как промотор нуклеации при физиологических условиях [123]. В то же время он является потенциальным ингибитором, препятствуя в основном агрегации и адгезии кристаллов моногидрата СаОх к эпителиальным клеткам канальцев [62]. Считается, что именно эти процессы являются ключевыми моментами камнеобразования, в связи с чем данный белок является предметом интенсивного исследования в течение многих лет.

Известно, что ТХП является полианионной макромолекулой и, как и другие анионные ингибиторы, может связываться с поверхностью кристаллов, блокируя места роста и образуя отрицательный зета-потенциал (ЗР) [42, 99]. Это препятствует формированию крупных кристаллов или их агрегатов, которые в свою очередь могут вызывать обструкцию почечных канальцев и способствовать дальнейшему росту камня [22]. В то же время мелкие кристаллы, сформированные в результате перенасыщения, будут свободно вымываться с током мочи. Известно, что в норме цитрат потенцирует ингибирующее действие ТХП, способствуя образованию более мелких и менее агрегированных кристаллов, а у больных МКБ приводит к тому, что ТХП из промотора становится ингибитором агрегации [45, 46]. К тому же, присутствие цитрата снижает способность самого белка к полимеризации. Интересно, что на фоне ощелачивающей терапии цитратом калия повышение экскреции цитратов с мочой происходило параллельно с повышением экскреции ТХП [30]. Поэтому цитрат необходим (в эквивалентных концентрациях с Са) для того, чтобы предотвращать формирование больших агрегатов СаОх в присутствии аномального ТХП.

Оказалось, что белок Тамма-Хорсфалла, выделенный из мочи больных уролитиазом, отличается по молекулярной конформации от такового у здоровых людей [53] и имеет повы-

шенную склонность к самоагрегации при сравнительно более высоких значениях pH и более низкой ионной силе раствора. Следовательно, он неспособен к эффективному взаимодействию с кристаллами, что снижает его ингибирующую способность [95]. Т.е. ТХП больных с МКБ преципитирует при повышении концентрации NaCl в пределах физиологической нормы, а при повышении концентрации кальция (при гиперкальциурии) такой аномальный ТХП становится мощным промотором агрегации кристаллов, что связано с конформационными изменениями его молекулы [43].

Подтверждением вышеизложенного явились результаты использования инфракрасной спектроскопии, которые позволили установить, что размер молекулы гликопротеина, выделенного от больных МКБ, значительно больше такового у здоровых людей (1354,5 нм и 887,3 нм соответственно) [13]. Причем изменение размера молекулы сопровождалось снижением поверхностного заряда белка. Возможные различия вторичной структуры белка, выделенного от здоровых людей и больных рецидивирующим уrolитиазом, являются результатом более низкой степени гликозилирования последнего, а потеря сиаловых кислот служит первым шагом превращения мукозубстанций в матрикс [5, 38, 57]. Снижение содержания сиаловых кислот может быть результатом наследственных [43] или приобретенных причин, вызывающих дефицит гликозидаз или гликозилтрансфераз [57]. При физиологических условиях сиаловые кислоты являются отрицательно заряженными молекулами, вызывая снижение изоэлектрической точки (pI) белка. Это подтверждается более высокими значениями pI ТХП пациентов с уrolитиазом (4,5-6,0) по сравнению со здоровыми (около 3,5) при использовании изоэлектрического фокусирования [96].

Однако результаты других исследований не смогли подтвердить изменений биохимической структуры и функциональных способностей ТХП при уrolитиазе [34, 114], указывая лишь на атипичное место локализации данного белка – в области почечных сосочков [33, 34].

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день литературные данные убедительно доказывают, что белок Тамма-Хорсфалла принимает активное участие в процессах литогенеза. Его роль в камнеобразовании определяется, по-видимому, не столько величиной экскреции, сколько структурными изменениями молекулы, приводящими к снижению его ингибирующей

способности. Знание этих структурных и функциональных особенностей белка дает возможность сочетать *теорию ингибиторов* и *теорию матрицы* как причину возникновения камней мочевой системы. Дальнейшие исследования в этом направлении будут способствовать более глубокому пониманию механизмов формирования камней и, возможно, помогут обосновать новые лечебные и профилактические мероприятия при уrolитиазе.

Системные эффекты ТХП. Белок Тамма-Хорсфалла удалось обнаружить не только в моче, но и в *сыворотке крови*, причем уровень его в крови зависит от возраста [4]. Сывороточный белок скорее всего имеет почечное происхождение, так как не выявляется у больных, перенесших двустороннюю нефрэктомия, а его содержание повышается после успешной трансплантации почек [21].

У больных с патологией почек концентрация ТХП в крови, как правило, снижена, причем она уменьшается параллельно снижению клиренса по эндогенному креатинину. Это можно объяснить снижением функционирования клеток дистального отдела нефрона. Однако пациенты с пузырно-мочеточниковым рефлюксом и обструктивной уропатией демонстрируют очень высокие уровни сывороточного ТХП, что может быть связано с обратным забросом мочи [54, 120].

Оказалось, что белок Тамма-Хорсфалла обладает иммунногенными свойствами. При этом антитела (АТ) к данному протеину обнаруживаются и у здоровых людей, а их содержание значительно возрастает при ряде заболеваний почек, в частности у пациентов с острым пиелонефритом и пузырно-мочеточниковым рефлюксом или обструктивной уропатией [40, 58]. В то же время при развитии рефлюкс-нефропатии и сморщивании почек или в терминальной стадии заболевания титр АТ к белку Тамма-Хорсфалла, как правило, очень низкий [40, 23, 24, 69]. Это позволило высказать предположение о патогенетической роли антител к ТХП в процессе сморщивания почек при развитии рефлюкс-нефропатии или других видах обструкции мочевых путей даже в отсутствие инфекции.

Следует отметить, что у больных циститом и асимптоматической бактериурией титр АТ к белку Тамма-Хорсфалла не отличался от такового в контрольной группе, что, по мнению авторов, может служить дифференциально-диагностическим критерием пиелонефрита и цистита [39, 60].

ТХП может выступать и как медиатор в фун-

кционировании иммунной системы, так как способен связывать и инактивировать цитокины и ингибировать *in vitro* Т-клеточную пролиферацию, индуцированную специфическими антигенами [47, 71, 75, 81, 103]. При этом он стимулирует секрецию как про-, так и противовоспалительных цитокинов, т.е. обладает двойным иммуномодулирующим действием [29, 73, 106, 107]. Так, уромодулин демонстрирует высокую аффинность к фактору некроза опухоли (TNF) и интерлейкину 1 (IL-1) [47, 61, 100, 118], что может быть важным в стимуляции клиренса и/или снижении токсичности TNF и других лимфокинов [28, 100]. Эти данные свидетельствуют о том, что ТХП может включаться в иммунологические события через биodeградацию лимфотоксинов.

Большинство исследователей считают, что патогенетическая роль этого белка при пиелонефрите заключается в стимуляции аутоиммунного ответа с последующим отложением интерстициальных депозитов, содержащих белок Тамма-Хорсфалла в ткани почек в результате перекрестных реакций и поликлональной активации иммунной системы. Но, по-видимому, отложение иммунных комплексов – это не единственный механизм биологической реализации ТХП при пиелонефрите. Этот белок может оказывать влияние на клеточно-опосредованный иммунитет, так как обладает лектиноподобным стимулирующим действием на лимфоциты, увеличивая цитотоксичность и усиливая миграцию сенсibilизированных лимфоцитов [110]. Усиление адгезии нейтрофилов в свою очередь способствует накоплению ТХП в интерстиции, индуцируя повреждение клеточных мембран через реактивные метаболиты кислорода, продуцируемые активированными нейтрофилами [19].

В литературе активно обсуждается возможная патогенетическая роль белка Тамма-Хорсфалла при интерстициальном нефрите, характеризующемся абактериальным интерстициальным воспалением и некрозом канальцев [9]. При иммунизации белком Тамма-Хорсфалла или при введении антисыворотки к этому белку такой вид нефрита развивается с избирательным поражением толстого восходящего отдела петли Генле [68]. При этом наблюдается интенсивный синтез антител к ТХП и отложение иммунных комплексов в почке, которые в виде зернистых депозитов располагаются в основании тубулярных клеток восходящего отдела петли Генле. По-видимому, при нарушении процессов внутриклеточного транспорта

ТХП он может поступать через базолатеральную поверхность клеток в интерстиций. Так как ТХП является сильным антигеном, накопление ТХП в интерстиции может вызывать формирование иммунных комплексов [67]. Обнаружено также, что комплексы ТХП с альбумином, IgG или трансферрином реагируют с АТ против ТХП. Такие комплексы состоят из десилированного и дегликозилированного ТХП, что значительно повышает его реактивность [35].

Возможности использования для диагностики. Используя прямую иммунофлюоресценцию с антителами к Тамма-Хорсфалл протеину для лучшей визуализации матрикса цилиндров, было обнаружено, что некоторые клетки мочевого осадка покрыты белком Тамма-Хорсфалла, а их количество коррелирует с уровнем поражения почек и мочевых путей [2]. Р.М. Janssens и соавт. модифицировали методику, заменив прямой метод иммуноцитохимического окрашивания на непрямой. Они применили непрямую иммунофлюоресцентную и иммунопероксидазную окраску эритроцитов как более удобную для обычной химической лаборатории [52]. В результате было обнаружено, что 87,3% и 89,8% эритроцитов мочи от пациентов с известными ренальными причинами гематурии окрашивались соответственно непрямой иммунофлюоресценцией и иммунопероксидазным методом, тогда как всего 12,9% и 12,4% клеток были окрашены у больных с известной внепочечной гематурией. Иммуноцитохимическое окрашивание эритроцитов обеспечивало более достоверное разграничение ренальных и неренальных причин гематурии, чем морфология эритроцитов. По мнению авторов, этот тест можно использовать для топической диагностики уровня поражения органов мочевой системы при гематурии.

Заключение. На основании анализа литературных данных можно заключить, что белок Тамма-Хорсфалла обладает разнообразными биологическими свойствами, оказывая выраженное воздействие на местные и системные физиологические процессы в организме. Функция ТХП в мочевой системе сравнима с механизмами взаимодействия слизи с трахеальным и интерстициальным эпителием. Поэтому повышенная экскреция ТХП может быть ранним признаком повреждения почек и отражает адаптационные механизмы, тогда как стойкое снижение свидетельствует о более глубоком поражении канальцевой системы.

Имеющиеся на сегодняшний день данные

убедительно доказывают, что белок Тамма-Хорсфалла принимает активное участие в патогенезе микробно-воспалительного поражения почек и мочевыводящих путей, развитии абактериального интерстициального нефрита и сморщивания почек. Важная роль принадлежит белку в поддержании коллоидной стабильности мочи и образовании камней мочевой системы. Однако еще много аспектов остаются неясными и требуют дальнейших клинических и экспериментальных исследований.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Майданник В.Г., Дранник Г.Н. Белок Тамма-Хорсфалла: патогенетическая роль и клиническое значение при урологических и нефрологических заболеваниях // Урология и нефрология. – 1990. – № 5. – С. 49-54.
2. Abrass C.K., Laird C.W. Tamm-Horsfall protein coating of free cells in urine // *Am. J. Kidney Dis.* – 1987. – Vol. 9. – P. 44-50.
3. Akiyama A., Stein P.C., Houshiar A., Parsons C.L. Urothelial cytoprotective activity of Tamm-Horsfall protein isolated from the urine of healthy subjects // *Int. J. Urology.* – 2000. – Vol. 7. – P. 176-183.
4. Alfaham M., Peters T.J., Meyrick S. et al. Serum Tamm-Horsfall protein levels in childhood: relationship with age and glomerular filtration rate // *Nephron.* – 1989. – Vol. 52. – P. 216-221.
5. Aswegen C.H. Van, Van der Merve C.A., Du Plessis D.J. Sialic acid concentration in the urine of men with and without renal stones // *Urol. Res.* – 1990. – Vol. 18. – P. 29-33.
6. Badgett A., Kumar S. Phylogeny of Tamm-Horsfall protein // *Urol. Int.* – 1998. – Vol. 61. – P. 72-75.
7. Bastos A.S., Santos L.B., Tamashiro W.M. et al. Role of Tamm-Horsfall protein in the binding and in vivo phagocytosis of type 1 fimbriated *Escherichia coli* by mouse peritoneal macrophages // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2001. – Vol. 34. – P. 913-917.
8. Below A.A., Chakraborty J., Khuder S.H., Haselhuhn G.D. Evaluation of urinary Tamm-Horsfall protein in post-menopausal diabetic women // *J. Diabetes Complications.* – 1999. – Vol. 13. – P. 204-210.
9. Benkovik J., Jelakovic B., Cikes N. Antibodies to Tamm-Horsfall protein in patients with acute pyelonephritis // *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* – 1994. – Vol. 32. – P. 337-340.
10. Bichler K.H., Kirchner C., Ideler V. Uromucoid excretion of normal individuals and stone formers // *Br. J. Urol.* – 1975. – Vol. 47. – P. 733-777.
11. Bichler K.H., Mittermuller B., Strohmaier W.L. et al. Excretion of Tamm-Horsfall protein in patients with uric acid stones // *Urol. Int.* – 1999. – Vol. 62. – P. 87-92.
12. Bjugn R., Flood P.R. Scanning electron microscopy of human urine and purified Tamm-Horsfall's glycoprotein // *Scand. J. Urol. Nephrol.* – 1988. – Vol. 22. – P. 313-315.
13. Boeve E.R., Cao L.C., De Bruijn W.C. et al. Zeta potential distribution on calcium oxalate crystal and Tamm-Horsfall protein surface analyzed with Doppler electrophoretic light scattering // *J. Urol.* – 1994. – Vol. 152. – P. 531-536.
14. Bork P., Sander C. A large domain common to sperm receptors (Zp2 and Zp3) and TGF-beta type III receptor // *FEBS Lett.* – 1992. – Vol. 300. – P. 237-240.
15. Boyce W.H., Swanson M. Biocolloids of urine in health and in calculous disease II. Electrophoretic and biochemical studies of a mucoprotein insoluble in molar sodium chloride // *J. Clin. Invest.* – 1955. – Vol. 34. – P. 1581-1589.
16. Bringuir A.F., Seebold-Choqueux C., Moricard Y. et al. T-lymphocyte control of HLA-DR blood monocyte differentiation into neo-fibroblasts. Further evidence of pluripotential secreting functions of HLA-DR monocyte, involving not only collagen but also uromodulin, amyloid-beta peptide, alpha-fetoprotein and carcinoembryonic antigen // *Biomed. Pharmacother.* – 1992. – Vol. 46. – P. 91-108.
17. Brown D., Waneek G.L. Glycosyl-phosphatidylinositol-anchored membrane proteins // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1992. – Vol. 3. – P. 895-906.
18. Cavallone D., Malagolini N., Serafini-Cessi F. Mechanism of release of urinary Tamm-Horsfall glycoprotein from the kidney GPI-anchored counterpart // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2001. – Vol. 280. – P. 110-114.
19. Cavallone D., Malagolini N., Serafini-Cessi F. Binding of human neutrophils to cell-surface anchored Tamm-Horsfall glycoprotein in tubulointerstitial nephritis // *Kidney Int.* – 1999. – Vol. 55. – P. 1787-1799.
20. Costello C.B., Jasani B., Kumar S. Tamm-Horsfall protein in human renal tumours // *Anticancer Res.* – 1991. – Vol. 11. – P. 2159-2162.
21. Dawney A.B.S.J., Cattell W.R. Serum Tamm-Horsfall glycoprotein levels in health and in renal disease // *Clin. Nephrol.* – 1981. – Vol. 15. – P. 5-8.
22. Edyvane K.A., Hibberd C.M., Harnett R.M. et al. Macromolecules inhibit calcium oxalate crystal growth and aggregation in whole human urine // *Clin. Chim. Acta.* – 1987. – Vol. 167. – P. 329-338.
23. Fasth A., Hanson L.A., Jodal U., Peterson H. Autoantibodies to Tamm-Horsfall protein associated with urinary tract infections in girls // *J. Pediatr.* – 1979. – Vol. 95. – P. 54-60.
24. Fasth A., Bengtsson U., Kaijser B., Wieslander J. Antibodies to Tamm-Horsfall protein associated with renal damage and urinary tract infections in adults // *Kidney Int.* – 1981. – Vol. 20. – P. 500-504.
25. Fletcher A.P., Neuberger A., Ratcliffe W.A. Tamm-Horsfall urinary glycoprotein. The chemical composition // *Biochem. J.* – 1970. – Vol. 120. – P. 417-424.
26. Fowler J.E., Mariano M., Lau J.L. Interaction of urinary Tamm-Horsfall protein with transitional cells and transitional epithelium // *J. Urol.* – 1987. – Vol. 138. – P. 446-448.
27. Freedman S.D., Sakamoto K., Venu R.P. GP2, the homologue to the renal cast protein uromodulin, is a major component of intraductal plugs in chronic pancreatitis // *J. Clin. Invest.* – 1993. – Vol. 92. – P. 83-90.
28. Fukushima K., Watanabe H., Takeo K. et al. N-linked sugar chain structure of recombinant human lymphotoxin produced by CHO cells: The functional role of carbohydrate as to its lectin-like character and clearance velocity // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1993. – Vol. 304. – P. 144-153.
29. Fukushima K., Hara-Kuge S., Ohkura T. et al. Lectin-like characteristics of recombinant human interleukin-1-beta recognizing glycans of the glycosylphosphatidylinositol anchor // *J. Biol. Chem.* – 1997. – Vol. 272. – P. 10579-10584.
30. Fuselier H.A., Ward D.M., Lindberg J.S. et al. Urinary Tamm-Horsfall protein increased after potassium citrate therapy in calcium stone formers // *Urology.* – 1995. – Vol. 45. – P. 942-946.
31. Ge A.Z., Butcher E.C. Cloning and expression of a cDNA encoding mouse endoglin, an endothelial cell TGF-b ligand // *Gene.* – 1994. – Vol. 138. – P. 201-206.
32. Glauser A., Hochreiter W., Jaeger P., Hess B. Determination of urinary excretion of Tamm-Horsfall protein in non-selected kidney stone formers and healthy subjects // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2000. – Vol. 15. – P. 1580-1587.
33. Gokhale J.A., Glenton P.A., Khan S.R. Localization of Tamm-Horsfall protein and osteopontin in a rat nephrolithiasis model // *Nephron.* – 1996. – Vol. 73. – P. 456-461.
34. Gokhale J.A., Glenton P.A., Khan S.R. Characterization of Tamm-Horsfall protein in rat nephrolithiasis model // *J. Urol.* – 2001. – Vol. 166. – P. 1492-1497.
35. Grabska T., Baginski T., Kubiez A. et al. Alterations of Tamm-Horsfall protein immunoreactivity after partial desialylation and deglycosylation // *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.).* – 1996. – Vol. 44. – P. 241-248.
36. Greven J. Studies of the renal receptors of loop diuretics // *Clin. Exp. Hypertens. A* – 1983. – Vol. 5. – P. 193-208.
37. Grover P.K., Ryall R.L., Marshall V.R. Does Tamm-Horsfall mucoprotein inhibit or promote calcium oxalate crystallization in human urine? // *Clin. Chim. Acta.* – 1990. – Vol. 190. – P. 223-238.
38. Hallson P.C., Choong S.K., Kasidas G.P., Samuell C.T. Effects of Tamm-Horsfall protein with normal and reduced sialic acid content upon the crystallization of calcium phosphate and calcium oxalate in human urine // *Br. J. Urol.* – 1997. – Vol. 80. – P. 533-538.

39. Hanson L.A., Fasth A., Jodal U. Autoantibodies to Tamm-Horsfall protein, a tool for diagnosing the level for urinary tract infection // *Lancet*. – 1976. – Vol. 1. – P. 226-228.
40. Hanson L.A., Ahlstedt S., Fasth A. et al. Immunological aspects of pyelonephritis // *Contrib. Nephrol.* – 1979. – Vol. 16. – P. 16-21.
41. Haugen H., Akeson I., Enger E., Meberg A. Uromucoid in normal urine // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 1978. – Vol. 38. – P. 49-51.
42. Hess B., Nakagawa Y., Coe F.L. Inhibition of calcium oxalate monohydrate crystal aggregation by urine proteins // *Am. J. Physiol.* – 1989. – Vol. 257. – P. F99-F106.
43. Hess B., Nakagawa Y., Parks J.H., Coe F.L. Molecular abnormality of Tamm-Horsfall glycoprotein in calcium oxalate nephrolithiasis // *Am. J. Physiol.* – 1991. – Vol. 260. – P. F569-F578.
44. Hess B. Tamm-Horsfall glycoprotein – inhibitor or promoter of calcium oxalate monohydrate crystallization processes? // *Urol. Res.* – 1992. – Vol. 20. – P. 83-86.
45. Hess B., Zipperle L., Jaeger P. Effects of citrate and calcium on Tamm-Horsfall glycoprotein as a modifier of calcium oxalate crystal aggregation // *Am. J. Physiol.* – 1993. – Vol. 265. – P. F784-F591.
46. Hess B., Zipperle L., Ettinger E., Giovanoli R. Citrate determines calcium oxalate crystallization kinetics and crystal morphology-studies in the presence of Tamm-Horsfall protein of a healthy subject and a severely recurrent calcium stone former // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2000. – Vol. 15. – P. 366-374.
47. Hession C., Decker J.M., Sherblom A.P. et al. Uromodulin (Tamm-Horsfall glycoprotein): a renal ligand for lymphokines // *Science*. – 1987. – Vol. 237. – P. 1479-1484.
48. Hoyer J.R., Seiler M.W. Pathophysiology of Tamm-Horsfall protein // *Kidney Int.* – 1979. – Vol. 16. – P. 279-289.
49. Hoyer J.R., Sisson S.P., Vernier R.L. Tamm-Horsfall glycoprotein. Ultrastructural immunoperoxidase localisation in rat kidney // *Lab. Invest.* – 1979. – Vol. 41. – P. 168-173.
50. Hunt J.S., McGiven A.R., Groufsky A. et al. Affinity-purified antibodies of defined specificity for use in a solid-phase microplate radioimmunoassay of human Tamm-Horsfall glycoprotein in urine // *Biochem. J.* – 1985. – Vol. 227. – P. 957-963.
51. Israele V., Darabi A., Mc Cracken G.H. The role of bacterial virulence factors and Tamm-Horsfall protein in the pathogenesis of *Escherichia coli* urinary tract infection in infants // *Amer. J. Dis. Child.* – 1987. – Vol. 141. – P. 1230-1234.
52. Janssens P.M., Kornaat N., Tieleman R. et al. Localizing the site of hematuria by immunocytochemical staining of erythrocytes in urine // *Clin. Chem.* – 1992. – Vol. 38. – P. 216-222.
53. Jefferson A., Reynolds T.M., Elves A., Wirzbicki A.S. Patients with recurrent renal stones have a physico-chemically altered urinary Tamm-Horsfall glycoprotein profile // *Ann. Clin. Biochem.* – 1996. – Vol. 33. – P. 540-544.
54. Johnstone L.M., Jones C.L., Walker R.G., Powell H.R. Tamm-Horsfall protein: are serum levels a marker for urinary tract obstruction? // *Pediatr. Nephrol.* – 1994. – Vol. 8. – P. 689-693.
55. Kant K.S., Pesce A.J., Clyne D.H., Pollak V.E. Co-precipitation of Tamm-Horsfall protein with myoglobin, hemoglobin, Bence Jones protein and albumin: Effect of pH // *Clin. Res.* – 1977. – Vol. 25. – P. 594A.
56. Kitamura T., Pak C.Y. Tamm and Horsfall glycoprotein does not promote spontaneous precipitation and crystal growth of calcium oxalate in vitro // *J. Urol.* – 1982. – Vol. 127. – P. 1024-1026.
57. Knorle R., Schnierle P., Koch A. et al. Tamm-Horsfall glycoprotein: role in inhibition and promotion of renal calcium oxalate stone formation studied with Fourier-transform infrared spectroscopy // *Clin. Chem.* – 1994. – Vol. 40. – P. 1739-1743.
58. Kokot F., Dulawa J. Tamm-Horsfall protein updated // *Nephron*. – 2000. – Vol. 85. – P. 97-102.
59. Labat M.L., Bringuir A.F., Seebold-Choqueux C. et al. Cystic fibrosis: Production of high levels of uromodulin-like protein by HLA-DR blood monocytes differentiating towards a fibroblastic phenotype // *Biomed. Pharmacother.* – 1991. – Vol. 45. – P. 387-401.
60. Larsson P., Fasth A., Jodal U. et al. Urinary tract infections caused by *Proteus mirabilis* in children. The antibody response to O and H antigens and Tamm-Horsfall protein and bacterial adherence to uro-epithelium // *Acta Paediatr. Scand.* – 1978. – Vol. 67. – P. 591-596.
61. Laughlin Mc P.J., Aikawa A., Davies H.M. et al. Uromodulin levels are decreased in urine during acute tubular necrosis but not during immune rejection after renal transplantation // *Clin. Sci. (Colch.)*. – 1993. – Vol. 84. – P. 243-246.
62. Lieske J.C., Toback F.G. Regulation of renal epithelial cell endocytosis of calcium oxalate monohydrate crystals // *Am. J. Physiol.* – 1993. – Vol. 264, Pt 2. – P. F800-F807.
63. Lopez-Casillas F., Payne H.M., Andres J.L., Massague J. Betaglycan can act as a dual modulator of TGF-beta access to signalling receptors: Mapping of ligand binding and GAG attachment sites // *J. Cell. Biol.* – 1994. – Vol. 124. – P. 557-568.
64. Lose G., Sorensen K., Frandsen B., Nathan E. Excretion of urinary Tamm-Horsfall glycoprotein in girls with recurrent urinary tract infections // *Urol. Res.* – 1987. – Vol. 15. – P. 249-250.
65. Lynn K.L., Shenkin A., Marshall R.D. Factors affecting excretion of human urinary Tamm-Horsfall glycoprotein // *Clin. Sci. (Colch.)*. – 1982. – Vol. 62. – P. 21-26.
66. Lynn K.L., Marshall R.D. Excretion of Tamm-Horsfall glycoprotein in renal diseases // *Clin. Nephrol.* – 1984. – Vol. 22. – P. 253-257.
67. Malogolini N., Cavallonn D., Serafini-Cessi F. Intracellular transport, cell-surface exposure and release of recombinant Tamm-Horsfall glycoprotein // *Kidney Int.* – 1997. – Vol. 52. – P. 1340-1350.
68. Mayrer A.R., Kashagarian M., Ruddle N.H. et al. Tubulointerstitial nephritis and immunologic responses to Tamm-Horsfall protein in rabbits challenged with homologous urine or Tamm-Horsfall protein // *J. Immunol.* – 1982. – Vol. 128. – P. 2634-2641.
69. Mayrer A.R., Minter P., Andriole V.T. Immunopathogenesis of chronic pyelonephritis // *Am. J. Med.* – 1983. – Vol. 75. – P. 59-70.
70. Mendoza L.M., Nishioka D., Vacquier V.D. A GP1-anchored sea urchin sperm membrane protein containing EGF domains is related to human uromodulin // *J. Cell. Biol.* – 1993. – Vol. 121. – P. 1291-1297.
71. Mishra B.B., Fernandes A.M., Blaese R.M., Muchmore A.V. Characterization of T cell ligands for uromodulin: a possible role in costimulation // *Cell. Immunol.* – 1994. – Vol. 159. – P. 113-123.
72. Miyake O., Yoshioka T., Yoshimura K. et al. Expression of Tamm-Horsfall protein in stone-forming rat models // *Br. J. Urol.* – 1998. – Vol. 81. – P. 14-19.
73. Moonen P., Gaffner R., Wingfield P. Native cytokines do not bind to uromodulin (Tamm-Horsfall glycoprotein) // *FEBS Lett.* – 1988. – Vol. 226. – P. 314-318.
74. Muchmore A.V., Shifrin S., Decker J.M. In vitro evidence that carbohydrate moieties derived from uromodulin, an 85,000 dalton immunosuppressive glycoprotein isolated from human pregnancy urine, are immunosuppressive in the absence of intact protein // *J. Immunol.* – 1987. – Vol. 138. – P. 2547-2553.
75. Muchmore A.V., Sathyamoorthy N., Decker J.M., Sherblom A.P. Evidence that specific high mannose oligosaccharides can directly inhibit antigen-driven T-cell responses // *J. Leukoc. Biol.* – 1990. – Vol. 48. – P. 457-464.
76. Nesselhut T., Rath W., Grospietsch G. et al. Urinary protein electrophoresis profile in normal and hypertensive pregnancies // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 1989. – Vol. 246. – P. 97-105.
77. Olezak T., Olezak M., Kubiez A. et al. Composition of the sugar moiety of Tamm-Horsfall protein in patients with urinary diseases // *Int. J. Clin. Lab. Res.* – 1999. – Vol. 29. – P. 68-74.
78. Ollier-Hartmann M.P., Pouget-Abadie C., Bouillie J., Hartmann L. Variations of urinary Tamm-Horsfall protein in humans during the first thirty years of life // *Nephron*. – 1984. – Vol. 38. – P. 163-166.
79. Orskov I., Ferencz A., Orskov F. Tamm-Horsfall protein or uromucoid is the normal urinary slime that traps type 1 fimbriated *E. coli* // *Lancet*. – 1980. – Vol. 1. – P. 887.
80. Pak J., Pu Y., Zhang Z.T. et al. Tamm-Horsfall protein binds to type 1 fimbriated *Escherichia coli* and prevents *E. coli* from binding to uroplakin 1a and 1b receptors // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276. – P. 9924-9930.
81. Pennica D., Kohr W.J., Kuang W.-J. et al. Identification of human uromodulin as the Tamm-Horsfall urinary glycoprotein // *Science*. – 1987. – Vol. 236. – P. 83-88.
82. Pook M.A., Jeremiah S., Scheinman S.J. et al. Localization of the Tamm-Horsfall glycoprotein (uromodulin) gene to chromosome 16p12.3-16p13.11 // *Ann. Hum. Genet.* – 1993. – Vol. 57 (Pt 4). – P. 285-290.

83. Queen E.G. The nature of urinary casts // *J. Clin. Pathol.* – 1962. – Vol. 15. – P. 367-373.
84. Queen E.G., Engel G.B. Factors determining the aggregation of urinary mucoprotein // *J. Clin. Pathol.* – 1966. – Vol. 19. – P. 392-396.
85. Reinhart H.H., Obedeau N., Sobel J.D. Quantitation of Tamm-Horsfall protein binding to uropathogenic *Escherichia coli* and lectins // *J. Infect. Dis.* – 1990. – Vol. 162. – P. 1335-1340.
86. Reinhart H.H., Obedeau N., Merzbach D., Sobel J.D. Effect of Tamm-Horsfall protein on chemoluminescence response of polymorphonuclear leukocytes to uropathogenic *Escherichia coli* // *J. Infect. Dis.* – 1991. – Vol. 164. – P. 404-406.
87. Reinhart H.H., Obedeau N., Robinson R. et al. Urinary excretion of Tamm-Horsfall protein in elderly women // *J. Urol.* – 1991. – Vol. 146. – P. 806-808.
88. Reinhart H.H., Spencer J.R., Zaki N.F., Sobel J.D. Quantitation of urinary Tamm-Horsfall protein in children with urinary tract infection // *Eur. Urol.* – 1992. – Vol. 22. – P. 194-199.
89. Richet G. The mechanism of acting of some loop diuretics – role of a binding to Tamm-Horsfall protein // *Clin. Nephrol.* – 1983. – Vol. 19. – P. S 42-44.
90. Rindler M.J., Naik S.S., Li N. et al. Uromodulin (Tamm-Horsfall glycoprotein/uromucoid) is a phosphatidylinositol-linked membrane protein // *J. Biol. Chem.* – 1990. – Vol. 265. – P. 20784-20789.
91. Romero M.C., Nocera S., Nesse A.B. Decreased Tamm-Horsfall protein in lithiasic patients // *Clin. Biochem.* – 1997. – Vol. 30. – P. 63-67.
92. Rose G.A., Sulaiman S. Tamm-Horsfall mucoproteins promote calcium oxalate crystal formation in urine: quantitative studies // *J. Urol.* – 1982. – Vol. 127. – P. 177-179.
93. Ryall R.L., Harnett R.M., Hibbert C.M. et al. Effects of chondroitin sulphate, human serum albumin and Tamm-Horsfall mucoprotein on calcium oxalate crystallization in undiluted human urine // *Urol. Res.* – 1991. – Vol. 19. – P. 181-188.
94. Schenk E.A., Schwartz R.H., Lewis R.A. Tamm-Horsfall mucoprotein. Localization in the kidney // *Lab. Invest.* – 1971. – Vol. 25. – P. 92-95.
95. Schnierle P., Sialm F., Seiler H.G. et al. Investigations on macromolecular precipitation inhibitors of calcium oxalate // *Urol. Res.* – 1992. – Vol. 20. – P. 7-11.
96. Schnierle P., Hering F., Seiler H. Isoelectric focusing of Tamm-Horsfall glycoproteins: a simple tool for recognizing recurrent calcium oxalate renal stone formers // *Urol. Res.* – 1996. – Vol. 24. – P. 79-82.
97. Schoel B., Pfeleiderer G.F. The amount of Tamm-Horsfall protein in the human kidney, related to its daily excretion // *J. Chem. Clin. Biochem.* – 1987. – Vol. 25. – P. 681-682.
98. Schrier R.W., Hano J., Keller H.J. et al. Renal, metabolic, and circulatory responses to heart and exercise. Studies in military recruits // *Ann. Intern. Med.* – 1970. – Vol. 73. – P. 213-223.
99. Scurr D.S., Robertson W.G. Modifiers of calcium oxalate crystallization found in urine. III. Studies on the role of Tamm-Horsfall mucoprotein and of ionic strength // *J. Urol.* – 1986. – Vol. 136. – P. 505-507.
100. Sherblom A.P., Decker J.M., Muchmore A.V. The lectin-like interaction between recombinant tumor necrosis factor and uromodulin // *J. Biol. Chem.* – 1988. – Vol. 263. – P. 5418-5424.
101. Sikri K.L., Foster C.L., MacHugh N., Marshall R.D. Localisation of Tamm-Horsfall glycoprotein in human kidney using immunofluorescence and immunoelectron microscopical techniques // *J. Anat.* – 1981. – Vol. 132 (Pt 4). – P. 597-605.
102. Singhal G.D., Singh D.N., Gopal S.C. et al. Urinary mucoprotein in pediatric urolithiasis // *J. Pediatr. Surg.* – 1987. – Vol. 22. – P. 218-222.
103. Smagula R.M., Van Hallbeek H., Decker J.M. et al. Pregnancy-associated changes in oligomannose oligosaccharides of human and bovine uromodulin (Tamm-Horsfall glycoprotein) // *Glycoconj J.* – 1990. – Vol. 7. – P. 609-624.
104. Sobota A.E., Apicella L.L. Reduction of the anti-adherence activity of Tamm-Horsfall protein with increasing concentration of calcium // *Urol. Res.* – 1991. – Vol. 19. – P. 177-180.
105. Sophasan S., Chatasingh S., Thanaphaichitr P., Dhanamitta S. Tamm-Horsfall mucoprotein in urine of potential bladder stone formers // *J. Urol.* – 1980. – Vol. 124. – P. 522-524.
106. Su S.J., Chang K.L., Lin T.M. et al. Uromodulin and Tamm-Horsfall induce human monocytes to secrete TNF and express tissue factor // *J. Immunol.* – 1997. – Vol. 158. – P. 3449-3456.
107. Su S.J., Ye T.M. The dynamic responses of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines of human mononuclear cells induced by uromodulin // *Life Sci.* – 1999. – Vol. 65. – P. 2581-2590.
108. Tamm I., Horsfall F.L. A mucoprotein derived from human urine which reacts with influenza, mumps, and newcastle disease viruses // *J. Exp. Med.* – 1952. – Vol. 95. – P. 71-97.
109. Thornley C., Dawnay A., Cattell W.R. Human Tamm-Horsfall protein: urinary and plasma levels in normal subjects and patients with renal disease determined by a fully validated radioimmunoassay // *Clin. Sci.* – 1985. – Vol. 68. – P. 529-535.
110. Toma G., Bates J.M., Kumar S. Uromodulin (Tamm-Horsfall protein) is a leukocyte adhesion molecule // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1994. – Vol. 200. – P. 275-282.
111. Torffvit O., Agardh C.D. Tubular secretion of Tamm-Horsfall protein is decreased in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with diabetic nephropathy // *Nephron.* – 1993. – Vol. 65. – P. 227-231.
112. Torffvit O., Jorgensen P.E., Kamper A.L. et al. Urinary excretion of Tamm-Horsfall protein and epidermal growth factor in chronic nephropathy // *Nephron.* – 1998. – Vol. 79. – P. 167-172.
113. Torffvit O., Agardh C.D., Thulin T. A study of Tamm-Horsfall protein excretion in hypertensive patients and type 1 diabetic patients // *Scand. J. Urol. Nephrol.* – 1999. – Vol. 33. – P. 187-191.
114. Trewick A.L., Rumsby G. Isoelectric focusing of native urinary uromodulin (Tamm-Horsfall protein) shows no physicochemical differences between stone formers and non-stone formers // *Urol. Res.* – 1999. – Vol. 27. – P. 250-254.
115. Tsai C.Y., Wu T.H., Yu C.L. et al. Increased excretions of beta2-microglobulin, IL-6, and IL-8 and decreased excretion of Tamm-Horsfall glycoprotein in urine of patients with active lupus nephritis // *Nephron.* – 2000. – Vol. 85. – P. 207-214.
116. Wangsiripaisan A., Gengaro P.E., Edelstein C.L., Schrier R.W. Role of polymeric Tamm-Horsfall protein in cast formation: oligosaccharide and tubular fluid ions // *Kidney Int.* – 2001. – Vol. 59. – P. 932-940.
117. Wiggins R.C. Uromucoid (Tamm-Horsfall glycoprotein) form different polymeric arrangements on a filter surface under different physicochemical conditions // *Clin. Chim. Acta.* – 1987. – Vol. 162. – P. 329-340.
118. Winkelstein A., Muchmore A.V., Decker J.M., Blaese M. Uromodulin: A specific inhibitor of IL-1-initiated human T cell colony formation // *Immunopharmacology.* – 1990. – Vol. 20. – P. 201-205.
119. Worcester E.M., Nakagawa Y., Wabner C.L. et al. Crystal adsorption and growth slowing by nephrocalcin, albumin, and Tamm-Horsfall protein // *Am. J. Physiol.* – 1988. – Vol. 255 (Pt 2). – P. F1197-F1205.
120. Yamamoto T., Miyata H., Fujiyama T. et al. Serum Tamm-Horsfall glycoprotein level in children with various renal diseases // *Nephron.* – 1991. – Vol. 59. – P. 440-444.
121. Ying W.Z., Sanders P.W. Dietary salt regulates expression of Tamm-Horsfall glycoprotein in rats // *Kidney Int.* – 1998. – Vol. 54. – P. 1150-1156.
122. Ying W.Z., Sanders P.W. Mapping the binding domain of immunoglobulin light chains for Tamm-Horsfall protein // *Am. J. Pathol.* – 2001. – Vol. 158. – P. 1859-1866.
123. Yoshioka T., Koid T., Utsunomia M. et al. Possible role of Tamm-Horsfall glycoprotein in calcium oxalate crystallization // *Br. J. Urol.* – 1989. – Vol. 64. – P. 463-467.

Поступила в редакцию 18.04.2002 г.