

© М. Хасун, С.А. Орлова, И.Г. Каюков, О.В. Галкина, О.Н. Береснева, М.М. Парастаева, А.Г. Кучер, А.В. Смирнов, 2020
УДК612.398.145.3 : 612.46

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-22-38

М. Хасун¹, С.А. Орлова¹, И.Г. Каюков^{2,3}, О.В. Галкина², О.Н. Береснева²,
М.М. Парастаева², А.Г. Кучер¹, Н.В. Мосина²*

УРОМОДУЛИН И ПОЧКИ

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней с клиникой, ²Научно-исследовательский институт нефрологии, ³кафедра нефрологии и диализа Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

Уромодулин (УМО) – многофункциональный гликопротеин, экспрессирующийся в эпителиальных клетках толстого восходящего отдела петли Генле. В настоящее время накоплено достаточно сведений о механизмах биосинтеза, апикального и базолатерального транспорта УМО, изменениях концентрации в моче и крови при повреждении различных компартментов почки, роли УМО в защите почек от инфекций, поддержании минерального гомеостаза, развитии артериальной гипертензии и участии этого гликопротеина в других физиологических и патологических процессах. В статье обсуждается клиническое значение УМО в развитии и прогрессировании хронической болезни почек (ХБП), прогностическое значение оценки концентрации УМО в моче и крови в плане риска сердечно-сосудистых заболеваний и вероятности развития острого повреждения почек у больных с сердечно-сосудистой патологией. Кратко освещаются вопросы мутации гена УМО и развития аутосомно-доминантной тубулоинтерстициальной болезни почек.

Ключевые слова: уромодулин, тубулоинтерстиций, хроническая болезнь почек, острое повреждение почек, мутации гена уромодулина

M. Khasun¹, S.A. Orlova¹, I.G. Kayukov^{2,3}, O.V. Galkina², O.N. Beresneva²,
M.M. Parastayeva², A.G. Kucher¹, N.V. Mosina²*

UROMODULIN AND KIDNEYS

¹Department of Propedeutics of Internal Diseases, ²Research Institute of Nephrology, ³Department of Nephrology and Dialysis, Pavlov University, Saint Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Uromodulin (UMO) is a multifunctional glycoprotein expressed in the epithelial cells of the thick ascending part of the loop of Henle. Currently a lot of data about mechanisms of biosynthesis, apical and basolateral transport of UMO, changes in urine and blood concentrations in different kidney compartments damage, roles of UMO in protecting kidneys from infections, maintaining mineral homeostasis, development of arterial hypertension and the participation of this glycoprotein in other physiological and pathological processes has been accumulated. The article discusses the clinical significance of UMO in the development and progression of chronic kidney disease, prognostic value of UMO urine and blood concentrations in terms of the risk of cardiovascular diseases and probability of acute kidney damage in patients with cardiovascular pathology. Briefly highlights issues of UMO gene mutation and development of autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease.

Keywords: uromodulin, tubulointerstitium, chronic kidney disease, acute kidney damage, uromodulin gene mutation

Для цитирования: Хасун М., Орлова С.А., Каюков И.Г., Галкина О.В., Береснева О.Н., Парастаева М.М., Кучер А.Г., Мосина Н.В. Уромодулин и почки. *Нефрология* 2020;24(1):22-38. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-22-38

For citation: Khasun M., Orlova S.A., Kayukov I.G., Galkina O.V., Beresneva O.N., Parastayeva M.M., Kucher A.G., Mosina N.V. Uromodulin and kidneys. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(1): 22-38. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-22-38

ВВЕДЕНИЕ

Уромодулин впервые был обнаружен И. Таммом и Ф.Л. Хорсфаллом в 1950 году, когда они выделили из мочи протеин, который ингибировал гемагглютинацию вирусов [1, 2]. Сначала по имени авторов белок получил название «белок Там-

ма-Хорсфалла» (ТХБ). В 1985 году A.V. Muchmore и J.M. Decker выделили из мочи беременных женщин белок, который получил название уромодулин (УМО), поскольку он проявлял иммуносупрессивные эффекты в отношении Т-клеток *in vitro* [3]. Вскоре D. Pennica и соавт. продемонстри-

*Каюков И.Г. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корпус 54. Научно-исследовательский институт нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. Тел.: +7(981)815-39-49; E-mail: kvaka55@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0793-5629

*I.G. Kayukov. 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Research Institute of Nephrology, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University. Phone: +7(981)815-39-49; E-mail: kvaka55@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0793-5629

ровали, что аминокислотные последовательности УМО и ТХБ практически идентичны [4]. С того времени УМО и ТХБ используются как синонимы для обозначения одного и того же белка.

К настоящему времени накоплено много убедительных данных о том, что ТХБ является многофункциональным белком. Он критически важен для модуляции активности почечных ионных каналов, водно-солевого баланса, ренального и системного воспалительных ответов, межканальцевых взаимодействий, минеральной кристаллизации мочи и бактериальной адгезии. Кроме того, мутации гена УМО вызывают группу врожденных заболеваний почек, а изменения экспрессии ТХБ ассоциируются с повышением риска инфекций мочевых путей, камнеобразования, гипертензии, гиперурикемии и острого повреждения или хронической болезни почек [5]. Тем не менее, многие вопросы, прежде всего касающиеся участия УМО в физиологических и патологических процессах, остаются крайне противоречивыми («парадоксы уромодулина») [6]. Краткое рассмотрение ряда этих проблем и является целью настоящего сообщения.

1.1. Структура, синтез и секреция уромодулина

УМО – гликопротеин с молекулярной массой 80–90 кДа [3, 4, 7, 8], экспрессирующийся в эпителиальных клетках толстого восходящего отдела петли Генле (ТлВОПГ) [9, 10] и, возможно, начальных отделов дистального канальца [6, 7, 11]. Этот белок кодируется геном *UMOD*. ТХБ состоит из нескольких доменов и в значительной степени гликозилирован (30 % молекулярной массы) [7, 8].

УМО представляет собой гликозилфосфатидилинозитол (ГФИ)-заякоренный протеин с интересной структурой и уникальными свойствами [7]. Белок-предшественник состоит из 640 аминокислот [4]. Участки, идентифицированные в первичной последовательности ТХБ, включают сигнальную последовательность, направляющую его на секреторный путь (остатки 1–24), один домен, подобный эпидермальному фактору роста (EGF-подобный домен) (остатки 31–64), два кальций-связывающих EGF-подобных домена (остатки 65–107 и 108–149), домен D8C, содержащий восемь цистеиновых доменов (остатки 199–287), четвертый EGF-подобный домен (остатки 295–319) [12], один домен *zona pellucida* (ZP) (остатки 334–585), восемь потенциальных N-гликозилированных доменов и ГФИ-связывающий домен (остаток 614). В образовании 24 дисульфидных мостиков участвуют 48 цистеиновых остатков. Предполагает-

ся, что EGF-подобные домены опосредуют взаимодействия белка ТНР, а домен ZP способствует самоагрегации и полимеризации [13].

В ТлВОПГ УМО сосредотачивается преимущественно на апикальном полюсе, чему дополнительно способствует наличие ГФИ-якоря, играющего роль «целевого апикального сигнала» [14, 15]. При секреции УМО в мочу протеазы отщепляют его ГФИ-якорь от протеина [16].

В ходе биосинтеза предшественник УМО транслоцируется в эндоплазматический ретикулум (ЭР), где сигнальный пептид удаляется, а белок гликозилируется на семи из восьми его потенциальных сайтов гликозилирования [17]. Образуются дисульфидные связи, и на С-терминаль (скорее всего на S614) прикрепляется предварительно сформированный ГФИ-якорь [15]. После этого ТХБ транспортируется в аппарат Гольджи, где после ряда превращений к молекуле присоединяются сложные гликаны. Как зрелые гликаны, так и ГФИ-якорь, направляют белок преимущественно на апикальную мембрану эпителиальных клеток ТлВОПГ [18,19].

Предполагается, что УМО достигает люменальной стороны плазматической мембраны в неподходящей для полимеризации конформации, сохраняющейся в результате взаимодействия двух гидрофобных мотивов. Один из них расположен внутри домена ZP и называется внутренним гидрофобным пятном (IHP, остатки 430–462); другой находится между доменом ZP и сайтом ГФИ-якоря (внешнее гидрофобное пятно – EHP, остатки 598–607) [12, 20].

Протеолитическое расщепление недавно идентифицированной гепсиновой протеазой нарушает гидрофобное взаимодействие между IHP и EHP и генерирует способный к полимеризации мономер, который впоследствии собирается в полимерные нити [21, 22]. В конечном итоге ТХБ секретируется в мочу в виде высокомолекулярного полимера (M_r $\frac{1}{4}$ 1–10 106 Да), который при электронной микроскопии выглядит как фибриллярная матрица, способная принимать гелеобразную структуру в зависимости от ионной силы [23]. Мочевой мономер УМО состоит из 563 аминокислот. Мономерные формы этого гликопротеина в моче были зарегистрированы после добавления мочевины [24]. Также из мочи можно выделить усеченную форму ТХБ, в которой отсутствует часть домена полимеризации ZP [13]. Эта форма преимущественно мономерная, хотя она также может образовывать димеры, так как он сохраняет N-концевую часть ZP домена [25].

Считается, что скорость созревания ТХБ ограничивается процессингом в ЭР. Это обусловлено сложной третичной структурой белка вследствие наличия большого числа цистеиновых остатков (48,7% от содержания аминокислот), которые участвуют в образовании внутримолекулярных дисульфидных мостиков [7]. В ЭР, как уже отмечалось выше, гликозилирование инициируется на семи из восьми потенциальных N-связанных сайтов гликозилирования. В комплексе Гольджи все гликановые цепи превращаются в сложные расщепленные углеводы с остатками сиаловой кислоты на концах, за исключением N274, который сохраняет фрагмент с высоким содержанием маннозы [17]. Возможно также O-связанное гликозилирование [26]. Таким образом, гликозилирование вносит значительный вклад в молекулярную массу ТНР (как уже указывалось выше, примерно, 30%). Такое высокое содержание углеводов, как полагают, важно для физико-химических свойств и функций ТХБ [13].

В независимых исследованиях было показано наличие меньшей по величине, но значимой базолатеральной секреции УМО, т.е. выделения белка в кровь [9, 27]. Например, при использовании иммуноэлектронной микроскопии почек крыс S. Bachmann и соавт. показали, что отношение апикальной/базальной секреции УМО составляет 2:1 [9]. Известно, что УМО определяется в сыворотке крови здоровых людей в концентрациях 30–540 нг/мл [28–30]. Значимость и механизмы базолатерального трафика УМО окончательно не выяснены. Однако установлено, что циркулирующие формы ТХБ, преимущественно, мономерны [13]. Также остается непонятным, почему УМО в системной циркуляции не агрегируется, несмотря на полную длину молекул [6,11].

Наконец, мало что известно об изменениях синтеза и соотношении апикальных и базолатеральных вариантов транспорта УМО при острых и хронических повреждениях тубулоинтерстициального компартмента почек. Некоторые исследователи считают, что базолатеральный транспорт УМО может даже преобладать (или, во всяком случае, страдать меньше) над апикальным при развитии повреждения почек [31]. Отсюда возникает обоснованное желание использовать отношение базальной и апикальной секреции ТХБ в качестве оценочного показателя, характеризующего состояние тубулоинтерстициального компартмента почечной паренхимы. Однако нет единой точки зрения в отношении преобладания или, наоборот, снижения того или иного

вида секреции по мере развития повреждения тубулоинтерстиция [31]. В доступной литературе мы встретили только одну работу, выполненную на современном уровне, в которой была оценена величина апикальной (в моче) и базальной (в крови) секреции УМО в зависимости от степени выраженности морфологических изменений, установленных при нефробиопсии [32]. В этой работе у пациентов с различными вариантами ХБП максимальная степень тубулярной атрофии отмечена при одновременном снижении уровней уромодулина в сыворотке крови и моче [32]. Т. е., ответ на поставленный выше вопрос о большем или меньшем повреждении того или иного трафика ТХБ получен не был.

В недавно опубликованной работе, выполненной с участием некоторых из нас, было установлено, что у пациентов с гломерулопатиями концентрация ТХБ в сыворотке крови уменьшается при меньшей степени почечной дисфункции, чем экскреция этого гликопротеина с мочой. Такие данные дают основания полагать, что базолатеральный транспорт уромодулина при данной патологии страдает раньше, чем люменальный. Это может иметь определенный биологический смысл: более длительное поддержание приемлемых уровней ТХБ в моче противодействует камнеобразованию и инфекциям мочевых путей у пациентов с довольно выраженной почечной дисфункцией [33].

По результатам ряда исследований суточная экскреция УМО с мочой у здоровых людей составляет от 9 до 66 мг [29, 30, 34–36], хотя некоторые авторы приводили и более высокие значения: 70–113 мг [28, 37]. Можно полагать, что определенный вклад в вариабельность данного параметра вносят различия в массе действующих нефронов среди участников исследований, использование разных методов измерения УМО в моче и небольшое число наблюдений в каждой отдельной работе.

Экскреция УМО возрастает от момента рождения до взрослого возраста и остается стабильной примерно до 60 лет, после чего начинает снижаться [38, 39]. В то же время, отношение уромодулин мочи/креатинин мочи остается относительно постоянным с четырехлетнего возраста до седьмого десятилетия жизни. Экскреция УМО позитивно коррелирует с величинами рСКФ, объема мочи, потребления соли и белка [30, 36, 40].

Время полужизни УМО в крови составляет у людей около 16 ч [41].

В моче УМО присутствует, главным обра-

зом, в виде высокомолекулярного полимера (M_r 1–10×10⁶ Да) в форме фибрилл. При электронно-микроскопическом анализе фибриллы имеют ширину около 100 Å и среднюю длину около 25 000 Å. УМО – полианионная макромолекула, интенсивно сиализированная и сульфатированная N-связанными гликанами [42]. В растворах УМО, агрегируясь, проявляет гель-подобные свойства при концентрациях NaCl и CaCl₂, близких к 100 и 1 ммоль/л соответственно [19, 18], что может служить объяснением физиологическому факту появления единичных гиалиновых цилиндров в осадке мочи при дегидратации (например у спортсменов), которая обуславливает повышение концентрации электролитов в моче. Секретировавшийся УМО формирует медленно перемещающийся гель, который взаимодействует с молекулами того же самого белка, заякоренными на плазматической мембране. Это потенциально может вносить вклад в коллоидно-осмотическое давление мочи и замедление пассажа катионов в толстом восходящем отделе петли Генле, способствуя, таким образом, их реабсорбции и транспорту в данном сегменте нефрона [11, 43], что, в конечном итоге, влияет на деятельность противоточно-множительной системы почек.

Исследования *in vivo* на нокаутных по *UMOD*-гену мышам свидетельствуют о том, что УМО снижает риск инфекций мочевых путей [44, 45] и уролитиаза, возможно, за счет конкурентного взаимодействия с фимбриями типа 1 *Escherichia coli* и последующего связывания микроорганизма с уроплакинами (белками, выстилающими клетки мочевого пузыря и выполняющими, в том числе, защитную функцию), и противодействия агрегации кристаллов кальция соответственно [46, 47].

Факторы, которые контролируют синтез, секрецию и экскрецию ТХБ, раскрыты далеко не полностью. Тем не менее, известно, что печеночный нуклеарный фактор транскрипции 1β (HNF1B) позитивно регулирует экспрессию *UMOD*, связываясь с промоторными элементами гена. Инактивация HNF1B *in vivo* ассоциируется со снижением транскрипции *UMOD* [48].

Мутации гена *HNF1B* приводят к развитию семейной ювенильной гиперурикемической нефропатии [49], возможно за счет уменьшения синтеза УМО.

Факторами, способными усиливать экспрессию или экскрецию УМО, являются: повышенное потребление соли само по себе или в комбинации с фуросемидом [40,50] и высокое содержание белка в рационе [51].

Считается, что ассоциации между потреблением хлорида натрия и экскрецией УМО наиболее выражены при соль-чувствительной гипертензии [50]. Увеличение содержания соли в рационе крыс-самцов линии Sprague-Dawley приводит к относительно стойкому нарастанию мРНК и уровня УМО в моче. Это указывает на то, что в данной ситуации нарастание содержания ТХБ в моче отражает усиление его интратубулярного синтеза [40]. Уменьшению синтеза ТХБ и его экскреции с мочой способствуют ингибиторы ангиотензин I-превращающего фермента [52], возможно, колхицин [53, 54] и селективные ингибиторы циклооксигеназы типа 2 [55].

1.2. Потенциальное клиническое значение уромодулина. Результаты исследований по полногеномному поиску ассоциаций

Интерес к УМО возрос в результате исследований по полногеномному поиску ассоциаций (ППАС; genome-wide association studies – GWASs). В таких исследованиях было показано наличие взаимосвязей между общим однонуклеотидным полиморфизмом в восходящей (upstream) области гена *UMOD* с состоянием экскреторной функции почек и артериальной гипертензией [56–59]. Результаты молекулярно-генетических исследований внесли новый и значительный вклад в понимание механизмов вовлечения ТХБ в механизмы регуляции функционирования почечных канальцев, гомеостаза натрия и артериального давления. Последнее потенциально может послужить основой для создания новых подходов к лечению артериальной гипертензии [60, 61].

С помощью ППАС у здоровых людей было установлено, что аллели гена *UMOD*, ассоциированные с низким содержанием УМО в моче (rs12917707, rs4293393, rs13333226), соотносятся с более высокими значениями СКФ [56–59].

Ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов гена *UMOD* с СКФ наводят на мысль о том, что именно они являются причиной вариаций величины скорости клубочковой фильтрации у здоровых людей [62]. Исходя из результатов, цитированных выше исследований [56–59], следовало бы ожидать, что при наиболее низких концентрациях УМО в моче СКФ должна принимать наиболее высокие значения. Однако у мышей, нокаутных по гену УМО (*UMOD*–/–), неожиданно были выявлены значимо меньшие значения СКФ по сравнению с животными дикого типа [60, 63]. Одно из имеющихся объяснений на этот счет связано со сведениями о том, что скорректированная суточная мочевая экскреция ТХБ (выраженная в

мкг/мл клиренса креатинина) нарастает у пациентов с ХБП [36] и у больных сахарным диабетом на ранних стадиях диабетической нефропатии без отчетливого снижения СКФ как в том, так и в другом случае [64].

Интерпретировать эти данные можно следующим образом. Редукция общей массы действующих нефронов в начальных стадиях хронического повреждения почечной паренхимы сопровождается компенсаторной гиперфилтрацией в оставшихся нефронах (поэтому СКФ остается на нормальном уровне) и гиперфункцией клеток толстого восходящего отдела петли Генле (поэтому количество УМО в отдельно взятом функционирующем нефроне возрастает) [62].

Следовательно, у пациентов на ранних стадиях ХБП с сохранной СКФ можно ожидать увеличения общей мочевой экскреции ТХБ [64]. Однако более выраженное снижение СКФ, отражающее уменьшение массы функционирующих нефронов вследствие их необратимого повреждения, может сопровождаться конкордантным падением концентрации ТХБ в моче (уменьшение синтеза ТХБ из-за уменьшения массы функционирующих канальцев) [30, 36].

Другое объяснение базируется на результатах, полученных L.A. Graham и соавт. В их исследованиях, в том числе, сравнивались изменения клиренса креатинина у интактных и нокаутных (*UMOD*^{-/-}) мышей после солевой нагрузки. Было обнаружено, что клиренс креатинина значительно снижается у нокаутных животных в базальных условиях, но существенно нарастает после солевой нагрузки [60].

Это наводит на мысль о том, что на ранних стадиях ХБП с сохранной СКФ и вопреки ожиданиям низкой, а не высокой концентрацией УМО в моче, причиной может быть высокое потребление соли [62, 60].

В целом, сведения о причинной роли УМО в модуляции функции почек, исходя из данных различных доступных исследований, противоречивы, а поиск механизмов, патогенетически связывающих геномные изменения, выявленные в результате ППАС, с величиной СКФ, пока еще не завершен [65].

1.3. Значение ТХБ в развитии и прогрессировании ХБП

Результаты многих исследований, в том числе выполненных в последние годы, свидетельствуют о том, что экскреция УМО с мочой снижается по мере ухудшения функционального состояния почек [32, 66, 67].

В то же время, J. Zhou и соавт. [68] не нашли связи между уровнем концентрации ТХБ в моче и базальным уровнем рСКФ при обследовании 344 пациентов с IgA-нефропатией. В связи с этим стоит иметь в виду, что в их исследование включались пациенты с относительно сохранной функцией почек (среднее $\pm$ ошибка средней рСКФ: $83,7 \pm 1,6$ мл/мин/1,73 м²). Последнее обязательно, на наш взгляд, могло воспрепятствовать выявлению подобной ассоциации.

В свою очередь, A. Köttgen и соавт. получили данные, скорее свидетельствующие о повышении концентрации УМО в моче при уменьшении СКФ [57]. Однако их результаты были получены на материалах популяционных исследований Framingham Heart Study (FHS) и Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC). При этом меньшие уровни СКФ и большие значения концентрации УМО в моче отмечались у гомозигот по С-аллелю носителей полиморфизма rs4293393 гена *UMOD*.

В последнее время появились отдельные исследования, в которых изучались ассоциации между ренальной экскрецией ТХБ и морфологическими проявлениями повреждения структуры почек у пациентов с некоторыми вариантами гломерулопатий. При обследовании больных с IgA-нефропатией было обнаружено, что концентрация УМО в моче ниже в случаях выраженных проявлений тубулярной атрофии и интерстициального фиброза [68, 69]. У пациентов с ХБП максимальная степень тубулярной атрофии отмечена при одновременном снижении уровней УМО в сыворотке крови и моче [32].

Существуют предположения о том, что ТХБ может непосредственно участвовать как в развитии повреждения почек, так и обеспечивать нефропротекцию [6, 70]. Оба этих заключения выведены из весьма противоречивых, а порой даже парадоксальных результатов клинических и экспериментальных исследований.

Некоторые данные наводят на мысль о провоспалительной роли УМО, обладающего специфической способностью активировать нейтрофилы [71–73], моноциты [74, 75] и дендритные клетки [76].

УМО мочи беременных женщин усиливает фагоцитарную активность нейтрофилов при участии простагландина E₂. При этом не исключается прямое специфическое взаимодействие ТХБ с мембранами нейтрофилов [75]. У *UMOD*^{-/-} мышей выявляется спленомегалия, ассоциированная с выраженной инфильтрацией белой пульпы макрофагами и увеличением концентраций TNF- α и интерлейкина-1.

Способность ТХБ активировать дендритные клетки костного мозга реализуется за счет его взаимодействия с Toll-подобными рецепторами типа 4 (TLR4). УМО выступает в качестве триггера, ориентирующего дендроциты на формирование зрелого материнского фенотипа [76]. Это имеет значение в воспалении и модуляции врожденного иммунного ответа.

Идентификация эндоцитозных образований, содержащих комплекс ГФИ с УМО, навела на мысль о наличии у ТХБ иммуносупрессора, которые реализуются путем связывания с фактором некроза опухоли- α (TNF- α) и интерлейкином-1 [77, 78].

Макрофаги костномозгового происхождения также могут активироваться уромодулином. Внутривенное введение УМО сопровождается продукцией цитокинов макрофагального происхождения [79, 76]. Вместе с тем, результаты некоторых клинических и экспериментальных наблюдений показывают, что депозиты ТХБ в почечной ткани не имеют решающего значения в воспалительном процессе. В частности, R. Chambers и соавт. в биоптатах почек не нашли корреляции между аккумуляцией УМО в интерстиции и тяжестью воспалительных изменений канальцев [80]. Кроме того, отсутствие или малоинтенсивный воспалительный ответ на данный гликопротеин были выявлены в почечных трансплантатах с наличием интерстициальной патологии [81]. Хотя результаты экспериментов *in vitro* наводят на мысль о том, что образование антител к УМО может иметь решающее значение для закрепления воспалительной реакции [82], такие антитела не являются необходимыми для формирования ответа на этот белок *in vivo* [83].

Возвращаясь к вопросу о базолатеральном трафике ТХБ, отметим, что до настоящего времени остается неясным, появляется ли УМО в почечном интерстиции вследствие обратного заброса мочи или за счет секреции через базолатеральную тубулярную мембрану. Исследования при ишемическом повреждении показали, что УМО дрейфует от апикального к базолатеральному домену канальцевой клетки, что может подтверждать базолатеральное происхождение интерстициального УМО. Это ассоциируется с активацией по механизму обратной связи сигнальных путей воспаления в находящихся рядом проксимальных канальцах [31].

Т.М. El-Achkar и X.R. Wu, пытаясь как-то связать противоречивые и неоднозначные сведения о роли УМО в повреждении почек (в частности

в регуляции иммунной реакции), пришли к заключению о том, что ТХБ может проявлять провоспалительный эффект на миелоидные клетки и противовоспалительный – на эпителиальные [6]. При этом, согласно первому сценарию, эффект УМО преимущественно направлен на стимуляцию дендритных клеток, которые должны очистить ткань почек от клеточного детрита, образовавшегося при индукции почечного повреждения. Активация ТХБ в данном случае по механизму отрицательной обратной связи подавляет сигнальные пути воспаления в клетках эпителия. По второму сценарию УМО мочи и гликопротеин, поступающий в интерстиций вследствие базолатеральной секреции, обладают разными иммуногенными свойствами. Такие различия определяются особенностями гликозилирования этих двух типов протеина. УМО, произошедший вследствие базолатеральной секреции, взаимодействует с определенными рецепторами на мембранах тубулярных клеток, что приводит к угнетению в них сигнальных путей воспаления [6]. В данном контексте существенно, что в последнее время появились сведения о том, что части молекулы ТХБ могут использоваться (по крайней мере, в перспективе) для анти-TNF- α -терапии при воспалительных заболеваниях, антитела-истощающей терапии при аутоиммунных расстройствах и активации иммунитета при иммуносупрессированных состояниях [84].

Несмотря на определенную изящность научных схем Т.М. El-Achkar и X.R. Wu, нам представляется, что они далеко не в полной мере согласуются со многими имеющимися данными.

Важный вопрос: может ли ТХБ сам по себе модулировать повреждение почек за счет той же воспалительной реакции? Ответ на него неоднозначен. Например, S. Bachmann и соавт. не нашли каких-либо морфологических особенностей почечной ткани (в том числе на ультраструктурном уровне) у мышей, нокаутных по гену УМО, по сравнению с животными дикого типа.

Взаимодействие ТХБ с клетками и эффекторами иммунной системы характеризуется сложными и неоднозначными механизмами. Например, давно известно, что УМО обладает способностью связывать воспалительные цитокины и комплемент C1q [85–87]. При этом активация альтернативного пути комплемента вовлечена в развитие тубулоинтерстициального повреждения [88], а фактор Н комплемента (complement factor H – CFH) является решающим в регуляции этого процесса [89]. Он может связываться с поверхностью

эпителиальных тубулярных клеток и ингибировать активацию комплемента при ишемическом повреждении почек [90]. Китайские специалисты смогли показать, что УМО, связываясь с CFH, активирует его. CFH, в свою очередь, взаимодействуя с C3b, ускоряет деградацию последнего. Все это, в конечном итоге, подавляет активацию комплемента по альтернативному пути, что ассоциируется с меньшей выраженностью повреждений почечной ткани у пациентов с различными нефропатиями [91]. Результаты другого уже цитированного клинического исследования показали, что низкий уровень экскреции УМО связан не только с большей тяжестью тубулоинтерстициальных повреждений, но и большим риском ускоренного снижения рСКФ у пациентов с IgA-нефропатией [68]. Эти данные, казалось бы, свидетельствуют о нефропротективном эффекте ТХБ. Однако в популяционных исследованиях было обнаружено, что повышенная концентрация УМО в моче, ассоциирующаяся с наиболее распространенным полиморфизмом *UMOD*, предшествует началу развития ХБП [58].

Наконец, у пациентов с нефропатиями были найдены позитивные зависимости между концентрациями ТХБ в сыворотке крови и целым рядом провоспалительных цитокинов [32].

Таким образом, имеющиеся сведения не дают однозначных доказательств ни в пользу повреждающей, ни в пользу нефропротективной роли ТХБ при нефропатиях, и данный вопрос требует дополнительных исследований.

1.4. Роль уромодулина в регуляции гомеостаза натрия и развитии артериальной гипертензии

Существуют согласующиеся и отчетливые свидетельства участия УМО в регуляции гомеостаза натрия и АД [59–61, 92]. Носители rs13333226 G-аллели *UMOD*-гена (ассоциированы с низким уровнем ТХБ) характеризуются низкой фракционной экскрецией натрия в условиях свободного потребления поваренной соли и низкой фракционной экскрецией эндогенного лития, что позволяет предполагать усиление реабсорбции натрия на уровне проксимальных канальцев [59]. Ассоциации генотипа rs13333226 и экскреции УМО с мочой становятся более отчетливыми при низком потреблении натрия, но ослабевают при высоком содержании этого катиона в рационе [59]. Такие данные наводят на мысль о том, что ассоциации гипертензии с rs13333226 опосредуются УМО и, возможно, его влиянием на гомеостаз натрия.

М. Trudu и соавт. и L.A. Graham и соавт. выполнили дополняющие друг друга эксперименты, обеспечив дальнейшие доказательства важной роли ТХБ в регуляции баланса натрия и развитии артериальной гипертензии [61, 60]. L.A. Graham и соавт. показали, что *UMOD*^{–/–} мыши характеризуются значимо меньшими уровнями систолического АД по сравнению с животными дикого типа [60]. Нокаутные мыши оказались резистентными к соль-индуцированным изменениям АД, и у них наблюдалось смещение влево кривой давление–натрийурез [60]. М. Trudu и соавт., напротив, нашли, что сверхэкспрессия *UMOD*-гена (исследование на трансгенных мышах) вызывает дозозависимую активацию и увеличение экскреции УМО, ассоциированных с ростом АД [61]. Они также смогли показать, что фуросемид значительно повышает натрийурез и снижает АД как у трансгенных мышей, так и у гипертензивных индивидуумов, гомозиготных по аллелям, ассоциированным с высоким уровнем ТХБ [61].

Наконец, в недавней работе было показано, что у молодых, нокаутных по *UMOD*, мышей наблюдаются почечные потери соли и воды, однако с возрастом у таких животных развивается выраженная олигурия, которая связана с активацией компенсаторной реабсорбции натрия и жидкости в проксимальных и дистальных канальцах. Такая реакция, по-видимому, частично опосредуется активацией ренина с последующим развитием артериальной гипертензии [93].

Эти исследования подтверждают, что связь между УМО и гипертензией опосредуется через транспорт натрия в толстом восходящем отделе петли Генле. В свою очередь, влияние УМО на реабсорбцию натрия в ТлВОПГ реализуется через фактор некроза опухоли-альфа (TNF-α) и натрий/калий/2 хлор-котранспортер (NKCC2) [94–99].

В упрощенном виде место ТХБ в регуляции транспорта натрия в ТлВОПГ, опосредованное через NKCC2, представлено на рисунке.

При этом, УМО, секретировавшийся в просвет канальца, связывает там TNF-α, который, в свою очередь, не может взаимодействовать со своим рецептором (TNFR) и проявить присущий ему ингибирующий эффект на NKCC2 (см. рисунок). В конечном итоге оказывается, что под влиянием ТХБ NKCC2 становится более активным, а транспорт ионов в ТлВОПГ усиливается.

Результаты большинства рассмотренных выше экспериментальных работ в основном согласуются с предположением о том, что УМО способен активировать тубулярную реабсорбцию натрия и,

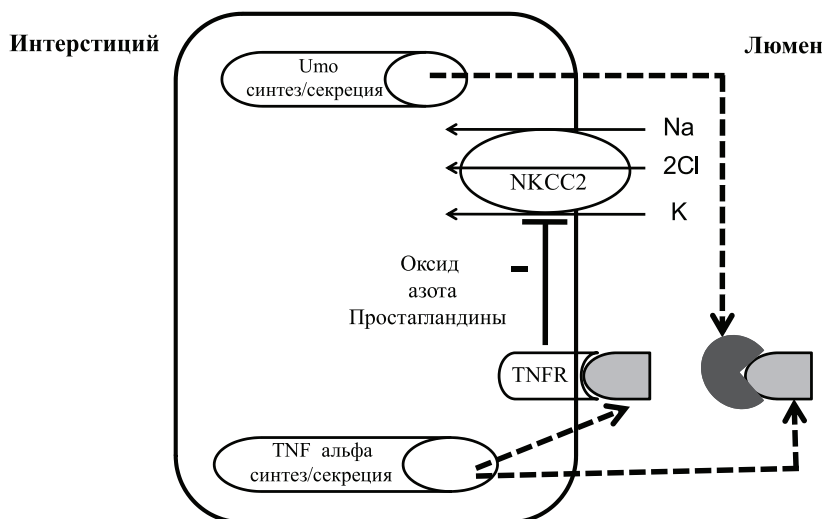


Рисунок. Упрощенная схема взаимодействия между уромулином (Umo), Na, K, 2Cl-котранспортером (NKCC2) и фактором некроза опухоли-альфа (TNF-альфа) в толстом восходящем отделе петли Генле [60, 61, 100, 101]. TNFR – рецептор фактора некроза опухоли-альфа.

Figure. A simplified diagram of the interaction between uromodulin (Umo), Na, K, 2Cl-cotransporter (NKCC2) and tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) in a thick ascending loop of Henle [60, 61, 100, 101]. TNFR - tumor necrosis factor alpha receptor.

таким образом, уменьшать его почечную экскрецию. Однако данные, полученные в клинических и популяционных исследованиях, по большей части свидетельствуют о том, что экскреция УМО с мочой позитивно коррелирует с выведением натрия [59, 67, 102]. Причины таких противоречий остаются не вполне ясными, однако они подчеркивают необходимость дальнейшего изучения данной проблемы.

В последнее время появились сведения и том, что ТХБ может оказывать влияние на тубулярную реабсорбцию и других ионов, в частности, двухвалентных. Следует отметить, что изменения активности NKCC2 сами по себе отражаются на транспорте катионов, в первую очередь Ca и Mg в ТлВПГ (за счет воздействия на величину люмен-позитивной трансэпителиальной разности потенциалов). Поэтому можно ожидать, что вариации концентрации УМО в тубулярной жидкости могут оказать влияние на экскрецию этих катионов. Однако корреляции между суточной экскрецией ТХБ, объемом и осмоляльностью мочи, выведением Na, K и Ca или клиренсом свободной воды у здоровых людей не наблюдалось [36]. С другой стороны – получены сведения о том, что при избыточной экспрессии ТХБ (активирующая мутация) увеличивается реабсорбция натрия и, возможно, меняется тубулярный транспорт K, Cl, Ca и Mg [100]. При этом не исключено, что изменения транспорта кальция и магния также связаны с активирующим влиянием УМО на TRPV5 (нарастание реабсорбции Ca) и TRPV6 (нарастание реабсорбции Mg) [103–105]. Несмотря на то, что нарушения гомеостаза двухвалентных катионов могут иметь важное патогенетическое значение при ХБП и участвовать в развитии ее осложнений (в том числе, артериальной гипертензии), кли-

нических исследований по участию ТХБ в этом направлении, насколько нам известно, не проводилось. Поэтому мы считаем поиск ассоциаций между параметрами продукции/экскреции УМО и гомеостаза или экскреции двухвалентных катионов у пациентов с ХБП интересным и актуальным вопросом.

1.5. Уромулин и сердечно-сосудистые заболевания

В последние годы появились сообщения о связи уровня УМО (как экскретируемого с мочой, так и сывороточного) с биомаркерами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), общей и сердечно-сосудистой смертностью, риском развития острого повреждения почек (ОПП) у пациентов, подвергающихся кардиохирургическому лечению (как пожилого, так и детского возраста) [106–109]. Традиционно оценка функционального состояния почек проводится с помощью рСКФ и соотношения альбумина/креатинина (АКС) мочи. Хотя дисфункция канальцев и приводит к развитию метаболического ацидоза, сосудистой кальцификации, анемии, т. е. факторам риска развития ССЗ, принятых мочевых показателей, характеризующих состояние канальцев, нет, соответственно, мало что известно о связи между ними и клиническими исходами.

При обследовании группы лиц пожилого возраста P.S. Garimella и соавт. показали, что у пациентов из группы с более высоким уровнем УМО мочи реже отмечались сахарный диабет, ИБС, инсульты, сердечная недостаточность, они имели меньшие значения систолического АД, индекса массы тела, С-реактивного белка, АКС, а также более высокие уровни СКФ [66]. Согласно данным, полученным в ходе исследования, более высокий уровень экскреции УМО с мочой был

связан с более низким риском прогрессирования ХБП и риском смертности при проведении мультивариантного анализа, включавшего поправку на рСКФ и АКС мочи [66]. Авторы рассматривают несколько потенциальных причин подобной зависимости. Во-первых, более высокий уровень УМО может отражать большее количество функционирующих канальцев и/или резерв канальцев, что, в свою очередь, может замедлять прогрессирование заболевания почек. Если это так, то ТХБ может отражать состояние канальцев и предоставлять прогностическую информацию в дополнение к клубочковым маркерам состояния почек (рСКФ и АКС). Во-вторых, более высокий уровень УМО мочи может быть показателем большей сохранности функции канальцев, таких как выработка эритропоэтина, поддержание кислотно-основного и минерального гомеостаза. Сохранение же этих канальцевых функций, в свою очередь, может снизить смертность. В-третьих, возможно, что более высокий уровень УМО мочи является защитным благодаря противовоспалительным свойствам, связыванию бактерий и предотвращению образования кристаллов [79, 82]. Авторы предполагают, что УМО мочи может быть маркером состояния канальцев, предоставляет прогностическую информацию независимо от расчетной СКФ и соотношения альбумина/креатинина мочи.

Этими же авторами [106] в другом исследовании пациентов, подвергшихся кардиохирургическим вмешательствам в условиях искусственного кровообращения на работающем сердце, было показано, что чем ниже уровень УМО в моче перед оперативным вмешательством, тем больше риск развития острого повреждения почек (ОПП) в послеоперационном периоде. Кроме того, отмечено, что пациенты, у которых имело место развитие ОПП, были старше по возрасту, имели более низкие значения рСКФ и соотношения уромодулина/креатинина, у них чаще отмечалась сердечная недостаточность. Чаще ОПП развивалось у больных, которым выполнялась операция на клапанах сердца, а также у тех, кто имел большее время сердечно-легочного шунтирования [106]. M.R. Bennett и соавт. при обследовании детей, подвергшихся оперативному кардиохирургическому вмешательству, также показали увеличение частоты развития ОПП у детей с более низким предоперационным уровнем УМО [109].

ОПП – это серьезное осложнение у этой категории больных, в качестве главной причины которого рассматривается развитие острого тубулярного некроза. Показано, что у мышей, нокау-

тированных по гену *UMOD*, уровень креатинина в сыворотке крови увеличивается по сравнению с мышами дикого типа [110], и выявляются более выраженные гистологические изменения с диффузным тубулярным некрозом, затрагивающим преимущественно сегменты S3 наружного мозгового вещества [110, 31]. Воспаление является важным фактором патогенеза ОПП [108], и у мышей, нокаутированных по гену *UMOD*, выявляется большая степень инфильтрации нейтрофилами, особенно вокруг поврежденных сегментов S3, по сравнению с мышами дикого типа после ишемического повреждения [31]. Во время ишемически-реперфузионного повреждения интерстициальный уромодулин связан с подавлением воспалительной сигнализации в смежных проксимальных канальцах S3, что указывает на роль уромодулина в создании защитных канальцевых перекрестных помех во время ОПП [6, 31]. У мышей, нокаутированных по гену *UMOD*, также наблюдается нарушение выздоровления от ОПП, вплоть до 5 нед после ишемического повреждения, тогда как у мышей дикого типа восстановление почек происходит в течение 1 нед после повреждения [111]. Это говорит о том, что данный белок может быть необходим для восстановления после ОПП.

В настоящее время предоперационная оценка состояния почек ограничивается определением рСКФ и АКС. В последние годы выделены ряд биомаркеров повреждения канальцев почек для диагностики раннего ОПП в послеоперационном периоде, однако оценка состояния функции канальцев перед операцией не является рутинной практикой. P.S. Garimella и соавт. [106] полагают, что оценка предоперационного уровня УМО в моче может иметь прогностическое значение в отношении риска развития острого повреждения почек у данной категории пациентов.

Обследуя группу пациентов, подвергавшихся коронароангиографии, G.E. Delgado и соавт. [107] впервые проанализировали соотношение уровня сывороточного УМО с биомаркерами сердечнососудистого риска, а также с общей и сердечнососудистой смертностью, как и в указанном выше предыдущем исследовании. Было показано, что чем выше был уровень сывороточного ТХБ, тем ниже уровень общей и сердечнососудистой смертности, даже после проведения мультивариантного анализа с корректировкой на рСКФ. Выявлена значимая обратная корреляция уровня сывороточного УМО с маркерами сердечно-сосудистого риска. Кроме того, авторы показали, что включение данного показателя в

принятую Европейским обществом кардиологов шкалу суммарного сердечнососудистого риска SCORE значительно улучшило прогнозирование риска у участников, не имевших ранее сердечно-сосудистых заболеваний.

Таким образом, результаты данных исследований позволяют рассматривать низкий мочевого и/или сывороточный уровень УМО как один из потенциальных маркеров не только повреждения почек у больных с сердечно-сосудистой патологией, но и как предиктор неблагоприятного исхода у таких пациентов, подвергающихся кардиохирургическим операциям. Представляет большой интерес продолжение исследований в этой области.

1.6. Показатели экскреции уромулина с мочой в диагностике тяжести ХБП и дифференциальной диагностике различных вариантов гломерулопатий

Существуют отдельные сообщения, в которых изучались ассоциации в основном между характеристиками ренальной экскреции УМО и проявлениями повреждения структуры почек у пациентов с некоторыми вариантами гломерулопатий. При обследовании больных с IgA-нефропатией [68, 69] или другими заболеваниями почек [32] было обнаружено, что концентрация УМО в моче ниже в случаях выраженных проявлений тубулярной атрофии и интерстициального фиброза. Это позволило предложить использование величины экскреции ТХБ в качестве индикатора тубулярной функции [112–116].

Четкая специфичность места биосинтеза УМО наводит на мысль о том, что экскреция этого гликопротеина с мочой может характеризовать не только тубулоинтерстициальный компартмент почек, но и их состояние в целом, в том числе уровень массы действующих нефронов. Этому имеются ряд косвенных подтверждений [117]. Интересно, однако, что с данной задачей (интегральная характеристика состояния почек), на наш взгляд, лучше справляется не мочевого экскреция ТХБ, а концентрация этого белка в сыворотке крови (см. ниже).

Накопленные к настоящему времени сведения также позволяют полагать, что оценка параметров апикального (параметры почечной экскреции) и базолатерального (концентрация в сыворотке крови) транспорта УМО может иметь значение не только для прогноза прогрессирования ХБП, но и для решения других диагностических и дифференциально-диагностических задач.

С другой стороны – выявление определенных ассоциаций между особенностями клинических и морфологических проявлений нефропатий с ря-

дом показателей метаболизма и транспорта ТХБ побудило проверить возможности использования таких данные в целях дифференциальной диагностики. Такие направления в настоящее время начинают разрабатываться. Одной из основных задач этих подходов является разработка технологий, позволяющих, в частности, выявлять форму гломерулопатии, не прибегая к нефробиопсии. Они чаще всего основаны на результатах протеомного анализа мочи и(или) сыворотки крови. Так, при исследовании протеомики мочи было показано, что непролиферативные формы гломерулопатий [болезнь минимальных изменений (БМИ) и мембранозная нефропатия (МН)] ассоциируются с более высокими уровнями фрагментов альфа1-антитрипсина и низкими УМО. В свою очередь, при фокально-сегментарном гломерулосклерозе (ФСГС) содержание в моче того же фрагмента УМО (m/z 1945) было столь же высоким, как и при пролиферативных вариантах гломерулярного повреждения (мембранопротролиферативный гломерулонефрит, МПГН и IgA-нефропатия) [118]. В следующей работе той же группы каталонских авторов были развиты идеи дифференциальной диагностики БМИ и ФСГС. При этом содержание в моче одного из фрагментов УМО у пациентов с ФСГС оказалось значимо выше, чем у больных БМИ. Тогда как мочевые уровни дериватов альфа1-антитрипсина, в целом, были выше при БМИ, чем при ФСГС. На основе полученных данных эти исследователи разработали компьютерную программу, позволяющую с довольно высокой степенью уверенности различать такие варианты гломерулопатий [119]. Была также подтверждена возможность отделять IgA-нефропатию от других вариантов гломерулопатий на основе содержания в моче фрагмента УМО m/z 1913.14 [120].

Результаты цитированных выше исследований основаны на использовании методов протеомного анализа мочи. Такие способы обычно позволяют выявлять те или иные фрагменты соответствующих белковых молекул (в частности ТХБ), но эти методы труднодоступны в клинической практике. Поэтому представляет интерес и дальнейшая оценка дифференциально-диагностической значимости изменений общей концентрации ТХБ в моче, особенно в комплексе с изменениями экскреции других протеинов и уровня ТХБ в сыворотке крови.

1.7. Диагностическое значение концентрации уромулина в сыворотке крови

Следует иметь в виду, что большинство исследований, в которых пытались оценить связь УМО с особенностями функционального состояния по-

чек, клиническими проявлениями нефропатий или морфологическими изменениями в почечной ткани у людей, базировались в основном на изучении параметров почечной экскреции ТХБ. Однако в последние годы стал проявляться серьезный интерес к величинам концентрации этого белка в сыворотке (плазме) крови, в том числе в плане диагностики. При этом, как уже указывалось, величина сывороточной концентрации УМО тесно позитивно коррелирует с уровнем рСКФ у пациентов с ХБП [33, 121–125], а ее изменения позволяют раньше выявлять наличие хронического повреждения почек, чем некоторые другие маркеры почечной дисфункции (например даже цистатин С) [124]. Кроме того, недавно было показано, что пациенты с низким уровнем сывороточного УМО имеют значимо больший шанс развития ХБП, чем люди с высокой концентрацией данного гликопротеина [125]. Важно подчеркнуть, что в цитированных выше исследованиях изучены очень большие по объему когорты пациентов. Например, L. Risch и соавт. обследовали 279 участников, а D. Steubl и соавт. – 426 [121, 122]. Все это может служить косвенным подтверждением высказанного выше предположения о том, что концентрация ТХБ в сыворотке крови в определенной мере является достаточно четким отражением состояния почек в целом.

В связи с этим остается только пожалеть, что в большинстве работ, оценивающих диагностическое значение сывороточного УМО, обычно не изучались мочевые уровни этого белка. Как уже отмечалось выше, в доступной литературе мы обнаружили только одну работу, в которой пытались непосредственно проанализировать связи между концентрацией уромодулина в сыворотке крови, характеристиками его мочевой экскреции и морфологическими изменениями в почечной ткани у больных различными вариантами нефропатий [32]. В этой работе у пациентов с ХБП максимальная степень тубулярной атрофии отмечена при одновременном снижении уровней УМО в сыворотке крови и моче [32]. Однако в отличие от L. Risch и соавт., D. Steubl и соавт. и других S. Prajczek и соавт. не нашли отчетливой ассоциации между рСКФ и концентрацией УМО в сыворотке крови [32, 121, 122]. Более того, их данные, скорее, дают основания полагать, что взаимоотношения между этими параметрами носят обратный характер ($RS=-0,1821$; $P=0,1083$).

Результаты уже цитированной работы с нашим участием [33] свидетельствуют о том, что у пациентов с гломерулопатиями концентрация уромодулина в сыворотке крови, по-видимому, более

тесно ассоциирована с рСКФ, тяжестью гломерулярных и тубулоинтерстициальных изменений в паренхиме почек и, скорее всего, может служить лучшей интегральной характеристикой состояния этого органа, чем концентрация этого белка в моче или величина его мочевой экскреции. Однако как интегральная оценка состояния почек, сывороточная концентрация ТХБ все же не превосходит СКФ, но, возможно, позволяет раньше выявлять повреждения тубулоинтерстициального компартмента почки, чем скорость клубочковой фильтрации [33].

Исходя из представленных выше сведений, приходится признать, что взаимосвязи (особенно в комплексе) характеристик продукции/экскреции УМО с особенностями функционального состояния почек, клиническими проявлениями нефропатий или морфологическими изменениями в почечной ткани изучены недостаточно, а некоторые данные противоречивы.

1.8. Уромодулин и аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек

Завершая настоящий обзор, обратим внимание еще на один аспект возможного участия ТХБ в развитии почечной патологии. Речь идет о некоторых генетически детерминированных заболеваниях почек. Как известно, ХБП – полиэтиологическое состояние, причем далеко не все причины, вызывающие хронические повреждения почек, хорошо известны. Объем знаний о наследственных и врожденных заболеваниях почек непрерывно увеличивается [126]. По имеющимся к настоящему времени данным, моногенные расстройства все же являются причиной ХБП менее чем в 10% случаев. С другой стороны – в диализной популяции пациентов часто прослеживается труднообъяснимая «семейственность». Это позволяет предполагать, что истинная частота генетически детерминированных заболеваний почек недооценена [126–128].

Результаты многолетних наблюдений, подтвержденные данными последних молекулярно-генетических исследований, показали, что мутации гена УМО (не путать с генетическими полиморфизмами *UMOD*!) могут быть причиной ХБП и вызывать: семейную ювенильную гиперурикемическую нефропатию (OMIM 162000), медуллярную кистозную болезнь почек типа 2 (OMIM 603860) или гломерулярную кистозную болезнь почек (OMIM 609886) [129–135].

Продолжают описываться все новые случаи и анализироваться группы пациентов с нефропатиями, ассоциированными с мутациями *UMOD*, что

Таблица / Table

**Новая классификация и терминология различных типов АДТБП
на генетической основе [143]**

New classification and terminology of various types of ADTPD on a genetic basis [143]

Ген	Предлагаемая терминология	Ранее используемая терминология
<i>UMOD</i> (уромодулин)	АДТБП- <i>UMOD</i>	УБП (уромодулиновая болезнь почек) УАБП (уромодулин-ассоциированная болезнь почек) СЮГН (семейная ювенильная гиперурикемическая нефропатия) МКБП2 тип 2 (медуллярная кистозная болезнь почек тип 2)
<i>MUC1</i> (муцин)	АДТБП- <i>MUC1</i>	МБП (муцин-1 болезнь почек) МКБП1 тип 1 (медуллярная кистозная болезнь почек тип 1)
<i>REN</i> (ренин)	АДТБП- <i>REN</i>	СЮГН2 (семейная ювенильная гиперурикемическая нефропатия тип 2)
<i>HNF1B</i> (Hepatocyte nuclear factor 1 homeobox beta)	АДТБП- <i>HNF1B</i>	МОДИ (MODY – maturity onset diabetes of the young type 5; диабет зрелого типа у молодых тип 5), КПСД (кисты почек и синдром диабета)
Неизвестен (например, конкретно не указан, генетически не тестирован или результаты генетического тестирования неудовлетворительны)	АДТБП-NOS	–

позволяет уточнить особенности клинических проявлений и генетических дефектов, лежащих в основе данных заболеваний [136–142].

Детальное изучение данного вопроса позволило прийти к заключению о том, что все состояния, упомянутые выше, представляют собой разные фенотипы одной и той же генетически детерминированной болезни, наследующейся по аутосомно-доминантному типу и неизбежно приводящей к поражениям тубулоинтерстициального компартмента, связанным со значительным уменьшением секреции данного белка в просвет канальца [143]. Такие фенотипы объединяет наличие: гиперурикемии (возможно, с проявлениями повреждений суставов по типу подагры), низкой фракционной экскреции мочевой кислоты (менее 5%) и, напротив, – отсутствие: гипертензии в начале заболевания, уменьшения концентрации уромодулина в моче, тубулоинтерстициальных повреждений, прогрессирующего снижения функции почек.

Ряд исследований продемонстрировали, что к сходной клинической картине могут приводить мутации не только *UMOD*, но и генов, кодирующих синтез некоторых других белков (муцина, ренина и др.). Однако основными объединяющими признаками для таких состояний остаются аутосомно-доминантное наследование и развитие тубулоинтерстициальных повреждений почек. Все это в 2015 г. позволило прийти к консенсусу в отношении наличия новой генетически детерминированной почечной патологии – аутосомно-доминантной тубулоинтерстициальной болезни почек (АДТБП) (таблица) [143].

При этом общими клиническими проявлениями у пациентов с АДТБП становятся уже не раз упомянутые аутосомно-доминантное наследование, прогрессирующее снижение функции почек, скудный мочевой осадок, отсутствие или незначительная альбуминурия/протеинурия, отсутствие выраженной гипертензии в начале заболевания, отсутствие указаний на прием лекарственных средств, способных вызвать тубулоинтерстициальные повреждения почек, нормальные или уменьшенные размеры почек при сонографии, никтурия или энурез у детей (вследствие снижения концентрационной способности почек) [143, 144].

Согласно нашему опыту, пациенты (в том числе женского пола), с гиперурикемией, проявлениями подагрического артрита, возникающими в сравнительно молодом возрасте, снижением функции почек, отсутствием выраженной протеинурии и/или изменений мочевосада встречаются не так уж редко. Они представляют непростую диагностическую проблему, поскольку бывает трудно свести их диагноз только к раннему развитию подагры и подагрической нефропатии. С учетом приведенных выше сведений нельзя исключить, что, по крайней мере, у части из них может иметь место АДТБП-*UMOD*. Во всяком случае, исследование у таких больных концентрации и параметров почечной экскреции ТХБ может представлять несомненный интерес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имеющиеся в настоящее время сведения в отношении значения изменений метаболизма и экскреции УМО у пациентов с ХБП вследствие

различных нефропатий (в том числе, гломерулопатий) свидетельствуют лишь о том, что экскреция (и возможно, продукция) этого гликопротеина уменьшается по мере нарастания выраженности почечной дисфункции. Есть ряд свидетельств о потенциальном участии ТХБ в прогрессировании нефропатий, модуляции почечного транспорта ионов и развитии артериальной гипертензии при ХБП. Определенную перспективу может иметь возможное диагностическое значение характеристик биосинтеза и выведения. Однако конкретные данные по всем этим вопросам зачастую недостаточны или противоречивы («парадоксы уромодулина») [6]. Все эти вопросы требуют дальнейшего изучения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Tamm I, Horsfall FL. Characterization and separation of an inhibitor of viral hemagglutination present in urine. *Proc Soc Exp Biol Med* 1950;74(1):106–108
2. Tamm I, Horsfall FL. A mucoprotein derived from human urine which reacts with influenza, mumps, and Newcastle disease viruses. *J Exp Med* 1952;95(1):71–97. doi: 10.1084/jem.95.1.71
3. Muchmore AV, Decker JM. Uromodulin: a unique 85-kilodalton immunosuppressive glycoprotein isolated from urine of pregnant women. *Science* 1985;229(4712):479–481. doi: 10.1126/science.2409603
4. Pennica D, Kohr WJ, Kuang WJ et al. Identification of human uromodulin as the Tamm-Horsfall urinary glycoprotein. *Science* 1987;236(4797):83–88. doi: 10.1126/science.3453112
5. Micanovic R, LaFavers K, Garimella PS et al. Uromodulin (Tamm-Horsfall protein): guardian of urinary and systemic homeostasis. *Nephrol Dial Transplant* 2019;Jan 14. doi: 10.1093/ndt/gfy394
6. El-Achkar TM, Wu XR. Uromodulin in kidney injury: an instigator, bystander or protector? *Am J Kidney Dis* 2012;59(3):452–461. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.10.054
7. Serafini-Cessi F, Malagolini N, Cavallone D. Tamm-Horsfall glycoprotein: biology and clinical relevance. *Am J Kidney Dis* 2003;42(4):658–676. doi: 10.1016/S0272-6386(03)00829-1
8. Serafini-Cessi F, Malagolini N, Hoops TC, Rindler MJ. Biosynthesis and oligosaccharide processing of human Tamm-Horsfall glycoprotein permanently expressed in HeLa cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1993;194(2):784–790. doi: 10.1006/bbrc.1993.1890
9. Bachmann S, Koeppen-Hagemann I, Kriz W. Ultrastructural localization of Tamm-Horsfall glycoprotein (THP) in rat kidney as revealed by protein A-gold immunocytochemistry. *Histochemistry* 1985;83(6):531–538. doi: 10.1007/bf00492456
10. Hoyer JR, Sisson SP, Vernier RL. Tamm-Horsfall glycoprotein: ultrastructural immunoperoxidase localization in rat kidney. *Lab Invest* 1979;41(2):168–173
11. Rampoldi L, Scolari F, Amoroso A et al. The rediscovery of uromodulin (Tamm-Horsfall protein): from tubulointerstitial nephropathy to chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011;80(4):338–347. doi: 10.1038/ki.2011.134
12. Bokhove M, Nishimura K, Brunati M et al. A structured interdomain linker directs self-polymerization of human uromodulin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016;113(6):1552–1557. doi: 10.1073/pnas.1519803113
13. Micanovic R, Khan S, Janosevic D et al. Tamm-Horsfall protein regulates mononuclear phagocytes in the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2018;29(3):841–856. doi: 10.1681/asn.2017040409
14. Ferguson MA, Williams AF. Cell-surface anchoring of proteins via glycosyl-phosphatidylinositol structures. *Annu Rev Biochem*. 1988;57:285–320. doi: 10.1146/annurev.bi.57.070188.001441
15. Rindler MJ, Naik SS, Hoops TC, Peraldi MN. Uromodulin (Tamm-Horsfall glycoprotein/uromucoid) is a phosphatidylinositol-linked membrane protein. *J Biol Chem* 1990;265(34):20784–20789
16. Santambrogio S, Cattaneo A, Bernascone I et al. Urinary uromodulin carries an intact ZP domain generated by a conserved C-terminal proteolytic cleavage. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;370(3):410–413. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.03.099
17. van Rooijen JJ, Voskamp AF, Kamerling JP et al. Glycosylation sites and site-specific glycosylation in human Tamm-Horsfall glycoprotein. *Glycobiology* 1999;9(1):21–30. doi: 10.1093/glycob/9.1.21
18. Benting JH, Rietveld AG, Simons K. N-Glycans mediate the apical sorting of a GPI-anchored, raft-associated protein in Madin-Darby canine kidney cells. *J Cell Biol* 1999;146:313–320. doi: 10.1083/jcb.146.2.313
19. Brown DA, Rose JK. Sorting of GPI-anchored proteins to glycolipid-enriched membrane subdomains during transport to the apical cell surface. *Cell* 1992;68:533–544
20. Schaeffer C, Santambrogio S, Perucca S et al. Analysis of uromodulin polymerization provides new insights into the mechanisms regulating ZP domain-mediated protein assembly. *Mol Biol Cell* 2009;20(2):589–599. doi: 10.1091/mbc.e08-08-0876
21. Brunati M, Perucca S, Han L et al. The serine protease hepsin mediates urinary secretion and polymerisation of zona pellucida domain protein uromodulin. *Elife* 2015;4:e08887. doi: 10.7554/eLife.08887
22. Santambrogio S, Cattaneo A, Bernascone I et al. Urinary uromodulin carries an intact ZP domain generated by a conserved C-terminal proteolytic cleavage. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;370(3):410–413. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.03.099
23. Wiggins RC. Uromucoid (Tamm-Horsfall glycoprotein) forms different polymeric arrangements on a filter surface under different physicochemical conditions. *Clin Chim Acta* 1987;162(3):329–340. doi: 10.1016/0009-8981(87)90052-0
24. Cavallone D, Malagolini N, Monti A et al. Variation of high mannose chains of Tamm-Horsfall glycoprotein confers differential binding to type 1-fimbriated *Escherichia coli*. *J Biol Chem* 2004;279(1):216–222. doi: 10.1074/jbc.m308821200
25. Wilburn DB, Swanson WJ. The «ZP domain» is not one, but likely two independent domains. *Mol Reprod Dev* 2017;84(4):284–285. doi: 10.1002/mrd.22781
26. Easton RL, Patankar MS, Lattanzio FA et al. Structural analysis of murine zona pellucida glycans. Evidence for the expression of core 2-type O-glycans and the Sd(a) antigen. *J Biol Chem* 2000;275(11):7731–7742. doi: 10.1074/jbc.275.11.7731
27. Jennings P, Aydin S, Kotanko P. Membrane targeting and secretion of mutant uromodulin in familial juvenile hyperuricemic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(1):264–273. doi: 10.1681/ASN.2006020158
28. Horton JK, Davies M, Woodhead JS, Weeks I. A new and rapid immunochemiluminometric assay for the measurement of Tamm-Horsfall glycoprotein. *Clin Chim Acta* 1988;174(2):225–237. doi: 10.1016/0009-8981(88)90389-0
29. Dawnay AB, Thornley C, Cattell WR. An improved radioimmunoassay for urinary Tamm-Horsfall glycoprotein. Investigation and resolution of factors affecting its quantification. *Biochem J* 1982;206(3):461–465. doi: 10.1042/bj2060461
30. Lynn KL, Marshall RD. Excretion of Tamm-Horsfall glycoprotein in renal disease. *Clin Nephrol* 1984;22(5):253–257
31. El-Achkar TM, McCracken R, Rauchman et al. Tamm-Horsfall protein-deficient thick ascending limbs promote injury to neighboring S3 segments in an MIP-2-dependent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011;300(4):F999–F1007. doi: 10.1152/ajprenal.00621.2010
32. Prajczek S, Heidenreich U, Pfaller W et al. Evidence for a role of uromodulin in chronic kidney disease progression. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(6):1896–1903. doi: 10.1093/ndt/gfp748
33. Смирнов АВ, Хасун М, Каюков ИГ и др. Уромодулин сыворотки крови как ранний биомаркер атрофии канальцев и

интерстициального фиброза у пациентов с гломерулопатиями. *Тер арх* 2018;90(6):41–44. doi: 10.26442/terarkh201890641-47
Smirnov AV, Khasun M, Kayukov IG et al. Serum uromodulin as an early biomarker of tubular atrophy and interstitial fibrosis in patients with glomerulopathies. *Ter Arkh* 2018;90(6):41–44. (In Russ.) doi: 10.26442/terarkh201890641-47

34. Bichler KH, Ideler V, Harzmann R. Uromucoid excretion in normal individuals and stone formers. *Curr Probl Clin Biochem* 1979; 9:309–324

35. Glauser A, Hochreiter W, Jaeger P, Hess B. Determinants of urinary excretion of Tamm-Horsfall protein in non-selected kidney stone formers and healthy subjects. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(10):1580–1587. doi: 10.1093/ndt/15.10.1580

36. Thornley C, Dawney A, Cattell WR. Human Tamm-Horsfall glycoprotein: urinary and plasma levels in normal subjects and patients with renal disease determined by a fully validated radioimmunoassay. *Clin Sci (Lond)* 1985;68(5):529–535. doi: 10.1042/cs0680529

37. Romero MC, Zanaro N, Gonzalez L et al. Tamm-Horsfall protein excretion to predict the onset of renal insufficiency. *Clin Biochem* 2002;35(1):65–68. doi:10.1016/s0009-9120(02)00274-6

38. Ollier-Hartmann MP, Pouget-Abadie C, Bouillie J, Hartmann L. Variations of urinary Tamm-Horsfall protein in humans during the first thirty years of life. *Nephron* 1984;38(3):163–166. doi: 10.1159/000183300

39. Dulawa J, Kokot F, Kokot M, Pander HJ. Urinary excretion of Tamm-Horsfall protein in normotensive and hypertensive elderly patients. *J Hum Hypertens* 1998;12(9):635–637. doi: 10.1038/sj.jhh.1000680

40. Ying WZ, Sanders PW. Dietary salt regulates expression of Tamm-Horsfall glycoprotein in rats. *Kidney Int* 1998;54(4):1150–1156. doi: 10.1046/j.1523-1755.1998.00117.x

41. Grant AM, Neuberger A. The turnover rate of rabbit urinary Tamm-Horsfall glycoprotein. *Biochem J* 1973;136(3):659–668. doi: 10.1042/bj1360659

42. van Rooijen JJ, Kamerling JP, Vliegenthart JF. Sulfated di-, tri- and tetraantennary N-glycans in human Tamm-Horsfall glycoprotein. *Eur J Biochem* 1998;256(2):471–487. doi: 10.1046/j.1432-1327.1998.2560471.x

43. Vyletal P, Bleyer AJ, Kmoch S. Uromodulin biology and pathophysiology—an update. *Kidney Blood Press Res* 2010;33(6):456–475. doi: 10.1159/000321013

44. Pak J, Pu Y, Zhang ZT et al. Tamm-Horsfall protein binds to type 1 fimbriated *Escherichia coli* and prevents *E. coli* from binding to uroplakin Ia and Ib receptors. *J Biol Chem* 2001;276:9924–9930. doi: 10.1074/jbc.m008610200

45. Raffi HS, Bates JM, Laszik Z, Kumar S. Tamm-Horsfall protein acts as a general host-defense factor against bacterial cystitis. *Am J Nephrol* 2005;25(6):570–578. doi: 10.1159/000088990

46. Bates JM, Raffi HM, Prasad K et al. Tamm-Horsfall protein knockout mice are more prone to urinary tract infection: rapid communication. *Kidney Int* 2004;65(3):791–797. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00452.x

47. Mo L, Huang HY, Zhu XH et al. Tamm-Horsfall protein is a critical renal defense factor protecting against calcium oxalate crystal formation. *Kidney Int* 2004;66(3):1159–1166. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00867.x

48. Gresh L, Fische E, Reimann A et al. A transcriptional network in polycystic kidney disease. *EMBO J* 2004;23(7):1657–1668. doi: 10.1038/sj.emboj.7600160

49. Bingham C, Ellard S, van't Hoff WG et al. Atypical familial juvenile hyperuricemic nephropathy associated with a hepatocyte nuclear factor-1beta gene mutation. *Kidney Int* 2003;63(5):1645–1651. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00903.x

50. Torffvit O, Melander O, Hultén UL. Urinary excretion rate of Tamm-Horsfall protein is related to salt intake in humans. *Nephron Physiol* 2004;97(1):31–36. doi: 10.1159/000077600

51. Bachmann S, Dawney AB, Bouby N, Bankir L. Tamm-Horsfall protein excretion during chronic alterations in urinary concentration and protein intake in the rat. *Ren Physiol Biochem* 1991;14(6):236–245. doi: 10.1159/000173411

52. Guidi E, Giglioli A, Cozzi MG, Minetti EE. Which

urinary proteins are decreased after angiotensin converting-enzyme inhibition? *Ren Fail* 1998;20(2):243–248. doi: 10.3109/08860229809045108

53. Cairns HS, Dawney A, Woolfson RG, Unwin RJ. Evaluation of therapy for cast nephropathy: failure of colchicine to alter urinary Tamm-Horsfall glycoprotein excretion in normal subjects. *Exp Nephrol* 1994;2(4):257–258

54. Sanders PW, Booker BB. Pathobiology of cast nephropathy from human Bence Jones proteins. *J Clin Invest* 1992;89(2):630–639. doi:10.1172/jci115629

55. Dou W, Thompson-Jaeger S, Lauderkind SJ et al. Defective expression of Tamm-Horsfall protein/uromodulin in COX-2-deficient mice increases their susceptibility to urinary tract infections. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289(1):49–60. doi: 10.1152/ajprenal.00134.2004

56. Köttgen A, Glazer NL, Dehghan A et al. Multiple loci associated with indices of renal function and chronic kidney disease. *Nat Genet* 2009;41(6):712–717. doi: 10.1038/ng.377

57. Köttgen A, Pattaro C, Böger CA et al. New loci associated with kidney function and chronic kidney disease. *Nat Genet* 2010;42(5):376–384. doi: 10.1038/ng.568

58. Köttgen A, Hwang SJ, Larson MG et al. Uromodulin levels associate with a common UMOD variant and risk for incident CKD. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(2):337–344. doi: 10.1681/asn.2009070725

59. Padmanabhan S, Melander O, Johnson T et al. Genome-wide association study of blood pressure extremes identifies variant near UMOD associated with hypertension. *PLoS Genet* 2010;6(10):e1001177. doi: 10.1371/journal.pgen.1001177

60. Graham LA, Padmanabhan S, Fraser NJ et al. Uromodulin as a candidate gene for human essential hypertension. *Hypertension* 2014;63(3):551–558. doi: 10.1161/hypertensionaha.113.01423

61. Trudu M, Janas S, Lanzani C et al. Swiss Kidney Project on Genes in Hypertension (SKIPOGH) team. Common noncoding UMOD gene variants induce salt-sensitive hypertension and kidney damage by increasing uromodulin expression. *Nat Med* 2013;19(12):1655–1660. doi: 10.1038/nm.3384

62. Padmanabhan S, Graham L, Ferreri NR et al. Uromodulin, an emerging novel pathway for blood pressure regulation and hypertension. *Hypertension* 2014;64(5):918–923. doi: 10.1161/hypertensionaha.114.03132

63. Bachmann S, Mutig K, Bates J et al. Renal effects of Tamm-Horsfall protein (uromodulin) deficiency in mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;288(3):F559–F567. doi: 10.1152/ajprenal.00143.2004

64. Torffvit O, Agardh CD. Urinary excretion rate of NC1 and Tamm-Horsfall protein in the microalbuminuric type I diabetic patient. *J Diabetes Complications* 1994;8(2):77–83. doi: 10.1016/1056-8727(94)90055-8

65. Köttgen A, Yang Q, Shimmin LC et al. Association of estimated glomerular filtration rate and urinary uromodulin concentrations with rare variants identified by UMOD gene region sequencing. *PLoS One* 2012;7(5):e38311. doi: 10.1371/journal.pone.0038311

66. Garimella PS, Biggs ML, Katz R et al. Urinary uromodulin, kidney function, and cardiovascular disease in elderly adults. *Kidney Int* 2015;88(5):1126–1134. doi: 10.1038/ki.2015.192

67. Pruijm M, Ponte B, Ackermann D et al. Associations of urinary uromodulin with clinical characteristics and markers of tubular function in the general population. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(1):70–80. doi: 10.2215/cjn.04230415

68. Zhou J, Chen Y, Liu Y et al. Urinary uromodulin excretion predicts progression of chronic kidney disease resulting from IgA nephropathy. *PLoS One* 2013;8(8):e71023. doi: 10.1371/journal.pone.0071023

69. Graterol F, Navarro-Muñoz M, Ibernón M et al. Poor histological lesions in IgA nephropathy may be reflected in blood and urine peptide profiling. *BMC Nephrol* 2013;14:82. doi: 10.1186/1471-2369-14-82

70. Devuyst O, Olinger E, Rampoldi L. Uromodulin: from physiology to rare and complex kidney disorders. *Nat Rev Nephrol*

2017;13(9):525–544. doi: 10.1038/nrneph.2017.101

71. Kreft B, Jabs WJ, Laskay T et al. Polarized expression of Tamm-Horsfall protein by renal tubular epithelial cells activates human granulocytes. *Infect Immun* 2002;70(5):2650–2656. doi: 10.1128/iai.70.5.2650-2656.2002

72. Wimmer T, Cohen G, Saemann MD, Hörl WH. Effects of Tamm-Horsfall protein on polymorphonuclear leukocyte function. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(9):2192–2197. doi: 10.1093/ndt/gfh206

73. Horton JK, Davies M, Topley N et al. Activation of the inflammatory response of neutrophils by Tamm-Horsfall glycoprotein. *Kidney Int* 1990;37(2):7717–7260. doi: 10.1038/ki.1990.38

74. Su SJ, Chang KL, Lin TM et al. Uromodulin and Tamm-Horsfall protein induce human monocytes to secrete TNF and express tissue factor. *J Immunol* 1997;158(7):3449–3456

75. Yu CL, Lin WM, Liao TS et al. Tamm-Horsfall glycoprotein (THG) purified from normal human pregnancy urine increases phagocytosis, complement receptor expressions and arachidonic acid metabolism of polymorphonuclear neutrophils. *Immunopharmacology* 1992;24(3):181–190. doi: 10.1016/0162-3109(92)90074-m

76. Saemann MD, Weichhart T, Zeyda M et al. Tamm-Horsfall glycoprotein links innate immune cell activation with adaptive immunity via a Toll-like receptor-4-dependent mechanism. *J Clin Invest* 2005;115(2):468–475. doi: 10.1172/jci22720

77. Sabharanjak S, Sharma P, Parton RG, Mayor S. GPI-anchored proteins are delivered to recycling endosomes via a distinct cdc42-regulated, clathrin-independent pinocytotic pathway. *Dev Cell* 2002;2:411–423. doi: 10.1016/s1534-5807(02)00145-4

78. Kirkham M, Fujita A, Chadda R et al. Ultrastructural identification of uncoated caveolin-independent early endocytic vehicles. *J Cell Biol* 2005;168(3):465–476. doi: 10.1083/jcb.200407078

79. Hoyer JR. Tubulointerstitial immune complex nephritis in rats immunized with Tamm-Horsfall protein. *Kidney Int* 1980;17(3):284–292. doi: 10.1038/ki.1980.34

80. Chambers R, Groufsky A, Hunt JS et al. Relationship of abnormal Tamm-Horsfall glycoprotein localization to renal morphology and function. *Clin Nephrol* 1986;26(1):21–26

81. Howie AJ, Brewer DB. Extra-tubular deposits of Tamm-Horsfall protein in renal allografts. *J Pathol* 1983;139(2):193–206

82. Cavallone D, Malagolini N, Serafini-Cessi F. Binding of human neutrophils to cell-surface anchored Tamm-Horsfall glycoprotein in tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int* 1999;55(5):1787–1799. doi: 10.1046/j.1523-1755.1999.00439.x

83. Fasth AL, Hoyer JR, Seiler MW. Extratubular Tamm-Horsfall protein deposits induced by ureteral obstruction in mice. *Clin Immunol Immunopathol* 1988;47(1):47–61. doi: 10.1016/0090-1229(88)90144-4

84. Wu TH, Li KJ, Yu CL, Tsai CY. Tamm-Horsfall Protein is a Potent Immunomodulatory Molecule and a Disease Biomarker in the Urinary System. *Molecules* 2018;23(1).pii:E200. doi: 10.3390/molecules23010200

85. Hession C, Decker JM, Sherblom AP et al. Uromodulin (Tamm-Horsfall glycoprotein): a renal ligand for lymphokines. *Science* 1987;237(4821):1479–1484. doi: 10.1126/science.3498215

86. Rhodes DC. Binding of Tamm-Horsfall protein to complement 1q measured by ELISA and resonant mirror biosensor techniques under various ionic-strength conditions. *Immunol Cell Biol* 2000;78:474–482. doi: 10.1111/j.1440-1711.2000.101-3-.x

87. Sherblom AP, Sathyamoorthy N, Decker JM et al. IL-2, a lectin with specificity for high mannose glycopeptides. *J Immunol* 1989;143(3):939–944

88. Hsu SI, Couser WG. Chronic progression of tubulointerstitial damage in proteinuric renal disease is mediated by complement activation: a therapeutic role for complement inhibitors? *J Am Soc Nephrol* 2003;14(suppl 2):S186–S191. doi: 10.1097/01.asn.0000070032.58017.20

89. Rodriguez de Cordoba S, Esparza-Gordillo J, Goicoechea de Jorge E et al. The human complement factor H: functional roles, genetic variations and disease associations. *Mol Immunol* 2004;41(4):355–567. doi: 10.1016/j.molimm.2004.02.005

90. Renner B, Ferreira VP, Cortes C et al. Binding of factor H

to tubular epithelial cells limits interstitial complement activation in ischemic injury. *Kidney Int* 2011;80(2):165–173. doi: 10.1038/ki.2011.115

91. Liu M, Wang Y, Wang F et al. Interaction of uromodulin and complement factor H enhances C3b inactivation. *J Cell Mol Med* 2016;20(10):1821–1828. doi: 10.1111/jcmm.12872

92. Scolari F, Izzi C, Ghiggeri GM et al. Uromodulin: from monogenic to multifactorial diseases. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30(8):1250–1256. doi: 10.1093/ndt/gfu300

93. Liu Y, Goldfarb D, El-Achkar TM et al. Tamm-Horsfall Protein/Uromodulin Deficiency Elicits Tubular Compensatory Responses Leading to Hypertension and Hyperuricemia. *Am J Physiol Renal Physiol* 2018;314:F1062–F1076. doi: 10.1152/ajprenal.00233.2017

94. Battula S, Hao S, Pedraza PL et al. Tumor necrosis factor- α is an endogenous inhibitor of Na⁺-K⁺-2Cl⁻ cotransporter (NKCC2) isoform A in the thick ascending limb. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011;301:F94–F100. doi: 10.1152/ajprenal.00650.2010

95. Evans DA, Jacobs DO, Revhaug A, Wilmore DW. The effects of tumor necrosis factor and their selective inhibition by ibuprofen. *Ann Surg* 1989;209(3):312–321. doi: 10.1097/0000658-198903000-00011

96. Nakatsuji K, Kii Y, Fujitani B, Ito T. General pharmacology of recombinant human tumor necrosis factor. 1st communication: effects on cardiovascular, gastrointestinal, renal and blood functions. *Arzneimittelforschung* 1990;40(2 pt 1):218–225

97. Bao HF, Zhang ZR, Liang YY et al. Ceramide mediates inhibition of the renal epithelial sodium channel by tumor necrosis factor- α through protein kinase C. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;293:F1178–F1186. doi: 10.1152/ajprenal.00153.2007

98. Shahid M, Francis J, Majid DS. Tumor necrosis factor- α induces renal vasoconstriction as well as natriuresis in mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;295(6):F1836–F1844. doi: 10.1152/ajprenal.90297.2008

99. Briggs JP, Schnermann J. The tubuloglomerular feedback mechanism: functional and biochemical aspects. *Annu Rev Physiol* 1987;49:251–273. doi: 10.1146/annurev.ph.49.030187.001343

100. Mutig K, Kahl T, Saritas T, Godes M. Activation of the bumetanide-sensitive Na⁺,K⁺,2Cl⁻ cotransporter (NKCC2) is facilitated by Tamm-Horsfall protein in a chloride-sensitive manner. *Biol Chem* 2011;286(34):30200–30210. doi: 10.1074/jbc.m111.222968

101. Ramseyer VD, Garvin JL. Tumor necrosis factor- α : regulation of renal function and blood pressure. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013;304(10):F1231–1242. doi: 10.1152/ajprenal.00557.2012

102. Han J, Chen Y, Liu Y et al. Common variants of the UMOD promoter associated with blood pressure in a community-based Chinese cohort. *Hypertens Res* 2012;35(7):769–774. doi: 10.1038/hr.2012.51

103. Glaudemans B, Knoers NV, Hoenderop JG, Bindels RJ. New molecular players facilitating Mg(2+) reabsorption in the distal convoluted tubule. *Kidney Int* 2010;77(1):17–22. doi: 10.1038/ki.2009.358

104. Wolf MT, Wu XR, Huang CL. Uromodulin upregulates TRPV5 by impairing caveolin-mediated endocytosis. *Kidney Int* 2013;84(1):130–137. doi: 10.1038/ki.2013.63

105. Nie M, Bal MS, Liu J et al. Uromodulin regulates renal magnesium homeostasis through the ion channel transient receptor potential melastatin 6 (TRPM6). *J Biol Chem* 2018;293(42):16488–16502. doi: 10.1074/jbc.ra118.003950

106. Garimella PS, Jaber BL, Tighiouart H et al. Association of preoperative urinary uromodulin with AKI after cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12(1):10–18. doi: 10.2215/cjn.02520316

107. Delgado GE, Kleber ME, Scharnagl H et al. Serum uromodulin and mortality risk in patients undergoing coronary angiography. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(7):2201–2210. doi: 10.1681/asn.2016111162

108. Bonventre JV, Zuk A. Ischemic acute renal failure: An inflammatory disease? *Kidney Int* 2004;66(2):480–485. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.761_2.x

109. Bennett MR, Pyles O, Ma Q, Devarajan P. Pre-operative

- levels of urinary uromodulin predict acute kidney injury after pediatric cardiopulmonary bypass surgery. *Pediatr Nephrol* 2018; 33(3):521–526. doi: 10.1007/s00467-017-3823-0
110. El-Achkar TM, Wu XR, Rauchman M et al. Tamm-Horsfall protein protects the kidney from ischemic injury by decreasing inflammation and altering TLR4 expression. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;295(2):F534–F544. doi: 10.1152/ajprenal.00083.2008
111. El-Achkar TM, McCracken R, Liu Y et al. Tamm-Horsfall protein translocates to the basolateral domain of thick ascending limbs, interstitium, and circulation during recovery from acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013;304(8):F106–F1075. doi: 10.1152/ajprenal.00543.2012
112. Torffvit O, Jørgensen PE, Kamper AL et al. Urinary excretion of Tamm-Horsfall protein and epidermal growth factor in chronic nephropathy. *Nephron* 1998;79(2):167–172. doi: 10.1159/000045020
113. Bernard AM, Ouled AA, Lauwerys RR et al. Pronounced decrease of Tamm-Horsfall proteinuria in diabetics. *Clin Chem* 1987;33:1264
114. McLaughlin PJ, Aikawa A, Davies HM et al. Uromodulin levels are decreased in urine during acute tubular necrosis but not during immune rejection after renal transplantation. *Clin Sci (Lond)* 1993;84(2):243–246. doi: 10.1042/cs0840243
115. Schröter J, Timmermans G, Seyberth HW et al. Marked reduction of Tamm-Horsfall protein synthesis in hyperprostaglandin E-syndrome. *Kidney Int* 1993;44(2):401–410. doi: 10.1038/ki.1993.258
116. Tsai CY, Wu TH, Yu CL 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;85(3):207–214. doi: 10.1159/000045663
117. Pivin E, Ponte B, de Seigneux S et al. Uromodulin and Nephron Mass. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13(10):1556–1557. doi: 10.2215/cjn.03600318
118. Navarro-Muñoz M, Ibernón M, Bonet J et al. Uromodulin and $\alpha(1)$ -antitrypsin urinary peptide analysis to differentiate glomerular kidney diseases. *Kidney Blood Press Res* 2012;35(5):314–325. doi: 10.1159/000335383
119. Pérez V, Ibernón M, López D et al. Urinary peptide profiling to differentiate between minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis. *PLoS One* 2014;9(1):e87731. doi: 10.1371/journal.pone.0087731
120. Wu J, Wang N, Wang J et al. Identification of a uromodulin fragment for diagnosis of IgA nephropathy. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2010;24(1):1971–1978. doi: 10.1002/rcm.4601
121. Risch L, Lhotta K, Meier D et al. The serum uromodulin level is associated with kidney function. *Clin Chem Lab Med* 2014;52(12):1755–1761. doi: 10.1515/cclm-2014-0505et al
122. Steubl D, Block M, Herbst V. Plasma uromodulin correlates with kidney function and identifies early stages in chronic kidney disease patients. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(10):e3011. doi: 10.1097/md.0000000000003011
123. Fedak D, Kuźniewski M, Fugie A et al. Serum uromodulin concentrations correlate with glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. *Pol Arch Med Wewn* 2016;126(12):995–1004. doi: 10.20452/pamw.3712
124. Scherberich JE, Gruber R, Nockher WA et al. Serum uromodulin—a marker of kidney function and renal parenchymal integrity. *Nephrol Dial Transplant* 2017;33(2):284–295. doi: 10.1093/ndt/gfw422
125. Leiherer A, Muendlein A, Saely CH et al. The value of uromodulin as a new serum marker to predict decline in renal function. *J Hypertens* 2018;36(1):110–118. doi: 10.1097/hjh.0000000000001527
126. Devuyst O, Knoers NV, Remuzzi G et al. Rare inherited kidney diseases: challenges, opportunities, and perspectives. *Lancet* 2014;383:1844–1859. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60659-0
127. Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet* 2013;382(9887):158–169. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60439-0
128. Freedman BI, Volkova NV, Satko SG et al. Population-based screening for family history of end-stage renal disease among incident dialysis patients. *Am J Nephrol* 2005;25(6):529–535. doi: 10.1159/000088491
129. Stavrou C, Koptides M, Tombazos C et al. Autosomal-dominant medullary cystic kidney disease type 1: clinical and molecular findings in six large Cypriot families. *Kidney Int* 2002;62:1385–1394. doi: 10.1111/j.1523-1755.2002.kid581.x
130. Thompson GR, Weiss JJ, Goldman RT et al. Familial occurrence of hyperuricemia, gout, and medullary cystic disease. *Arch Intern Med* 1978;138(11):1614–1617. doi: 10.1001/archinte.1978.03630360012009
131. Dahan K, Devuyst O, Smaers M et al. A cluster of mutations in the UMOD gene causes familial juvenile hyperuricemic nephropathy with abnormal expression of uromodulin. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2883–2893. doi: 10.1097/01.asn.0000092147.83480.b5
132. Hart TC, Gorry MC, Hart PS et al. Mutations of the UMOD gene are responsible for medullary cystic kidney disease 2 and familial juvenile hyperuricaemic nephropathy. *J Med Genet* 2002;39(12):882–892. doi: 10.1136/jmg.39.12.882
133. Rampoldi L, Caridi G, Santon D et al. Allelism of MCKD, FJHN and GCKD caused by impairment of uromodulin export dynamics. *Hum Mol Genet* 2003;12(24):3369–3384. doi: 10.1093/hmg/ddg353
134. Turner JJ, Stacey M, Harding B et al. Uromodulin mutations cause familial juvenile hyperuricemic nephropathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(3):1398–1401. doi: 10.1210/jc.2002-021973
135. Wolf MT, Mucha BE, Attanasio M et al. Mutations of the Uromodulin gene in MCKD type 2 patients cluster in exon 4, which encodes three EGF-like domains. *Kidney Int* 2003;64(5):1580–1587. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00269.x
136. Kuma A, Tamura M, Ishimatsu N et al. A novel UMOD gene mutation associated with uromodulin-associated kidney disease in a young woman with moderate kidney dysfunction. *Intern Med* 2015;54(6):631–635. doi: 10.2169/internalmedicine.54.3151
137. Bhargava R, Saigal R, Sharma R et al. Familial juvenile hyperuricemic nephropathy 1 (FJHN1). *J Assoc Physicians India* 2014;62(8):749–753
138. Prejbisz A, Sellin L, Szwencz-Pietrasz E et al. Smaller caliber renal arteries are a novel feature of uromodulin-associated kidney disease. *Kidney Int* 2015;88(1):160–166. doi: 10.1038/ki.2015.2
139. Lee MN, Jun JE, Kwon GY et al. A novel UMOD mutation (c.187T>C) in a Korean family with juvenile hyperuricemic nephropathy. *Ann Lab Med* 2013;33(4):293–296. doi: 10.3343/alm.2013.33.4.293
140. Bollée G, Dahan K, Flamant M et al. Phenotype and outcome in hereditary tubulointerstitial nephritis secondary to UMOD mutations. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(10):2429–2438. doi: 10.2215/cjn.01220211
141. Moskowitz JL, Piret SE, Lhotta K et al. Association between genotype and phenotype in uromodulin-associated kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(8):1349–1357. doi: 10.2215/cjn.11151012
142. Plumb LA, Marlais M, Bierzyńska A et al. Unilateral hypoplastic kidney – a novel highly penetrant feature of familial juvenile hyperuricaemic nephropathy. *BMC Nephrol* 2014;15:76. doi: 10.1186/1471-2369-15-76
143. Eckardt KU, Alper SL, Antignac C et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: diagnosis, classification, and management—A KDIGO consensus report. *Kidney Int* 2015;88(4):676–683. doi: 10.1038/ki.2015.28
144. Каюков ИГ, Добронравов ВА, Береснева ОН, Смирнов АВ. Аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек. *Нефрология* 2018;22(6):9–22. doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-6-9-22
- Kayukov IG, Dobronravov VA, Beresneva ON, Smirnov AV. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2018;22(6):9–22 (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-6-9-22

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.****Сведения об авторах:**

Мохамад Хасун, канд. мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54.
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней с клиникой, ассистент кафедры.
Тел.: +7(812)346-39-26; E-mail: nefrolog2013@mail.ru

Доц. Орлова Светлана Александровна, канд. мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54.
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней с клиникой, доцент кафедры.
Тел.: +7(812)338-69-19; E-mail: orlova_s_2001@mail.ru.
ORCID: 0000-0003-0515-2575

Проф. Каюков Иван Глебович, д-р мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54.
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, научно-исследовательский институт нефрологии, кафедра нефрологии и диализа. Тел.: +7(981)815-39-49; E-mail: kvaka55@mail.ru.
ORCID: 0000-0003-0793-5629

Галкина Ольга Владимировна, канд. биол. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54.
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория биохимического гомеостаза, заведующая. Тел.: +7(812)338-69-01; E-mail: ovgalkina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7265-7392

Береснева Ольга Николаевна, канд. биол. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54.
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория клинической физиологии почек, ст. науч. сотр. Тел.: +7(812)346-39-26; E-mail: beresnevaolga@list.ru. ORCID: 0000-0002-7532-2405

Парастаева Марина Магрезовна, канд. биол. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54.
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория клинической физиологии почек, ст. науч. сотр. Тел.: +7(812)346-39-26; E-mail: parastaeva@list.ru

Проф. Кучер Анатолий Григорьевич, д-р мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54.
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней с клиникой. Тел.: +7(812)338-69-01; E-mail: prof.kucher@yandex.ru

Мосина Нина Валерьевна, канд. мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54.
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, научно-исследовательский институт нефрологии, отделение

клинических исследований, руководитель. Тел.: +7(812)338-69-01; E-mail: ninamosina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7300-211X

About the authors:

Khasun Mohamad, MD, PhD
Affiliations: 197022, Pavlov University, L'va Tolstogo str. 17, build 54, Saint Petersburg, Russian Federation. Department of Propedeutics of Internal Diseases, Assistant. Phone: +7(812)346-39-26; E-mail: nefrolog2013@mail.ru

Svetlana A. Orlova, MD, PhD
Affiliations: 197022, Pavlov University, L'va Tolstogo str. 17, build 54, Saint Petersburg, Russian Federation. Department of Propedeutics of Internal Diseases, Assistant prof. Phone: +7(812)338-69-19; E-mail: orlova_s_2001@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0515-2575

Prof. Ivan G. Kayukov, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 197022, Pavlov University, L'va Tolstogo str. 17, build 54, Saint Petersburg, Russian Federation. Research Institute of Nephrology, Department of Nephrology and Dialysis. Phone: +7(981)815-39-49; E-mail: kvaka55@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0793-5629

Olga V. Galkina, PhD
Affiliations: 197022, Pavlov University, L'va Tolstogo str. 17, build 54, Saint Petersburg, Russian Federation. Research Institute of Nephrology, Laboratory of Biochemical Homeostasis, Head. Phone: +7(812)338-69-01; E-mail: ovgalkina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7265-7392

Olga N. Beresneva, PhD, senior researcher
Affiliations: 197022, Pavlov University, L'va Tolstogo str. 17, build 54, Saint Petersburg, Russian Federation. Research Institute of Nephrology, Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney. Phone: +7(812)346-39-26; E-mail: beresnevaolga@list.ru. ORCID: 0000-0002-7532-2405

Marina M. Parastaeva, PhD, senior researcher
Affiliations: 197022, Pavlov University, L'va Tolstogo str. 17, build 54, Saint Petersburg, Russian Federation. Research Institute of Nephrology, Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney. Phone: +7(812)346-39-26; E-mail: parastaeva@list.ru

Prof. Anatoly G. Kucher, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 197022, Pavlov University, L'va Tolstogo str. 17, build 54, Saint Petersburg, Russian Federation. Department of Propedeutics of Internal Diseases. Phone: +7(812)338-69-01; E-mail: prof.kucher@yandex.ru

Nina V. Mosina, MD, PhD
Affiliations: 197022, Pavlov University, L'va Tolstogo str. 17, build 54, Saint Petersburg, Russian Federation. Research Institute of Nephrology, Department of clinical trials, Head. Phone: +7(812)338-69-01; E-mail: ninamosina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7300-211X

Поступила в редакцию: 26.07.2019
Принята в печать: 16.01.2020
Article received: 26.07.2019
Accepted for publication: 16.01.2020