

© А.В.Смирнов, М.Хасун, И.Г.Каюков, В.Г.Сиповский, О.В.Галкина, И.М.Зубина, А.Г.Кучер, Р.В.Зверьков, А.В.Карунная, 2015
УДК 616.61-002.17-08:612.398.145.3

*А.В. Смирнов^{1,2}, М. Хасун¹, И.Г. Каюков^{2,3}, В.Г. Сиповский², О.В. Галкина²,
И.М. Зубина², А.Г. Кучер¹, Р.В. Зверьков², А.В. Карунная¹*

УРОМОДУЛИН И ВЫРАЖЕННОСТЬ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С НЕФРОПАТИЯМИ

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней, ²Научно-исследовательский институт нефрологии, ³кафедра нефрологии и диализа
Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

*A.V. Smirnov^{1,2}, M. Khasun¹, I.G. Kayukov^{2,3}, V.G. Sipovsky², O.V. Galkina²,
I.M. Zubina², A.G. Kucher¹, R.V. Zverkov², H.V. Karunnaya¹*

UROMODULIN AND SEVERITY OF TUBULOINTERSTITIAL LESIONS IN PATIENTS WITH NEPHROPATHIES

¹Department of propedeutics of internal diseases, ²Nephrology Research Institute, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Russia;
³Department of Nephrology and Dialysis, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Russian Federation

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Традиционно считается, что уромодулин (Умо) может участвовать в камнеобразовании. Однако появились данные о том, что Умо может быть задействован еще в целом ряде механизмов, в том числе определяющих развитие и прогрессирование повреждений почек (прежде всего, тубулоинтерстициального компартмента) и формирование артериальной гипертензии. Поэтому целью настоящей работы было сопоставление уровней концентраций Умо в моче и сыворотке крови с морфологическими характеристиками повреждений почек и некоторыми клинико-функциональными параметрами у пациентов с различными нефропатиями. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 28 пациентов (М:Ж 11:17) с различными нефропатиями в возрасте от 24 до 78 лет. У всех была выполнена нефробиопсия с полуколичественной оценкой выраженности повреждений почек на основе светооптического исследования, измерение концентраций Умо, креатинина, мочевины в сыворотке крови, Умо и белка – в моче, рассчитана величина скорости клубочковой фильтрации (рСКФ; CKD-EPI). У 20 пациентов проведено суточное мониторирование артериального давления (АД). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Концентрация Умо в моче значимо обратно коррелировала (коэффициент ранговой корреляции Спирмена) с выраженностью тубулярной атрофии (ТА; $R_s = -0,39$; $p = 0,038$), мононуклеарной инфильтрации интерстиция ($R_s = -0,37$; $p = 0,05$) и величиной среднего систолического АД в дневные часы (срСАДд; $R_s = -0,49$; $p = 0,028$). Концентрация Умо в сыворотке была прямо связана с рСКФ ($R_s = 0,53$; $p = 0,007$) и обратно – с выраженностью атрофии канальцев ($R_s = -0,39$; $p = 0,038$), периваскулярного фиброза стромы ($R_s = -0,44$; $p = 0,019$) сывороточными концентрациями креатинина ($R_s = -0,64$; $p < 0,001$) и мочевины ($R_s = -0,60$; $p < 0,002$). ТА прямо коррелировала с срСАДд ($R_s = -0,50$; $p < 0,001$). Не было выявлено отчетливых ассоциаций между концентрациями Умо в сыворотке крови или моче с повреждениями гломерул или протеинурией. Концентрации Умо в сыворотке крови и моче не коррелировали между собой. При наличии гиалиновых цилиндров в просвете почечных канальцев сывороточный уровень Умо оказывался значимо ниже по сравнению с пациентами с отсутствием данного феномена. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Концентрации Умо как в моче, так и сыворотке крови ассоциируются с выраженностью тубулоинтерстициальных повреждений у пациентов с различными нефропатиями. Снижение концентраций Умо как в сыворотке крови, так и моче может отражать и уменьшение массы действующих нефронов и более локальные поражения тубулоинтерстициального компартмента.

Ключевые слова: уромодулин, нефропатии, тубулоинтерстициальные повреждения.

ABSTRACT

AIM OF THE STUDY. It is traditionally believed that uromodulin (Umo) may participate in urinary stone formation. However, there is evidence that Umo can be operated in other mechanisms, especially damaging tubulointerstitial renal compartment and promotional arterial hypertension. In this regard, we attempt to compare the levels of the Umo in urine and blood serum with the morphological characteristics of kidney lesions and some clinical functional parameters in patients with various nephropathies. **PATIENTS AND METHODS.** Twenty eight patients (Pts; M:F 11:17) with various nephropathies, aged 28 – 74 years were examined. Everybody was performed renal biopsy with semi-quantitative assessment of renal injury severity using light-optic analysis. There were measured UMO, creatinine and urea levels in blood serum, UMO and protein concentration in urine, was estimated glomerular filtration rate (eGFR; CKD-EPI). In twenty Pts 24-hour blood pressure monitoring was performed. **RESULTS.** Urinary Umo concentration significantly inverse correlated (Spearman rank correlation coefficient) with degree of tubular atrophy (TA; $R_s = -0,39$; $P = 0,038$), mononuclear infiltration of interstitium ($R_s = -0,37$; $P = 0,05$) and mean systolic BP at the day time (mSBPday; $R_s = -0,49$; $P = 0,028$). Serum Umo concentration was directly associated with eGFR ($R_s = 0,53$; $P = 0,007$) and inverse - with tubular

Каюков И.Г. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17,
ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, корп. 54, тел.: (812) 346-39-26;
e-mail: kvaka55@mail.ru

atrophy ($R_s = -0.39$; $P = 0.038$), degree of perivascular stromal fibrosis ($R_s = -0.44$; $P = 0.019$), Scr ($R_s = -0.64$; $P < 0.001$) and serum creatinine and urea concentration ($R_s = -0.60$; $P < 0.002$). TA directly correlated with mSBPday ($R_s = -0.50$; $P < 0.001$). There were no associations between serum Umo concentration or urine Umo concentration and glomerular lesions or proteinuria. Serum and urine Umo concentrations didn't correlate between each other. In the case of hyaline casts in the tubular lumen serum Umo level was significantly lower than in Pts with no casts. **CONCLUSION.** Umo concentrations in urine and serum are associated with the severity of tubulointerstitial lesions in patients with different nephropathies. Reduction of the urinary and serum Umo levels may reflect a decrease of nephron mass and more local tubulointerstitial lesions.

Key words: uromodulin, nephropathies, tubulointerstitial lesions.

ВВЕДЕНИЕ

Уромодулин (Умо; белок Тамма–Хорсфалла – ТХБ) представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 90–105 кДа, содержащий 7–8 N-гликозилированных участков и длинную маннозную цепь. ТХБ является специфическим почечным протеином и синтезируется исключительно в эпителиальных клетках, выстилающих толстый восходящий отдел петли Генле [1, 2]. После трафика и созревания внутри эпителиоцитов петли Генле уромодулин достигает апикальной цитоплазматической мембраны, выходит через нее и в моче объединяется в полимеры, формируя гелеподобные структуры [1]. Существует также базолатеральная секреция Умо в почечный интерстиций и, в конечном итоге, в системный кровоток [3, 4].

Классической считается роль уромодулина в патогенезе мочекаменной болезни. При этом он рассматривается в качестве одного из основных факторов, препятствующих камнеобразованию. С другой стороны, изменяя при различных патологических воздействиях свою химическую структуру, ТХБ, напротив, может стать промотером кристаллизации мочи [2].

К настоящему времени появились данные о том, что Умо может быть задействован еще в целом ряде механизмов, в том числе определяющих развитие и прогрессирование повреждений почек (прежде всего, тубулоинтерстициального компартмента) [3, 5] и формирование артериальной гипертензии [6–9]. Предполагается также, что изменения мочевого концентрации ТХБ, наряду с показателями метаболизма/экскреции некоторых других протеинов, является специфичным отличием IgA-нефропатии [5].

Последние генетические исследования доказали, что мутации гена Умо, расположенного в геномном локусе 16p12.3, вызывают «болезнь накопления уромодулина»: семейную ювенильную гиперурикемическую нефропатию (OMIM 162000), медулярную кистозную болезнь почек типа 2 (OMIM 603860) и гломерулярную кистозную болезнь почек (OMIM 609886). [10]. Все три эти состояния объединяет наличие гиперурике-

мии, гипертензии, уменьшения концентрации уромодулина в моче, тубулоинтерстициальных повреждений и прогрессирующего снижения функции почек. Однако все они представляют собой разные фенотипы одной и той же генетически детерминированной болезни, наследующейся по аутосомно-доминантному типу и неизбежно приводящей к поражениям тубулоинтерстициального компартмента. Поэтому для интегрального обозначения данных фенотипов применяют еще одно наименование – «уромодулин ассоциированная болезнь почек», хотя терминология данной проблемы окончательно не разработана [11].

В то же время, роль ТХБ в развитии почечной патологии остается неясной и во многом противоречивой. Это обусловило целесообразность выполнения настоящего исследования, целью которого было сопоставление уровней концентраций ТХБ в моче и сыворотке крови с морфологическими характеристиками повреждений почек и некоторыми клинико-функциональными параметрами у пациентов с различными нефропатиями.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 28 пациентов (М:Ж 11:17) с различными нефропатиями в возрасте от 24 до 78 лет. У всех была выполнена нефробиопсия и проведено светооптическое исследование нефробиоптатов по общепринятым международным стандартам. По нозологии больные распределились следующим образом: IgA-нефропатия (n=3), другие варианты мезангиально-пролиферативного гломерулонефрита (МезПГН; n=2), фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС; n=7), болезнь минимальных изменений (БМИ; n=4), мембранно-пролиферативный гломерулонефрит (МПГН; n=3), волчаночный нефрит (n=5), системные васкулиты с поражением почек (n=4). В клинической картине в изученной выборке преобладал нефротический синдром (n=18), хронический нефритический синдром наблюдался у 8 больных; у двух оставшихся пациентов имели место быстро прогрессирующий нефритический синдром и изолированный мочевого синдром.

В нефробиоптатах оценивалось общее число клубочков, рассчитывались доли (%) полностью склерозированных гломерул и клубочков с сегментарным склерозом. Тяжесть повреждений мембран гломерулярных капилляров, состояние мезангия, интерстиция и канальцев оценивались полуколичественно в баллах от 1 (отсутствие изменений) до 4 (значительная выраженность изменений) по системе, разработанной в НИИ нефрологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Функциональное состояние почек характеризовалось по величине расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ), вычисляемой на основе концентрации креатинина в сыворотке крови (Scr) по формулам CKD-EPI. При этом, концентрации креатинина в сыворотке крови и моче и белка в моче устанавливались с помощью стандартных лабораторных автоанализаторов. Концентрации Умо в сыворотке крови и моче измерялись иммуноферментным способом с использованием наборов

Human Uromodulin ELISA («BioVendor», Чехия). В моче вычислялось отношение концентраций: уромодулин/креатинин.

У 20 пациентов было проведено суточное мониторирование артериального давления (АД; «Кардиотехника-04-АД», «Инкарт», Россия).

Статистическая обработка выполнялась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 8.0. Поскольку статистическое распределение ряда изученных параметров существенно отличалось от нормального, в работе использовались только непараметрические методы: коэффициент ранговой корреляции Спирмена и критерий Манна-Уитни для несопряженных совокупностей.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Концентрация Умо в моче оказалась значимо обратно ассоциированной с выраженностью тубулярной атрофии (рис. 1). Кроме того, мочевого уровня ТХБ обратно коррелировал с тяжестью мононуклеарной инфильтрации интерстиция ($R_s = -0,37$; $p = 0,05$). В свою очередь концентрация Умо в сыворотке крови также была обратно связана с выраженностью атрофии канальцев ($R_s = -0,39$; $p = 0,038$) и периваскулярного фиброза стромы ($R_s = -0,44$; $p = 0,019$). Интересно, что при наличии гиалиновых цилиндров (по данным морфологического исследования) в просвете почечных канальцев сывороточный уровень ТХБ оказывался значимо ниже по сравнению с пациентами с отсутствием данного феномена (рис. 2). Сколько-нибудь отчетливых ассоциаций между концентрациями Умо в сыворотке крови или моче с повреждениями гломерул выявлено не было.

Доказать наличие статистически существенной связи между концентрациями Умо в сыворотке крови и моче в данной когорте из 28 обследованных не удалось ($R_s = 0,29$; $p = 0,14$).

Концентрации Умо как в сыворотке крови ($R_s = -0,45$; $p = 0,045$), так и моче ($R_s = -0,49$; $p = 0,028$) была обратно связана с величиной среднего систолического артериального давления в дневные часы (срСАДд). В свою очередь, значения срСАДд прямо коррелировали с тяжестью атрофии канальцев ($R_s = 0,50$; $p = 0,026$; рис. 3 и 4).

Сывороточный уровень Умо был обратно ассоциирован с концентрацией креатинина ($R_s = -0,64$; $p < 0,001$) и мочевины ($R_s = -0,60$; $p < 0,002$) в сыворотке крови и прямо – с величиной рСКФ, оцененной по методу CKD-EPI на основе концентрации сывороточного креатинина ($R_s = 0,53$; $p = 0,007$).

Обнаружить взаимосвязи концентраций Умо ни в сыворотке крови, ни в моче с уровнем протеинурии мы не смогли.

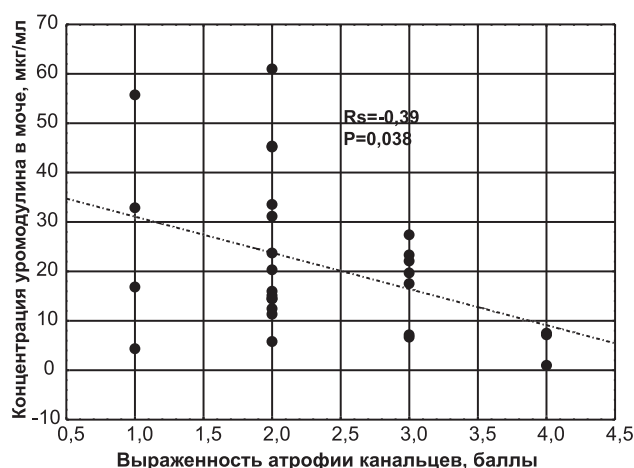


Рис. 1. Взаимосвязь между выраженностью атрофии канальцев и концентрацией уромодулина в моче (коэффициент ранговой корреляции Спирмена).

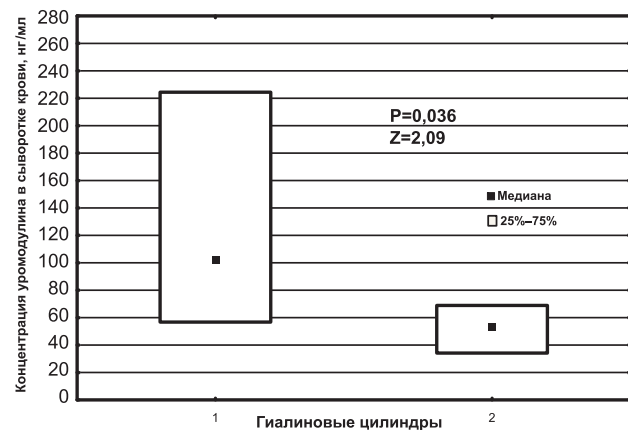


Рис. 2. Концентрация уромодулина в сыворотке крови в зависимости от наличия гиалиновых цилиндров в просвете канальца (1 – отсутствие цилиндров, $n = 22$; 2 – наличие цилиндров, $n = 6$). Критерий Манна-Уитни.

ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе приводятся противоречивые сведения о роли уромодулина в развитии и прогрессировании повреждений почек. Существует немало данных о том, что Умо может играть протективную роль в отношении развития и прогрессирования заболеваний почек. Так, было обнаружено, что апоптоз клеток толстого восходящего отдела петли Генле может приводить к развитию ОПП [12]. Сообщалось также, что Умо предохраняет почки от ишемической травмы за счет уменьшения подавления воспаления через влияние на TLR4-рецептор [13]. Кроме того, дефекты Умо могут вносить вклад в формирование нефрокальциноза и камнеобразование [2, 14]. Мыши, нокаутные по гену Умо, оказались более подверженными к развитию инфекций мочевых путей [15]. Было также выявлено, что N-гликаны, переносимые Умо, играют решающую роль в защите от поражений мочевого тракта [16]. M.D. Saemann и соавт. [17] показали, что Умо обеспечивает связь между активацией клеток системы врожденного иммунитета и системой адаптивного иммунитета за счет TLR4-зависимого механизма. Сообщалось, что у Умо-нокаутных мышей усиливается стресс-индуцированное мочеиспускание [18].

В свете представлений о нефропротекторной роли Умо парадоксальными кажутся результаты ряда недавних проспективных популяционно-генетических исследований. Оказалось, что некоторые распространенные варианты однонуклеотидных полиморфизмов гена Умо (не путать с мутациями гена Умо, вызывающими болезни накопления уромодулина – *авт.*) четко ассоциированы с более высокой почечной экскрецией ТХБ и большей заболеваемостью и распространенностью ХБП [19–22]. Правда, в популяции пациентов с коронарной болезнью сердца было подтверждено, что у носителей минорного аллеля (ТТ) варианта однонуклеотидного полиморфизма rs12917707 действительно наблюдается меньшая концентрация Умо в моче. Однако сами мочевые уровни ТХБ не ассоциировались с заболеваемостью ХБП [23]. Интересно также, что у реципиентов почечного трансплантата, пересаженного от доноров-носителей минорного аллеля rs12917707, также отмечались меньшие уровни Умо в моче [20]. Наконец, очень любопытны данные, полученные при исследовании Исландской популяции. Они наводят на мысль о том, что высокая экскреция ТХБ с мочой, являясь фактором риска ХБП, одновременно препятствует камнеобразованию [22].

Как бы ни были интересны приведенные выше данные, ближе к предмету настоящего сообщения

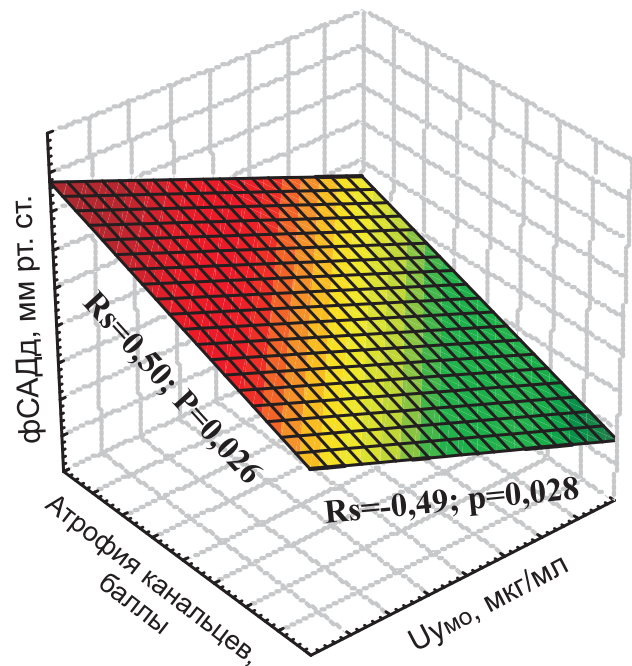


Рис. 3. Уровень среднего систолического артериального давления в дневные часы в зависимости от выраженности атрофии канальцев и концентрации уромодулина в моче (УУмо).

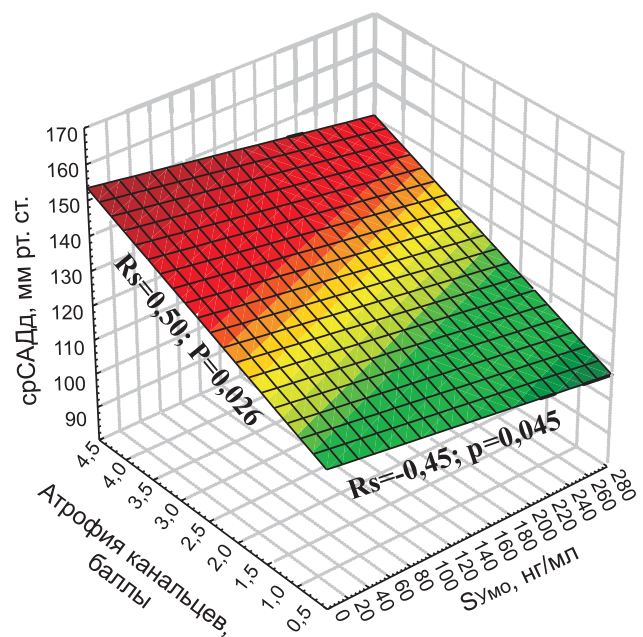


Рис. 4. Уровень среднего систолического артериального давления в дневные часы в зависимости от выраженности атрофии канальцев и концентрации уромодулина в сыворотке крови (СУмо).

находятся результаты исследований, пытавшихся связать уровни уромодулина с тяжестью повреждений почек у пациентов с нефропатиями. Таких работ в доступной нам литературе было обнаружено немного. J. Zhou и соавт. при обследовании пациентов с IgA-нефропатией нашли, что у пациентов с большей выраженностью тубулярной атрофии/интерстициального фиброза отмечаются меньшие

концентрации уромодулина в моче. Они также показали, что низкий уровень уромодулина в моче и высокая суточная протеинурия ассоциированы с большей скоростью снижения рСКФ у таких больных [24]. Аналогичные сведения в отношении ассоциаций между выраженностью тубулярной атрофии/интерстициального фиброза и мочевым уровнем уромодулина, оцененным с помощью протеомного анализа, получили F. Graterol и соавт. [5]. В более ранней работе S. Prajczger и соавт. [25] обследовали 14 здоровых лиц и 77 пациентов с различными заболеваниями почек, включая 7 случаев семейной ювенильной гиперурикемической нефропатии. При морфологическом исследовании они попытались отдельно оценить степень атрофических изменений канальцев и инфильтрации интерстиция. Согласно полученным ими данным, выраженность инфильтративных изменений не была связана с экскрецией Умо, тогда как прослеживалась тенденция (при уровне значимости $p=0,0794$) к наличию обратной ассоциации между концентрацией Умо в моче и степенью атрофии.

Наши данные во многом согласуются с результатами, полученными J. Zhou и соавт. [24], F. Graterol и соавт. [5] и S. Prajczger и соавт. [25]. Мы также нашли, что концентрация Умо в моче обратно связана с выраженностью тубулярной атрофии (см. рис. 1). Кроме того, по нашим данным, мочевого уровня ТХБ обратно коррелировал с тяжестью мононуклеарной инфильтрации интерстиция ($R_s=0,37$; $p=0,05$). В связи с этим мы склонны предположить, что по мере нарастания тубулоинтерстициальных повреждений происходит снижение продукции ТХБ канальцевыми клетками, что отражается не только на его уровне в моче, но и концентрации в сыворотке крови. Напомним, что в нашем исследовании выявлена обратная корреляция между выраженностью тубулярной атрофии и сывороточным уровнем Умо.

Исходя из цитированных выше популяционно-генетических исследований, можно было бы ожидать обратных взаимоотношений между уровнем уромодулина в моче и рСКФ. Однако в работах, основанных на изучении конкретных когорт пациентов с нефропатиями, данные оказываются несколько иными. F. Graterol и соавт. [5] обнаружили обратную корреляцию между величинами Умо мочи и концентрацией сывороточного креатинина, а J. Zhou и соавт. [24] вообще не нашли взаимосвязи между базальным уровнем рСКФ и мочевым уровнем Умо. Тогда как S. Prajczger и соавт. [25] выявили значимую прямую связь между Умо мочи и рСКФ и достоверную обратную ассоциацию между мочевым уровнем ТХБ и концентрацией креатинина

в сыворотке крови. В нашей ограниченной выборке ассоциаций между сывороточным уровнем креатинина или рСКФ и концентрацией Умо в моче найдено не было. Однако нами обнаружены прямая корреляция между сывороточной концентрацией Умо и рСКФ и обратные связи между ней и уровнями креатинина и мочевины в сыворотке крови. В исследовании S. Prajczger и соавт. практически такие же взаимоотношения прослеживались на уровне тенденции [25]. Наконец, результаты совсем недавно опубликованной работы, в которой исследовались люди старше 60 лет, субъективно ощущавшие себя здоровыми, почти полностью совпали с полученными нами данными [26]. На наш взгляд, все эти сведения подкрепляют ранее высказанную мысль о том, что по мере нарастания повреждений почечной паренхимы (в том числе толстого восходящего отдела петли Генле) и утраты ее части как вследствие заболевания, так и закономерной возрастной инволюции происходит снижение продукции ТХБ.

Как уже отмечалось выше [6–9], Умо может быть замешан в развитии артериальной гипертензии. По одной из версий при избыточной экспрессии ТХБ (активирующая мутация) увеличивается реабсорбция натрия и, возможно, меняется тубулярный транспорт K, Cl, Ca и Mg [27], что способствует формированию объемзависимой гипертензии. При этом не исключено влияние уромодулина на Na, K, 2Cl-контранспортер, опосредуемое через фактор некроза опухолей альфа [7]. По данным, полученным в настоящем исследовании концентрация Умо, как в сыворотке крови ($R_s=-0,45$; $p=0,045$), так и моче ($R_s=-0,49$; $p=0,028$) была обратно связана с величиной среднего систолического артериального давления в дневные часы. В свою очередь, значения срСАДд прямо коррелировали с тяжестью атрофии канальцев ($R_s=0,50$; $p=0,026$; см. рис. 3 и 4). Возможно, что в данном случае значимость тубулярной атрофии, как характеристики общего уровня деструкции почечной ткани, в развитии АГ превалирует над потенциальной ролью Умо в становлении гипертензионного синдрома.

Заслуживает внимания еще один феномен, отмеченный в нашем исследовании. Это более низкие уровни сывороточного Умо при наличии гиалиновых цилиндров (по данным морфологического исследования) в просвете почечных канальцев (см. рис. 2). Роль ТХБ в формировании цилиндров, по крайней мере, при ишемическом ОПП и миеломной нефропатии обсуждается, но остается не определенной [3]. Полученные в нашей работе данные позволяют предположить, что этот протеин может

быть в некоторой степени ответственным за образование цилиндров и при других нефропатиях.

Наконец, стоит заметить, что разные исследователи, изучающие связи Умо с развитием патологии почек, примерно с равной частотой используют как непосредственно концентрации этого белка в моче (чаще всего в мкг/мл), так и отношение уромодулин мочи/креатинин мочи. Интересно, что по нашим данным последний параметр оказался очень мало чувствительным, и мы не выявили каких-либо его ассоциаций с исследованными морфологическими и функциональными показателями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты данного пилотного исследования согласуются со сведениями о том, что концентрации Умо как в моче, так и сыворотке крови ассоциируются с выраженностью тубулоинтерстициальных повреждений у пациентов с различными нефропатиями. При этом снижение концентраций ТХБ как в сыворотке крови, так и моче может отражать и уменьшение массы действующих нефронов в целом и более локальные повреждения тубулоинтерстициального компартмента. Однако на основе полученных данных нельзя однозначно высказаться о том, что является ли уромодулин только «свидетелем» или непосредственным участником почечного повреждения. При этом роль Умо в развитии артериальной гипертензии у пациентов с уже сформировавшимися нефропатиями (за исключением «уромодулин ассоциированной болезни почек») представляется сравнительно мало существенной.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Youhanna S, Weber J, Beaujean V et al. Determination of uromodulin in human urine: influence of storage and processing. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(1):136-145
2. Зверев ЯФ, Жариков АО, Брюханов ВМ, Лампатов ВВ. Модуляторы оксидативного нефролитиаза. Ингибиторы кристаллизации. *Нефрология* 2010; 14(1): 29-49
3. El-Achkar TM, Wu XR. Uromodulin in kidney injury: an instigator, bystander, or protector? *Am J Kidney Dis* 2012;59(3):452-461
4. 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): F1066-F1075
5. 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 Apr 11;14:82. doi: 10.1186/1471-2369-14-82
6. 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 Oct 28;6(10):e1001177. doi: 10.1371/journal.pgen.1001177
7. Graham LA, Padmanabhan S, Fraser NJ et al. Validation of uromodulin as a candidate gene for human essential hypertension. *Hypertension* 2014;63(3):551-558
8. 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
9. Kirk R. Hypertension: Uromodulin identified as a potential therapeutic target. *Nat Rev Nephrol* 2014;10(1):2. doi: 10.1038/nrneph.2013.241
10. Lhotta K. Uromodulin and chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res* 2010;33(5):393-398
11. 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
12. Srichai MB, Hao C, Davis L, et al. Apoptosis of the thick ascending limb results in acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1538-1546
13. 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:F534-F544
14. Mao S, Zhang A, Huang S. The signaling pathway of uromodulin and its role in kidney diseases. *J Recept Signal Transduct Res* 2014;34(6):440-444
15. 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;65:791-797
16. Serafini-Cessi F, Monti A, Cavallone D. N-Glycans carried by Tamm-Horsfall glycoprotein have a crucial role in the defense against urinary tract diseases. *Glycoconj J* 2005;22:383-394
17. 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;115:468-475
18. Raffi H, Bates J, Kumar S, et al. Tamm-Horsfall protein knockout mice have increased stress induced micturition. *Neurol Urodyn* 2009;28:469-478
19. Boger CA, Gorski M, Li M et al. Association of eGFR-related loci identified by GWAS with incident CKD and ESRD. *PLoS Genet* 2011;7(9):e1002292. doi: 10.1371/journal.pgen.1002292
20. Reznichenko A, Böger CA, Snieder H et al. UMOD as a susceptibility gene for end-stage renal disease. *BMC Med Genet* 2012 Sep 5;13:78. doi: 10.1186/1471-2350-13-78
21. 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
22. Gudbjartsson DF, Holm H, Indridason OS et al. Association of variants at UMOD with chronic kidney disease and kidney stones-role of age and comorbid diseases. *PLoS Genet* 2010 Jul 29;6(7):e1001039. doi:10.1371/journal.pgen.1001039
23. Shlipak MG, Li Y, Fox C et al. Uromodulin concentrations are not associated with incident CKD among persons with coronary artery disease. *BMC Nephrol* 2011; Jan 14;12:2. doi: 10.1186/1471-2369-12-2
24. Zhou J, Chen Y, Liu Y, et al. Urinary uromodulin excretion predicts progression of chronic kidney disease resulting from IgA nephropathy. *PLoS One* 2013 Aug 22;8(8):e71023. doi: 10.1371/journal.pone.0071023. eCollection 2013
25. 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
26. 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
27. 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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 05.09.2014 г.
Принята в печать: 14.01.2015 г.