

DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-5-13

УДК 616.61-07:612.398.145.3

EDN: CONTMB

**Е.С. Левицкая^{1*}, М.М. Батюшин¹, М.З. Гасанов²**

¹— Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней № 2, Ростов-на-Дону, Россия

²— Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации кафедра внутренних болезней № 1, Ростов-на-Дону, Россия

УРОМОДУЛИН — БИОЛОГИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВА КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

E.S. Levitskaya^{1*}, M.M. Batiushin¹, M.Z. Gasanov²

¹— Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Rostov State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Department of Internal Diseases № 2, Rostov-on-Don, Russia

²— Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Rostov State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Department of Internal Diseases № 2, Rostov-on-Don, Russia

Uromodulin — Biological Significance and Prospects for Clinical Use

Резюме

Уромодулин является уникальным белком, вырабатываемым в почках клетками эпителия восходящей толстой части петли Генле. Он реализует физиологические механизмы не только на канальцевом уровне, но и участвует в координации общеорганизменных процессов. Основными функциями уромодулина являются: препятствие камнеобразованию за счет нарушения агрегации солей кальция и реабсорбции воды, координация электролитного баланса, препятствие воспалительным процессам локально и системно. Экспрессия уромодулина и его качественные характеристики находятся под генетическим контролем. В связи с этим патология канальцевого аппарата или мутации генов, кодирующих уромодулин, приводят к развитию первичных или вторичных тубулопатий с дисфункцией других органов и систем. Вместе с тем известно, что уромодулин является не полностью изученным белком как по структуре, так и по особенностям выполняемых им функций. Проведен анализ научно-исследовательских сведений, в том числе экспериментальных работ по изучению уромодулина в отечественных и международных источниках литературы, с изложением полученного материала в данной рукописи.

Ключевые слова: уромодулин, белок Тамма-Хорсфалла, структура, функции, тубулопатии, артериальная гипертензия, обмен ионов, камнеобразование, генетические мутации

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 19.01.2022 г.

Принята к публикации 12.07.2022 г.

Для цитирования: Левицкая Е.С., Батюшин М.М., Гасанов М.З. УРОМОДУЛИН — БИОЛОГИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВА КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ. Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(1): 5-13. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-5-13. EDN: CONTMB

*Контакты: Екатерина Сергеевна Левицкая, e-mail: es.med@mai.ru

*Contacts: Ekaterina S. Levitskaya, e-mail: es.med@mai.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6165-3943>

Abstract

Uromodulin is a unique protein produced in the kidneys by epithelial cells of the ascending thick portion of the loop of Henle. It implements physiological mechanisms not only at the tubular level, but also participates in the coordination of general body processes. The main functions of uromodulin are an obstacle to prevent stone formation due to a violation of the aggregation of calcium salts and water reabsorption, coordination of electrolyte balance, and an obstacle to inflammatory processes locally and systemically. Moreover, the expression of uromodulin and its qualitative characteristics are under genetic control. In this regard, the pathology of the tubular apparatus or mutations in the genes encoding uromodulin lead to the development of primary or secondary tubulopathies with dysfunction of other organs and systems. At the same time, it is known that uromodulin is an incompletely studied protein both in terms of structure and features of the functions it performs. A thorough analysis of research data, including experimental work on the study of uromodulin in domestic and international literature sources, was carried out, with a presentation of the material in this manuscript.

Key words: *uromodulin, Tamm-Horsfall protein, structure, functions, tubulopathies, arterial hypertension, ion exchange, stone formation, genetic mutations*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 19.01.2022

Accepted for publication on 12.07.2022

For citation: Levitskaya E.S., Batiushin M.M., Gasanov M.Z. Uromodulin — Biological Significance and Prospects for Clinical Use. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(1): 5-13. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-5-13. EDN: CONTMB

АДТЗП — аутосомно-доминантные тубулоинтерстициальные заболевания почек, ВТГ — восходящая толстая часть петли Генле, ГФИ — гликозидфосфатидилинозитол, ИЛ-17, ИЛ-23 — интерлейкин 17, интерлейкин 23, ИМП — инфекция мочевыводящих путей, ОПП — острое повреждение почек, ТПН — терминальная почечная недостаточность, ФНО- α — фактор некроза опухоли- α , ХБП — хроническая болезнь почек, ЦОГ-2 — циклооксигеназа-2, GCKD — glomerulo-cystic kidney disease (гломеруло-кистозная болезнь почек), HNF1 β — hepatocyte nuclear factor 1 β (ядерный фактор гепатоцитов 1 β), NKCC2 — Na⁺ -K⁺ -2Cl⁻ cotransporter (котранспортер Na⁺ -K⁺ -2Cl⁻), ROMK — renal outer medullary K⁺ channel (почечный наружный медуллярный K⁺ канал), TLR-4 — toll-like receptor 4 (толл-подобный рецептор 4), TRPM2 — transient receptor potential cation channel subfamily M 2 (потенциальный рецепторный катионный канал, подсемейство M, член 2), TRPV5 / TRPV6 — transient receptor potential cation channel subfamily V member 5 / 6 (канал переходного рецепторного потенциала 5 / 6, член подсемейства V), UMOD — ген уромодулина, ZP — zona pellucida (прозрачная зона)

Введение

История обнаружения уромодулина начинается с 1873 года, когда итальянский исследователь Карло Равина выделил в моче белок цилиндрин и предположил, что он вырабатывается почечными цилиндрами [1]. Игорь Тамм и Франк Хорсфалл в 1950 году установили, что в моче людей и животных содержится гликопротеин, способный предотвращать вирусную гемоглютинацию [2, 3]. В 1985 году Muchmore A.V. и Decker J.M., изучая мочу беременных женщин, выявили белок, способный подавлять экспрессию Т-клеток и моноцитов [4]. В виду его локальной экспрессии в почечных канальцах и способности регулировать местную иммунную реакцию, ученые назвали его уромодулин. В 1987 году Pennica D et al. определили, что уромодулин и белок Тамма-Хорсфалла имеют одинаковую аминокислотную последовательность и, соответственно, являются идентичными белковыми структурами [2]. Позже Muchmore и Decker было установлено, что уромодулин имеет высокое сродство к интерлейкину-1 и может быть растворимой формой рецепторов к интерлейкину-1 [5]. Интерес к свойствам уромодулина и особенностям его метаболизма послужил поводом для его дальнейшего детального изучения в качестве потенциального маркера канальцевой дисфункции. Прогностическая ценность уромодулина сегодня рассматривается не только при первичных заболеваниях почек, но и в ранней диагностике вторичных нефропатий.

Особенности структуры и функции уромодулина

Белковый спектр мочи представлен преимущественно уромодулином. Он экспрессируется только в почках клетками эпителия восходящей толстой части петли Генле (ВТГ) и секретируется в среднем со скоростью 50-100 мг/сут [6, 7]. Это объясняет высокую прогностическую значимость уромодулина в ранней диагностике канальцевой дисфункции любой этиологии. Малая часть уромодулина также экспрессируется в других локусах канальцев, однако эти сведения не являются общепризнанными [8].

Стоит отметить, что в ВТГ уромодулин секретируется в эндоплазматическом ретикулуме в виде предшественника (84 кДа), который подлежит N-гликозилированию, прикреплению к апикальной поверхности эпителиальной клетки через свой C-концевой пропептид и соединению с гликозидфосфатидилинозитолом (ГФИ). Необходимо обратить внимание, что большая часть уромодулина экспрессируется апикально в просвет канальца, а малая часть имеет базолатеральную секрецию, т.е. — в интерстиций. Затем, под действием гепсидина, через ряд преобразований, из комплекса ГФИ-предшественник-уромодулин в просвет канальцев высвобождается уромодулин в виде гомополимерных филаментов длиной около 2,5 мкм [9]. В моче уромодулин определяется как высокомолекулярный белок, собранный в полимер (рис. 1). Образование уромодулина в эндоплазматическом ретикулуме

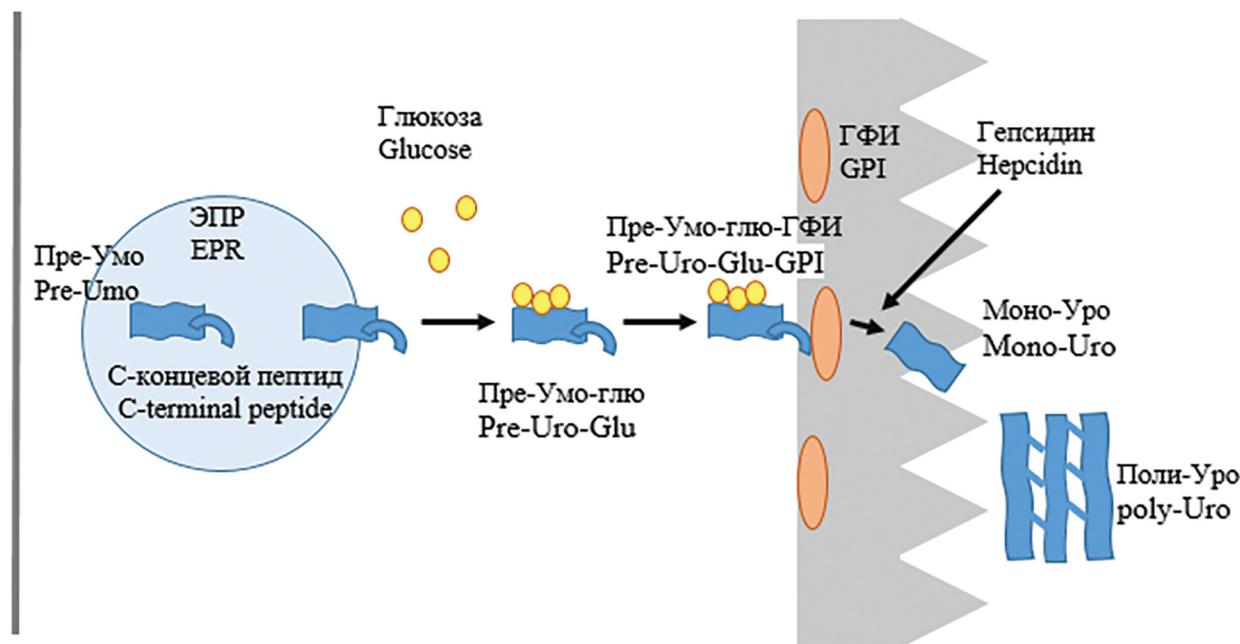


Рисунок 1. Механизм образования уромодулина

Примечание: ЭПР — эндоплазматический ретикулум, Пре-Умо — предшественник уромодулина, Пре-Уро-глю — гликозилированный предшественник уромодулина, ГФИ — гликозидфосфатидилинозитол, моно-Уро — мономер уромодулина, поли-Уро — полимер уромодулина

Figure 1. Mechanism of uromodulin formation

Note: EPR — endoplasmic reticulum, Pre-Umo — uromodulin precursor, Pre-Uro-Glu — glycosylated uromodulin precursor, GPI — glycoside phosphatidylinositol, mono-Uro — uromodulin monomer, poly-Uro — uromodulin polymer

происходит в течение длительного времени, что, вероятно, связано со сложностью формирования третичной структуры [6].

Уромодулин состоит из трех доменов, по строению схожих с эпидермальным фактором роста, которые выполняют функцию межбелкового соединения: центрального домена из 8 цистеинов, функция которого пока неясна; домена ZP (zona pellucida); комплекса для соединения с ГФИ [6]. Функция домена ZP состоит в реализации процессов полимеризации белка, т.е. образования длинных филаментов в моче из гомополимеров. В структуре уромодулина определяется большое количество цистеина, который, предположительно, за счет образования дисульфитных мостиков, формирует сложную трехмерную структуру белка. Общее количество цистеина составляет 48 единиц из 616 аминокислотных оснований [10].

В нормальных условиях гепсидин реализует свое действие в клеточной мембране канальцев. Посредством расщепления уромодулина и высвобождения ZP, гепсидин трансформирует гидрофобную молекулу уромодулина в гидрофильную [11]. Таким образом блокируется внешний гидрофобный участок и обнажается внутренний гидрофильный [12]. При структурном повреждении эпителиальных клеток канальцев возможно формирование функционально неполноценной молекулы уромодулина, и он остается прикрепленным к поверхности клетки, что приводит к появлению малых концентраций уромодулина в моче.

Гелеобразная структура уромодулина определяет его некоторые важные функциональные возможности,

в частности, нарушение агрегации солей кальция и реабсорбции воды, координацию электролитного баланса, связь с патогенной микрофлорой.

Связь уромодулина с камнеобразованием. Взаимосвязь секреции уромодулина и камнеобразования до сих пор является предметом научных дискуссий. Однако, большее количество проведенных исследований свидетельствуют о существовании отрицательной взаимосвязи между обсуждаемым белком и риском образования камней в почках. Установлено, что уромодулин препятствует агрегации солей кальция и способствует его абсорбции. Однако большинство исследований были проведены *in vivo* на лабораторных животных и только малое количество — на пациентах или *in vitro* в ионном растворе, что представляет исследовательский интерес.

В работе Pourmand G. с соавт. (2006) сравнивались две группы пациентов, ранжированных на основании наличия не менее двух эпизодов оксалатного камнеобразования и без анамнеза нефролитиаза [13]. Статистически достоверных отличий по среднесуточному уровню уромодулина в моче между двумя группами получено не было ($p = 0,53$). В то же время, была установлена взаимосвязь низкого уровня уромодулина с наличием бактериурии в группе пациентов с нефролитиазом ($p = 0,0001$). Авторами был сделан вывод о том, что в условиях воспаления уромодулин может приводить к агрегации солей кальция.

Напротив, в недавно проведенном исследовании Tosukhowong P. с соавт. (2018) верифицировали повы-

шенный уровень уромодулина в моче у пациентов с образованием оксалатных камней в анамнезе, которым предварительно назначался известковый порошок, нейтрализующий оксалатную преципитацию [14]. В обзорной статье Aggarwal KP и соавт. (2013), посвященной эффектам уромодулина, представлено заключение, что уромодулин ингибирует связывание солей кальция в моче человека посредством соединения с поверхностью кристаллов кальция, нарушая их агрегацию [15]. В другой экспериментальной работе *in vivo* на лабораторных животных, нокаутных по гену, кодирующему секрецию уромодулина, определялся высокий уровень кальция в моче, что было ассоциировано с высоким риском камнеобразования по сравнению с группой контроля, причем преципитаты кальция обнаруживались в интерстиции, мозговом веществе почек, канальцах и мочевом пузыре [16-18].

Механизм образования камней, преимущественно оксалатов, уратов и фосфатов кальция на фоне снижения производства уромодулина эпителиальными клетками канальцев, до сих пор не изучен. Выделены несколько факторов, связывающих белок Тамма-Хорсфалла с нефролитиазом.

Во-первых, уромодулин контролирует реабсорбцию кальция посредством эпителиального канала TRPV5 (transient receptor potential cation channel subfamily V member 5), то есть формирует их рецепторное взаимодействие. TRPV5 представляет собой селективный для кальция канал, позволяющий с помощью рецепторного механизма осуществлять трансцеллюлярный транспорт с апикальной на базолатеральную поверхность эпителиальной клетки. Получены данные о том, что TRPV6 (transient receptor potential cation channel subfamily V member 6) канал, являющийся гомологом TRPV5 канала и гетерогенно связанный с ним, также находится под опосредованным контролем уромодулина. Поскольку реабсорбция кальция и натрия тесно связаны между собой, часто обнаруживается одновременно гиперкальциурия и гипернатриурия. Данный механизм электролитной реабсорбции связан с единым Na-Ca-обменником, способствующим транспорту электролитов через клетку. Однако в дистальных отделах канальцев транспорт кальция не связан с реабсорбцией натрия [19]. В связи с этим, уромодулин, по всей видимости, отводится ключевая роль в транспорте кальция через клетку. В ряде проведенных исследований было установлено, что у крыс с мутантной формой уромодулина выявляется гиперкальциурия на фоне нормальной экскреции натрия с мочой [20, 21].

Во-вторых, молекула уромодулина в моче имеет отрицательный заряд, что напрямую связано с ингибированием агрегации ионов кальция [1].

В-третьих, существуют данные, которые свидетельствуют, что на камнеобразование в почках влияет компонентный состав мочи, а именно — качественная и количественная полноценность имеющихся макромолекул. То есть, агрегация фосфата и оксалата кальция происходит при низкой концентрации уромодулина в моче, но в присутствии других молекул, которые могут ингибировать или, наоборот, потенцировать

процесс агрегации [22]. К таким молекулам относятся, например, остеопонтин, бикунин, протроминовый фрагмент 1, интер-альфа-трипсин [22]. Этим могут объясняться противоположные результаты исследований, посвященных изучению влияния уромодулина на вероятность образования камней.

Роль уромодулина в инфекционных, воспалительных и иммунных реакциях. Белок Тамма-Хорсфалла играет важную роль в борьбе по снижению риска развития инфекций мочевыводящих путей (ИМП), выступая в качестве антимикробного протеина. Уромодулин обладает способностью захватывать бактерии посредством полимерной структуры белка, тем самым инактивируя патогенные свойства микроорганизмов. Предполагается, что высокомолекулярные полипептидные цепи уромодулина сходны с рецепторами на уротелии, и по конкурентному механизму связываются с лектином фимбрий уропатогенной микрофлоры (напр., *E. coli*), тем самым нарушая адгезию и колонизацию мочевого тракта [10]. Проведенные исследования демонстрируют низкую вероятность развития ИМП при высоком содержании уромодулина в моче независимо от наличия традиционных факторов риска [23]. У лабораторных животных с дефектом гена, кодирующего экспрессию уромодулина, обнаруживались высокие титры бактерий, выведенных с мочой, и тяжелое течение пиелонефрита [24].

Более того, снижению риска развития инфекционно-воспалительного ответа мочеполовой системы способствует регуляция местного иммунитета уромодулином. Результаты ряда исследований демонстрируют роль уромодулина в формировании не только местного, но и системного иммунного ответа. Предполагается, что уромодулин реализует свое действие при активации макрофагальной системы путем увеличения транскрипта макрофагов и стимуляции хемотаксиса и фагоцитоза [25, 26]. Представлены данные о взаимосвязи секреции уромодулина с нейтрофильной инфильтрацией клеток, моноцитами и дендритными клетками. Уромодулин способствует созреванию последних, действуя через TLR-4 (toll-like receptor 4) сигнальный путь, и тем самым дополнительно потенцирует активность врожденного и приобретенного иммунитета. [26]. Снижение концентрации уромодулина в моче ассоциировано с более высоким содержанием иммунокомпетентных факторов таких как, IgG28 (Immunoglobulin G 28), C3a (complement component 3a), C1q (complement component 1q), фактор Н и ФНО- α (фактор некроза опухоли- α) [27]. Взаимосвязь с клетками проксимальных канальцев сегмента S3 способствует подавлению синтеза почечных цитокинов при высоком содержании уромодулина в моче. Также предполагается, что существует взаимосвязь с системным окислительным стрессом посредством ингибирования TRPM2 (transient receptor potential cation channel subfamily M2) каналов, контролируемых уромодулином [28]. Таким образом, уромодулин оказывает своё нефропротективное действие при гломерулонефритах и тубулоинтерстициальных нефритах. Важно подчеркнуть, что не только

мочевой, но и сывороточный уромодулин представляется перспективным биомаркером прогрессирования тубулоинтерстициального повреждения [28].

Механизм регуляции иммунного ответа с помощью уромодулина до конца не изучен. Предполагается опосредованное взаимодействие с иммунокомпетентными клетками или с их рецепторным аппаратом.

Имеются данные и о регуляции системного иммунного ответа уромодулином. В проведенной экспериментальной работе Micanovic R. с соавт. в 2015 году было показано, что при дефиците уромодулина развивается системный нейтрофилёз [26]. Авторы связывают полученные данные с усилением цитокинового влияния (ИЛ-23, ИЛ-17) при отсутствии достаточного контроля уромодулина, подчеркивая роль почек в регуляции не только гранулопоэза, но и гомеостаза нейтрофилов. Известна также противовоспалительная способность уромодулина, связанная с подавлением активности почечных цитокинов и лимфокинов — интерлейкина-1, ФНО- α [29].

Подтверждено, что при ишемическом повреждении канальцев, экспрессия уромодулина сдвигается с апикальной поверхности клетки к базолатеральной, что говорит о секреции белка в интерстициальную ткань с целью снижения выраженности ее повреждения [29]. В исследовании, проведенном в когорте пациентов с сепсисом, но без тяжелого острого повреждения почек (ОПП), были получены данные, свидетельствующие, что при более высоких концентрациях уромодулина в крови состояние пациентов более стабильное [25]. Кроме того, в подгруппе пациентов с острым дистресс-синдромом в бронхоальвеолярном лаваже поврежденных легких выделяли уромодулин. Важно отметить, что развитие ОПП было ассоциировано с системным снижением уромодулина и, как следствие, уменьшением иммунного ответа в целом. Авторы выполнили аналогичное исследование на экспериментальных животных с дефицитом и нормальной экспрессией уромодулина при различных вариантах развития сепсиса. Были произведены попытки лечения мономерной формой уромодулина с достижением положительных результатов — улучшением выживаемости животных. Авторы убедительно показывают и приводят патогенетически обоснованные аргументы о защитной роли молекулы уромодулина, выделяющейся почками при генерализованном воспалении [25].

Таким образом, уромодулин является, в том числе, перспективным биомаркером ОПП, а также хронической нефропатии любого генеза. Создание лекарственных препаратов-аналогов уромодулина, по всей видимости, позволит решить обсуждаемые клинические проблемы.

Роль уромодулина в регуляции гомеостаза. Важной функцией уромодулина является контроль гомеостаза за счет контроля реабсорбции таких электролитов, как натрий, калий, магний.

Известно, что в восходящей толстой части петли Генле происходит реабсорбция около 25% профильтрованного NaCl. Для выполнения обратного

поступления NaCl в ВТГ необходим котранспортер Na + -K + -2Cl- (NKCC2), за счет которого реабсорбируется большая часть натрия, и экспрессия которого также происходит в ВТГ [30]. Уромодулин контролирует деятельность NKCC2 и, таким образом, влияет на механизмы реабсорбции. В экспериментальном исследовании на лабораторных крысах, нокаутных по гену, экспрессирующему уромодулин, было выявлено субапикально нетипичное скопление белка NKCC2 и его нормальное распределение на апикальной части эпителиальной клетки [31]. Более того, объем диуреза при введении фуросемида внутрибрюшинно был меньше в популяции мышей без уромодулина по сравнению с контрольной группой здоровых особей. Установлена роль уромодулина в координации функций и других аквапориновых и электролитных каналов. Так, на основании экспериментальных данных было установлено, что уромодулин способствует экспрессии ЦОГ-2 (циклооксигеназа 2) и, тем самым, улучшает функционирование аквапорина-2 и натрий-водородного обменника [32]. В 2014 году в одном из журналов Американской ассоциации сердца (АНА) были представлены сведения об аутокринном действии ФНО- α на NKCC2 котранспортер, который подавлял его активность [30]. Поэтому связывание уромодулина с ФНО- α позволяет осуществлять дополнительный контроль реабсорбции натрия.

Установлена способность уромодулина напрямую или опосредованно регулировать электролитный обмен ионов калия, хлора, магния, кальция в канальцах нефрона [32].

Участие уромодулина в регуляции реабсорбции натрия объясняет его роль в развитии артериальной гипертензии. Известно, что в экспериментах, связанных с потенцированием экспрессии и секреции уромодулина, возникал натрийурез и тенденция к гипотензии [33, 34], а при его дефиците — к артериальной гипертензии [35-37].

Определена способность уромодулина влиять на баланс реабсорбции/выведения и других электролитов. Для регуляции работы каналов NKCC2, ROMK (renal outer medullary K⁺ channel) и TRPM6 с целью трансцеллюлярного транспорта магния, калия, кальция с апикальной поверхности клетки дистальных канальцев на базолатеральную, необходима экспрессия уромодулина [38-40].

Особенности генетического контроля экспрессии уромодулина

В настоящее время зарегистрировано более 200 мутаций гена, кодирующего экспрессию и секрецию уромодулина (*UMOD*), локализация которых встречается в 3-м, 4-м, 5-м и 8-м экзонах [32, 41, 42]. *UMOD* расположен на 16p12.3 хромосоме [41]. Мутация в *UMOD* приводит к нарушению аминокислотной последовательности по цистеину, что сопровождается изменением в последовательности укладки белка. Таким образом, образуется незрелый уромодулин, который

накапливается внутриклеточно в эндоплазматическом ретикулуме, не имея возможности транспортироваться к апикальной мембране клетки. Учитывая, что молекула уромодулина состоит из 48 остатков цистеина, связанных 24 дисульфидными мостиками, модификации генетических мутаций достаточно вариабельны.

Высокий интерес к уромодулину также обусловлен развитием редких заболеваний почек, связанных, как правило, с гетерозиготными мутациями в *UMOD*. Монозиготные мутации встречаются гораздо реже [42]. Поскольку клиническое течение и патофизиологические механизмы таких заболеваний схожи, выделена группа аутосомно-доминантных тубулоинтерстициальных заболеваний почек (АДТЗП), к которым относятся семейная ювенильная гиперурикемическая нефропатия, медулярная кистозная болезнь почек 2 типа, гломеруло-кистозная болезнь почек (GCKD) [41]. Перечисленные редкие болезни считаются уромодулин-ассоциированными. Для АДТЗП характерны: гиперурикемия (в том числе, манифестная), фиброз интерстиция, канальцевая атрофия и низкое содержание уромодулина в моче [43]. Тем не менее, описана широкая вариабельность клинических проявлений АДТЗП, даже семейных форм. Механизм повреждения канальцев при АДТЗП сводится к накоплению дефектного уромодулина в эндоплазматическом ретикулуме, повреждению клетки с дальнейшим формированием фиброза канальцев и интерстиция, а также кист. Все эти процессы приводят к развитию хронической болезни почек (ХБП) с разными темпами прогрессирования.

Кроме развития редких АДТЗП, известны также изменения в контролирующем *UMOD*, формирующие неравномерное сцепление с его промотором, а не нарушение аминокислотной последовательности белка. В таком случае возникает повышенная экспрессия уромодулина и формирование сольчувствительной артериальной гипертензии, обусловленной активацией котранспортера натрия хлорида (NKCC2) [42]. Часто артериальная гипертензия сопровождается гиперурикемией, которая может быть объяснена повышенной реабсорбцией уратов совместно с натрием.

Очевидно, что полиморфизм мутаций *UMOD* достаточно велик и мало изучен. Возникают вопросы по реализации эффектов, выполняемых дефектным уромодулином в развитии сопутствующих патологических процессов и, главное, почему при одном варианте генетических мутаций происходит накопление неполноценного уромодулина в эндоплазматическом ретикулуме со снижением его уровня в моче, а при другом варианте, наоборот — наблюдается его повышенная экспрессия?

Регуляция экспрессии и секреции уромодулина

Факторы регуляции экспрессии и секреции уромодулина недостаточно изучены. Кроме генетического контроля имеются данные о ряде факторов эндогенной и экзогенной стимуляции синтеза белка.

Так, печеночный ядерный фактор (HNF1 β) связывается с областями-мишенями ДНК уромодулина и потенцирует его экспрессию [29]. К факторам, увеличивающим содержание уромодулина в моче, относится избыточное поступление NaCl и высокобелковая диета [29]. Имеются данные, свидетельствующие о повышении кальция в моче, ассоциированном с увеличением концентрации уромодулина [44]. С учетом обсуждаемых функций уромодулина, можно предположить, что повышение калия и хлора, также может иметь положительную связь с белком.

В экспериментальных работах на лабораторных крысах было выявлено, что при снижении концентрации ЦОГ-2 уровень уромодулина в моче снижался. Причем авторы указывали на то, что низкие показатели уромодулина могли быть следствием не прямого влияния дефицита ЦОГ-2, а опосредованного, связанного с повреждением ВТГ [45]. В то же время к факторам, приводящим к снижению экспрессии уромодулина, относятся: применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, колхицина, антидиуретического гормона, обструкция мочевыводящих путей, гипофункция щитовидной железы [10, 29].

Прогностическая значимость уромодулина и перспективы его использования

По сравнению с биомаркерами гломерулярного повреждения, канальцевые биомаркеры недостаточно широко применяются в клинической практике. В этой связи уромодулин является перспективным показателем нарушения функции почек или их повреждения, благодаря исключительной топики его секреции в канальцах нефрона.

Уромодулин представляется перспективным биомаркером канальцевого повреждения любого генеза и прогрессирования гломерулярных болезней с развитием гломерулярно-тубулярного континуума. В группе пациентов с ХБП снижение уромодулина демонстрирует повышение риска развития терминальной почечной недостаточности (ТПН) [46, 47]. Более того, имеются данные, что уромодулин может быть использован в качестве биомаркера при болезни Фабри и активном волчаночном нефрите [10].

За счет установления прямой ассоциативной взаимосвязи с показателями скорости клубочковой фильтрации (СКФ), очевидно, что низкая концентрация уромодулина в моче может рассматриваться как неблагоприятный предиктор снижения функции почек, в частности, фильтрационной функции при вторичных нефропатиях. В отдельных научно-исследовательских работах отмечается увеличение темпов прогрессирования ХБП и увеличение общего сердечно-сосудистого риска при снижении концентрации уромодулина у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [48, 49].

В связи с выполняемыми функциями уромодулина низкий уровень данного белка в моче может быть биомаркером редких генетических аномалий (семейная

ювенильная гиперурикемическая нефропатия, медулярная кистозная болезнь почек 2 типа, гломеруло-кистозная болезнь почек). При гиперурикемической нефропатии у пациентов с подагрой снижение соотношения уромодулин/креатинин в моче было ассоциировано с прогрессированием ХБП [50].

Уромодулин в большей части обнаруживается в апикальной поверхности клетки канальцев, и в меньшей степени — в базолатеральной [51]. Избыточное содержание уромодулина в базолатеральной части клетки обнаруживается при развитии и прогрессировании, в первую очередь, воспалительного процесса, а также оксидативного стресса. Накапливаясь базолатерально, уромодулин проникает в интерстиций, а также повышается в системном кровотоке. В то же время белок Тамма-Хорсфалла повышается при нарушении

метаболизма и может приводить к образованию «агрегатов», потенцируя камнеобразование и обструкцию мочевых путей. В связи с этим, определение концентрации уромодулина в моче и в крови при ОПП и ишемической нефропатии представляется прогностически значимым.

Установлено, что уромодулин также обнаруживается в канальцах между 8 и 16 неделями гестации, а с 20 недели — в гестационных водах беременной [10]. В этом случае уромодулин также может иметь прогностический потенциал, как маркер своевременной диагностики нарушений развития канальцевого аппарата плода.

Изложенные сведения представлены в таблице с выделением основных характеристик уромодулина в практическом и научном значении. Необходимо

Таблица. Практические и научные возможности использования уромодулина

Table 1. Practical and scientific possibilities of using uromodulin

№	Характеристика/ Characteristic	Патологические состояния/ Pathological conditions
I.	Врожденные патологии, связанные с дефектом гена уромодулина (UMOD)/ Congenital pathologies associated with a defect in the uromodulin gene (UMOD)	
1.	Мутации гена, обусловленные нарушением аминокислотной последовательности по цистеину/ Gene mutations caused by a violation of the amino acid sequence of cysteine	Семейная ювенильная гиперурикемическая нефропатия/ Familial juvenile hyperuricemic nephropathy Медулярная кистозная болезнь почек 2 типа/ Medullary cystic kidney disease type 2 Гломеруло-кистозная болезнь почек/ Glomerulo-cystic kidney disease
2.	Нарушение сцепления UMOD с промотером/ Decoupling of UMOD with the promoter	Сольчувствительная АГ/ Salt sensitive hypertension
II.	Приобретенные патологии, связанные с нарушением экспрессии и секреции уромодулина/ Acquired pathologies associated with impaired expression and secretion of uromodulin	
1.	Нарушение гомеостаза электролитов при снижении концентрации уромодулина/ Violation of electrolyte homeostasis with a decrease in the concentration of uromodulin	Гипоэлектролитемии (натрий, калий, магний, хлор, кальций)/ Hypoelectrolytemia (sodium, potassium, magnesium, chlorine, calcium)
2.	Процессы, связанные с инфекционными, воспалительными и иммунными реакциями/ Processes associated with infectious, inflammatory and immune responses	Повышение риска ИМП при снижении концентрации уромодулина/ Increased risk of UTI with a decrease in the concentration of uromodulin Прогрессирование ГН, ТИН/ Progression of GN, TIN Прогрессирование воспалительных реакций при системных воспалительных заболеваниях (сепсис, ОРДС)/ Progression of inflammatory reactions in systemic inflammatory diseases (sepsis, ARDS) Развитие и прогрессирование ОПП/ Development and progression of AKI
III.	Камнеобразование (оксалаты, ураты, фосфаты) при снижении концентрации уромодулина/ Stone formation (oxalates, urates, phosphates) with a decrease in the concentration of uromodulin	Нефролитиаз/ Nephrolithiasis МКБ/ Urolithiasis disease
IV.	Повреждения канальцев и прогрессирование гломерулярных повреждений, включая первично гломерулярные патологии, при снижении концентрации уромодулина/ Tubular damage and progression of glomerular lesions, including primary glomerular pathologies, with a decrease in the concentration of uromodulin	Прогрессирование первичных и вторичных нефропатии до ТПН/ Progression of primary and secondary nephropathy to terminal renal failure Маркер повреждения канальцев, риска ТПН при болезни Фабри/ Marker of tubular injury, risk of terminal renal failure in Fabry disease Маркер повреждения канальцев, риска ТПН при активном волчаночном нефрите/ Marker of tubular damage, risk of terminal renal in active lupus nephritis

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ИМП — инфекция мочевых путей, ГН — гломерулонефрит, ТИН — тубулоинтерстициальный нефрит, ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром, ОПП — острое почечное повреждение, МКБ — мочекаменная болезнь, ТПН — терминальная почечная недостаточность
Note: UTI — urinary tract infections, GN — glomerulonephritis, TIN — tubulointerstitial nephritis, ARDS — acute respiratory distress syndrome, AKI — acute kidney injury

отметить, что с учетом продолжающихся исследований патологических и физиологических реакций, связанных с уромодулином, приведенные данные в таблице имеют перспективное значение для использования в научной и клинической области.

Заключение

Широкий спектр функций уромодулина, механизм его действия, а также особенности генетического контроля, определяют широкие возможности использования белка в клинической практике в качестве универсального биомаркера повреждения почек различной этиологии. Дальнейшее изучение уромодулина и его роли в метаболизме позволит открыть новые потенциальные прогностические возможности белка Тамма-Хорсфалла.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Левицкая Е.С. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6165-3943>): формирование идеи и концепции рукописи, анализ и систематизация данных литературы, написание статьи, окончательное утверждение рукописи для публикации, ответственность за все аспекты рукописи

Батюшин М.М. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2733-4524>): формирование идеи и концепции рукописи, анализ и интерпретация содержания рукописи, проверка критически важного интеллектуального материала, окончательное утверждение рукописи для публикации, ответственность за все аспекты рукописи

Гасанов М.З. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5856-0404>): формирование идеи и концепции рукописи, анализ и интерпретация содержания рукописи, проверка критически важного интеллектуального материала, окончательное утверждение рукописи для публикации, ответственность за все аспекты рукописи

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Levitskaya E.S. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6165-3943>): formation of the idea and concept of the manuscript, analysis and systematization of literature data, writing an article, final approval of the manuscript for publication, responsibility for all aspects of the manuscript

Batiushin M.M. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2733-4524>): formation of the idea and concept of the manuscript, analysis and interpretation of the content of the manuscript, review of critical intellectual material, final approval of the manuscript for publication, responsibility for all aspects of the manuscript

Gasanov M.Z. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5856-0404>): formation of the idea and concept of the manuscript, analysis and interpretation of the content of the manuscript, review of critical intellectual material, final approval of the manuscript for publication, responsibility for all aspects of the manuscript

Список литературы/Referents:

- Devuyst O., Olinger E., Rampoldi L. Uromodulin: from physiology to rare and complex kidney disorders. *Nat Rev Nephrol.* 2017; 13: 525-544. doi.org/10.1038/nrneph.2017.101.
- Pennica D, Kohr WJ, Kuang W-J et al. Identification of Human Uromodulin as the Tamm-Horsfall Urinary Glycoprotein. 1987; 236(4797): 83-88. doi: 10.1126/science.3453112.
- Паскалев Д.Н., Галунска Б.Т., Петкова-Валькова Д. Белок Тамма-Хорсфалла: личности, представленные эпонимом. *Нефрология.* 2019; 23(2): 117-119. doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-2-117-119.
Paskalev D.N., Galunska B.T., Petkova-Val'kova D. The Tamm-Horsfall protein: personalities represented by an eponym. *Nephrology.* 2019; 23(2): 117-119. doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-2-117-119 [in Russian].
- Botelho EF, Pereira AK, Teixeira PG et al. Uromodulin: a new biomarker of fetal renal function? *J. Bras. Nefrol.* 2016; 38(4). doi.org/10.5935/0101-2800.20160068.
- Muchmore AV, Decker JM. An immunosuppressive 85-kilodalton glycoprotein isolated from human pregnancy urine is a high affinity ligand for recombinant interleukin Ia. *The journal of biological chemistry.* 1996; 261(29): 13404-13407.
- Scolari F, Izzi C, Ghiggeri GM. Uromodulin: from monogenic to multifactorial diseases. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2015; 30(8): 1250-1256. doi.org/10.1093/ndt/gfu300.
- Liu Y, Mo L, Goldfarb DS. et al. Progressive renal papillary calcification and ureteral stone formation in mice deficient for Tamm-Horsfall protein. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010; 299: F469-F478. doi:10.1152/ajprenal.00243.2010.
- Tokonami N, Takata T, Beyeler J et al. Uromodulin is expressed in the distal convoluted tubule, where it is critical for regulation of the sodium chloride cotransporter NCC. *Kidney International.* 2018; 94: 701-715. doi.org/10.1016/j.kint.2018.04.021.
- Stanisich JJ, Zyla DS, Afanasyev P et al. The cryo-EM structure of the human uromodulin filament core reveals a unique assembly mechanism. *eLife.* 2020; 9: e60265. doi: 10.7554/eLife.60265.
- Devuyst O, Bochud M. Uromodulin, kidney function, cardiovascular disease, and mortality. *Kidney International.* 2015; 88: 944-946. doi:10.1038/ki.2015.267.
- 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.
- Bokhove M, Nishimura K, Brunati M et al. A structured interdomain linker directs self-polymerization of human uromodulin. *PNAS.* 2016; 113(6): 1552-1557. doi.org/10.1073/pnas.1519803113.
- Pourmand G, Nasseh H, Sarrafnejad A et al. Comparison of urinary proteins in calcium stone formers and healthy individuals: a case-control study. *Urol Int.* 2006; 76(2): 163-8. doi: 10.1159/000090882.
- Tosukhowong P, Kulpradit P, Chaiyarit S et al. Lime powder treatment reduces urinary excretion of total protein and transferrin but increases uromodulin excretion in patients with urolithiasis. *Urolithiasis.* 2018; 46(3): 257-264. doi: 10.1007/s00240-017-0986-x.
- Aggarwal KP, Narula S, Kakkar M et al. Nephrolithiasis: Molecular Mechanism of Renal Stone Formation and the Critical Role Played by Modulators *BioMed Research International.* 2013; 2013: ID 292953. doi.org/10.1155/2013/292953.
- Wu X-R. Interstitial calcinosis in renal papillae of genetically engineered mouse models: relation to Randall's plaques. *Urolithiasis.* 2015; 43 Suppl 1(0 1): 65-76. doi: 10.1007/s00240-014-0699-3.
- Liu Y, Mo L, Goldfarb DS et al. Progressive renal papillary calcification and ureteral stone formation in mice deficient for Tamm-Horsfall protein. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010; 299(3): F469-78. doi: 10.1152/ajprenal.00243.2010.
- 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. *Glycoconjugate Journal.* 2005; 22: 383-394. doi: 10.1007/s10719-005-2142-z.

19. Wolf MTF, Wu X-R, Huang C-L. Uromodulin upregulates TRPV5 by impairing caveolin-mediated endocytosis. *Kidney International*. 2013; 84: 130-137. doi:10.1038/ki.2013.63.
20. Kemter E, Rathkolb B, Rozman J et al. Novel missense mutation of uromodulin in mice causes renal dysfunction with alterations in urea handling, energy, and bone metabolism. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009; 297(5): F1391-8. doi: 10.1152/ajprenal.00261.2009.
21. Bernascone I, Janas S, Ikehata M et al. A transgenic mouse model for uromodulin-associated kidney diseases shows specific tubulointerstitial damage, urinary concentrating defect and renal failure. *Hum Mol Genet*. 2010; 19(15): 2998-3010. doi: 10.1093/hmg/ddq205.
22. Mo L, Liaw L, Evan AP. et al. Renal calcinosis and stone formation in mice lacking osteopontin, Tamm-Horsfall protein, or both. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007; 293: F1935-F1943. doi:10.1152/ajprenal.00383.2007.
23. Garimella PS, Bartz TM, Ix JH. et al. Urinary Uromodulin and Risk of Urinary Tract Infections: The Cardiovascular Health Study. *Am J Kidney Dis*. 2017; 69(6): 744-751. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.08.022.
24. Raffi HS, Jr JMB, Laszik Z et al. Tamm-horsfall protein protects against urinary tract infection by proteus mirabilis. *J Urol*. 2009; 181(5): 2332-8. doi: 10.1016/j.juro.2009.01.014.
25. LaFavers KA, Hage C, Gaur V et al. The kidney protects against sepsis by enhancing the systemic release of Uromodulin to stimulate macrophage function. *bioRxiv*. 2021. doi. org/10.1101/2021.01.08.425960.
26. Micanovic R, Chitteti BR, Dagher PC et al. Tamm-Horsfall Protein Regulates Granulopoiesis and Systemic Neutrophil Homeostasis. *JASN*. 2015; 26(9): 2172-2182. doi.org/10.1681/ASN.2014070664.
27. Shen F, Liu M, Pei F et al. Role of uromodulin and complement activation in the progression of kidney disease. *ONCOLOGY LETTERS*. 2021; 22; 829. doi: 10.3892/ol.2021.13090.
28. Kipp A, Olinger E. What Does Uromodulin Do? *CJASN*. 2021; 16(1): 150-153. doi.org/10.2215/CJN.06390420.
29. El-Achkar TM, Wu X-R. 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.
30. Graham LA, Padmanabhan S, Fraser NJ. et al. Validation of Uromodulin as a Candidate Gene for Human Essential Hypertension. *Hypertension*. 2014; 63: 551-558. doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01423.
31. Zacchia M, Capasso G. The importance of uromodulin as regulator of salt reabsorption along the thick ascending limb. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2015; 30(2): 158-160. doi.org/10.1093/ndt/gfu365.
32. Graham LA, Dominiczak AF, Ferreri NR. Role of renal transporters and novel regulatory interactions in the TAL that control blood pressure. *Physiol Genomics*. 2017; 49(5): 261-276. doi: 10.1152/physiolgenomics.00017.2017.
33. Padmanabhan S, Melander O, Johnso 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.
34. Trudu M, Janas S, Lanzani C et al. Common noncoding UMOD gene variants induce salt-sensitive hypertension and kidney damage by increasing uromodulin expression. *Nat Med*. 2013; 19(12): 1655-60. doi: 10.1038/nm.3384.
35. Then C, Thorand B, Then HL et al. Serum uromodulin is inversely associated with arterial hypertension and the vasoconstrictive pro-hormone CT-proET-1 in the population-based KORA F4 study. *PLoS One*. 2020; 15(8): e0237364. doi: 10.1371/journal.pone.0237364.
36. Fuentes V, Algharably LE, Toepfer EAS. et al. Effect of a common UMOD variant on kidney function, blood pressure, cognitive and physical function in a community-based cohort of older adults. *J Hum Hypertens*. 2021. doi.org/10.1038/s41371-021-00608-2.
37. Смирнов А.В., Хасун М., Каюков И.Г. и др. Уромодулин и выраженность тубулоинтерстициальных повреждений у пациентов с нефропатиями. *Нефрология*. 2015; 19(2): 49-54. Smirnov A.V., Hasun M., Kajukov I.G. et al. Uromodulin and severity of tubulointerstitial lesions in patients with nephropathies. *Nephrology*. 2015; 19(2): 49-54 [in Russian].
38. 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.
39. Pruijm M., Ponte B., Ackermann D et al. Associations of Urinary Uromodulin with Clinical Characteristics and Markers of Tubular Function in the General Population. *CJASN*. 2016; 11(1): 70-80. doi:10.2215/CJN.04230415.
40. Schiano G, Glaudemans B, Olinger E et al. The Urinary Excretion of Uromodulin is Regulated by the Potassium Channel ROMK. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 19517. doi: 10.1038/s41598-019-55771-x.
41. Lhotta K, Piret S.E., Kramar R. et al. Epidemiology of Uromodulin-Associated Kidney Disease — Results from a Nation-Wide Survey. *Nephron Extra* 2012; 2: 147-158. doi.org/10.1159/000339102.
42. Edwards N, Olinger E, Adam J et al. A novel homozygous UMOD mutation reveals gene dosage effects on uromodulin processing and urinary excretion. *Nephrol Dial Transplant*. 2017; 32(12): 1994-1999. doi: 10.1093/ndt/gfx066.
43. Troyanov S, Delmas-Frenette C, Bollée G. et al. Clinical, Genetic, and Urinary Factors Associated with Uromodulin Excretion. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016; 11(1): 62-69. doi: 10.2215/CJN.04770415.
44. Dou W, Thompson-Jaeger S, Laulederkind S J F 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): F49-60. doi: 10.1152/ajprenal.00134.2004.
45. Boder P, Mary S, Graham L, Delles C. The role of calcium in uromodulin expression and secretion from renal medullary epithelial cells of hypertensive and normotensive rats. *Journal of Hypertension*. 2021; 39: e302-e303. doi: 10.1097/01.hjh.0000747960.25133.04.
46. Lv L., Wang J., Gao B. et al. Serum uromodulin and progression of kidney disease in patients with chronic kidney disease. *J Transl Med*. 2018; 16: 316. doi.org/10.1186/s12967-018-1693-2.
47. Then C, Then HL, Lechner A. et al. Serum uromodulin and decline of kidney function in older participants of the population-based KORA F4/FF4 study. *Clinical Kidney Journal*. 2021; 14(1): 205-211. doi.org/10.1093/ckj/sfaa032.
48. 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.
49. Garimella PS, Katz R, Ix JH. et al. Association of urinary uromodulin with kidney function decline and mortality: the health ABC study. *Clin Nephrol*. 2017; 87(6): 278-286. doi: 10.5414/CN109005.
50. Wu C.-H, Yang C.-C, Chang H.-W. et al. Urinary Uromodulin/Creatinine Ratio as a Potential Clinical Biomarker for Chronic Kidney Disease Patients with Gout: A Pilot Study. *Med Princ Pract*. 2019; 28: 273-279. doi.org/10.1159/000496844.
51. Хасун М., Орлова С.А., Каюков И.Г. и др. Уромодулин и почки. *Нефрология*. 2020; 24(1): 22-38. doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-1-22-38. Hasun M., Orlova S.A., Kajukov I.G. et al. Uromodulin and kidneys. *Nephrology*. 2020; 24(1): 22-38. doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-1-22-38 [in Russian].