

Денова Л.Д. 

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Уромодулін як потенційний кандидат-маркер прогнозування перебігу хронічної хвороби нирок

For citation: *Pochki*. 2021;10(4):237-243. doi: 10.22141/2307-1257.10.4.2021.247898

Резюме. Уромодулін — це нефроспецифічний білок, який є найбільш поширеним у нормальній сечі. І хоча він відомий більше 70 років, функція уромодуліну залишається до кінця не ясною. Уромодулін бере участь у регулюванні транспорту солей, захищає від інфекцій сечовивідних шляхів, зокрема слизову оболонку сечового міхура, та попереджає утворення каменів у нирках, а також відіграє роль у пошкодженні нирок та вродженому імунітеті. Активно досліджуються сироватковий уромодулін та уромодулін сечі, добова екскреція та екскреція уромодуліну на мілілітр кліренсу креатиніну. Завдяки повногеномним дослідженням асоціації був встановлений зв'язок між мутаціями гена уромодуліну й автосомно-домінантними тубулоінтерстиціальними захворюваннями нирок.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок; уромодулін; оксидантний стрес; креатинін; нефролітаз; фіброз нирок; тубулоінтерстиціальні захворювання нирок; інфекції сечовивідних шляхів

Уромодулін (UMOD), також відомий як білок Тамма — Хорсфалла, був уперше відкритий в 1950 р. Таммом і Хорсфаллом як інгібітор вірусної гемаглютинації в сечі і повторно відкритий 35 роками пізніше Мучмором і Декером як імуномодуючий глікопротеїн, а в 1987 році Pennica et al. визначили первинну структуру UMOD, що свідчила про те, що UMOD ідентичний білку Тамма — Хорсфалла [5, 9, 14, 15, 46].

Він є найбільш поширеним білком у нормальній сечі людини [1, 2, 9]. UMOD є білком масою 90 кДа, що утворюється виключно епітеліальними клітинами в нирках, які вистилають товстий висхідний відділ (TAL) петлі Генле і дистальні каналці [1, 5, 20–22]. В просвіті каналців UMOD утворює високомолекулярні ниті, що входять до складу матриці гіалінових циліндрів [1, 3, 24, 41]. Накопичення аномального UMOD у клітинах каналців призводить до їх загибелі [4].

UMOD схильний до сильного глікування, на яке припадає 30–40 % від його загальної молекулярної маси, зміни у профілі глікозилювання цього білка можуть бути потенційним біомаркером здоров'я нирок [5, 32], та має низьку ізоелектричну точку (pI 5,00) [5]. UMOD — це кислий білок, глікозилфосфатидилінозитол (GPI), він погано забарвлюється кумасі синім, і його майже не видно при електрофорезі в поліакриламідному гелі з додецилсульфатом натрію [5].

Білок-попередник складається з 640 амінокислот на основі комплементарної послідовності ДНК [5]. Мотиви, ідентифіковані в первинній послідовності UMOD, включають сигнальний пептид, що спрямовує його вхід у секреторний шлях (залишки 1–24), один домен, подібний до епідермального фактора росту (EGF-подібний) (залишки 31–64), два кальцій-зв'язуючих EGF-подібних доменів (залишки 65–107 і 108–149), домен D8C, що містить вісім консервативних цистеїнів (залишки 199–287), четвертий EGF-подібний домен (залишки 295–319), один zona pellucida-подібний домен (залишки 334–585), вісім потенційних сайтів N-пов'язаного глікозилювання та ділянку гідрофобних амінокислот на C-кінці, що діє як сигнал для закріплення GPI (залишок 614) [5].

В утворенні 24 дисульфідних містків беруть участь 48 залишків цистеїну [5, 9]. Передбачається, що EGF-подібні домени опосередковують взаємодію з білками UMOD, а ZP-подібний домен сприяє самоагрегації та полімеризації [5]. Оскільки UMOD має лідерний пептид і є GPI-заякореним білком плазматичної мембрани, його синтез та внутрішньоклітинний транспорт тривають із добре визначеним секреторним шляхом [5, 9].

Під час біосинтезу попередник UMOD котрансляційно транслюється в ендоплазматичний ретикулум (ER), де сигнальний пептид видаляється, а білок глі-

© 2021. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Денова Л.Д., Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: marbua18@gmail.com
For correspondence: Lidiia D. Denova, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: marbua18@gmail.com

Full list of author information is available at the end of the article.

козується на 7 із 8 потенційних сайтів глікозилювання, утворюються дисульфідні зв'язки і додається поперечно сформований якір GPI на його С-кінці, є припущення, що, швидше за все, на S614 [5].

Після цього додавання пов'язаний з мембраною UMOD транспортується в апарат Гольджі, де урізаються глікани з високим умістом маноз і додаються складні глікани. І зрілі глікани, і якір GPI є сортуєчими сигналами, що спрямовують білок переважно до апікальної мембрани епітеліальних клітин TAL [5].

Є припущення, що UMOD досягає просвітної сторони плазматичної мембрани в некомпетентній до полімеризації конформації, що зберігається за рахунок взаємодії двох гідрофобних мотивів, один із яких розташований у домені ZP, що називається внутрішньою гідрофобною ділянкою (IHP, залишки 430–462), а інший розташований між доменом ZP і якірним сайтом GPI, що називається зовнішньою гідрофобною ділянкою (EHP, залишки 598–607) [5].

Протеолітичне розщеплення нещодавно ідентифікованою протеазою гепсину за залишком F587 порушує гідрофобну взаємодію між IHP та EHP, генеруючи здатний до полімеризації мономер, який згодом збирається в полімерні філаменти [5]. UMOD секретується з сечею у вигляді високомолекулярного полімеру ($M_r = 1\text{--}10 \times 10^6$ Да), який при електронно-мікроскопічному аналізі проявляється у вигляді фібрилярної матриці, що може мати гелеподібну структуру залежно від іонної сили [5].

Мономер UMOD у сечі складається з 563 амінокислот і, залежно від статусу глікозилювання, мігрує у вигляді смуги 80–90 кДа [5]. Усічена форма, в якій відсутня частина домену полімеризації ZP, може бути виділена з сечі. Ця форма є переважно мономерною, хоча вона також може утворювати димери, оскільки зберігає N-кінцеву частину домену ZP [5].

Вважається, що стадія, яка обмежує швидкість дозрівання UMOD, є процесингом в ЕР через його складну третинну структуру, що визначається великою кількістю залишків цистеїну (48,7 % умісту амінокислот), які беруть участь в утворенні внутрішньомолекулярних дисульфідних містків [5]. В ЕР глікозилювання ініціюється на 7 із 8 потенційних сайтів N-зв'язаного глікозилювання [5]. У комплексі Гольджі всі гліканові ланцюги модифікуються до складних поліантних вуглеводів із кінцевими сіловими кислотами, за винятком N274, що зберігає високоманозний фрагмент [5].

Крім цього класичного апікального націлювання, UMOD також сортується меншою мірою на базолатеральний домен каналцевих епітеліальних клітин, як продемонстровано конфокальною імунофлуоресценцією та електронною мікроскопією [5].

Відсортований базолатерально UMOD вивільняється в інтерстиції, де він потрапляє в кровотік і стає частиною протеому сироватки, де його можна легко виміряти за допомогою імуноаналізів [5]. Механізми, які керують базолатеральним вивільненням UMOD, ще не зрозумілі, але циркулююча форма UMOD є пе-

реважно мономерною, як нещодавно було показано Micanovic et al. [5].

Невідомо, чому циркулюючий UMOD, незважаючи на свою повну довжину, не полімеризується. Можливо, це пов'язано з його низькою концентрацією в сироватці крові порівняно з сечею (20–50 нг/мл проти 20–50 мкг/мл відповідно) [5].

Інші пояснення включають альтернативний сайт розщеплення на С-кінці, який зберігає послідовність ЕНР і перешкоджає агрегації домену ZP [5].

Нещодавня робота Tokonami et al. показала роль рецептора, чутливого до кальцію, у регуляції транспорту UMOD у TAL-клітинах та вивільнення в апікальній частині з сечею [5]. UMOD в першу чергу експресується в клітинах TAL Генле та дистальних каналцях, але *tacula densa* в клітинах відсутня [5]. Цей патерн експресії UMOD встановлений насамперед у гризунів і меншою мірою — в нирках людини [5].

Захват внутрішньоклітинного уромодуліну всередині ЕР, імовірно, відіграє важливу роль у визначенні тубулоінтерстиціального фіброзу та ниркової недостатності [19, 47].

Постійно спостерігається осередкова експресія UMOD в деяких клубочках у людей [5]. Підтвердження цього можна побачити в загальнодоступній базі даних атласів з використанням безлічі антитіл, застосованих у різних ділянках тканини нирок людини. Також це було повідомлено McGiven et al. (1978 р.) у серії біопсій нирок людини [5].

Значення цієї випадкової присутності UMOD у капсулі Боумена або клубочках у нирках людини є невідомим, але на функцію клубочків певною мірою впливає дефіцит UMOD, а певні мутації UMOD можуть призводити до гломерулокістозної хвороби нирок, спадкового захворювання нирок [35], що характеризується кістозним розширенням капсули Боумена та колапсом клубочкового пучка [5, 29].

Промотор UMOD, скоріше за все, регулюється великою мережею взаємодіючих факторів транскрипції [5]. Один із цих факторів, ядерний фактор гепатоцитів 1 β , активує експресію UMOD. Варіанти однонуклеотидних поліморфізмів (SNP) у регуляторній ділянці гена UMOD також впливають на експресію UMOD [5].

Інші фактори, такі як харчова сіль та діуретики, також впливають на експресію UMOD [5]. Ці останні ефекти, ймовірно, пов'язані із взаємодією між UMOD та переносниками іонів, на які націлені діуретики [5]. Синтез UMOD є динамічним і, ймовірно, варіює залежно від фізіологічних і патологічних факторів стресу та маси нефрону [5, 10]. Експресія UMOD збільшується на ранніх стадіях діабету навіть без ознак ушкодження нирок [5]. Експресія UMOD також може коливатися навіть за нормальної функції нирок, що продемонстровано різними вимірами UMOD як у сироватці, так і в сечі [5].

Хоча було висловлено припущення, що продукція UMOD досягає плато за межами швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) 90 мл, дисперсія UMOD залишається досить високою, враховуючи, що при нормальній

функції нирок вплив ШКФ або маси нефрону на рівні UMOD знижується порівняно з іншими регуляторними факторами, які модулюють експресію та продукцію UMOD [5].

У той час як UMOD виводиться із сечею зі швидкістю 30–60 мг/день при нормальній функції нирок, діапазон UMOD у сироватці менш встановлений (30–500 нг/мл), і в кількох недавніх дослідженнях вимірювався сироватковий UMOD у кількох когортах [5]. І сечовий, і сироватковий рівень UMOD безпосередньо пов'язані з функцією нирок [5].

Однак експресія та секреція UMOD дуже динамічні і можуть швидко змінюватись у відповідь на патофізіологічні умови [5]. UMOD регулюється мережею факторів транскрипції — це свідчить про те, що даний білок знаходиться під складним регулюванням і що зміни його рівня є результатом складних взаємодій [5].

UMOD — це багатофункціональний білок, який відіграє важливу роль у сечовому та системному гомеостазі та структурні й функціональні зміни якого можуть призвести до низки захворювань нирок і в сечовивідних шляхах [5].

Є підстави припускати, ґрунтуючись на доказах, кількість яких збільшується, що UMOD є ще одним гормоноподібним пептидом, який продукується нирками та формує системний імунітет і запальний сигнальний баланс [5].

Також є дані, які свідчать, що білок UMOD, отриманий із нирок, є регулятором окислювального стресу [7]. Хоча більшість UMOD виділяється з сечею, невелика кількість виділяється в інтерстиції нирок і в кровообіг [7].

Функція уромодуліну залишається незрозумілою, але наявні дані дозволяють припускати, що цей білок може регулювати транспорт солі, захищати від інфекцій сечовивідних шляхів і каменів у нирках, а також відігравати роль у пошкодженні нирок і вродженому імунітеті [1, 9, 14, 17, 34].

Інтерес до уромодуліну був посилений генетичними дослідженнями, в яких повідомлялося про участь гена UMOD, що кодує UMOD, у спектрі рідкісних і поширених захворювань нирок [1, 17].

Рідкісні мутації в UMOD викликають автосомно-домінантну тубулоінтерстиціальну хворобу нирок, що призводить до хронічної хвороби нирок (ХХН) [1, 5]. Мутація C105F призводить до утворення автоантитіл до агрегованого неправильно згорнутого білка з утворенням імунних комплексів і фіброзом нирок [12].

Крім того, повногеномні дослідження асоціації виявили загальні варіанти UMOD, що сильно пов'язані з ризиком ХХН, а також з гіпертонією та каменями в нирках у загальній популяції [1, 5, 42].

Хоча більша частина UMOD експортується до апікального полюса каналцевих клітин і вивільняється з сечею, частина мономерного білка виділяється через базолатеральну плазматичну мембрану в інтерстиції і, більше того, в кровотік [9].

Базолатеральне вивільнення UMOD може брати участь у перехресній взаємодії між сегментами канал-

ців, включаючи TAL та проксимальні каналці, захищаючи від гострого ішемічного ушкодження та модулюючи імунну відповідь [9, 33].

Картування N-глікозилювання та біофізичні аналізи показали, що уромодулін діє як полівалентний ліганд для бактеріального адгезину ворсинок 1-го типу, представляючи специфічні епітопи на регулярно розташованих плечах [3].

Візуалізація взаємодії «уромодулін — уропатоген» *in vitro* та в сечі пацієнта показала, що філаменти уромодуліну зв'язуються з уропатогенами та опосередковують агрегацію бактерій, що, ймовірно, запобігає адгезії та сприяє виведенню при сечовипусканні [3].

Фактично UMOD відводиться роль у таких функціях, як: водонепроникність товстої висхідної петлі Генле, активність іонних каналів у TAL та ранніх клітинах дистальних каналців, гомеостаз кальцію та магнію, перехресний потік з проксимальними каналцями в нирках, регуляція системного гранулопоезу, гомеостаз мононуклеарних фагоцитів у нирках, сприйнятливість та відповідь на пошкодження нирок та інфекцію сечовивідних шляхів (ІСШ), захист від інфекцій сечовивідних шляхів за рахунок зв'язування маноз із фімбріями 1-го типу уропатогенної *Escherichia coli* [9], захист слизової оболонки сечового міхура від інфекцій [8, 15] та патогенез ниркових каменів [1, 5, 26], захист від літогенезу нирок за рахунок зменшення агрегації кристалів кальцію [9, 31].

Крім того, мутації в ділянці кодування UMOD були причинно пов'язані з групою автосомно-домінантних прогресуючих захворювань нирок, що разом називаються уромодулін-асоційованою хворобою нирок (UAKD) [1, 5].

Недавні генетичні дослідження виявили SNP у вищій регуляторній ділянці UMOD, пов'язані з різним ризиком гіпертонії та ХХН [5, 11, 15, 27].

Привертає увагу таке явище, як градієнт концентрації UMOD від сечі (найвищий) до сироватки (найнижчий). Мабуть, існує й інший градієнт концентрації UMOD в інтерстиції між мозковою речовиною (де щільність TAL підвищена) та корою [5]. Крім регулювання складних фізіологічних функцій (зміна градієнта сигналів стресу), градієнти важливі для хемотаксису, і цілком імовірно, що такий градієнт UMOD може бути важливим у гомеостазі мононуклеарних фагоцитарних клітин (МРС) у внутрішній смугі зовнішньої оболонки *medulla*, оскільки миші з нокаутом UMOD мають знижену популяцію МРС у цій галузі [5].

Всередині TAL та дистального звивистого каналця (DCT) UMOD регулює водонепроникність та активність котранспортера хлориду натрію та калію типу 2 (NKCC2), ниркового зовнішнього мозкового каналу калію та котранспортерів хлориду натрію [2, 5, 36, 38].

Нещодавнє дослідження Liu et al. показало, що хронічний дефіцит UMOD призводить до компенсаторного збільшення проксимальної реабсорбції розчинених речовин, яке супроводжується активацією транспортерів уратів, що спочатку запускається зниженням апікальної транслокації NKCC2 у TAL-клітинах [2, 5].

Ці зміни призводять до гіпертонії та гіперурикемії, які є фенотиповими ознаками, що постійно присутні при пізніх стадіях ХХН, стані відносного дефіциту UMOD [5]. У сечі UMOD може регулювати реабсорбцію кальцію та магнію в DCT і клітинах сполучного сегмента, модулюючи достаток транзиторних рецепторних потенційних катіонних каналів підродиної V, член 5, і транзиторних рецепторних потенційних катіонних каналів підродиної 1 [2, 5].

У нирковому інтерстиції UMOD може впливати на кілька типів клітин у цьому мікрооточенні [5]. Отримуючи доступ до базолатерального домену епітеліальних клітин, UMOD інгібує прозапальну передачу сигналів із сусідніх проксимальних каналців, зокрема вивільнення нейтрофілів та хемокінів і вироблення інтерлейкіну (IL) 23, що може стимулювати вивільнення IL-17, який здатен викликати посилення гранулопоезу за рахунок гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора [5].

Отже, зміни рівнів UMOD в інтерстиції можна розцінювати як сигнали стресу або небезпеки, що запускають відповідь епітелію, яка переростає у більш системну реакцію [5]. UMOD також буде взаємодіяти з імунними клітинами в нирковому інтерстиції. UMOD є важливим регулятором чисельності та фагоцитарної активності резидентних MPC [5].

Ця роль має важливе значення для імунного балансу у нирковому інтерстиції, який може бути порушений під час травми. Якщо UMOD вивільняється нирками у кровотік, чи має циркулюючий UMOD вплив на інші органи [5]? Наприклад, за даними I. Alesutan et al., «циркулюючий уромодулін пригнічує кальцифікацію судин, перешкоджаючи передачі сигналів прозапальних цитокінів» [25].

Це можливий сценарій, враховуючи дію UMOD на епітеліальні та імунні клітини; можуть бути далекосяжні наслідки, що виходять далеко за межі нирок. Ступінь впливу UMOD на системи органів, відмінних від нирок, може сильно залежати від рівнів їхнього кровообігу [5].

Деякі недавні дослідження показали, що рівні UMOD у сироватці обернено корелюють з маркерами запалення, такими як С-реактивний білок та IL-1 β , незалежно від функції нирок і навіть у пацієнтів з нормальною функцією нирок [5].

Родина білків тимчасового рецепторного потенціалу меластатину (TRPM) є великою групою іонних каналів, що експресуються в декількох типах клітин ссавців. Багато досліджень показали, що ці канали мають вирішальне значення для виконання кількох фізіологічних функцій [6].

Крім того, велика кількість доказів вказує на те, що ці канали також беруть участь у численних захворюваннях людини, відомих як каннелопатії [6]. Характерними подіями, що часто спостерігаються на фоні патологічних станів, є підвищення вмісту внутрішньоклітинних окисних агентів порівняно з відновлювальними молекулами, зміщення окислювально-відновного балансу та індукція окислювального стресу [6, 18].

Зокрема, три члени підродиної TRPM — TRPM2, TRPM4 і TRPM7 — мають єдину особливість: їх активність модулюється окиснювальним стресом. Через збільшення окисного стресу ці канали TRPM функціонують аберантно, сприяючи виникненню та розвитку хвороб [6].

Збільшення, відсутність або модифікації функцій цих редокс-модульованих каналів TRPM пов'язані з клітинною дисфункцією та патологіями людини. Вплив окисного стресу на іонні канали стає важливою частиною патогенетичного механізму [6]. Таким чином, іонні канали, що модулюються окиснювальним стресом, більш схильні до виникнення патологічних станів, ніж канали, що не залежать від окиснювача [6].

Досліджуються найбільш важливі результати щодо участі іонних каналів TRPM, що модулюються окиснювальним стресом, TRPM2, TRPM4 і TRPM7, у захворюваннях людини [6]. Ці канали розглядаються як можливі мішені для розроблення ліків. Модифікації функцій цих редокс-модульованих каналів TRPM пов'язані з клітинною дисфункцією та патологіями людини [6].

Вплив окисного стресу на іонні канали стає важливою частиною патогенетичного механізму. Таким чином, іонні канали, що модулюються окиснювальним стресом, більш схильні до виникнення патологічних станів, ніж канали, що не залежать від окиснювача [6].

Щоб дослідити молекулярні сигнали, що регулюються UMOD у клітинах нирок, Ель-Ачкар та його колеги використовували неупереджені підходи. Вони показують, що уромодулін пригнічує активацію RAC1-JNK у клітинах проксимальних каналців і що дефіцит UMOD призводить до посилення системного та ниркового окиснювального стресу [7]. Циркулюючий уромодулін пригнічує системний окиснювальний стрес за рахунок інактивації каналу TRPM2 [37].

«Регулювання окиснювального стресу може пояснити зв'язок між рівнем уромодуліну в сироватці та системними наслідками, — зазначає Ель-Ачкар. — Якщо наші результати підтвердяться у великих дослідженнях на людях, ми передбачаємо майбутні терапевтичні стратегії, спрямовані на підвищення рівня системного уромодуліну в конкретних клінічних ситуаціях, що характеризуються вираженням дефіцитом уромодуліну» [7].

UMOD у сечі є біомаркером тубулярної маси та функції каналців (функціональний тубулярний маркер) у загальній популяції, а також у підгрупах хворих [9]. Зокрема, більш високі рівні уромодуліну в сечі були пов'язані з нижчим ризиком зменшення рШКФ, нижчим ризиком розвитку ХХН, нижчим ризиком післяопераційної ГНН та нижчим ризиком смертності населення літнього віку [9].

Кожна людина народжується з певною кількістю нефронів. Оцінка цього числа (тобто маси нефронів) є важливою, оскільки низька маса нефронів при народженні є фактором ризику гіпертонії та/або ХХН [10].

Зменшення кількості нефронів призводить до гіперфільтрації, збільшення внутрішньоклубочкового

тиску та, у довгостроковій перспективі, до гломеруло-склерозу [10]. Рівень UMOD у сечі є кандидатом-маркером для оцінки маси нефронів [10].

UMOD відводиться наступна роль: водонепроникність товстої висхідної петлі Генле, активність іонних каналів у TAL та клітинах DCT, гомеостаз кальцію та магнію, перехресний потік в проксимальних канальцях нирок, регуляція системного гранулопоезу, гомеостаз MPC у нирках, сприйнятливості і відповідь на пошкодження нирок та ІСШ і патогенез ниркових каменів [5, 39].

Крім того, як йшлося вище, мутації в ділянці кодування UMOD були причинно пов'язані з групою ауто-сомно-домінантних прогресуючих захворювань нирок — так званих UAKD [5, 43].

Зменшення кількості канальцевих клітин, що спостерігається при ХХН через інтерстиціальний фіброз/канальцеву атрофію, супроводжується зниженням концентрації уромодуліну в сечі та сироватці [13]. Сироватковий уромодулін (sUMOD) може бути новим біомаркером функції нирок і цілісності канальців [16, 23, 28, 30, 45]. Він значною мірою пов'язаний з порушенням метаболізму глюкози та розвитком переддіабету та діабету [44].

Прогностичну цінність має уромодулін сечі (uUMOD) для діагностики швидкого прогресування ХХН [40, 48].

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

1. Devuyst O, Olinger E, Rampoldi L. Uromodulin: from physiology to rare and complex kidney disorders. *Nat Rev Nephrol*. 2017 Sep;13(9):525-544. doi: 10.1038/nrneph.2017.101.
2. Wolf MTF, Zhang J, Nie M. Uromodulin in mineral metabolism. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2019 Sep;28(5):481-489. doi: 10.1097/MNH.0000000000000522.
3. Weiss GL, Stanisich JJ, Sauer MM, et al. Architecture and function of human uromodulin filaments in urinary tract infections. *Science*. 2020 Aug 21;369(6506):1005-1010. doi: 10.1126/science.aaz9866.
4. Bleyer AJ, Zivná M, Knoch S. Uromodulin-associated kidney disease. *Nephron Clin Pract*. 2011;118(1):c31-6. doi: 10.1159/000320889.
5. Micanovic R, LaFavers K, Garimella PS, Wu XR, El-Achkar TM. Uromodulin (Tamm-Horsfall protein): guardian of urinary and systemic homeostasis. *Nephrol Dial Transplant*. 2020 Jan 1;35(1):33-43. doi: 10.1093/ndt/gfy394.
6. Simon F, Varela D, Cabello-Verrugio C. Oxidative stress-modulated TRPM ion channels in cell dysfunction and pathological conditions in humans. *Cell Signal*. 2013 Jul;25(7):1614-24. doi: 10.1016/j.cellsig.2013.03.023.
7. Carney EF. Uromodulin regulates oxidative stress. *Nat Rev Nephrol*. 2020 Jan;16(1):2. doi: 10.1038/s41581-019-0224-6.
8. Garimella PS, Sarnak MJ. Uromodulin in kidney health and disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2017 Mar;26(2):136-142. doi: 10.1097/MNH.0000000000000299.
9. Ponte B, Devuyst O. Circulating Uromodulin and Risk of Cardiovascular Events and Kidney Failure. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020 May 7;15(5):589-591. doi: 10.2215/CJN.03580320.
10. Pivin E, Ponte B, de Seigneux S, et al. Uromodulin and Nephron Mass. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018 Oct 8;13(10):1556-1557. doi: 10.2215/CJN.03600318.
11. Lhotta K. Uromodulin and chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res*. 2010;33(5):393-8. doi: 10.1159/000320681.
12. Plotkin M, O'Brien CA, Goellner J, et al. A Uromodulin Mutation Drives Autoimmunity and Kidney Mononuclear Phagocyte Endoplasmic Reticulum Stress. *Am J Pathol*. 2020 Dec;190(12):2436-2452. doi: 10.1016/j.ajpath.2020.08.015.
13. Borštnar Š, Večerič-Haler Ž, Bošjančič E, et al. Uromodulin and microRNAs in Kidney Transplantation-Association with Kidney Graft Function. *Int J Mol Sci*. 2020 Aug 5;21(16):5592. doi: 10.3390/ijms21165592.
14. Scolari F, Izzi C, Ghiggeri GM. Uromodulin: from monogenic to multifactorial diseases. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Aug;30(8):1250-6. doi: 10.1093/ndt/gfu300.
15. Iorember FM, Vehaskari VM. Uromodulin: old friend with new roles in health and disease. *Pediatr Nephrol*. 2014 Jul;29(7):1151-8. doi: 10.1007/s00467-013-2563-z.
16. Then C, Then HL, Lechner A, et al. Serum uromodulin and risk for cardiovascular morbidity and mortality in the community-based KORA F4 study. *Atherosclerosis*. 2020 Mar;297:1-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.01.030.
17. Tokonami N, Olinger E, Debaix H, Houillier P, Devuyst O. The excretion of uromodulin is modulated by the calcium-sensing receptor. *Kidney Int*. 2018 Nov;94(5):882-886. doi: 10.1016/j.kint.2018.07.022.
18. Schaeffer C, Devuyst O, Rampoldi L. Uromodulin: Roles in Health and Disease. *Annu Rev Physiol*. 2021 Feb 10;83:477-501. doi: 10.1146/annurev-physiol-031620-092817.
19. Scolari F, Caridi G, Rampoldi L, et al. Uromodulin storage diseases: clinical aspects and mechanisms. *Am J Kidney Dis*. 2004 Dec;44(6):987-99. doi: 10.1053/j.ajkd.2004.08.021.
20. Steubl D, Schneider MP, Meiselbach H, et al; GCKD Study Investigators. Association of Serum Uromodulin with Death, Cardiovascular Events, and Kidney Failure in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020 May 7;15(5):616-624. doi: 10.2215/CJN.11780919.
21. El-Achkar TM, Wu XR. Uromodulin in kidney injury: an instigator, bystander, or protector? *Am J Kidney Dis*. 2012 Mar;59(3):452-61. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.10.054.
22. Schiano G, Glaudemans B, Olinger E, et al. The Urinary Excretion of Uromodulin is Regulated by the Potassium Channel ROMK. *Sci Rep*. 2019 Dec 20;9(1):19517. doi: 10.1038/s41598-019-55771-x.
23. Usui R, Ogawa T, Takahashi H, et al. Serum uromodulin is a novel renal function marker in the Japanese population. *Clin Exp Nephrol*. 2021 Jan;25(1):28-36. doi: 10.1007/s10157-020-01964-y.
24. Vyletal P, Bleyer AJ, Knoch S. Uromodulin biology and pathophysiology--an update. *Kidney Blood Press Res*. 2010;33(6):456-75. doi: 10.1159/000321013.

25. Whitehead M, Shanahan CM. Circulating uromodulin: a cytokine trap for osteoinductive inflammatory mediators in chronic kidney disease? *Cardiovasc Res*. 2021 Feb 22;117(3):651-652. doi: 10.1093/cvr/cvaa348.
26. Immler R, Lange-Sperandio B, Steffen T, et al. Extratubular Polymerized Uromodulin Induces Leukocyte Recruitment and Inflammation In Vivo. *Front Immunol*. 2020 Dec 22;11:588245. doi: 10.3389/fimmu.2020.588245.
27. Padmanabhan S, Graham L, Ferreri NR, Graham D, McBride M, Dominiczak AF. Uromodulin, an emerging novel pathway for blood pressure regulation and hypertension. *Hypertension*. 2014 Nov;64(5):918-23. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03132.
28. Bostom A, Steubl D, Garimella PS, et al. Serum Uromodulin: A Biomarker of Long-Term Kidney Allograft Failure. *Am J Nephrol*. 2018;47(4):275-282. doi: 10.1159/000489095.
29. Venkat-Raman G, Gast C, Marinaki A, Fairbanks L. From juvenile hyperuricaemia to dysfunctional uromodulin: an ongoing metamorphosis. *Pediatr Nephrol*. 2016 Nov;31(11):2035-42. doi: 10.1007/s00467-015-3308-y.
30. Wiromrat P, Bjornstad P, Roncal C, et al. Serum uromodulin is associated with urinary albumin excretion in adolescents with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2019 Sep;33(9):648-650. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2019.05.023.
31. Krajcoviechova A, Marois-Blanchet FC, Troyanov S, et al. Uromodulin in a Pathway Between Decreased Renal Urate Excretion and Albuminuria. *Am J Hypertens*. 2019 Mar 16;32(4):384-392. doi: 10.1093/ajh/hpy190.
32. Patabandige MW, Go EP, Desaire H. Clinically Viable Assay for Monitoring Uromodulin Glycosylation. *J Am Soc Mass Spectrom*. 2021 Feb 3;32(2):436-443. doi: 10.1021/jasms.0c00317.
33. 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 Nov 19;16(1):316. doi: 10.1186/s12967-018-1693-2.
34. Rampoldi L, Scolari F, Amoroso A, Ghiggeri G, Devuyst O. The rediscovery of uromodulin (Tamm-Horsfall protein): from tubulointerstitial nephropathy to chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2011 Aug;80(4):338-47. doi: 10.1038/ki.2011.134.
35. Lin Z, Yang J, Liu H, et al. A novel uromodulin mutation in autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: a pedigree-based study and literature review. *Ren Fail*. 2018 Nov;40(1):146-151. doi: 10.1080/0886022X.2018.1450757.
36. Olinger E, Lake J, Sheehan S, et al. Hepsin-mediated Processing of Uromodulin is Crucial for Salt-sensitivity and Thick Ascending Limb Homeostasis. *Sci Rep*. 2019 Aug 23;9(1):12287. doi: 10.1038/s41598-019-48300-3.
37. LaFavers KA, Macedo E, Garimella PS, et al. Circulating uromodulin inhibits systemic oxidative stress by inactivating the TRPM2 channel. *Sci Transl Med*. 2019 Oct 2;11(512):eaaw3639. doi: 10.1126/scitranslmed.aaw3639.
38. 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 Int*. 2018 Oct;94(4):701-715. doi: 10.1016/j.kint.2018.04.021.
39. Sanchez-Niño MD, Sanz AB, Ortiz A. Uromodulin, inflammasomes, and pyroptosis. *J Am Soc Nephrol*. 2012 Nov;23(11):1761-3. doi: 10.1681/ASN.2012090942.
40. Steubl D, Block M, Herbst V, et al. Urinary uromodulin independently predicts end-stage renal disease and rapid kidney function decline in a cohort of chronic kidney disease patients. *Medicine (Baltimore)*. 2019 May;98(21):e15808. doi: 10.1097/MD.00000000000015808.
41. Stsiapanava A, Xu C, Brunati M, Zamora-Caballero S, et al. Cryo-EM structure of native human uromodulin, a zona pellucida module polymer. *EMBO J*. 2020 Dec 15;39(24):e106807. doi: 10.15252/embj.2020106807.
42. Kraus D, Wanner C. Uromodulin in the Bloodstream: Old Wine in a New Wineskin. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Jul;28(7):1955-1957. doi: 10.1681/ASN.2017040447.
43. Bleyer AJ, Kmoch S. Tamm Horsfall Glycoprotein and Uromodulin: It Is All about the Tubules! *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016 Jan 7;11(1):6-8. doi: 10.2215/CJN.12201115.
44. Leiherer A, Muendlein A, Saely CH, et al. Serum uromodulin is associated with impaired glucose metabolism. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Feb;96(5):e5798. doi: 10.1097/MD.0000000000005798.
45. 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 Jan;36(1):110-118. doi: 10.1097/HJH.0000000000001527.
46. Bednarek-Skublewska A, Woliński A. Uromodulin and its two discoverers: Igor Tamm and Frank Lappin Horsfall, Jr. *G Ital Nefrol*. 2018 Feb;35(Suppl 70):125-127.
47. Yu L, Pei F, Sun Q, et al. Uromodulin aggravates renal tubulointerstitial injury through activation of the complement pathway in rats. *J Cell Physiol*. 2021 Jul;236(7):5012-5021. doi: 10.1002/jcp.30208.
48. Fugiel A, Kuzniewski M, Fedak D. Uromodulin - can it be a new marker of kidney damage?. *Przegl Lek*. 2013;70(11):976-82. Polish.

Отримано/Received 01.11.2021

Рецензовано/Revised 15.11.2021

Прийнято до друку/Accepted 22.11.2021 ■

Information about authors

Lidiia D. Denova, graduate student, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: marbua18@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-5678-5885

Conflicts of interests. Author declares the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

L.D. Denova

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Uromodulin as a potential candidate marker for predicting the course of chronic kidney disease

Abstract. Uromodulin is a nephrospecific protein that is most common in normal urine. And although it has been known for more than 70 years, the function of uromodulin remains unclear. Uromodulin is involved in regulating the transport of salts, protects against urinary tract infections, namely, the mucous membrane of the bladder, and prevents the formation of kidney stones, as well as plays a role in kidney damage and innate immunity. Serum uromodulin and uromodulin of urine, daily ex-

cretion and excretion of uromodulin per 1 milliliter of creatinine clearance are actively studied. Complete genome studies of the association have established a correlation between uromodulin gene mutations and autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease.

Keywords: chronic kidney disease; uromodulin; oxidative stress; creatinine; nephrolithiasis; renal fibrosis; tubulointerstitial kidney disease; urinary tract infections

Денова Л.Д.

Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Уромодулин как потенциальный кандидат-маркер прогнозирования течения хронической болезни почек

Резюме. Уромодулин — это нефроспецифический белок, наиболее распространенный в нормальной моче. И хотя он известен более 70 лет, функция уромодулина остается до конца не ясной. Уромодулин принимает участие в регулировании транспорта солей, защищает от инфекций мочевыводящих путей, в частности слизистую мочевого пузыря, и предупреждает образование камней в почках, а также играет роль в повреждении почек и врожденном иммунитете. Активно исследуются сывороточный уромодулин и уромодулин мочи,

суточная экскреция и экскреция уромодулина на миллилитр клиренса креатинина. Благодаря полногеномным исследованиям ассоциации была установлена связь между мутациями гена уромодулина и аутосомно-доминантными тубулоинтерстициальными заболеваниями почек.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек; уромодулин; оксидантный стресс; креатинин; нефролитиаз; фиброз почек; тубулоинтерстициальные заболевания почек; инфекции мочевыводящих путей