

УДК 616.98+616.613-003.7-053.2(5)-071+616-079.3+577.27+575.113.1+612.398.145.3+547.96

УРОМОДУЛИН И ЕГО РОЛЬ В ОБРАЗОВАНИИ ПОЧЕЧНЫХ КОНКРЕМЕНТОВ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

© Наталия Николаевна Смирнова^{1, 2}, Наталья Борисовна Куприенко^{1, 3}

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

² Научно-исследовательская лаборатория диагностики и лечения патологии детского возраста Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

³ Кафедра детских болезней лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Контактная информация:

Наталия Николаевна Смирнова — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова»; научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории диагностики и лечения патологии детского возраста Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». E-mail: nephro-uro-kids@mail.ru
ORCID 0000-0002-6782-7761 eLibrary SPIN 4518-0640

Поступила: 20.10.2021

Одобрена: 23.12.2021

Принята к печати: 07.02.2022

Резюме: Мочекаменная болезнь (МКБ) в последние годы стала значительно чаще, чем 2–3 десятилетия назад, проявляться не только среди взрослого населения, но и у детей. Частота нефролитиаза среди детского населения удваивается каждые 10 лет. Одной из причин, возможно, является мутация гена, кодирующего уромодулин, или белок Тамма–Хорсфалла (ТХБ), вырабатываемого проксимальным отделом канальца нефрона. В обзоре представлены данные о роли ТХБ в регулировании кристаллообразования, его функция по защите мочевых путей от инфекции, а также значимость ТХБ как одного из самых ранних маркеров повреждения почек.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь; дети; уромодулин; мутации гена *UMOD*.

UROMODULIN AND ITS ROLE IN THE FORMATION OF RENAL COMPONENTS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

© Natalia N. Smirnova^{1, 2}, Natalia B. Kuprienko^{1, 3}

¹ First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov. 197022, Saint-Petersburg, ul. Leo Tolstoy, 6–8

² Research Laboratory for the Diagnosis and Treatment of Childhood Pathology, Institute of Perinatology and Pediatrics of Almazov National Medical Research Centre. 197341, Saint-Petersburg, Accuratova str., 2

³ Department of Childhood Diseases, Faculty of General Medicine, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre. 197341, Saint-Petersburg, Accuratova str., 2

Contact information:

Natalia N. Smirnova — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor. Head of Department of Pediatrics. Academician I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University; Researcher, Research Laboratory for the Diagnosis and Treatment of Childhood Pathology, Institute of Perinatology and Pediatrics of Almazov National Medical Research Centre. E-mail: nephro-uro-kids@mail.ru
ORCID: 0000-0002-6782-7761 eLibrary SPIN 4518-0640

Received: 20.10.2021

Revised: 23.12.2021

Accepted: 07.02.2022

Summary: Urea stone disease (USD) in recent years has become much more common than 2–3 decades ago not only in the adult population, but also in children. The frequency of nephrolithiasis in the child population doubles every 10 years. One of the reasons may be a mutation of the gene encoding uromodulin, or the Tamm–Horsfall protein (THP) produced by the proximal section of the nephron tubule. The review presents data on the role of THP in regulating crystal formation, its function to protect the urinary tract from infection, and the significance of THP as one of the earliest markers of kidney injury.

Key words: urea stone disease; children; uromodulin; gene *UMOD* mutation.

Мочекаменная болезнь (МКБ) занимает второе место в структуре урологической заболеваемости вслед за инфекционно-воспалительной патологией органов мочевой системы. В индустриально разви-

тых странах распространенность МКБ в популяции составляет не менее 5%. За последние 20 лет частота уролитиаза в США, Германии, Италии, Испании удвоилась. Рост МКБ среди детского населения за послед-

ние десятилетия наблюдается во всем мире. Частота нефролитиаза у детей удваивается каждые 10 лет [1].

В США к 2011 году отмечено 65,2 случая МКБ на 100 тыс. детского населения [2]. Педиатры Израиля за период с 1980 по 1995 год выявили 69 случаев, а с 2010 по 2012 год — 120 случаев МКБ на 100 тыс. детского населения [3].

В России и странах СНГ наибольшая распространенность МКБ отмечена у жителей Центральной Азии, Северного Кавказа, Поволжья, Белоруссии, Казахстана, Алтая, Дальнего Востока. Частота заболевания среди детского населения значительно ниже, чем у взрослых, и по России составляет около 20 случаев на 100 тыс. населения. Во многом это объясняется тем, что обменные нарушения в виде дисметаболических нефропатий начинают развиваться в детском возрасте, но преобразуются в МКБ через несколько лет, как правило, когда ребенок становится взрослым. Образование и отложение кристаллов в почках связано с повышенным риском хронической болезни почек (ХБП). Однако нефрокальцинаты и камни в почках — это не само заболевание, а только его симптом. Основное заболевание должно быть диагностировано у каждого педиатрического пациента как можно раньше с первыми проявлениями нарушений минерального обмена [4].

Образование камней в почках — очень сложный процесс. В его формировании участвует множество молекул и белков. Здоровые дети выделяют с мочой единичные мелкие кристаллы солей (чаще всего это оксалаты и трипель-фосфаты) величиной 0,03–0,055 мкм, которые не вызывают повреждения почечной ткани. Повреждающее действие на органы мочевой системы возможно при наличии кристаллов в осадке мочи более 10 в поле зрения и при их размерах более 12 мкм. В процессе кристаллообразования играют роль три принципиальных фактора: перенасыщение жидкости в канальцах сверх пределов ее стабильности, снижение активности ингибиторов перенасыщения, увеличение активаторов преципитации. Концентрация мочевых ингибиторов и промоторов преципитации зависит и контролируется как кишечными, так и почечными переносчиками (ось кишечник–почки). Наиболее распространенным химическим составом почечных камней является оксалат кальция, который инициирует образование камней путем кристаллизации, ростом и агрегацией кристаллов, адгезией кристалл-клеток и инвазией кристаллов через внеклеточный матрикс в почечном интерстиции [5]. В России оксалатно-кальциевые конкременты составляют 64,6%, мочеислые образования — 21,7%. Так называемые инфекционные конкременты, возникающие на фоне воспаления мочевой системы, имеют смешанный состав (фос-

фат кальция, фосфат аммония, урат аммония). На них приходится 13,1% [6].

Причины возникновения конкрементов у детей условно можно разделить на экзогенные и эндогенные. К экзогенным относятся избыточное потребление углеводов и жиров, недостаточная водная нагрузка, гиподинамия, жаркий климат, прием диуретиков, алкоголя, а также некоторые лекарственные препараты (амоксциллин, цефтриаксон, цiproфлоксацин, сульфонамид, триамтерен, эфедрин, аллопуринол). Основные эндогенные причины: уростаз из-за анатомических нарушений, метаболический синдром, атеросклероз, гипертоническая болезнь, носители 0(1) группы крови и Rh(–), генетические мутации. Клинические проявления МКБ у детей отличаются от взрослых. У 10–20% детей заболевание протекает бессимптомно, конкременты выявляются при ультразвуковом обследовании по другим причинам. Возможны боли в животе [7]. По данным кафедры педиатрии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, также отмечена редкость типичной почечной колики, при этом характерны эпизоды безболевого макрогематурии и длительная микрогематурия, на много месяцев и даже лет предшествующая отхождению камня [8].

Генетическая предрасположенность к образованию конкрементов вызывает особый интерес. Более 30 генов вовлечены в процесс камнеобразования, если эти гены мутированы. В частности, так называемая идиопатическая гиперкальциурия связана с мутациями трех генов (CYP24A1, SLC34A1, SLC34A3) и с повышенным уровнем $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (кальцитриола).

В последние годы началось интенсивное изучение белка Тамма-Хорсфалла (ТХБ) (уромодулина). Этот белок открыт 60 лет назад, но повышенный интерес к нему возник в последние годы в связи с его многочисленными функциями в норме и с различными патологическими состояниями при мутациях гена, кодирующего этот белок [9].

Уромодулин активирует ионные каналы (например, почечный внешний медуллярный калиевый канал, переходный рецепторный потенциал катионного канала подсемейства V член 5 и переходный рецепторный потенциал меластатин 6 (TRPM6)) и котранспортеры (например, Na, K, 2Cl котранспортер (NKCC2) и натрий-хлоридный котранспортер (NCC)) в толстом восходящем отделе петли Генле и в дистальном извитом канальце [10]. В физиологических условиях уромодулин защищает почку от образования кристаллов оксалата кальция [11]. Уромодулин защищает мочевые пути от инфекции. Предполагается, что механизм этой защиты — конкурентное взаимодействие с фимбриями типа I *Escherichia coli* и последующее связывание микроорганизма с уроплакинами (белками, выстилающими

клетки мочевого пузыря и выполняющими защитную функцию) [12].

Уромодулин рассматривается в качестве перспективного маркера количества интактных клеток канальцев, отражая реальную почечную массу в большей степени, чем клубочковая фильтрация. Доказана роль уромодулина как наиболее раннего маркера поражения почек. Это приобретает особую значимость при тех видах нефропатий, которые сопровождаются гиперфильтрацией — ранние стадии диабетической нефропатии, ожирение, артериальная гипертензия. Основные доступные в настоящее время маркеры функции почек (креатинин, цистатин С) отражают скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и, таким образом, могут давать ложно нормальные результаты. Кроме того, саркопения — уменьшение мышечной массы как источника креатина, предшественника креатинина, может существенно искажать данные, полученные при определении СКФ по креатинину [13]. В настоящее время наиболее перспективным альтернативным маркером функции почек является уромодулин. Сниженная мочевая и сывороточная концентрация уромодулина была выявлена у пациентов с интерстициальным фиброзом и тубулярной атрофией [14].

Кальцевый нефролитиаз — мультифакторная патология с полигенным наследованием. Осаждение оксалата кальция на бляшке Рэндалла на поверхности сосочка может вызвать идиопатические оксалатно-кальцевые камни. Бляшка Рэндалла — это отложение гидроксиапатита в интерстиции мозгового мозга почки, которое напоминает кальцификацию мягких тканей. Наоборот, кальций-фосфатные камни могут развиваться из кристаллических отложений, расположенных на протоке Беллини. Среди многочисленных генов, кодирующих белки, предотвращающие осаждение солей кальция, присутствует ген *UMOD*. Полиморфизмы в этих генах могут predisполагать к кальций-оксалатным и -фосфатным камням, увеличивая риск осаждения фосфата кальция в жидкости канальцев [15].

ТХБ как ингибитор кристаллизации функционирует в содружестве с остепонтином. В эксперименте 10% мышей, лишенных остепонтина (OPN), и 14,3% мышей, лишенных ТХБ, самопроизвольно образуют интерстициальные отложения фосфата кальция в почечных сосочках. Отсутствие обоих белков вызывает почечную кристаллизацию у 39,3% двойных нулевых мышей. Эти данные доказывают, что остепонтин и ТХБ — мощные и функционально синергические ингибиторы кристаллизации фосфата кальция и оксалата кальция *in vivo* и позволяют предположить, что дефекты в любой из этих молекул могут способствовать почечному

кальцинозу и камнеобразованию [16]. Однако фенотипические проявления мутаций *UMOD* не ограничиваются усилением кристаллизации.

Новый интерес к уромодулину был вызван идентификацией мутаций уромодулина как причин развития отдельной группы заболеваний. Ауто-сомно-доминантное тубулоинтерстициальное заболевание почек (АДТБП) является признанной причиной терминальной стадии заболевания почек. АДТБП считается редким генетически детерминированным заболеванием, основные варианты которого вызваны мутациями генов уромодулина (АДТБП-*UMOD*), муцина-1 (АДТБП-*MUC1*), ренина (АДТБП-*REN*) и гепатоцитарного нуклеарного фактора транскрипции 1-бета (АДТБП-*HNFB*). Наиболее часто диагностируется *ADTKD-UMOD* (*UMOD* — хромосомный локус 16p2). Мутации *UMOD*, наследующиеся по ауто-сомно-доминантному типу, связаны со значительным уменьшением секреции уромодулина в просвет канальца и неизбежно приводят к формированию тубулоинтерстициальных поражений почек [17]. Предполагают, что мутации *UMOD* нарушают созревание и интраэпителиальный транспорт уромодулина, что, в свою очередь, приводит к его задержке в эндоплазматическом ретикулуме, снижая его экспрессию на плазматических мембранах и секрецию в просвет канальца [18]. Одна из гипотез патогенеза тубулоинтерстициальных нефропатий: в основе заболеваний, вызванных мутацией *UMOD*, лежит преждевременная внутриклеточная полимеризация ТХБ [19].

Тремя клиническими проявлениями патологии почек, связанными с уромодулином (АДТБП-*UMOD*), являются семейная ювенильная гиперурикемическая нефропатия типа 1 (OMIM 162000), медулярная кистозная болезнь почек типа 2 (OMIM 603860) и гломерулярная кистозная болезнь почек (OMIM 609886) [17]. Ранее считалось, что это «взрослые болезни», теперь признано, что они также могут проявляться в детстве и даже в младенчестве. Общими характеристиками всех трех заболеваний являются ауто-сомно-доминантное наследование, ничем не примечательный осадок мочи и медленное прогрессирование до терминальной стадии почечной недостаточности. Они часто связаны с гиперурикемией и подагрой. Эти заболевания, по-видимому, являются результатом неспособности мутанта уромодулина быть включенным в апикальную ресничку, что позволяет отнести АДТБП-*UMOD* в категорию «цилиопатий» [20].

Накапливаются данные о связи уровня уромодулина как в моче, так и в крови с биомаркерами риска сердечно-сосудистых заболеваний, общей и сердечно-сосудистой смертностью [21]. Нарушение регуляции секреции уромодулина и его накопления в клетках восходящей части петли Генле могут силь-

но влиять на обработку соли и регуляцию артериального давления при гипертонии. Механизмы влияния уромодулина на артериальное давление могут быть напрямую связаны с такими компонентами клеток восходящей части петли Генле, как $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ — котранспортер, почечный наружный мозговой калиевый канал, рецептор, чувствительный к кальцию, фактор некроза опухоли- α , ядерный фактор гепатоцитов 1β , а также иметь косвенное влияние через клаудины и трансцеллюлярный транспорт катионов, рецепторы ангиотензина II и простагландины [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Участие уромодулина в физиологических и патологических процессах нуждается в дальнейших исследованиях. Безусловно, ТХБ является важнейшим компонентом защиты почек от избыточного образования кристаллов. Доказана его роль в предотвращении инфекции мочевых путей. Уромодулин — признанный ранний маркер поражения почечной паренхимы. Остается неясным физиологическое значение сывороточного уромодулина. Предстоит расшифровать его роль в регуляции артериального давления. Необходимы дополнительные исследования возрастных колебаний экскреции уромодулина. Неизвестно, каков вклад мутаций *UMOD* в участвовавшее образование почечных конкрементов у детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- George S. Reusz, Adam Hosszu, Eva Kis. Evaluation of a child with suspected nephrolithiasis Curr Opin Pediatr. 2020; 32(2): 265–72. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000880.
- Ward J.B., Feinstein L, Pierce C. et al. Pediatric urinary stone disease in the United States: the urologic diseases in America project. Urology. 2019; 129: 180.
- Alfandary H., Haskin O., Davidovits M. et al. Increasing prevalence of nephrolithiasis in association with increased body mass index in children: a population based study. J Urol. 2018; 199: 1044.
- Шкодкин С.В., Батищев С.А., Невский А.А. и др. Современные представления о эпидемиологии и патогенезе уролитиаза. Научный результат. Медицина и фармация. 2016; 2(4): 4–12. DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-4-4-12. <http://rmedicine.ru/journal/article/863/>.
- Visith Thongboonkerd Proteomics of Crystal-Cell Interactions: A Model for Kidney Stone Research. Cells. 2019; 8(9): 1076. DOI: 10.3390/cells8091076.
- Мочекаменная болезнь у детей. Клинические рекомендации. Год утверждения: 2016. ID: KP374. URL: Профессиональные ассоциации. Союз педиатров России.
- Jodi Smith Kidney stones in children: epidemiology and risk factors. 2020.
- Смирнова Н.Н., Сергеева К.М., Ключко Л.А. Особенности клинических проявлений мочекаменной болезни у детей. Тезисы 2-й Российской научной конференции. Педиатрия из XIX в XXI век. 2010; 56–7.
- Jacqueline Gosink Uromodulin. A new dawn for an old biomarker. Euroimmun AG, Luebeck, Germany. 2020.
- Matthias T.F. Wolf, Jing Zhang, Mingzhu Nie Uromodulin in mineral metabolism. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2019; 28(5): 481–9. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000522.
- Lan Mo, Hong-Ying Huang, Xin-Hua Zhu et al. Tamm-Horsfall protein is a critical renal defense factor protecting against calcium oxalate crystal formation. Kidney Int. 2004; 66(3): 1159–66. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00867.x.
- Хасун М., Орлова С.А., Каюков И.Г. и др. Уромодулин и почки. Нефрология. 2020; 24(1): 22–38.
- Stangl M.K., Böcker W., Chubanov V. et al. Sarcopenia — endocrinological and neurological aspects. Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes. 2019; 8–22. DOI: 10.1055/a-0672-1007.
- Prajczar S. Evidence for a role of uromodulin in chronic kidney disease progression. Nephrol Dial Transplant. 2010; 6: 1896–1903.
- Teresa Arcidiacono, Alessandra Mingione, Lorenza Macrina, Francesca Pivari et al. Idiopathic calcium nephrolithiasis: a review of pathogenic mechanisms in the light of genetic studies. Am J Nephrol. 2014; 40(6): 499–506. DOI: 10.1159/000369833.
- Lan Mo, Lucy Liaw, Andrew P. Evan et al. Renal calcinosis and stone formation in mice lacking osteopontin, Tamm-Horsfall protein, or both. Am J Physiol Renal Physiol. 2007; 293(6): F1935–43. DOI: 10.1152/ajprenal.00383.2007.
- Каюков И.Г., Добронравов В.А., Береснева О.Н., Смирнов А.В. Аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек. Нефрология. 2018; 22(6): 9–22. DOI: 10.24884/1561-6274-2018-22-6-9-22.
- Iorenber F.M., Vehaskari V.M. Uromodulin: old friend with new roles in health and disease. Pediatr Nephrol. 2014; 29(7): 1151–8. DOI: 10.1007/s00467-013-2563-z.
- Andrew P. Stewart, Richard N. Sandford, Fiona E. Karet Frankl, J Michael Edwardson. Pathogenic uromodulin mutations result in premature intracellular polymerization. FEBS Lett. 2015; 589(1): 89–93. DOI: 10.1016/j.febslet.2014.11.029.
- Franca M. Iorenber, V Matti Vehaskari. Uromodulin: old friend with new roles in health and disease. Pediatr Nephrol. 2014; 29: 1151–8. DOI: 10.1007/s00467-013-2563-z.
- Delgado G.E., Kleber M.E., Schrnagl H. et al. Serum uromodulin and mortality risk in patients undergoing coronary angiography. J Am Soc Nephrol. 2017; 28(7): 2202–10. DOI: 10.1681/asn.2016111162.

22. Boder P., Mary S., Mark P.B. et al. Mechanistic interactions of uromodulin with the thick ascending limb: perspectives in physiology and hypertension. *J Hypertens.* 2021; 39(8): 1490–1504. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002861.

REFERENCES

1. George S. Reusz, Adam Hosszu, Eva Kis. Evaluation of a child with suspected nephrolithiasis *Curr Opin Pediatr.* 2020; 32(2): 265–72. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000880.
2. Ward J.B., Feinstein L, Pierce C. et al. pediatric urinary stone disease in the United States: the urologic diseases in America project. *Urology.* 2019; 129: 180.
3. Alfandary H., Haskin O., Davidovits M. et al. Increasing prevalence of nephrolithiasis in association with increased body mass index in children: a population based study. *J Urol.* 2018; 199: 1044.
4. Shkodkin S.V., Batishchev S.A., Nevskiy A.A. i dr. Sovremennyye predstavleniya o epidemiologii i patogeneze urolitiya. [Modern ideas about the epidemiology and pathogenesis of urolithiasis]. *Nauchnyy rezul'tat. Meditsina i farmatsiya.* 2016; 2(4): 4–12. DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-4-4-12. <http://rrmedicine.ru/journal/article/863/>. (in Russian).
5. Visith Thongboonkerd Proteomics of Crystal-Cell Interactions: A Model for Kidney Stone Research. *Cells.* 2019; 8(9): 1076. DOI: 10.3390/cells8091076.
6. Mochekamennaya bolezni' u detey. [Urolithiasis in children]. *Klinicheskiye rekomendatsii. God utverzhdeniya: 2016 ID: KR374. URL: Professional'nyye assotsiatsii. Soyuz pediatrov Rossii.* (in Russian).
7. Jodi Smith Kidney stones in children: epidemiology and risk factors. 2020.
8. Smirnova N.N., Sergeyeva K.M., Klochko L.A. Oso-bennosti klinicheskikh proyavleniy mochekamennoy bolezni u detey. [Features of clinical manifestations of urolithiasis in children]. *Tezisy 2-oy Rossiyskoy nauchnoy konferentsii. Pediatriya iz XIX v XXI vek.* 2010; 56–7. (in Russian).
9. Jacqueline Gosink Uromodulin. A new dawn for an old biomarker. *Euroimmun AG, Luebeck, Germany.* 2020.
10. Matthias T.F. Wolf, Jing Zhang, Mingzhu Nie. Uromodulin in mineral metabolism. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2019; 28(5): 481–9. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000522.
11. Lan Mo, Hong-Ying Huang, Xin-Hua Zhu et al. Tamm-Horsfall protein is a critical renal defense factor protecting against calcium oxalate crystal formation. *Kidney Int.* 2004; 66(3): 1159–66. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00867.x.
12. Khasun M., Orlova S.A., Kayukov I.G. i dr. Uromodulin i pochki. [Uromodulin and kidneys]. *Nefrologiya.* 2020; 24(1): 22–38. (in Russian).
13. Stangl M.K., Böcker W., Chubanov V. et al. Sarcopenia — endocrinological and neurological aspects. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabete.* 2019; 8–22. DOI: 10.1055/a-0672-1007.
14. Prajczek S. Evidence for a role of uromodulin in chronic kidney disease progression. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 6: 1896–1903.
15. Teresa Arcidiacono, Alessandra Mingione, Lorenza Macrina, Francesca Pivari et al. Idiopathic calcium nephrolithiasis: a review of pathogenic mechanisms in the light of genetic studies. *Am J Nephrol.* 2014; 40(6): 499–506. DOI: 10.1159/000369833.
16. Lan Mo, Lucy Liaw, Andrew P. Evan et al. Renal calcinosis and stone formation in mice lacking osteopontin, Tamm-Horsfall protein, or both. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2007; 293(6): F1935–43. DOI: 10.1152/ajprenal.00383.2007.
17. Kayukov I.G., Dobronravov V.A., Beresneva O.N., Smirnov A.V. Autosomno-dominantnaya tubulointerstitsial'naya bolezni' pochek. [Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease]. *Nefrologiya.* 2018; 22(6): 9–22. DOI: 10.24884/1561-6274-2018-22-6-9-22. (in Russian).
18. Iorembere F.M., Vehaskari V.M. Uromodulin: old friend with new roles in health and disease. *Pediatr Nephrol.* 2014; 29(7): 1151–8. DOI: 10.1007/s00467-013-2563-z.
19. Andrew P. Stewart, Richard N. Sandford, Fiona E. Karet Frankl, J. Michael Edwardson. Pathogenic uromodulin mutations result in premature intracellular polymerization. *FEBS Lett.* 2015; 589(1): 89–93. DOI: 10.1016/j.febslet.2014.11.029.
20. Franca M. Iorembere, V. Matti Vehaskari Uromodulin: old friend with new roles in health and disease *Pediatr Nephrol.* 2014; 29: 1151–8. DOI: 10.1007/s00467-013-2563-z.
21. Delgado G.E., Kleber M.E., Scharnagl H. et al. Serum uromodulin and mortality risk in patients undergoing coronary angiography. *J Am Soc Nephrol.* 2017; 28(7): 2202–10. DOI: 10.1681/asn.2016111162.
22. Boder P., Mary S., Mark P.B. et al. Mechanistic interactions of uromodulin with the thick ascending limb: perspectives in physiology and hypertension. *J Hypertens.* 2021; 39(8): 1490–1504. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002861.