

Раскрытие Роли Гена UMOD В Хронической Болезни Почек: От Генетических Механизмов К Диагностическим И Терапевтическим Инновациям

Джалолов Сохиб Аслитдинович ¹

Аннотация

В данном обзоре рассматриваются последние достижения в изучении генетических вариаций UMOD, их функциональных последствий и их влияния на патогенез ХБП. В нем также обсуждаются потенциальные клинические применения UMOD в качестве прогностического биомаркера для раннего выявления ХБП, стратификации риска и таргетных вмешательств. Развитие транскриптомных, протеомных и метаболомных подходов позволяет более полно изучать функцию UMOD и ее взаимодействие с другими генетическими и метаболическими путями. Хроническая болезнь почек (ХБП) становится все более серьезной проблемой для здравоохранения во всем мире, затрагивая миллионы людей во всем мире. Генетические факторы играют решающую роль в этиологии и прогрессировании ХБП, влияя на восприимчивость, тяжесть заболевания и ответ на терапию. Среди этих факторов ген UMOD, кодирующий гликопротеин уромодулин, признан ключевым регулятором функции почек, канальцевой целостности и восприимчивости к заболеванию. Полиморфизмы UMOD влияют на функцию почек, изменяя транспорт натрия, модулируя иммунные реакции и регулируя окислительный стресс, тем самым способствуя гипертонии, повреждению нефронов и прогрессированию ХБП.

Недавние полногеномные ассоциативные исследования (GWAS) подтвердили связь между полиморфизмами UMOD и повышенным риском ХБП и связанных с ней осложнений. Кроме того, была выявлена значимая корреляция между UMOD и гиперурикемией, поскольку уромодулин играет ключевую роль в транспорте и выведении мочевой кислоты. Заключение: Персонализированная медицина, основанная на генотипировании UMOD, открывает новые возможности для индивидуализированной оценки риска, индивидуальной фармакотерапии и модификации образа жизни для замедления прогрессирования ХБП. Кроме того, разрабатываются перспективные терапевтические стратегии, включая фармакологическую модуляцию экспрессии UMOD и генную терапию. Интеграция генетических знаний с клиническими приложениями подчеркивает значение UMOD в патогенезе ХБП и позиционирует его как перспективную цель для прецизионной нефрологии, потенциально улучшая клинические результаты и оптимизируя стратегии ведения пациентов.

Ключевые слова: ген UMOD, уромодулин, хроническая болезнь почек, генетические вариации, биомаркеры.

¹Врач, Самаркандского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи.
Самарканд, Узбекистан

World of Medicine: Journal of Biomedical Sciences Vol .2 No.10 (2025)
<https://wom.semanticjournals.org/index.php/biomed>

Актуальность. Хроническая болезнь почек (ХБП) представляет собой значимую проблему для глобального здравоохранения, характеризующуюся постепенным снижением функции почек и высоким потенциалом прогрессирования до почечной недостаточности в терминальной стадии (ТПН). Всемирная организация здравоохранения (2021) сообщила, что распространенность ХБП продолжает расти, в настоящее время она затрагивает приблизительно 8-16% взрослого населения во всем мире. Эта процветающая проблема общественного здравоохранения усугубляется сопутствующей заболеваемостью, такой как сердечно-сосудистые заболевания и диабет, что еще больше увеличивает расходы на медицинское обслуживание и показатели смертности [15]. Многофакторная этиология ХБП требует комплексного понимания ее лежащих в основе механизмов, включая растущее признание генетических факторов, которые способствуют риску заболевания и прогрессирования.

Среди различных генетических компонентов, вовлеченных в ERC, ген уромодулин (UMOD) стал критическим объектом недавних исследований из-за его фундаментальной роли в функции почек и его связи с наследственными нефропатиями. UMOD кодирует уромодулин, гликопротеин, синтезируемый в основном эпителиальными клетками почечных канальцев. Этот белок выполняет важные функции в концентрации мочи, модуляции иммунного ответа и поддержании канальцевого гомеостаза [4]. Вариации в гене UMOD были вовлечены в спектр заболеваний, связанных с почками, включая гиперурикемическую семейную нефропатию молодых людей, медуллярную кистозную болезнь почек и, в более широком смысле, ERC [14]. Исследования подтвердили, что специфические полиморфизмы одного нуклеотида (SNP) и вариации числа копий могут влиять как на уровень экспрессии, так и на функцию уромодулина, что обуславливает индивидуальную предрасположенность к ЭРК.

Генетические вариации гена UMOD могут иметь глубокие последствия для патофизиологии почек, наблюдаемой при ЭРК. Например, некоторые варианты могут изменять стабильность белка и его взаимодействие с интратубулярными факторами, что может привести к поражению интерстиция почек и тубулоинтерстициальному фиброзу, характерному признаку прогрессирования ЭРК [6]. Кроме того, известно, что продукт гена UMOD играет роль в регуляции реабсорбции натрия в ЭРК нефрона [13]. Эти механистические идеи подчёркивают важность вариаций гена UMOD не только в развитии ЭРК, но и в понимании индивидуальных реакций пациентов на терапевтические вмешательства.

Кроме того, генетические основы рака молочной железы (ERC) выходят за рамки простой восприимчивости; они также охватывают вопросы диагностических стратегий и парадигм лечения. Достижения в области генетических тестов и ассоциативных исследований всего генома (GWAS) способствовали выявлению вариантов UMOD в качестве потенциальных биомаркеров для диагностики и прогнозирования рака молочной железы (ERC). Эти генетические идеи могут привести к более персонализированным подходам к лечению ERC, определяя принятие клинических решений в области профилактики и лечения заболеваний почек [8]. Текущие

исследования сосредоточены на использовании этих генетических маркеров для выявления заболеваний, что позволяет проводить раннее выявление и вмешательство в группы риска.

В свете этих достижений будущие исследования, вероятно, будут охватывать несколько ключевых областей. Изучение взаимодействий генов и окружающей среды, функциональная характеристика недавно выявленных вариантов UMOD и потенциальная возможность трансляции технологий редактирования генов открывают широкие возможности для вмешательства в ERC на генетическом и фенотипическом уровнях. Кроме того, терапевтические стратегии, направленные на модуляцию уровня уромодулина, либо посредством малых молекул, либо биологических продуктов, представляют собой многообещающий путь для разработки инновационных методов лечения ЭРЦ, учитывающих генетические и симптоматические аспекты этого сложного заболевания. Ген Umod, расположенный на 16-й хромосоме, кодирует уромодулин, гликопротеин, секретируемый преимущественно клетками почечных канальцев толстой лопасти петли Генле. Уромодулин является наиболее распространенным белком в моче и играет важную роль в функции почек и гомеостазе. Его функции включают модульную воспалительную реакцию, регуляцию обмена натрия, влияние на концентрацию мочи и содействие поддержанию эпителиального барьера в почечных канальцах [17].

Кроме того, уромодулин участвует в профилактике инфекций мочевыводящих путей и образования камней в почках, что указывает на его многогранную важность для здоровья почек. Изменения в гене Umod могут иметь глубокие последствия для функции почек и развития хронической болезни почек (ХБП). Варианты этого гена связаны с повышенной восприимчивостью к различным патологиям почек, обычно через механизмы, нарушающие нормальные клеточные процессы. Например, специфические мутации в UMOD могут приводить к разворачиванию и агрегации уреодулина, что, как было показано, запускает стресс эндоплазматического ретикулума (ЭР) и активирует ответ разворачивающегося белка. Этот каскад клеточных событий может достичь кульминации в канальцевых поражениях и фиброзе, в конечном итоге способствуя потере нефронов и прогрессированию ХБП [12,17].

Исследования показали, что распространенные варианты, такие как однонуклеотидный полиморфизм RS12917707 (SNP), связаны с высоким уровнем натрия в моче и повышенным риском развития ХБП [7]. Механизм, лежащий в основе этой корреляции, по-видимому, включает регуляцию транспорта натрия в почечных канальцах, где измененные уровни уромодулина могут влиять на активность основных переносчиков натрия, таких как котранспортер NA-K2Cl. Нарушение регуляции этих переносчиков может привести к неупорядоченным изменениям канальцевой функции и дисбалансу электролитного гомеостаза – критическим факторам патогенеза ДРК.

Кроме того, взаимодействие уреодулина с воспалением почек привлекает всё большее внимание как потенциальный механизм влияния вариантов UMOD на заболевание почек. Были обнаружены высокие уровни уромодулина в моче, коррелирующие с маркерами воспаления, что позволяет предположить, что уреодулин может играть смягчающую роль в воспалительных реакциях или, наоборот, усугублять их при патологических состояниях [17]. Понимание двунаправленной связи между уреодулином и воспалением остаётся приоритетным направлением современных исследований, особенно в связи с их влиянием на развитие и прогрессирование ХБП.

С диагностической точки зрения, Оценка уровня мочи в моче стала потенциальным биомаркером прогрессирования ХБП и средством выяснения основных патологических процессов, связанных с вариациями Umod. Исследования все больше фокусируются на прогностической ценности концентрации мочи как неинвазивного метода мониторинга здоровья почек и прогрессирования заболевания [1,5]. Выявление пациентов с мутациями в UMOD может позволить персонализировать стратегии мониторинга и целенаправленные вмешательства, прокладывая путь для более эффективного лечения ХБП.

Поскольку эта область продолжает развиваться, будущие исследования готовы расшифровать сложное взаимодействие генетических вариаций в UMOD и его общие последствия для ХБП. Исследования новых терапевтических подходов, которые модулируют активность уремодулина или улучшают его защитные функции, одновременно смягчая его патогенные эффекты, имеют первостепенное значение. Такие начинания могут привести к инновационным стратегиям лечения, адаптированным к пациентам с определенным вариантом а, что обещает лучшие результаты у пациентов с хронической болезнью почек [11]. Текущие исследования все больше сосредотачиваются на определенных генетических вариантах в гене Umod и их влиянии на хроническую болезнь почек (ХБП). Ген Umod, расположенный на хромосоме 16, кодирует uromodulin, гликопротеин, который в большом количестве экспрессируется в толстом восходящем члене петли Генле в почках. Варианты этого гена были вовлечены в этиологию различных форм ХБП, главным образом посредством механизмов, которые влияют на функцию и морфологию почек.

Одной из наиболее широко изученных мутаций в гене Umod является RS4293393, однонуклеотидный полиморфизм (SNP), который показал значительную связь с восприимчивостью к ХБП. Mira и соавт. (2025) выяснили, что распространенность этого варианта может варьироваться между популяциями, с более высокой частотой, наблюдаемой в определенных этнических группах. Было показано, что этот вариант влияет на уровни мочи в моче, что, в свою очередь, может отражать функцию почечных канальцев. Измененная экспрессия Uromodulin из-за присутствия RS4293393 может нарушить нормальные регуляторные механизмы в нефроне, что приводит к неконтролируемым реакциям, которые способствуют почечному фиброзу и снижению скорости клубочковой фильтрации (TGF).

Генетические вариации UMOD и их влияние на ХБП

Мутации в UMOD могут привести к неправильному сворачиванию белка, запуская стресс эндоплазматического ретикулума и активируя реакцию несвернутого белка (UPR), что приводит к повреждению канальцев и интерстициальному фиброзу. Эти механизмы подчеркивают важность UMOD в патогенезе ХБП и выделяют его потенциал в качестве терапевтической мишени. Кроме того, недавние исследования показывают, что варианты UMOD способствуют электролитному дисбалансу, воспалению и почечному фиброзу, которые усугубляют прогрессирование заболевания [3].

UMOD в диагностике и биомаркерах ХБП

Протеомный и метаболомный анализы еще больше расширяют наше понимание роли UMOD в ХБП путем идентификации специфических белковых сигнатур, связанных с генетическими вариантами. Эти результаты подтверждают интеграцию оценки биомаркеров UMOD в повседневную клиническую практику для стратификации риска и раннего вмешательства. Кроме того, недавние исследования подчеркивают потенциал мочевого и сывороточного уромодулина в качестве прогностических биомаркеров сердечно-сосудистых осложнений, связанных с ХБП, что еще больше подчеркивает его диагностическую значимость [18].

Терапевтические последствия и будущие направления

Недавние исследования также подчеркивают потенциал терапии малыми молекулами, которые стабилизируют или усиливают функцию уромодулина, уменьшая фиброз и воспаление [17]. Исследования изучают роль ингибиторов транспорта натрия в смягчении задержки натрия, вызванной UMOD, что открывает многообещающие возможности для терапевтического вмешательства. Более того, комбинированная терапия, направленная на UMOD вместе с ингибиторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), может обеспечить синергетический эффект в замедлении прогрессирования ХБП [14].

Будущие исследования должны быть сосредоточены на выяснении взаимодействий генов и

окружающей среды, которые влияют на функцию UMOD, оптимизации генетического скрининга для персонализированной медицины и валидации терапии, основанной на UMOD, в клинических испытаниях. Расширение биорепоэиториев и проведение продольных исследований еще больше усовершенствуют наше понимание влияния UMOD на прогрессирование ХБП. Применение искусственного интеллекта для анализа крупномасштабных генетических и протеомных данных также может улучшить прогностические модели для оценки риска ХБП и персонализации лечения [20].

Заключение. С точки зрения диагностических стратегий, идентификация специфических вариантов может способствовать разработке подходов генетического скрининга для стратификации риска у лиц, предрасположенных к ХБП. Использование технологий секвенирования нового поколения позволило исследователям оценить частоту этих вариантов в различных популяциях, что позволяет выявлять группы риска и потенциал раннего вмешательства [3]. Кроме того, сывороточные и мочевые биомаркеры, связанные с уровнями экспрессии уромодулина, изучаются в качестве потенциальных диагностических инструментов, которые могут дополнять существующие клинические параметры, повышая точность диагностики и лечения ДРК.

Текущие исследования подчёркивают необходимость комплексных исследований, направленных на определение функциональных последствий различных мутаций гена UMOD и его взаимодействия с факторами окружающей среды, которые в совокупности могли бы пролить свет на весь спектр генетических вкладов в развитие ХБП [16,18]. Исследования, сосредоточенные на взаимодействии генов и окружающей среды, будут иметь основополагающее значение, поскольку они могут выявить, как факторы образа жизни или сопутствующие заболевания усугубляют или смягчают эффекты делеционных вариантов гена UMOD.

В терапевтическом плане, растет интерес к модуляции путей уромодулина как к новой стратегии лечения ХБП. Фармакологические препараты, направленные на экспрессию или функцию уромодулина, могут потенциально облегчить прогрессирование ХБП, восстанавливая гомеостаз в физиологии почек. Обнадеживающие доклинические модели показали, что повышенные уровни уромодулина могут уменьшить поражение канальцев и фиброз, что представляет собой многообещающее терапевтическое направление для будущих исследований [1]. Кроме того, подходы к генной терапии, направленные на коррекцию или компенсацию патогенных вариантов UMOD, могут оказать преобразующее влияние на лечение ХБП.

Исследование пути в генетических основах ХБП через призму вариантов UMOD не только расширяет понимание патологии заболеваний почек, но и имеет важное значение для прецизионной медицины. Расширяя знания о генетическом вкладе и разрабатывая целевые стратегии диагностики и лечения, будущие исследовательские проекты могут принести пользу исключительно врачам и пациентам, что приведет к лучшим результатам в лечении хронической болезни почек [2].

UMOD играет ключевую роль в предрасположенности к ХБП, его прогрессировании и потенциальном терапевтическом вмешательстве. Генетическое понимание вариаций UMOD повышает точность диагностики и открывает возможности для прецизионной медицины в лечении ХБП. Продолжение исследований необходимо для эффективного применения этих результатов в клинической практике, что в конечном итоге улучшит результаты лечения пациентов с ХБП во всем мире. Понимание сложного взаимодействия генетической предрасположенности и факторов окружающей среды будет иметь решающее значение для разработки более эффективных и индивидуализированных стратегий лечения ХБП. Генетическая информация о вариациях UMOD повышает точность диагностики и открывает возможности для прецизионной медицины в лечении ХБП. Продолжение исследований необходимо для эффективного внедрения этих результатов в клиническую практику, что в конечном итоге

улучшит результаты лечения пациентов с ХБП во всем мире. Понимание сложного взаимодействия генетической предрасположенности и факторов окружающей среды будет иметь решающее значение для разработки более эффективных и индивидуализированных стратегий лечения ХБП. Генетическая информация о вариациях UMOD повышает точность диагностики и открывает возможности для прецизионной медицины в лечении ХБП. Продолжение исследований необходимо для эффективного внедрения этих результатов в клиническую практику, что в конечном итоге улучшит результаты лечения пациентов с ХБП во всем мире. Понимание сложного взаимодействия генетической предрасположенности и факторов окружающей среды будет иметь решающее значение для разработки более эффективных и индивидуализированных стратегий лечения ХБП.

List of references

1. Mariniello, Marta. Uromodulin Maturation and Processing: Impact for the Normal and Diseased Kidney. PhD diss., University of Zurich, 2024.
2. Tian, Xinyuan, and Yuqing Chen. Autosomal Dominant Tubulointerstitial Kidney Disease UMOD: A Monogenic Renal Disease that Cannot Be Ignored. *Integrative Medicine in Nephrology and Andrology* 11, no. 3 (2024): e24-00009.
3. Vivante, Asaf. Genetics of chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine* 391, no. 7 (2024): 627-639.
4. Odegbemi, Odekunle Bola, Mathew Folaranmi Olaniyan, David Olufemi Adebo, Christian Onostale, and Kemi Felicia Ajiboye Ugege. Uromodulin in kidney health and disease: Genetic variants, biomarker applications, and clinical implications. (2024).
5. Gonçalves, Francisco, Pedro Lisboa-Gonçalves, Rita Quental, Susana Fernandes, Sofia Quental, Laurence Michel-Calemard, Claire Goursaud et al. Familial juvenile hyperuricemic nephropathy: Revisiting the SLC8A1 gene, in a family with a novel terminal gross deletion in the UMOD gene. *Nefrología (English Edition)* 44, no. 4 (2024): 576-581.
6. Sun, Guannan, Chao Liu, Chengcheng Song, Xiaodong Geng, Kun Chi, Zhangning Fu, Quan Hong, and Di Wu. Knowledge mapping of UMOD of English published work from 1985 to 2022: a 20 www.fdoctors.uz 2025 / Issue 01 / Article 04 Medical science of Uzbekistan published: 05 february 2025 bibliometric analysis. *International Urology and Nephrology* 56, no. 1 (2024): 249-261.
7. Barr, Shaimaa I., Sahar S. Bessa, Tarek M. Mohamed, and Eman M. Abd El-Azeem. Exosomal UMOD gene expression and urinary uromodulin level as early noninvasive diagnostic biomarkers for diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *Diabetology International* (2024): 1-11.
8. Mira, Filipe S., Bárbara Oliveiros, Isabel Marques Carreira, Rui Alves, and Ilda Patrícia Ribeiro. Genetic Variants Related to Increased CKD Progression—A Systematic Review. *Biology* 14, no. 1 (2025): 68.
9. derinto, Nicholas, Gbolahan Olatunji, Emmanuel Kokori, Ikponmwosa Jude Ogiewhi, Adetola Emmanuel Babalola, Komolafe Babajide Ayodeji, Muhammadul-Awwal Irodatullah Bisola, Ajekiigbe Victor Oluwatomiwa, and Ibukunoluwa V. Ishola. Genomic insights into renal diseases: advancements and implications. *The Egyptian Journal of Internal Medicine* 36, no. 1 (2024): 73.
10. Žeravica, Radmila, Branislava Ilinčić, Dragan Burić, Ana Jakovljević, Veljko Crnobrnja, Dalibor Ilić, and Marija Vukmirović Papuga. Relationship Between Serum Uromodulin as a Marker of Kidney Damage and Metabolic Status in Patients with Chronic Kidney Disease of Non-Diabetic Etiology. *International Journal of Molecular Sciences* 25, no. 20 (2024): 11159.

11. Fountoglou, Anastasios, Constantinos Deltas, Ekaterini Siomou, and Evangelia Dounousi. Genome-wide association studies reconstructing chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation* 39, no. 3 (2024): 395-402.
12. Gonçalves, Francisco, Pedro Lisboa-Gonçalves, Rita Quental, Susana Fernandes, Sofia Quental, Laurence Michel-Calemard, Claire Goursaud et al. Familial juvenile hyperuricemic nephropathy: Revisiting the SLC8A1 gene, in a family with a novel terminal gross deletion in the UMOD gene. *nefrologia* 44, no. 4 (2024): 576-581.
13. Denova, L. D., and D. D. Ivanov. The influence of obesity on the course and development of complications of chronic kidney disease according to the study of the blood and urine uromodulin. *KIDNEYS* 13, no. 3 (2024): 181-202.
14. Zhou, Manshi, Sheon Mary, Christian Delles, Sandosh Padmanabhan, Delyth Graham, Martin W. McBride, and Anna F. Dominiczak. Insights into Uromodulin and Blood Pressure. *Current Hypertension Reports* 26, no. 12 (2024): 497-504.
15. Chen, Teresa K., Michelle M. Estrella, Lawrence J. Appel, Aditya L. Surapaneni, Anna Köttgen, Wassim Obeid, Chirag R. Parikh, and Morgan E. Grams. Associations of baseline and longitudinal serum uromodulin with kidney failure and mortality: results from the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Trial. *American Journal of Kidney Diseases* 83, no. 1 (2024): 71-78.
16. Lu, Yao-Qi, and Yirong Wang. Multi-Omic Analysis Reveals Genetic Determinants and Therapeutic Targets of Chronic Kidney Disease and Kidney Function. *International Journal of Molecular Sciences* 25, no. 11 (2024): 6033.
17. Takata, Tomoaki, and Hajime Isomoto. The versatile role of uromodulin in renal homeostasis and its relevance in chronic kidney disease. *Internal Medicine* 63, no. 1 (2024): 17-23.
18. Xiong, Lin, Changwei Wu, Sipei Chen, Yong Zhang, Li Wang, Yi Li, and Guisen Li. Proteomics analysis reveals age-related proteins in the urine of chronic kidney disease patients. *Frontiers in Medicine* 11 (2025): 1506134.
19. Blasco, Miquel, Borja Quiroga, José M. García-Aznar, Cristina Castro-Alonso, Saulo J. Fernández-Granados, Enrique Luna, Gema Fernández Fresnedo et al. Genetic characterization of kidney failure of unknown etiology in Spain: findings from the GENSEN study. *American Journal of Kidney Diseases* 84, no. 6 (2024): 719-730.
20. Delrue, Charlotte, and Marijn M. Speeckaert. Decoding Kidney Pathophysiology: Omics Driven Approaches in Precision Medicine. *Journal of personalized medicine* 14, no. 12 (2024): 1157.