

Lihoded A. N., Shuhtin V. V., Shuhtina I. N., Goydik V. S., Gozhenko A. I. Modern understanding of the pathogenesis of polycystosis and the prospects for its treatment. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017;7(6):1071-1083. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1195646>
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/5356>

The journal has had 7 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. Part B item 1223 (26.01.2017).
1223 Journal of Education, Health and Sport eISSN 2391-8306 7

© The Author 2017;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 03.06.2017. Revised: 20.06.2017. Accepted: 30.06.2017.

MODERN UNDERSTANDING OF THE PATHOGENESIS OF POLYCYSTOSIS AND THE PROSPECTS FOR ITS TREATMENT

A. N. Lihoded, V. V. Shuhtin, I. N. Shuhtina, V. S. Goydik, A. I. Gozhenko

Ukrainian Research Institute for Medicine of Transport, Odessa

Abstract

The authors examined the problem of polycystic kidney in literary sources. Disclosed the pathogenesis of this disease, types and hereditary predisposition. The article examines the symptoms of the disease and describes the pattern of its course. The most acceptable methods of diagnosis and effective methods of prevention and treatment are presented.

Key words: polycystic kidney disease, renal failure, pathogenesis, prevention, treatment

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ПАТОГЕНЕЗЕ ПОЛИКИСТОЗА И ПЕРСПЕКТИВЫ ЕГО ЛЕЧЕНИЯ

А. Н. Лиходед, В. В. Шухтин, И. Н. Шухтина, В. С. Гойдык, А. И. Гоженко

Украинский НИИ медицины транспорта МЗ Украины, Одесса

Реферат

Авторы рассмотрели проблему поликистоза почек в литературных источниках. Раскрыли патогенез этого заболевания, типы и наследственную предрасположенность. В статье рассматриваются симптомы заболевания и описывается картина его течения. Высказываются наиболее приемлемые способы диагностики и действенные способы профилактики и лечения.

Ключевые слова: поликистоз почек, почечная недостаточность, патогенез, профилактика, лечение

Поликистозная болезнь почек (ПБП) является генетическим заболеванием почек и относится к цилиопатиям — это группа заболеваний, когда вследствие аномальной структуры ресничек усилена пролиферация кистозных клеток и секреция жидкости в просвет [6, 15].

ПБП характеризуется наличием многочисленных кист и их наполненность жидкостью приводит к значительному увеличению почек. Поскольку кисты накапливают жидкость и увеличиваются, полностью отделяясь от нефрона то этим самым они сдавливают соседнюю почечную паренхиму, что постепенно ставит под угрозу другие нефроны и функцию почек. Заболевание может также привести к повреждению печени, поджелудочной железы, а в некоторых случаях, сердца и мозга [1, 3].

Различают две формы поликистоза почек:

- аутосомно-рецессивная - характерна для детского возраста, определяется мутацией гена PKHD1, отвечающего за выработку белка фиброцистина.

- аутосомно-доминантная - более распространена, характерна для взрослого возраста, проявляется в период 30-40 лет; 85% случаев обусловлены мутацией гена PKD1,

отвечающего за выработку белка полицистина-1, а 15% случаев происходят вследствие мутации гена PKD2 и нарушений в продуцировании белка полицистина-2; каждый десятый случай аутосомно-доминантного поликистоза развивается из-за спонтанной, а не наследуемой от родителей, генной мутации.

Две основные формы кистозной болезни почек отличаются типом наследования.

Поликистоз почек является наследственным, не связанным с полом так как ген, определяющий развитие болезни, располагается в 16 хромосоме, которая не относится к половым. Данное заболевание встречается одинаково часто как у мужчин, так и у женщин. Заболевание может как правило приводит к нарушению функции почек, повышению артериального давления, которое, может стать причиной сердечного приступа или инсульта [8, 10].

Как правило генетические мутации считают причиной возникновения поликистоза почек. При поликистозе почек страдает как клубочковый аппарат, так и канальцевая система почек. Степень этих нарушений, как доказал

М. Д. Джавад-Заде (1964), зачастую зависит от давности и активности присоединившегося пиелонефрита и развития склеротических процессов в почечной паренхиме, а также — от количества и степени кистозно измененных нефронов [2, 9]. У больных поликистозом почек снижению клубочковой фильтрации предшествует нарушение канальцевой реабсорбции. Разрастание соединительной ткани между канальцами приводит затем к их сдавлению, нарушению оттока мочи из лежащих выше отделов нефронов, повышению внутриканальцевого давления, атрофии эпителия расширенных канальцев. Это вызывает нарушение реабсорбции и концентрационной способности почек и приводит к хронической почечной недостаточности (М. Д. Джавад-Заде, 1974). Чрезвычайно важно, что существуют два основных механизма развития почечной недостаточности при поликистозе: в результате первичной гибели нефрона вследствие его кистозной трансформации, либо вторичной гибели при сдавлении неповрежденных нефронов кистами. Важно отметить, что первично кистозной трансформации подвергаются не более 10 % нефронов. Следовательно, большая часть нефронов и гибнет вследствие вторичного повреждения и сдавления кистами.

Действительно, первоначальное развитие кист как правило не сопровождаются функциональным нарушениями о чем свидетельствуют также и наши данные о

сохранности почечного резерва [5]. Это предполагает эффективность и необходимость своевременного удаления кист [11, 14].

Следует отметить, что женщины, которые страдают поликистозом почек, как правило, способны перенести одну беременность. Последующие могут вызвать ряд осложнений, вплоть до прогрессирования нарушения функции почек, что может создать угрозу жизни. Наиболее высок риск осложнений во время беременности у тех женщин, у которых еще до беременности наблюдалось повышенное артериальное давление [5, 7].

ПБП является одним из наиболее распространенных и генетически опасных для жизни человека заболеваний, поражающим около 12,5 млн. человек во всем мире [12, 17].

Самой распространенной формой заболевания является аутосомно-доминантная форма поликистоза почек, которая чаще встречается у людей в возрасте от 30 до 60 лет. По данным мировой статистики аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек встречается в человеческой популяции с частотой 1/400 — 1/1000, являясь одной из наиболее распространенных генетических болезней. У 85 % случаев аутосомно-доминантного поликистоза почек вызваны мутацией гена PKD1, локализованном в регионе 16p13.3 и кодирующем белок полицистин-1 (в этом случае средний возраст развития терминальной почечной недостаточности составляет 54 года), 15 % случаев связаны с мутацией гена PKD2 в регионе 4q21 и кодирующем белок полицистин-2 (средний возраст развития терминальной почечной недостаточности составляет 74 года) [13, 18].

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) является исходом заболевания у большинства больных поликистозом почек. По литературным данным среди больных поликистозом почек ХПН была выявлена у 90,9% пациентов [19, 22].

Однако, примерно в 20% случаев поликистоз почек остается бессимптомным в течение всей жизни [20, 26].

Известно что в Украине около 400 тыс. пациентов с хронической болезнью почек, и каждый год количество таких людей растет [21, 25].

Так, по данным Минздрава, хроническую болезнь почек имеют 392131 пациентов. Из них методом гемодиализа лечатся более 5,5 тыс. пациентов (5612 человек), что составляет лишь 20% от потребности. Ежегодно количество новых больных с почечной

недостаточностью растет примерно на 4,2 тыс. пациентов. В среднем около 10 % больных находящихся на гемодиализе страдают гемодиализом.

Методы лечения кист при поликистозе почек носит в настоящее время преимущественно симптоматический характер. Основным способом является пункция кисты почки со склеротерапией. Манипуляция заключается в удалении (откачивании) жидкости из полости кисты и введение специального вещества, которое склеивает стенки изнутри.

При негативной динамике в показателях крови, мочи, а также ухудшении состояния пациентов проводится симптоматическая терапия. Антигипертензивная терапия направлена на предотвращение ухудшения кровообращения — повышенное давление способствует ускорению гипертрофии и склерозирования почек. Антибактериальная терапия показана в случае присоединении инфекции, в этом случае зачастую прибегают к оперативному лечению как открытым методом, так и с помощью лапароскопии - резекции кисты, энуклеации кисты (вылушивание), также возможны – резекция почки, нефрэктомия [24, 31]. Разрабатывается вопрос не только о заместительной и поддерживающей терапии при поликистозной болезни, но также ведется активный поиск препаратов способных влиять на замедление и прекращение роста кист [16, 23, 30]. При поликистозной болезни почек чаще отдают предпочтение фторхинолонам и цефалоспорином. Среди симптоматической терапии необходима борьба с анемией что включает назначение железосодержащих медикаментов и обязательный контроль за уровнем гемоглобина. Терапия против белково-энергетической недостаточности необходима для восполнения белкового дефицита. Показаны препараты с аминокислотами (Кетостерил) [27, 32].

Конечным итогом поликистоза почек становится почечная недостаточность. Важно не упустить момент, когда больному потребуется заместительная почечная терапия — гемодиализ. При декомпенсированном течении болезни пропуск хотя бы одной процедуры гемодиализа может стать причиной смерти больного от интоксикации и уремии.

В последние годы начинается разработка способов патогенетической терапии. В подходах патогенетического лечения исследуются препараты, действие которых связано с уменьшением накопления в клетках циклического аденозин монофосфата(ц-АМФ). В первую очередь к ним относятся антагонисты рецептора вазопрессина.

Вазопрессин, также известный как антидиуретический гормон, представляет собой нейрогипофизный гормон, состоящий из 9 аминокислот. У большинства видов он содержит аргинин и поэтому его называется аргинин-вазопрессином. Гормон вазопрессин имеет две основные функции - удержание воды в организме за счет увеличения ее реабсорбции в дистальных канальцах, а также собирательных трубочках нефронов почек и сужение кровеносных сосудов. Вазопрессин проявляет свои эффекты через рецепторы V1 и V2. Стимуляция V2-рецепторов базолатеральной мембраны клеток дистальных отделов почечных канальцев через ц-АМФ, являющийся вторичным мессенджером, вызывает повышение проницаемости стенки канальцев для воды, ее реабсорбцию и концентрирование мочи. Доклинические исследования с OPC-31260, антагонистом V2-рецептора, на моделях ортологичных мышей показали значительное ингибирование прогрессирования заболевания, что выражалось в уменьшении общего объема почек (ООП), кист, митотических и апоптотических показателей, а также уровня азота мочевины в крови (32). Один из антагонистов рецептора V2 – OPC-41061 или толваптан, с более высокой аффинностью, был испытан на ортологичных моделях животных с АДПКП и проявил высокую эффективность [28, 29]. Лекарственный препарат Tolvaptan (SamscaR) компании Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd, Япония, является селективным ингибитором V2 рецепторов вазопрессина, замедляющий прогрессирование АДПКП, подавляет рост и развитие кист.

Свыше 1400 пациентов получали толваптан в течение более 3 лет в 129 центрах по всему миру. Препарат представляет собой селективный антагонист рецепторов вазопрессина V2, который уменьшает антидиуретический эффект (концентрирование мочи) гормона вазопрессина и повышает диурез.

«Мы добились своей цели», считает Devuyst. У пациентов в группе толваптана после 3 лет терапии по сравнению с группой плацебо уменьшился общий объем почек, с более низкой частотой осложнений, связанных с заболеванием – болевой синдром был менее интенсивным, а снижение функции почек – менее выраженным. Нежелательные явления включали повышение диуреза, жажду, а также увеличение уровня ферментов печени и натрия в крови [26].

В некоторых странах СНГ также проходят испытания несколько препаратов, которые позволяют замедлить прогрессирующее аутосомно-доминантное поликистоза за счет подавления синтеза циклического АМФ, одним из которых является толваптан.

В рандомизированное исследование ТЕМРО в одну группу вошли пациенты, получающие толваптан, а пациенты другой группы принимали плацебо. Пациентам в обеих группах рекомендовалось придерживаться одинакового питьевого режима. Зная, что толваптан является антагонистом рецепторов второго типа антидиуретического гормона (вазопрессина), и за счет этого у принимающих его пациентов существенно увеличивается диурез, и им необходимо много пить чтобы избежать дегидратации. В ТЕМРО для того, чтобы добиться истинного равенства условий после начала исследования и максимально обеспечить принцип слепого рандомизированного исследования, даже тем пациентам, которые принимали плацебо, рекомендовали – пить много воды 1,5-2-2,5 литра, этого достаточно. Ограничивали прием жидкости при гипергидратации, явной гиперволемии, или тяжелой сердечной недостаточности. Ограничение жидкости также требуется пациентам с уменьшением диуреза или вообще без остаточной функции почек, тем кто находится на гемодиализе или перитонеальном диализе [26].

При подведении итогов исследования, оказалось, – у пациентов с аутосомно-доминантным поликистозом почек при приеме толваптана прогрессирующее поликистоза замедлилось [27]. Однако следует заметить, что и у пациентов в группе плацебо, которые просто пили много жидкости, но не принимали толваптан, скорость прогрессирования роста кист в почках существенно снизилась по сравнению с контрольной группой.

И после публикации результатов ТЕМРО и нашими данными стало понятно, что для больных с поликистозом необходимо пить много жидкости чтобы уменьшить продукцию антидиуретического гормона, и таким образом замедлить выработку цАМФ и рост кист.

Проводятся изучение эффективности октреотида - аналога гормона соматостатина.

Октреотид связывается с рецептором соматостатина и ингибирует продукцию цАМФ. Было показано, что октреотид снижает уровень цАМФ и ингибирует образование кист печени у крыс с поликистозным заболеванием почек, однако без какого-либо улучшения функции почек.

Другим способом лечения поликистоза почек является разработка препаратов которые уменьшают пролиферацию эпителия в клетке.

Рапамицин или сиролимус – иммунодепрессант, который применяется для борьбы с отторжением почки при трансплантации.

Название рапамицин происходит от острова Пасхи (Папа-Руи). Рапамицин является продуктом бактерий вида *Streptomyces hygroscopicus* из образца почвы с этого острова. В ходе исследований выявились его иммуносупрессорные и антипролиферативные свойства. Механизм действие рапамицина направлено на mTOR (target of rapamycin), который является представителем семейства киназ, родственных фосфоинозитолкиназе, фосфорилирующей S6-киназу (S6K) и 4E-связывающий протеин (4EBP1). Фосфорилирование 4EBP1 высвобождает EIF4E, способствующий трансляции мРНК. Повышение активности mTOR и S6K обнаружено в клетках, выстилающих почечные кисты. Действие рапамицина замедляло прогрессирование наследственного поликистоза почек у крыс и мышей. Рапамицин индуцирует апоптоз эпителиальных клеток, окружающих кисты и уменьшает их объем даже на поздних стадиях заболевания.

Одним из перспективных направлений является блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Известно, что ангиотензин II, помимо его вазоконстрикторного эффекта, увеличивает клеточную пролиферацию, ангиогенез, фиброз, известные как почечные компоненты при АДПКП. Потенциальные косвенные эффекты ангиотензина II на гипертонию включают стимуляцию симпатической нервной системы, эндотелия и альдостерона с удержанием натрия. Ангиотензин II также стимулирует реактивные формы кислорода, которые могут приводить к эндотелиальной дисфункции при АДПКП.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) играет роль в патогенезе особенно в связи с тем что гипертензия практически всегда присутствует при АДПКП и связана с увеличением ОПП, активацией РААС и прогрессированием заболевания почек.

Одним из главных факторов риска прогрессирования повреждения почек при АДПКП считается гипертензия. Дефекты первичной реснички вызывают эндотелиальную дисфункцию и активацию РААС, являющиеся центральным патофизиологическим звеном развития гипертензии при АДПКП. Лечение гипертензии может замедлить прогрессирование болезни почек. Кроме диеты и модификации образа жизни первым

антигипертензивным средством являются ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (иАПФ).

Бета-блокаторы также эффективны для снижения артериального давления у пациентов с АДПКП [22, 31]. Их применение может быть особенно полезно для пациентов с АДПКП у которых значительно повышен уровень концентрации креатинина в сыворотке. Бета-блокаторы могут быть лучшим выбором, чем блокаторы кальциевых каналов, так как они имеют более мягкие РААС-ингибиторные свойства. Диуретики следует рассматривать только в сочетании с ингибиторами РААС и мониторингом креатинина сыворотки, особенно у пациентов с выраженной почечной недостаточностью, когда риск острого ухудшения функции почек при комбинированной терапии с применением мочегонных средств становится выше. В настоящее время для пациентов с гипертонической болезнью АДПКП рекомендуется целевое артериальное давление крови < 130/80 мм.рт.ст.

Одним из перспективных фармакологических средств являются статины.

В экспериментальных моделях было показано, что статины могут ослабить прогрессирующую нефропатию [27]. Механизм действия в ингибиторов HMG-CoA редуктазы (статины) на АДПКП в настоящее время неизвестен. Предполагается, что он не зависит от снижения уровня холестерина.

Интересным является исследование перспективности применения росковитина - ингибитора циклин-зависимой киназы.

Циклин-зависимая киназа (CDK5) регулирует длину первичной реснички, влияя на динамику тубулина через его субстрат, известный как коллапсин. Функция CDK5 при поликистозной болезни почек была установлена у мутантных молодых мышей *jck* и инактивированным CDK5 геном. Первичные реснички эпителиальных клеток почек были увеличены у мышей *jck* по сравнению с контрольными мышами дикого типа. Удар по CDK5 привел к значительному сокращению длины реснички. Фармакологическое ингибирование CDK5 путем восстановления клеточной дифференцировки оценивали с использованием специфического ингибитора R-росковитина (проявляет высокую эффективность и селективность по отношению к некоторым циклин-зависимым киназам). Этот ингибитор заметно уменьшал длину ресничек до уровней, сравнимых с контролем. Потеря CDK5 привела к сокращению длины ресничек, и соответственно, к уменьшению

цистогенеза, улучшению функции почек и нормализации морфологии в кистозных эпителиальных клетках почек.

Исследователи из Манчестерского университета разрабатывают новый метод лечения поликистоза почек, воздействующий на мельчайшие кровеносные и лимфатические сосуды и способный улучшить функцию почек, а также замедлить развитие болезни. Результаты исследования на мышах опубликованы в журнале Американского общества нефрологии [22, 31]. Было выявлено, кровеносные и лимфатические сосуды вокруг кист также принимают участие в развитии патологии и поэтому лечение может быть направлено на данные сосуды.

Наблюдая на мышинных моделях наиболее распространенную и наиболее редкую формы ПКД, ученые установили, что мельчайшие кровеносные сосуды вокруг кист первыми видоизменяются при развитии кисты. Затем мышей лечили с применением фактора роста – белка под названием VEGFC. В процессе исследований было обнаружено, что структура кровеносных сосудов нормализовалась, а функция почек — улучшилась. Лечение мышей вызвало небольшое, однако, значимое увеличение продолжительности жизни.

Дэвид Лонг подтверждал эффективность лечения кровеносных сосудов вокруг кист, возможно в сочетании с уже известными препаратами [3, 18].

«Воздействие на кровеносные сосуды на ранних стадиях болезни может значительно улучшить исход лечения», — добавляет Эдриан Вульф [4, 26].

«В нашем исследовании изучалась возможная терапия, которая уменьшает рост почки и связанные с этим симптомы, а также снижает темпы развития почечной недостаточности» Институт физиологии Университета Цюриха, один из авторов исследования 3 фазы, результаты которого были опубликованы в журнале *New England Journal of Medicine* [15].

В последние годы ученые из Университета Роял Холлоуэй (*Royal Holloway University of London*), Лондон, выявили, что активный компонент наренгин который содержится в грейпфруте, может успешно подавлять развитие поликистоза почек.

Вещество блокирует развитие кист. Результаты исследования на эту тему опубликованы в журнале *British Journal of Pharmacology* [15].

Исследования направленные на поиск активных веществ влияющих на замедление роста кист продолжается и является актуальной в настоящее время, так как это может продлить период до развития ХПН – основного нарушения которое определяет исход поликистоза.

References

1. Andreyeva E.F., Larionova V.I., Savenkova N.D. // Nefrologiya. — 2004. — Т. 8, № 2. — S. 7-13. (in Russian)
2. Papayan A.V., Savenkova N.D.// Klinicheskaya nefrologiya detskogo vozrasta. — Sankt-Peterburg: Levsha. Sankt-Peterburg, 2008. — S. 121-144. (in Russian)
3. Kutyrina I.M.// Polikistoz pochek. Nefrologiya: Rukovodstvo dlya vrachey. Red. I.Ye. Tareyeva. M.: Meditsina, 2000: 437-444. (in Russian)
4. Kutyrina I.M. // Kistoznyye bolezni pochek. "Nefrologiya". Uchebnoye posobiye dlya poslevuzovskogo obrazovaniya. M.: GEOTAR-Media, 2007: 459-469. (in Russian)
5. Likhoded A. N., Shukhtin V. V., Shukhtina I. N., Gozhenko A. I. //Klinicheskiy sluchay polikistoza pochek na stadii funktsional'noy kompensatsii. Lkars'ka sprava. 2017g. № 1/2 - S.137-141. (in Russian)
6. Likhoded A. N., Shukhtin V. V.,Gozhenko A. I. Klinicheskiye proyavleniya polikistoza pochek // Vísnik mors'koï meditsini. – (1) 2015.-S.44-47. (in Russian)
7. Dzhavad-zade M.D. Polikisty pochek. / M.D. Dzhavad-zade. - M.: Meditsina, 1964. – S. 243 (in Russian)
8. Ibragimov V. SH. Chreskozhnnyye i endoskopicheskiye metody diagnostiki i lecheniya prostykh kist pochek // avtoref.-diss. ... kand. med. nauk / V. SH. Ibragimov. - Tbilisi. - 1989. (in Russian)
9. Lopatkin N.A. Prostaya kista pochki / N.A. Lopatkin, Ye.B. Mazo. - M.: Meditsina. - 1982. (in Russian)
10. Trapeznikova M.F. Diagnostika i lecheniye prostykh kist pochek / M.F. Trapeznikova, S.B. Urenkov, U.R. Ba. - M.: Meditsina. - 1997. (in Russian)
11. Torres VE, Harris PC. Autosomal dominant polycystic kidney disease: the last 3 years. *Kidney Int.* 2009;76:149–168.

12. Tao Y, Kim J, Schrier RW, Edelstein CL. Rapamycin markedly slows disease progression in a rat model of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:46–51.
13. Gattone VH, II, Wang X, Harris PC, Torres VE. Inhibition of renal cystic disease development and progression by a vasopressin V2 receptor antagonist. *Nat Med.* 2003;9:1323–1326.
14. Gabow PA. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 1993;329:332–342.
15. Hildebrandt F, Attanasio M, Otto E. Nephronophthisis: disease mechanisms of a ciliopathy. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:23–35.
16. Yamaguchi T, et al. Calcium restriction allows cAMP activation of the B-Raf/ERK pathway, switching cells to a cAMP-dependent growth-stimulated phenotype. *J Biol Chem.* 2004;279:40419–40430.
17. Wahl PR, et al. Mitotic activation of Akt signalling pathway in Han:SPRD rats with polycystic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 2007;12:357–363.
18. Masoumi A, Reed-Gitomer B, Kelleher C, Schrier RW. Potential pharmacological interventions in polycystic kidney disease. *Drugs.* 2007;67:2495–2510.
19. Chatterjee S, Shi WY, Wilson P, Mazumdar A. Role of lactosylceramide and MAP kinase in the proliferation of proximal tubular cells in human polycystic kidney disease. *J Lipid Res.* 1996;37:1334–1344.
20. Chapman A., Torres V., Grantham J. et al. A phase II B pilot study of the safety and efficacy of Tolvaptan, a vasopressin V2 receptor antagonist (V2RA), in patients with ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2006; 16: 68A.
21. Cordit K., Acanstad P., Singla V. et al. Vertebrate smoothed functions at the primary cilium. *Nature* 2005; 437: 1018-1021.
22. Dalgaard O.Z. Bilateral polycystic disease of the kidneys: a follow-up study of 284 patients and their families. *Acta Med Scand* 1957; 158; S328: 1-255.
23. Devuyst O., Burron C., Suith B. et al. Expression of aquaporins-1 and -2 during nephrogenesis and in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Physiol* 1996; 271: F169-F183.

24. Ecker T., Edelstein C., Fick-Brosnahan G. et al. Diuretics versus angiotensin-converting enzyme inhibitors in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Nephrol* 2001; 21: 98-103.
25. Gattone V. Emerging therapies for polycystic kidney disease. *Curr Opin Pharm* 2005; 5: 535-542.
26. Gattone V., Ricker J., Trambaugh C. et al. Multiorgan mRNA misexpression in murine autosomal recessive polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2002; 62: 1590-1599.
27. Grantham J., Chapman A., Torres V. Volume progression in autosomal dominant polycystic kidney disease: the major factor determining clinical outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 148-157.
28. Grantham J., Chapman A., Torres V. Volume progression in autosomal dominant polycystic kidney disease: the major factor determining clinical outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 148-157.
29. Grimm D., Cai Y., Chanvet V. et al. Polycystin-1 distribution is modulated by polycystin-2 expression in mammalian cells. *J Biol Chem* 2003; 278: 36 786-36 793.
30. Igarashi P., Somlo S. Genetics and pathogenesis of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2384-2398.
31. Kim E., Arnould T., Sellin L. et al. The polycystic kidney disease 1 gene product modulates Wnt signaling. *J Biol Chem* 1999; 274: 4947-4953.
32. Kocaman O., Oflaz H., Yekeber E. et al. Endothelial dysfunction and increased carotid intima-media thickness in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 854-860.