

Аквапорины и острое повреждение почек: нефрологические аспекты и новые возможности лечения

С.В. Колесников¹, А.С. Борисов¹, В.В. Ломиворотов²

¹ Отделение гемодиализа и экстракорпоральной детоксикации Центра анестезиологии и реаниматологии ФГБУ НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина МЗ РФ, 630055 Новосибирск ул. Речкуновская, д. 15 (корп. 1), г. Новосибирск, Россия

² Центр анестезиологии и реаниматологии ФГБУ НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина МЗ РФ, 630055 Новосибирск ул. Речкуновская, д. 15 (корп. 1), г. Новосибирск, Россия

Aquaporins and acute kidney injury: nephrological aspects and new treatment options

S. V. Kolesnikov¹, A. S. Borisov¹, V. V. Lomivorotov²

¹ Department of hemodialysis and extracorporeal detoxication Center of Anesthesiology and Intensive Care Meshalkin State Research Institute of Circulation Pathology, 630055 Novosibirsk, Rechkunovskaya Str. 15 (bld. 1), Novosibirsk, Russian Federation

² Center of Anesthesiology and Intensive Care Meshalkin State Research Institute of Circulation Pathology, 630055 Novosibirsk, Rechkunovskaya Str. 15 (bld. 1), Novosibirsk, Russian Federation

Ключевые слова: острое повреждение почек, аквапорины, патофизиология, статины

Недифференцированное лечение острого почечного повреждения (ОПП) с помощью заместительной почечной терапии продолжает сопровождаться неприемлемо высокой летальностью, с частой трансформацией в хроническую болезнь почек и потребностью в программной диализной терапии, что создаёт предпосылки для поиска альтернативных парадигм в лечении данных пациентов.

Аквапорины, открытые в 2003 году Р. Агре и Р. МакКиннон, являются важнейшими интегральными транспортными белками, способствующими поддержанию водного гомеостаза. При остром повреждении почек нарушение функции различных типов аквапоринов является одним из ключевых патофизиологических факторов, влияющих на результаты лечения. Недавние исследования позволили установить определённые особенности дисфункции аквапоринов при ОПП ишемически/реперфузионного и септического генеза. Кроме того, идентифицированы ряд медикаментов, способных изменять функциональную активность аквапоринов. Это обосновывает использование стимулирующих экспрессию аквапоринов при полиурическом ОПП, и ингибирующих их – при олигоанурии. Снижение активности аквапоринов является важным элементом патофизиологии ОПП. Поэтому, исследование аквапоринов в моче может быть полезным для уточнения степени повреждения при ОПП, а также маркером восстановления функции почек.

В данном обзоре освещены особенности дисфункции аквапоринов при остром повреждении почек, а также возможные терапевтические подходы к их модулированию у пациентов с этой патологией.

Treatment of acute kidney injury (AKI) using renal replacement therapy is still associated with an unacceptably high mortality rate, with high frequency of transformation to chronic kidney disease and the need for dialysis therapy. All these reason stimulate a search for an alternative approach in the treatment of these patients.

Aquaporins discovered in 2003 by P. Agre and R. MacKinnon are important integral transport proteins that contribute to maintaining the water homeostasis. In the case of acute kidney injury, impaired function of various types of aquaporins is a key pathophysiological factor that influences the outcome. Recent studies have established certain features of aquaporin dysfunction in AKI of ischemia/reperfusion or

Адрес для переписки: Колесников Сергей Васильевич

Телефон: +7 (906) 194-13-09 *E-mail:* igdrasil03@mail.ru

septic origin. In addition, a number of medications which can change the functional activity of aquaporins have been identified. This justifies the use of drugs stimulating expression of aquaporins in patients with AKI associated with polyuria, and inhibiting them when oligoanuria occurs.

This review describes the features of aquaporin dysfunction in AKI and possible therapeutic approaches to modulate them in patients with this pathology.

Key words: acute kidney injury, aquaporins, physiological mechanism, statins

Введение

Вода составляет 60-70% массы тела человека, поэтому оптимальная регуляция ее транспорта является ключевым фактором поддержания водного гомеостаза и структурно-функциональной целостности внутренних органов. Аквапорины (Aquaporins, AQP) представляют собой семейство малых (около 30 кДа) гидрофобных интегральных мембранных белков, функционирующих преимущественно как транспортеры воды. В 2003 году за открытие аквапоринов Р. Агре и Р. МакКиннон получили Нобелевскую премию по химии [4]. Кроме того, показано, что некоторые аквапорины (3, 7, 9, 10 типа) способны к двухстороннему переносу через клеточные мембраны таких молекул как углекислота, ион аммония и глицерол [42]. С помощью аквапоринов осуществляется трансэпителиальный перенос воды против осмотического градиента, например, реабсорбция в проксимальных канальцах почек или секреция в слюнных железах; а также поддержание оптимальной гидратации головного мозга [16]. В настоящее время у млекопитающих идентифицировано более 13 типов аквапоринов различной топической локализации, как универсальных, так и со специализированными функциями. Недавние исследования показали, что аквапорины могут быть терапевтическими целями при нарушениях водного метаболизма, наблюдающихся при многих заболеваниях и критических состояниях, в том числе при остром повреждении почек (ОПП). В данном обзоре освещены особенности дисфункции аквапоринов при ОПП, а также некоторые возможные подходы к дифференцированной терапии данного состояния.

Острое повреждение почек и молекулярные механизмы дисфункции аквапоринов

ОПП ассоциируется со снижением концентрационной функции почек, как при олигурической, так и при неолигурической форме. Одновременно с отёком вещества почек часто наблюдается гипергидратация дистантных органов (лёгких, сердца), что при отсутствии соответствующего лечения, является важным негативным фактором, определяющим прогноз у пациентов с ОПП [36]. Отёк тканей невозможен без нарушения функции аквапоринов, водная перегрузка при этом становится самостоятельным патогенетическим механизмом данного состояния.

Ишемически/реперфузионное повреждение почек является частым осложнением, встречающимся при многих патологических процессах, сопровождающихся нарушением кровоснабжения внутренних органов. Ренальная ишемия/реперфузия ассоциируется с существенным снижением экспрессии аквапоринов, преимущественно 1-4 типа («ренальных») [32]. Синтез циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) является важнейшим механизмом активации аквапоринов благодаря их перераспределению из внутриклеточного домена (аппарата Гольджи) в цитоплазматическую мембрану [19]. Соответственно, блокада синтеза цАМФ может способствовать снижению экспрессии аквапоринов.

При ОПП септического генеза зарегистрированы другие механизмы дисфункции ренальных аквапоринов. В частности, показано, что бактериальный липополисахарид способен усиливать продукцию индуцибельной NO-синтазы в медулярном веществе почек, что ведёт к нитрозилированию и нарушению транскрипционной активности фактора Ton EBP/NFAT5, регулирующего активность аквапорина-2 и транспортера мочевины-A1 [21]. Кроме аквапоринов идентифицированы и другие транспортные белки, обладающие полифункциональными свойствами. Так, транспортеры мочевины (urea transporter B, UT-B) продемонстрировали значимую способность к трансмембранному переносу не только иона аммония, но и воды, являясь третичными ионотранспортными каналами [13].

Для оптимальной функциональной активности аквапоринов в клетках нефрона необходима их асимметричная внутриклеточная локализация и соответствующая компарментализация [11]. При ОПП характерно нарушение данных условий с нарушением функции аквапоринов [26]. Поддержание адекватной деятельности аквапоринов при ОПП важно, поскольку нормальная функция аквапорина-2 способствует полиурии и подкислению мочи, что защищает почки от внутриканальцевой преципитации кальция и уролитиаза [38].

Генетические мутации, сопровождающиеся сниженной экспрессией ряда аквапоринов, ассоциируются с различной чувствительностью почек к повреждающим факторам. Аквапорин 11 типа связан с эндоплазматическим ретикуломом и экспрессируются в проксимальных канальцах почек. При мутации высококонсервативных доменов Cys227 в Ser227 аквапорина-11 развивается гиперчувствительность клеток данных канальцев к индуцируемо-

му глюкозой оксидантному стрессу с последующим апоптозом [7]. Следовательно, прогноз при ОПП у индивидуумов может определяться вариабельностью генетических мутаций аквапоринов.

Также необходимо учитывать, что при ОПП развивается дисфункция не только ренальных, но и внепочечных аквапоринов, например, таких как аквапорин-5 [5]. Увеличение альвеолярной проницаемости лёгких является следствием данных изменений и, в конечном счёте, может вести к их поражению, сопровождающемуся дыхательной недостаточностью.

Многообразие функций аквапоринов реализуется не только в транспорте воды, но и других субстанций. Так, синтез иона аммония в митохондриях проксимальных канальцев и его последующая секреция в мочу являются ключевыми функциями почек по поддержанию кислотно-основного состояния, препятствуя метаболическому ацидозу. Аквапорины 8 типа, локализуясь в проксимальных канальцах, способствуют транспорту аммония и играют важную адаптационную роль в условиях длительного канальцевого ацидоза [30]. В целом, ренальные аквапорины (1-4 типа) тесно связаны с функциями почек, их экспрессия пропорциональна степени поражения данного органа, что ранее было продемонстрировано в детской популяции [24]. Поэтому снижение активности аквапоринов является важным элементом патофизиологии ОПП. Исследование аквапоринов в моче может быть полезным для уточнения степени повреждения при ОПП, а также маркером восстановления функции почек [12].

Перспективы медикаментозного воздействия на экспрессию аквапоринов

В настоящее время «золотым стандартом» лечения ОПП является заместительная почечная терапия (ЗПТ), способная улучшить прогноз у данных пациентов. Преимущества и недостатки постоянной и интермиттирующей методик ЗПТ продолжают обсуждаться. Вместе с тем, все большее число исследований свидетельствует о преимуществе использования постоянных методов у пациентов с ОПП для восстановления функции почек [22, 43].

Тем не менее, неудовлетворительные результаты недифференцированного лечения ОПП с летальностью у отдельных популяций свыше 60% оставляют место для альтернативных терапевтических подходов у данных пациентов. Модулирование экспрессии аквапоринов может стать новой перспективной терапевтической стратегией у пациентов с ОПП. Полиурическое ОПП часто сопровождается тяжёлыми электролитными расстройствами с необходимостью адекватного, точного замещения с учётом гидробаланса. Препараты, способные стимулировать экспрессию аквапоринов и лимитировать

полиурию, могут оптимизировать лечение в подобной ситуации.

В последние годы идентифицированы 17 препаратов, существенно влияющих на экспрессию аквапоринов, включая 4-ацетилдифиллин (селективный блокатор вакуолярной H^+ -АТФ-азы), способствующий увеличению рН внутриклеточных везикул и ведущий к накоплению аквапорина-2 в компартменте аппарата Гольджи [20]. С ренопротективной целью были исследованы ряд веществ, в частности эритропоэтин, альфа-меланоцит-стимулирующий гормон (α -melanocyte-stimulating hormone (α -MSH) и α -липоевая кислота, способные предотвращать снижение экспрессии аквапоринов [18].

Флуконазол является ингибитором цАМФ и способен восстанавливать перераспределение аквапорина-2, однако его механизм действия не установлен до конца [8]. В эксперименте показано, что терапия фуросемидом способна увеличивать абсорбцию воды и натрия благодаря индукции аквапорина-2, являясь компенсаторной реакцией на потерю организмом воды и натрия [28]. Лозартан, несмотря на увеличение диуреза и натрийуреза, предотвращает снижение экспрессии аквапорина-1 и 2, что увеличивает концентрацию натрия в моче [10].

Статины представляют собой ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы (GTPase) и используются с целью обратимого ингибирования биосинтеза эндогенного холестерина. Считается, что они обладают «плейотропными» эффектами, включающими реорганизацию актинового цитоскелета с модулированием внутриклеточных сигналов, в том числе, активности аквапоринов в почках [31].

Использование карбоната лития (Li_2CO_3), подавляющего экспрессию ренальных аквапоринов, обосновано при выраженной полиурии на фоне несахарного диабета [39]. Допамин увеличивает деградацию аквапорина-2 в лизосомах, также способствует снижению его транскрипции благодаря подавлению индуцируемого вазопрессинном цАМФ [9]. Следовательно, применение допамина при ОПП потенциально может нарушать процесс восстановления функции почек.

Известно, что ренальные аквапорины тесно связаны с концентрационной функцией почек, поэтому временное снижение их функции или ингибирование способно вызывать диуретический эффект. Одним из патофизиологических механизмов, объясняющих данный процесс, является соединение аквапорина-1 с тяжёлыми цепями миозина и транслокация этого комплекса через мембраны почечных канальцев. Данное взаимодействие было экспериментально найдено у ингибитора карбоангидразы – ацетазоламида [46].

Клиническое применение препаратов, воздействующих на аквапорины, может быть перспективным в лечении заболеваний, сопровождающихся

водно-секторальными нарушениями. Такая адъювантная терапия особенно актуальна при наличии основных показаний к применению, например, флуконазола при грибковом сепсисе в сочетании с ОПП. Необходимы дальнейшие исследования, уточняющие показания к применению, эффективность и безопасность препаратов, модулирующих экспрессию аквапоринов у различных популяций пациентов с ОПП.

Профилактика ОПП с помощью статинов в кардиохирургии

ОПП встречается приблизительно у половины кардиохирургических пациентов, оперированных в условиях искусственного кровообращения, с потребностью в ЗПТ от 2 до 6,6% [44]. Госпитальная летальность в группе кардиохирургических больных с диализ-зависимой ОПП составляет около 55-62% [27]. Активация воспалительного каскада и эндотелиальная дисфункция играют важную роль в развитии послеоперационного ОПП. Известно, что статины ингибируют воспалительный ответ и уменьшают эндотелиальную дисфункцию благодаря снижению активности атерогенного холестерина липопротеинов очень низкой плотности. Данные факты послужили основой для их использования при ОПП, когда отмечается широкий спектр нарушений гомеостаза, включая нарушения липидного метаболизма и внутриклеточных сигналов [40].

В экспериментальных исследованиях было показано, что флувастатин способен значительно увеличивать реабсорбцию воды в почечных канальцах благодаря индукции аквапорина-2 в собирательных канальцах. Данный препарат может применяться при нефрогенном несахарном диабете, сопровождающемся полиурией [34]. Аналогичные результаты продемонстрированы при назначении симвастатина, обладающим свойством увеличивать концентрацию мочи, снижая ее объем [25]. Данный эффект опосредован активацией рецепторов вазопрессина, снижением активности GTPase и ингибированием эндоцитоза. Таким образом, антидиуретический эффект статинов может использоваться при состояниях, сопровождающихся неконтролируемым объемом диуреза, в частности при полиурическом ОПП.

Несмотря на первые противоречивые результаты использования статинов для профилактики послеоперационной ОПП в кардиохирургии [23, 29], последующие исследования выявили их убедительные положительные эффекты с уменьшением терапевтической широты и выявлением популяций кардиохирургических пациентов с клинически значимым профилактическим эффектом применения статинов в периоперационном периоде. В недавнем рандомизированном исследовании PRATO-

ACS (Protective Effect of Rosuvastatin and Antiplatelet Therapy On contrast-induced acute kidney injury and myocardial damage in patients with Acute Coronary Syndrome) показано, что терапия розувастатином в дозе 40 мг/сутки при поступлении пациента, с переходом на 20 мг/сутки способна снизить частоту рентген-контрастной нефропатии в 2,6 раза (отношение шансов 0,38). Кроме того, показано снижение летальности, потребности в диализе, развития инсульта или персистирующего ОПП (т.е. вероятности комбинированной негативной конечной точки) более чем в 2 раза [23].

Аналогичные результаты были получены в многоцентровом исследовании ICAS (Ibaraki Cardiovascular Assessment Study) у 2198 пациентов: предоперационное лечение статинами ассоциировалось со снижением частоты контраст-индуцированного ОПП в 3,2 раза и было верифицировано как независимый негативный предиктор его развития [17]. Примечательно, что короткий 5-дневный курс розувастатина (2 дня до контрастного исследования и 3 дня после) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек был менее эффективным, снижая развитие контраст-индуцированного ОПП в 1,7 раза [14].

Мета-анализ эффективности использования статинов для профилактики контраст-индуцированного ОПП на базе 17 исследований, включавший более 47 тысяч кардиохирургических пациентов, обобщил приведенные выше результаты. У больных, перенесших коронарное шунтирование, установлено снижение частоты послеоперационной ЗПТ в 1,8 раза, в отличие от изолированных клапанных вмешательств. Кроме того, периоперационное использование статинов способствовало снижению летальности независимо от типа кардиохирургического вмешательства в 1,38 раза после операции [41].

Вместе с тем, предоперационное использование статинов оказалось неэффективным для профилактики развития ОПП, потребности в ЗПТ или госпитальной летальности у пациентов после вмешательств не-кардиохирургического профиля. Установлено, что протективный эффект у статинов в отношении развития послеоперационного ОПП зависит от возраста (более выражен у пациентов до 65 лет) и типа оперативного лечения (после коронарного шунтирования) [6].

Таким образом, применение статинов для профилактики и лечения неолитурического и контраст-индуцированного ОПП у некоторых популяций пациентов с высоким риском его развития, уточнение дозировки и длительности их применения становится обоснованным и актуальным. Требуются дальнейшие исследования, расшифровывающие механизмы протективного действия статинов, в том числе, через влияние на систему аквапоринов.

Заключение

Согласно современным представлениям, патогенез ОПП является многофакторным – с участием системной воспалительной реакции, ренин-ангиотензиновой, симпатoadреналовой и проангиотензивной систем [3, 15, 33, 37].

Исследования последнего десятилетия позволили расширить ранее известные и создать новые представления о физиологии почек в условиях нормы и при их патологии. Показано, что аквапорины являются важнейшим звеном транспорта воды в организме, тем самым, представляя собой потенциальную мишень для терапевтических вмешательств при ОПП. Недифференцированное лечение ОПП с помощью ЗПП продолжает сопровождаться неприемлемо высокой летальностью, частой трансформацией в хроническую болезнь почек и дальнейшей потребностью в программной диализной терапии, что создаёт предпосылки для поиска альтернативных путей в лечении данных пациентов [1, 2].

Модулирование экспрессии аквапоринов может стать новой перспективной стратегией у пациентов с ОПП. Например, применение препаратов, стимулирующих экспрессию аквапоринов при полиурическом ОПП и ингибирующих их – при олигоанурии. Водно-секторальные нарушения, сопровождающие ОПП, с поражением дистантных органов (особенно лёгких), являются неотъемлемой частью его клинической картины, часто становясь основной причиной неблагоприятного исхода [45]. Поэтому использование медикаментов, целенаправленно изменяющих экспрессию аквапоринов, представляется особенно актуальным при наличии базовых показаний к применению, например, флуконазола при грибковом сепсисе в сочетании с ОПП. Статины, ранее считавшиеся потенциально опасными вследствие риска рабдомиолиза и острого повреждения почек, после обширных рандомизированных исследований, напротив, продемонстрировали протективный эффект у пациентов с высокой вероятностью развития ОПП.

Для выработки практических рекомендаций необходимы дальнейшие исследования, которые позволят уточнить показания к применению, эффективность и безопасность модулирующих активность аквапоринов препаратов у различных популяций пациентов с ОПП.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Бикбов Б.Т., Томиллина Н.А. Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью в российской федерации в 1998-2011 гг. (Отчёт по данным российского регистра заместительной почечной терапии. Часть

первая). Нефрология и диализ. 2014. Т.16. №1: 111-127. (Bikbov B.T., Tomilina N.A. Replacement therapy in patients with chronic renal failure in the Russian Federation in 1998-2011 years. (Report according to the National Register of renal replacement therapy. Part One). Nephrology and dialysis. 2014. 16(1): 111–27. Transl. from Russian).

2. Колесников С.В., Борисов А.С. Острое почечное повреждение: новые аспекты известной проблемы. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2013. №4: 69–73. (Kolesnikov S.V., Borisov A.S. Acute kidney injury: new aspects of well-known problem. Circulation Pathology and Kardiokhirurgiya. 2013 (4): 69–73. Transl. from Russian).

3. Alge J., Karakala N., Neely B., et al. Association of elevated urinary concentration of renin-angiotensin system components and severe AKI. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2013. 8(12): 2043–52.

4. Agre P., King L., Yasui M. Aquaporin water channels – from atomic structure to clinical medicine. J. Physiol. 2002. 542(1): 3–16.

5. Alexandrou D., Walters D. The role of Cl⁻ in the regulation of ion and liquid transport in the intact alveolus during β-adrenergic stimulation. Exp. Physiol. 2013. 98(2): 576–84.

6. Argalious M., Dalton J., Sreenivasulu T., et al. The association of preoperative statin use and acute kidney injury after noncardiac surgery. Anesth. Analg. 2013. 117(4): 916–23.

7. Atochina-Vasserman E., Biktasova A., Abramova E., et al. Aquaporin 11 insufficiency modulates kidney susceptibility to oxidative stress. Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 2013. 304(10): 1295–307.

8. Bogum J., Faust D., Zühlke K., et al. Small-molecule screening identifies modulators of aquaporin-2 trafficking. J. Am. Soc. Nephrol. 2013. 24(5): 744–58.

9. Boone M., Kortenoeven M., Robben J., et al. Counteracting vasopressin-mediated water reabsorption by ATP, dopamine, and phorbol esters: mechanisms of action. Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2011. 300(3): 761–71.

10. Della Penna S., Cao G., Fellet A., et al. Salt-induced downregulation of renal aquaporins is prevented by losartan. Regul. Pept. 2012. 177(1-3): 85–91.

11. Edemir B., Pavenstädt H., Schlatter E., et al. Mechanisms of cell polarity and aquaporin sorting in the nephron. Pflügers Arch. 2011. 461(6): 607–21.

12. Fenton R., Pedersen C., Moeller H. New insights into regulated aquaporin-2 function. Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 2013. 22(5): 551–8.

13. Geyer R., Musa-Aziz R., Enkavi G., et al. Movement of NH₃ through the human urea transporter B: a new gas channel. Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 2013. 304(12): 1447–57.

14. Han Y., Zhu G., Han L., et al. Short-term rosuvastatin therapy for prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients with diabetes and chronic kidney disease. J. Am. Coll. Cardiol. 2014. 63(1): 62–70.

15. Honore P.M., Jacobs R., Joannes-Boyau O., et al. Moving from a cytotoxic to a cytokinetic approach in the blood purification labyrinth: have we finally found Ariadne's thread? Mol. Med. 2012. 18: 1363–65.

16. Horie I., Gotob Y., Kita S., et al. The roles of aquaporins in inflammatory and ischemic diseases. Med. Bull. Fukuoka Univ.

2012. 39(3/4): 289–94.

17. *Hoshi T., Sato A., Kakefuda Y., et al.* Preventive effect of statin pretreatment on contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing coronary angioplasty: propensity score analysis from a multicenter registry. *Int. J. Cardiol.* 2014. 171(2): 243–9.

18. *Hussein A., El-Dken Z., Barakat N., et al.* Renal ischaemia/reperfusion injury: possible role of aquaporins. *Acta Physiol. (Oxf)*. 2012. 204(3): 308–16.

19. *King L., Agre P.* Pathophysiology of the aquaporin water channels. *Annu. Rev. Physiol.* 1996. 58: 619–48.

20. *Kortenoeven M., Fenton R.* Renal aquaporins and water balance disorders. *Biochim. Biophys. Acta.* 2014. 1840(5): 1533–49.

21. *Küper C., Fraek M., Müller H., et al.* Sepsis-induced urinary concentration defect is related to nitric oxide-dependent inactivation of TonEBP/NFAT5, which downregulates renal medullary solute transport proteins and aquaporin-2. *Crit. Care Med.* 2012. 40(6): 1887–95.

22. *Landoni G., Bove T., Székely A., et al.* Reducing mortality in acute kidney injury patients: systematic review and international web-based survey. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2013. 27(6): 1384–98.

23. *Leoncini M., Toso A., Maioli M., et al.* Early high-dose rosuvastatin for contrast-induced nephropathy prevention in acute coronary syndrome: Results from the PRATO-ACS Study (Protective Effect of Rosuvastatin and Antiplatelet Therapy On contrast-induced acute kidney injury and myocardial damage in patients with Acute Coronary Syndrome). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014. 63(1): 71–9.

24. *Li Z., Xing L., Zhao Z., et al.* Decrease of renal aquaporins 1–4 is associated with renal function impairment in pediatric congenital hydronephrosis. *World J. Pediatr.* 2012. 4(8): 335–41.

25. *Li W., Zhang Y., Bouley R., et al.* Simvastatin enhances aquaporin-2 surface expression and urinary concentration in vasopressin-deficient Brattleboro rats through modulation of Rho GTPase. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2011. 301(2): 309–18.

26. *Ma T., Liu Z.* Functions of aquaporin 1 and α -epithelial Na⁺ channel in rat acute lung injury induced by acute ischemic kidney injury. *Int. Urol. Nephrol.* 2013. 45(4): 1187–96.

27. *Machado M., Nakazono M., Maia L.* Prognostic value of acute kidney injury after cardiac surgery according to kidney disease: improving global outcomes definition and staging (KDIGO) criteria. *PLOS ONE*. www.plosone.org. 2014. 9(5): 1–7. e98028.

28. *Matthesen S., Larsen T., Vase H., et al.* Effect of amiloride and spironolactone on renal tubular function and central blood pressure in patients with arterial hypertension during baseline conditions and after furosemide: a double-blinded, randomized, placebo-controlled crossover trial. *Clin. Exp. Hypertens.* 2013. 35(5): 313–24.

29. *Mithani S., Kuskowski M., Slinin Y., et al.* Dose-dependent effect of statins on the incidence of acute kidney injury after cardiac surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2011. 91(2): 520–5.

30. *Molinas S., Trumper L., Marinelli R.* Mitochondrial aquaporin-8 in renal proximal tubule cells: evidence for a role in the response to metabolic acidosis. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2012. 303(3): 458–66.

31. *Moon G., Kim S., Cho Y., et al.* Antioxidant effects of statins in patients with atherosclerotic cerebrovascular disease. *J. Clin. Neurol.* 2014. 10(2): 140–7.

32. *Nielsen S., Kwon T., Christensen B. et al.* Physiology and pathophysiology of renal aquaporins. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999. 10(3): 647–63.

33. *Patil N., Parajuli N., MacMillan-Crow L., et al.* Inactivation of renal mitochondrial respiratory complexes and manganese superoxide dismutase during sepsis: mitochondria-targeted antioxidant mitigates injury. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2014. 306(7): 734–43.

34. *Procino G., Barbieri C., Carmosino M., et al.* Fluvastatin modulates renal water reabsorption in vivo through increased AQP2 availability at the apical plasma membrane of collecting duct cells. *Pflugers Arch.* 2011. 462(5): 753–66.

35. *Pronle J.R., Calzavacca P., Licari E., et al.* Pilot double-blind, randomized controlled trial of short-term atorvastatin for prevention of acute kidney injury after cardiac surgery. *Nephrology (Carlton)*. 2012. 17(3): 215–24.

36. *Pronle J., Kirwan C., Bellomo R., et al.* Fluid management for the prevention and attenuation of acute kidney injury. *Nat. Rev. Nephrol.* 2014. 10(1): 37–47.

37. *Redfors B., Bragadottir G., Sellgren J., et al.* Effects of norepinephrine on renal perfusion, filtration and oxygenation in vasodilatory shock and acute kidney injury. *Intensive Care Med.* 2011. 37(1): 60–67.

38. *Renkema K., Velic A., Dijkman H., et al.* The calcium-sensing receptor promotes urinary acidification to prevent nephrolithiasis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. 20(8): 1705–1713.

39. *Satake M., Ikarashi N., Kagami M., et al.* Increases in the expression levels of aquaporin-2 and aquaporin-3 in the renal collecting tubules alleviate dehydration associated with polyuria in diabetes mellitus. *Biol. Pharm. Bull.* 2010. 33(12): 1965–70.

40. *Singbartl K., Kellum J.* AKI in the ICU: definition, epidemiology, risk stratification, and outcomes. *Kidney Int.* 2012. 81(9): 819–25.

41. *Singh I., Rajagopalan S., Srinivasan A., et al.* Preoperative statin therapy is associated with lower requirement of renal replacement therapy in patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis of observational studies. *Interact Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2013. 17(2): 345–52.

42. *Sobara E., Rai T., Yang S., et al.* Pathogenesis and treatment of autosomal-dominant nephrogenic diabetes insipidus caused by an aquaporin 2 mutation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006. 103(38): 14217–22.

43. *Sun Z., Ye H., Shen X., et al.* Continuous veno-venous hemofiltration versus extended daily hemofiltration in patients with septic acute kidney injury: a retrospective cohort study. *Crit. Care.* 2014. 18(2): 70.

44. *Thakar C., Worley S., Arrigain S., et al.* Improved survival in acute kidney injury after cardiac surgery. *Am. J. Kidney Dis.* 2007. 50(5): 703–11.

45. *Yap S., Lee H.* Acute kidney injury and extrarenal organ dysfunction: new concepts and experimental evidence. *Anesthesiology.* 2012. 116(5): 1139–48.

46. *Zhang J., An Y., Gao J., et al.* Aquaporin-1 Translocation and Degradation Mediates the Water Transportation Mechanism of Acetazolamide. *PLOS ONE*. www.plosone.org. 2012. 7(9): 1–13. e45976.

Дата получения статьи: 10.02.2015

Дата принятия к печати: 16.03.2015