

expression and activities of matrix metalloproteinases. *Diabetologia* 2002; 45: 268–275.

34. *McMillan J.J., Riordan J.W., Couser W.G.* et al. Characterisation of a glomerular epithelial cell matrix metalloproteinase as matrix metalloproteinase-9 with enhanced expression in a model of membranous nephropathy. *J Clin Invest* 1996; 97: 1094–1101.

35. *Nagase H., Woessner J.F.* Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem* 1999; 274 (31): 21 491–21 494.

36. *Nakopoulou L., Lazaris A.C., Boletis J.* et al. The matrix metalloproteinase-11 protein in various types of glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 109–117.

37. *Negri A.L.* Prevention of progressive fibrosis in chronic renal diseases: antifibrotic agents. *J Nephrol* 2004; 17: 496–503.

38. *Rerolle J.P., Hertig A., Nguyen G.* et al. Plasminogen activator inhibitor I is a potential target in renal fibrogenesis. *Kidney Int* 2000; 58: 1841–1850.

39. *Romanic A.M., Burns-Kurtis C.L., Ao Z.* et al. Upregulated expression of human membrane type-5 matrix metalloproteinase in kidneys from diabetic patients. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 281: F309–F317.

40. *Ruiz-Ortega M., Ruperez M., Esteban V.* et al. Angiotensin II: a key factor in the inflammatory and fibrotic response in kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 12–20.

41. *Samuel C.S.* Relaxin: antifibrotic properties and effects in models of diseases. *Clin Med Research* 2005; 4: 241–249.

42. *Sanders J.-S.F., Goor H., Hanemaaijer R.* et al. Renal expression of matrix metalloproteinases in human ANCA-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1412–1419.

43. *Sberief M.H., Low S.H., Miura M.* et al. Matrix metalloproteinase activity in urine patients with renal cell carcinoma leads to degradation of extracellular matrix proteins: possible use as screening assay. *J Urol* 2003; 169: 1530–1534.

44. *Steinmann N.K., Ziswiler R., Kung M.* et al. Inhibition of matrix metalloproteinases attenuates anti-Thy 1.1 nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 397–407.

45. *Sutton T.A., Kelly K.J., Mang H.E.* et al. Minocycline reduces renal microvascular leakage in a rat model of ischemic renal injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 288: F91–F97.

46. *Tasbiro K., Koynagi I., Obara I.* et al. Levels of urinary matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and renal injuries in patients with type 2 diabetic nephropathy. *J Clin Lab Anal* 2004; 18: 206–210.

47. *Turk J., Pollock A.S., Lee L.K.* et al. Matrix metalloproteinase 2 (gelatinase A) regulates glomerular mesangial cell proliferation and differentiation. *J Am Soc Biochem Molecular Biol* 1996; 271 (25): 15 074–15 083.

48. *Uchio K., Manabe N., Tamura K.* et al. Decreased matrix metalloproteinases activity in the kidney of hereditary nephrotic mice (ICGN strain). *Nephron* 2000; 86: 145–151.

49. *Visse R., Nagase H.* Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function and biochemistry. *Circ Res* 2003; 92: 827–839.

50. *Wojtowicz-Praga S.M., Dickson R.M., Hawkins M.J.* et al. Matrix metalloproteinases inhibitors. *Invest New Drugs* 1997; 15: 61–75.

51. *Wolf G.* Angiotensin II: a pivotal factor in the progression of renal diseases. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (1): 41–44.

Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек: новые патогенетические и терапевтические аспекты

(Обзор литературы)

В.М. Ермоленко, С. Батэрдэнэ

Кафедра нефрологии и гемодиализа ГОУ ДПО РМАПО Росздрава, г. Москва

Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): new pathogenetic and therapeutic approach

Review

V.M. Ermolenko, S. Baterdene

Ключевые слова: аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек; новые патогенетические и терапевтические аспекты, первичная цилия, механизмы цистогенезиса.

Еще Гиппократу были известны 4 болезни почек, две из которых с современных позиций классифицируются как мочекаменная и связанная с уретеральной обструкцией, третью не удается идентифицировать, а четвертая представляет, по-видимому, описание поликистозной болезни почек и рекомендации по ее лечению, включая хирургическое (вскрытие абсцессов), хотя исходы хирургических вмешательств в то

время в большинстве случаев были неутешительными. Даже Galen, врачевавший раны у гладиаторов и обладавший определенными хирургическими приемами, в своих трактатах не упоминал о хирургическом лечении болезней почек. Не исключают, что живший в VI веке Aetius, описавший макрогематурию при поднятии тяжести, падении с высоты и т. д., имел в виду больных с кистозным заболеванием почек.

Адрес для переписки: 125 101, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5, корп. 20. ГКБ им. Боткина, отделение нефрологии
Телефон: 945-49-01 (р). Ермоленко Валентин Михайлович
E-mail: nephrology@mail.ru

В VIII и IX веках отдельные вскрытия умерших проводились исключительно в судебных целях с ничтожной вероятностью обнаружения поликистоза почек. Первое достоверное описание кистозной болезни почек относится к 1585 г., когда хирург Jan Zigulitz и его помощник Vucella проводили аутопсию чтимого и по сей день в Польше короля Стефана Батория, умершего в возрасте 53 лет. Согласно их описанию почки умершего напоминали большие мячи с неровной шишкообразной поверхностью. В других органах явной патологии выявлено не было. Спустя 375 лет при праздновании 400-летия рождения Стефана Батория авторитетная комиссия, включавшая медиков и историков, пришла к заключению, что король, страдавший поликистозом почек, умер от уремии.

В 1480 г. Папа Римский Сикст IV официально разрешил студентам-медикам университетов в Болонье и Падуе проводить вскрытия умерших людей и в руководстве Theophile Bonet (1620–1689), изданном в 1679 г., были суммированы описания более 3000 вскрытий, среди которых числились умершие с кистозно измененными почками. Аналогичные наблюдения были приведены J. Morgagni [86] в атласе, озаглавленном «De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis» (Места и причины болезней, исследованные анатомически).

D. Galeazzi [43], преподававший медицину в университете Болоньи, наблюдал трех больных с болями в животе, у которых прижизненно фигурировали диагнозы почечной колики, опухоли печени и кишечника, однако у всех троих на вскрытии выявлены кистозно измененные почки, которые он тщательно зарисовал, а в следующем столетии в атласе «Патологической анатомии человека», изданном в Париже J. Cruveilhier в 1829–1835 г. [33], и в трактате P. Rayer (1841 г.) уже приводится подробное описание кистозно трансформированных почек [112].

F. Bristowe в 1856 г. [19] на заседании общества патологов в Лондоне представил случай сочетанной кистозной дегенерации почек и печени, но 2 недели спустя в Лондоне в запасниках анатомического музея Guy's Hospital обнаружен аналогичный анатомический препарат, пролежавший на полках неустановленное число лет [152].

Почти до конца XIX столетия диагноз кистозных почек был исключительно анатомическим, и лишь F. Lejars [73] не только установил двухсторонний характер поражения почек, но и описал клиническую симптоматику заболевания, открывавшую возможность прижизненной диагностики этого страдания. В 1888 г. им же предложен термин поликистоза почек.

Положение о наследственной природе поликистоза почек впервые было высказано P. Steiner в 1889 г. [128] и в последующем подтверждено H. Cairns [24] и O.Z. Dalgaard [34]. Первое описание поликистозных почек у детей принадлежит A. Couvelaire [31] и C. Bunting [22], а W. Marquardt [82] доказал аутосомно-рецессивный путь передачи этого варианта заболевания.

Установление генетической природы аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек (ADPKD) и аутосомно-рецессивной болезни почек (ARPKD) на длительное время вселило пессимизм в отношении возможности кардинального вмешательства в есте-

ственное течение этой болезни. Например, в отечественном руководстве для врачей «Нефрология», изданном в 2000 г., раздел, посвященный лечению ADPKD, начинается с абзаца «Специфического лечения поликистоза почек нет. Применяют симптоматическое лечение и разрабатывают терапевтические мероприятия, направленные на торможение прогрессирования почечной недостаточности» [1]. Недостаточно полно освещены вопросы лечения наследственного поликистоза почек и в последующих публикациях [2]. Вместе с тем в последние годы появились новые данные, касающиеся патогенеза ADPKD, позволяющие применять не только нефропротективную, но и патогенетическую терапию, улучшающую почечную выживаемость. Эти данные касаются роли ресничек (*cilia*) в развитии кистозной болезни почек, генетики и лечения ADPKD и являются основными темами предлагаемого обзора.

Cilia образуются в промежуточную фазу клеточного цикла из базальных телец-центриолей и после появления по окружности плотного матрикса (перичентриолярного материала) формируют centrosomes, дающие начало микротрубочкам длиной 2–3 мкм, являющимся основной структурой выступающих за пределы апикальной мембраны эпителия ресничек. *Cilia* лишены рибосом, и движение по микротрубочкам осуществляется системой интрафлагеллярного транспорта (IFT). Перичентриолярные белки, вовлеченные в образование ресничек, объединяются в комплексы IFT-транспортируемые частички, которые передвигаются к вершине *cilia* с помощью гетеротримерного кинезина мотора (Kinesin-II complex, Kif3a, Kif3b, KAP) и в обратном направлении цитоплазматическим белком динеином. IFT-частички представляют переносчики рецепторов, каналов и структурных белков, а так же являются проводником сигналов между *cilia* и цитоплазмой, обеспечивая ответ на внешние раздражители [69, 121, 148].

Различают мобильные *cilia*, выстилающие дыхательные пути и желудочки мозга, где они регулируют мукозальный клиренс и движение спинно-мозговой жидкости, и немобильные, первичные *cilia* (primary cilia, PC), представляющие отдельные структуры, имеющие в разных органах различные формы. PC обнаружены на обонятельных клетках, палочках и колбочках сетчатки, клетках почечного тубулярного эпителия, мезенхимальных клетках, фибробластах, нейронах.

Впервые PC были описаны еще в конце XIX в. [174], однако их физиологическое значение долгое время оставалось неясным [57, 64, 126, 174] и только сравнительно недавно было установлено, что они являются важнейшим компонентом сигнального пути, вовлеченного в хемо-, фото- и механорецепцию, обеспечивая эффекторный ответ на внешние стимулы.

Основной структурой (аксонемой) PC являются микротрубочки и ассоциированные белки. В мобильных *cilia* имеется 9 пар микротрубочек, расположенных по окружности, и одна пара в центре, что обозначается '9+2'. PC лишены центральной пары ('9+0'). Начальный отдел аксонемы включает терминальную пластинку и переходные фибриллы, регулирующие поступление в PC различных веществ [126]. В состав этой замыкательной структуры входят полицистины

(ПЦ-1 и ПЦ-2), фиброцистин (ФЦ) – продукт гена PKHD1, мутация которого приводит у гомозиготов к развитию ARPKD, NPHP 1–4, рецепторы соматостатина (SSTR-3), серотонина (HT-6), ангиопоэтина (Tie-1, Tie-2), тромбоцитарного фактора роста- α (PDGFR α), ваниллоида-4, представляющего рецепторные каналы с переменным потенциалом [30, 55, 136]. Длина РС регулируется добавлением или удалением тубулина на вершине реснички [57, 64]. РС избыточной длины или их отсутствие ассоциированы с развитием аномалий и кист в органах [30, 55, 136, 101, 167], включая почки [20, 100, 135, 169].

В почках РС, обращенные в просвет канальцев, присутствуют на большинстве клеток нефрона (на каждой клетке по одной ресничке, исключение представляют промежуточные клетки собирательных трубок), и их функциональные или структурные дефекты вызывают нарушения строения органа. Так, у «Oak Ridge Polycystic Kidney» мышей (lg737^{орпк}) при мутации гена Tg737, продукт которого IFT88 (или polaris) блокирует сборку РС, развиваются кисты в почках, причем полицистины входят в состав IFT88. Аналогичный цистогенный эффект у мышей и некоторых рыб вызывает генетический дефект KIF3a-IFT-ассоциированного кинезина мотора [70, 78], а у морского карася *cilia* локализованы не только в пронефронах, но и в головном мозге и купферовских везикулах. У *Chlamydia elegans* реснички обнаружены на клетках сенсорных нейронов [20, 70, 78, 100, 101, 135, 167, 169], однако в нейронах хламидий реснички не переносят полицистины [110].

Ток жидкости по почечным канальцам вызывает наклон аксономы, повышая концентрацию внутриклеточного Ca²⁺, в то время как при нарушении функции ресничек этого не происходит [106, 107]. Для повышения внутриклеточного Ca²⁺ необходимо также нормальное состояние полицистинов, входящих в состав *cilia* [93]. Наряду с функцией механосенсора, реагирующего на движения жидкости, *cilia* и полицистины влияют на экспрессию генов [54, 79]. При направленном токе жидкости в канальцах ПЦ-1 находится в составе *cilia* совместно с STAT6 и p100, а в отсутствие тока С-терминальный участок хвоста ПЦ-1 отщепляется и транслируется в комбинации со STAT6 в ядро. Биологическое значение этой транслокации подлежит уточнению [42, 54, 79, 87, 93, 106, 107].

Другая возможность влияния *cilia* и полицистинов на органоцистогенез заключается в способности ПЦ-1 регулировать активность mTOR (target of rapamycin) – белка, участвующего в трансляции, клеточном росте и пролиферации [87]. В эпителии кист активность mTOR существенно повышена, а рапамицин, ингибитор mTOR, снижает ее, ослабляя цистогенез. Нарушение структуры *cilia* или мутация ПЦ-1 вызывают дефект комплекса ПЦ-1/mTOR в ресничках, усиливая пролиферацию эпителия, и способствуют образованию кист.

Е. Fisher и соавт. [42] считают, что дефекты цилиарного белка ФЦ вызывают изменение ориентации митотического веретена по отношению к оси канальца. В процессе деления клеток и роста канальцев это нарушение соотносит индуцирует увеличение диаметра канальцев, что является начальным этапом кистозной трансформации. В норме апикальные РС

улавливают изменения напряжения сдвига канальцевого эпителия (shear stress) и передают эти сигналы наряду с сигналами локальной адгезии и межклеточного взаимодействия в клетку, что определяет клеточную дифференциацию. Аномальные *cilia* индуцируют цистогенез. В целом при ADPKD, как и при ARPKD, изменения РС носят в большей степени функциональный, нежели органический характер, но самым непосредственным образом влияют на цистогенез.

Нарушения структуры и функции ресничек ответственны и за экстраренальные проявления ADPKD как у экспериментальных животных [35, 168], так, по-видимому, и у человека. Частичная утрата IFT и функций РС у Tg737^{орпк} мышей вызывает образование кист в печени с гиперплазией клеток желчного протока и дефект поджелудочной железы [25, 173]. Согласно А. Masuyk и соавт. [83], нормальные полицистины присутствуют в РС холангиоцитов и выполняют ту же механосенсорную функцию, что и в почках. Изменение внутрипеченочного люминального тока сопровождается увеличением внутриклеточного Ca²⁺ и подавляет активность аденилатциклазы-6 и образование цАМФ, в то время как в эпителии почечных и печеночных кист у мышей и человека уровень цАМФ повышен и действует как митоген, что в определенной степени объясняет пролиферативный фенотип, характерный для ADPKD. Антагонисты V2-рецепторов вазопрессина, подавляя активность цАМФ, тормозят образование и увеличение кист [139, 149].

При кистозных заболеваниях почек, не связанных с нарушением функции полицистинов и ФЦ, изменениям в РС и белках базальных телец придают важное значение, так как они участвуют в интрафлагеллярном транспорте. Например, Bardet–Biedl синдром (BBS) и другие BBS представляют гетерогенную группу болезней, характеризующихся ожирением, дистрофией сетчатки, полидактилией, умственной отсталостью и образованием кист в почках. Идентифицировано 12 генов (BBS 1–12), вовлеченных в развитие BBS [3, 5, 129], однако определенная роль в цистогенезе доказана для BB7, BB8 и BB12 [11]. Еще одна группа заболеваний связана с nphp 1–6 генами, участвующими в образовании сигнальных комплексов, мутация которых индуцирует нефронофтиз. В случаях NPHP-2 (мутация инверсина) речь идет о выборе между неканоническим (β -катениннезависимым) и каноническим (β -катенинзависимым) Wnt-сигналом. В почках канонический Wnt-сигнал (Wnt – семейство секретлируемых гликопротеинов, координирующих органогенез) необходим для развития нефронов, в то время как неканонический Wnt-сигнал важен для поддержания функции канальцев [99, 103, 146]. NPHP-2, локализованный в *cilia/basal body*, активирует канонический Wnt-сигнал [125] и индуцируемый β -катенином цистогенез [120].

Мутации генов придают основное значение в возникновении кистозной трансформации почек. Частота ADPKD в популяции составляет 1:1000 новорожденных, а среди пула больных на заместительной почечной терапии на это заболевание стабильно приходится 8–10%.

В 85% случаев развитие ADPKD обусловлено мутацией PKD1-гена, локализованного на 16-й хромосо-

ме, и в 14% – гена PKD2, расположенного на 4-й хромосоме. Фенотипически эти две разновидности заболевания (тип 1 и тип 2) практически идентичны, но различаются возрастом больных в момент установления диагноза и скоростью прогрессирования хронической почечной недостаточности (ХПН). ХПН развивается в 50% случаев у первых на 4–5-й декаде жизни, у вторых – на 10 лет позднее [61, 155]. У небольшой группы больных развитие заболевания не удается связать с мутацией PKD1 или PKD2.

Продуктом гена PKD1 является ПЦ-1 – белок, состоящий из 4300 аминокислотных остатков, экспрессированный на мембранном гликопротеине клеток тубулярного эпителия, в местах плотного соединения клеток (tight junctions), десмосомах, РС. ПЦ-2 (продукт PKD2) содержит 968 аминокислотных остатков и присутствует в основном на мембранах эндоплазматического ретикулума и клеточных мембранах. ПЦ-1 и ПЦ-2 соединены доменом «хвоста» С-терминального фрагмента ПЦ-1 и действуют синхронно, причем ПЦ-2 обладает свойствами Ca^{2+} -канала.

Известны 4 физиологических мембранных эффекта полицистинов: активация полицистином-1 полицистина-2 и высвобождение Ca^{2+} из эндоплазматического ретикулума в цитоплазму; поступление при активации ПЦ-1 внеклеточного Ca^{2+} через мембрану в клетку; воздействие ПЦ-1 на гетеротрехмерный G-протеин с активацией аденилатциклазы, MAP-киназы и других эффекторов, влияющих на секрецию жидкости, пролиферацию и дифференциацию клеток и, наконец, угнетение цикла клеточного деления путем активации JAK-STAT. Другими словами, активация ПЦ-1 и ПЦ-2 вызывает повышение внутриклеточного Ca^{2+} , снижение уровня в клетках цАМФ вследствие стимуляции фосфодиэстеразной активности, метаболизирующей цАМФ, угнетение цикла клеточного деления. Мутация PKD-генов лишает полицистины перечисленных свойств.

Домен «хвоста» ПЦ-1 реагирует также с туберином – продуктом TSC2-гена, мутация которого приводит к развитию туберозного склероза, сопровождающегося образованием кист в почках [124]. PKD1 и TSC2 расположены в непосредственной близости друг к другу, и больные с большим хромосомным (гаплотипическим) дефектом страдают от ранней ADPKD тяжелого течения. В физиологических условиях туберин инактивирует Ser/Thr киназу mTOR, от которой зависит скорость клеточного роста, апоптоз и нарушения дифференциации [62]. У больных ADPKD в клетках, выстилающих кисты, активность mTOR существенно повышена и он может становиться частью комплекса ПЦ-1/туберин. Таким образом, ПЦ-1 в норме через туберин супрессирует активность mTOR, а мутация ПЦ-1, устраняя эту супрессию, приводит к усиленному росту, пролиферации и дифференциации клеток тубулярного эпителия, способствуя цистогенезу.

Рапамицин ингибирует активность mTOR, и назначение мышам с наследственным поликистозом рапамицина сопровождается выраженным уменьшением у животных объема кист [124]. У группы реципиентов почечного трансплантата, у которых уремия была следствием ADPKD, иммуносупрессия рапамицином привела в течение 2 лет к уменьшению объема кист на 25% [124].

Уникальной особенностью гена PKD1 является репликация 70% его длины в 3 копии, объединенных в кластер на 16-й хромосоме. Считают, что эта особенность объясняет разнообразие фенотипических проявлений у больных с одинаковой герминальной (зародышевой) мутацией PKD1 [85]. Например, В. Peral и соавт. [102] описали 2 близнецов с одинаковой мутацией PKD1, у одного из которых диагностирована ранняя инфальтивная форма заболевания, а у второго кисты в почках отсутствовали до 5-летнего возраста.

Другое объяснение фенотипических различий при одинаковых генетических нарушениях предлагают F. Qian и соавт. [108]. Поскольку в одной почке менее 1% нефронов подвергаются кистозной трансформации, свидетельствуя, что процесс цистогенеза носит фокальный характер, а клетки, выстилающие кисты, являются моноклональными, авторы создали двухступенчатую модель образования кист при ADPKD, в соответствие с которой герминальная мутация должна дополняться соматической мутацией клеток канальцевого эпителия. Эта вторая ступень (second-hit) объясняет образование новых кист на протяжении жизни индивидуума. Положение о двухступенчатой модели ADPKD подтвердили J. Brasier и E. Henske [18], показавшие, что для развития кист необходима инактивирующая герминальная мутация копии PKD1 и соматическая мутация или делеция, инактивирующая оставшуюся копию (wild-type copy). Мутация ПЦ-1 или нарушение экспрессии ПЦ-1 и ПЦ-2 в РС лишают их способности повышать внутриклеточное содержание Ca^{2+} в эпителии канальцев в ответ на shear stress [94].

Механизмы увеличения объема кист являются предметом многочисленных исследований. Кисты при ADPKD, как правило, образуются из главных клеток собирательных трубок (СТ) и первично бывают связаны с материнской клеткой (при ARPKD кисты могут образовываться из клеток различных отделов нефрона), однако в последующем эта связь обрывается и увеличение объема кист происходит путем пролиферации выстилающих кисту клеток и секреции в нее жидкости.

В нормальных главных клетки СТ в процессе реабсорбции Na^+ и Cl^- поступают по ионным каналам, а движущей силой этого процесса является деятельность NaK -АТФазы (натриевой помпы), которая, выкачивая Na^+ из клетки, создает градиент между вне- и внутриклеточной концентрацией Na^+ . NaK -АТФаза представляет собой гетеродимер, содержащий 2α - и β -субъединицы [12]. В настоящее время известны 4 варианта субъединицы α ($\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ и $\alpha 4$) и 3 варианта субъединицы β ($\beta 1$, $\beta 2$ и $\beta 3$), создающие широкий спектр изоферментов NaK -АТФазы, имеющих различные функциональные и тканеспецифические особенности. В почках, как и в большинстве тканей, в нормальных условиях NaK -АТФаза состоит из $\alpha 1$ - и $\beta 1$ -субъединиц [41, 84] и содержит также γ -полипептид, существующий в 2 вариантах: γa и γb [130].

Как ADPKD, так и ARPKD свойственна персистирующая после рождения экспрессия фетальных протеинов, и вследствие неподавления транскрипции фетальной субъединицы $\beta 2$ NaK -АТФаза собирается из

$\beta 2$ - и $\alpha 1$ -участков, а С-терминальный фрагмент ПЦ-1, взаимодействуя с $\alpha 1$ -субъединицей NaK-АТФазы, изменяет ее транспортные характеристики [171]. У плода в период нефрогенеза NaK-АТФаза располагается на апикальной мембране, обеспечивая рост канальцев, а после рождения перемещается на базолатеральную мембрану, являясь ключевым образованием, обеспечивающим реабсорбцию Na^+ в нефроне. Нарушение структуры Na-помпы сопровождается ее экспрессией на апикальной мембране эпителия СТ [156], и она перестает откачивать Na^+ из клетки, но начинает секретировать Na^+ и соответственно воду в кисты, увеличивая их объем. Увеличиваются в основном кисты, не связанные с материнской клеткой, тогда как в кистах, сохраняющих связь с нефроном, этот эффект NaK-АТФазы балансируется повышением активности эпителиального Na^+ -канала и Na/H-противопереносчика, участвующих в реабсорбции [116]. Угнетает секреторный эффект NaK-АТФазы убаин, ингибитор Na-помпы, добавленный с внешней стороны кисты. Аналогичное действие оказывает фуросемид, транзитивно блокирующий апикальный NaK2Cl-сопереносчик (NKCC2), в норме обеспечивающий реабсорбцию в толстом восходящем колене петли Генле 20% профильтрованного Na^+ . В эпителии СТ NKCC2 конституционально не активен. Его активация при ADPKD на базальной мембране клеток способствует дополнительному поступлению Na^+ и Cl⁻ в кисту. Так, по данным С. Lebeau и соавт. [72], в 1/3 исследованных эпителиальных клеток почечных кист NKCCD был локализован на базолатеральной мембране.

На апикальной мембране эпителия СТ у здоровых взрослых людей локализованы CFTR (кистозного фиброза трансмембранный регулятор) и пуринергический Cl⁻-канал, активируемый АТФ. В клетках кист экспрессия и активность CFTR многократно увеличена вследствие утери функции ПЦ-1 [37]. Обе структуры секретируют Cl⁻ в просвет кисты [36, 123].

Эпителий кист высвобождает в культуральную жидкость больше АТФ, чем нормальные клетки, а С-терминальный фрагмент ПЦ-1 пролонгирует АТФ-зависимое поступление Cl⁻ в кисты [151, 159], привлекая дополнительную жидкость. Поступление жидкости в кисты осуществляют также аквапорины 1 и 2, экспрессированные на эпителии кист [37, 38]. Функция CFTR, как и Cl⁻-канала, является цАМФ-зависимой [6], однако вопрос о значении CFTR в увеличении почечных кист при ADPKD окончательно не решен в отличие от ARPKD.

Наряду с секрецией электролитов и жидкости в полость кист вторым обязательным условием их увеличения является пролиферация выстилающих клеток. В норме пролиферация тубулярного эпителия прекращается вскоре после рождения, однако эпителий проксимальных канальцев сохраняет способность к восстановлению, например после ишемического или токсического повреждения. Стимулирует пролиферацию эпидермальный фактор роста (EGF), продуцируемый в толстом восходящем колене петли Генле. Поскольку рецепторы к EGF (EGFR) расположены на базолатеральной мембране клеток, они остаются недоступными для EGF и в нормальных условиях клетки не размножаются.

При ARPKD и ADPKD EGFR оказываются локализованными на апикальной мембране, и аутокринно/паракринное взаимодействие EGF со специфическими рецепторами индуцирует пролиферацию эпителия кист не только в детском и подростковом возрасте, но и в последующие годы жизни [39, 81, 131, 157].

Стимуляция пролиферации осуществляется взаимодействием EGF с рецепторами тирозинкиназы (Raf-1), митоген-активируемой киназы (МАК) и ERK (внеклеточно регулируемой протеинкиназой). Высвобождающийся цАМФ активирует B-Raf, неактивную в нормальном эпителии. Последняя повышает активность ERK, усиливающую деление клеток [165]. Таким образом, стимуляция пролиферации в клетках кист осуществляется через активацию сигнального пути B-RAF/MEK/ERK, что трансформирует главные клетки СТ из непролиферирующих и способных к реабсорбции в пролиферирующие и секретирующие [50, 163]. В нормальном эпителии антипролиферативный эффект цАМФ достигается ингибированием Ras/Raf/MEK/ERK. Увеличение содержания внутриклеточного Ca^{2+} путем активации Ca-каналов или ионофором Ca^{2+} , блокируя активацию B-Raf и ERK, полностью подавляет митогенный ответ на цАМФ и восстанавливает нормальный фенотип эпителия СТ [164]. Исследованиями последних лет [92, 160] на эпителии кист обнаружена гиперэкспрессия Her2/new/ErbB1-представителей семейства EGFR, обеспечивающих поляризацию в эпителии гетеродимерного EGFR/Her2/new-комплекса, склонного к аутофосфорилированию, включая фосфорилирование p44, подавляющего активность MAP, индуцирующей пролиферацию [29]. С рецепторами EGF может реагировать и трансформирующий фактор роста- α , который у трансгенных животных может индуцировать образование кист [80].

В нормальных нефронах уровень цАМФ регулируется вазопрессином, воздействующим на V2-рецепторы базолатеральных мембран главных клеток СТ, паратормоном, рецепторы к которому экспрессированы на эпителии проксимальных канальцев, и кальцитонинном, взаимодействующим с рецепторами, расположенными на клетках толстого восходящего колена петли Генле. Внутриклеточные эффекты цАМФ опосредуются через протеинкиназу А (PKA), содержащую 2 регуляторные (RI и RII) и 2 каталитические субъединицы (C), которые транспортируются в ядро и индуцируют цАМФ-зависимую транскрипцию генов. Согласно V. Torres (2004), одновременно с пролиферацией цАМФ стимулирует секрецию жидкости в полость кист [137]. Помимо PKA цАМФ может активировать протеинкиназу x (PRKX), важным свойством которой является способность вызывать обратное развитие ПЦ-1-зависимых кист в культуре мышинного тубулярного эпителия [76].

Дополнительным цистогенным эффектом обладают лактозилцерамид, недифференцируемый липидный фактор и различные провоспалительные цитокины [53], однако неясно, достигают ли они цистогенной концентрации в жидкости кист. Во всяком случае интерлейкин-6 и -8, колониестимулирующий фактор и сосудистый эндотелиальный фактор роста присутствуют в содержимом кист у диализных больных с приобретенной кистозной болезнью почек. Наконец, ПЦ-1 и

ПЦ-2 могут оказывать прямой эффект на клеточный цикл эпителия кист, переводя его из G-фазы (фаза покоя) в интерфазу с ускорением деления или с переходом в фазу S-репликации ДНК [10, 65, 76, 111, 161].

В увеличении объема кист также важную роль играют апоптоз, изменение полярности кистозных клеток, нарушение взаимодействия между клетками и внеклеточным матриксом. Апоптоз является важнейшим компонентом органогенеза. При поликистозной болезни почек апоптоз наблюдается в неизменной почечной ткани и, как считают, ответственен за уменьшение числа действующих нефронов [133, 134]. Индуктором апоптоза при ADPKD является фактор некроза опухоли- α [16, 91], а ПЦ-1 в норме повышает резистентность клеток к апоптозу [14].

Нарушения полярности канальцевого эпителия у больных ADPKD касаются не только упоминавшихся основных ионных транспортеров, но и других молекул. Так, совместно с NaK-ATФазой на апикальной мембране обнаружена экспрессия калпастина, анкирина, фодрина, ламинина, желатиназы А, катепсина В, ФАК (фокальной адгезивной киназы), в норме присутствующих на базолатеральной мембране [154, 160]. Часть мембранных белков обнаруживается в цитоплазме (субъединица $\beta 1$ NaK-ATФазы, кадгерин), а белки апикальной мембраны – на противоположном полюсе клетки (катепсин L). Такое нарушение полярности свойственно фетальному тубулярному эпителию и свидетельствует о нарушении процессов созревания [23]. Нормальная полярность клеток в определенной степени зависит от ПЦ-1 [118], а ПЦ-2 способствует транспортировке белков на соответствующую клеточную мембрану. Нарушение полярности эпителия канальцев может быть обусловлено как мутацией ПЦ-1 и ПЦ-2, так и других генов, например кодирующих инверсин и уромодулин.

Уже в ранних анатомических исследованиях было отмечено, что некоторые кисты в почках больных ADPKD окружены утолщенной базальной мембраной, что позволяло предполагать наличие особого вида коллагена или нарушение его деградации металлопротеиназами [97]. В последующем было установлено, что эпителий кист обладает выраженным сходством к внеклеточному коллагену, а увеличенные в размерах эпителиальные клетки препятствуют фосфорилированию ПЦ-1 фокальной адгезивной киназой в V397 положении [158], нарушая процессы адгезии, играющие важную роль в органогенезе. И нарушение этих процессов приводит к образованию кист [155]. Дефекты межклеточного взаимодействия при ADPKD проявляются заменой E-кадгерина на фетальный N-кадгерин, что ухудшает возможности реагирования β -катенина с другими связывающими актин белками [118].

При наследственном поликистозе почек в местах межклеточного соединения экспрессированы ПЦ-1, NPH-1, -2 и β -катенин. В норме эти молекулы, обеспечивая клеточную интегративность, представляют барьер для ненаправленного тока жидкости и ионов, предупреждают дислокализацию поляризованных белков, являются механосенсорами латеральных стимулов, играющих роль при делении клеток. Нарушение интегративности клеток способствует аберрант-

ному току воды и ионов, что приводит к дилатации канальцев.

Морфогенез почек включает высокоскоординированные процессы пролиферации, адгезии, миграции, дифференциации, созревания клеток и поляризации созревающих клеточных структур. И хотя основные симптомы ADPKD проявляются у взрослых, молекулярные механизмы, программирующие образование кист, закладываются на ранних стадиях развития почек. У больных ADPKD эмбриональные гены и транскрипционные факторы, к которым относятся Pax-2 и WT-1, рецепторы факторов роста, $\beta 2$ -субъединица NaK-ATФазы, Her2/new (ErbB2), N-кадгерин (адгезивный белок), сохраняются в эпителии кист и во взрослой жизни. Сохранение функции этих белков оказывает существенное влияние на пролиферацию, адгезию и вызывает нарушение направления секреции ионов и воды.

ПЦ-1-продукт гена PKD1, в больших количествах экспрессированный в эпителии СТ, отпочковавшихся от уретерального протока, индуцирует у мышей кистозную трансформацию почек только в отсутствие аллеля нормального ПЦ-1 [105, 153]. У гомозиготных PKD-1-мутантов зародыши мышей погибают *in utero* с кистозно измененными почками. У людей полная утрата ПЦ-1 сопровождается нарушением функции СТ и их дилатацией, что приводит к смерти пренатально или в раннем послеродовом периоде. Гетерозиготы с неполной утратой ПЦ-1 выживают, но у 50% из них с годами развивается ХПН. ПЦ-2 представляет собой неселективный ионный канал, по которому Ca^{2+} поступает в клетку [93, 68]. После фосфорилирования ПЦ-2 может взаимодействовать с другими белками, включая ПЦ-1 [143]. Мутация PKD-2, как упоминалось, ответственна за развитие более мягкого варианта поликистоза почек.

Таким образом, механизм образования кист при ADPKD представляется следующим образом. Гены, кодирующие ПЦ-1, ПЦ-2 и нефроцистины, подвержены различным мутациям, и изменение каждого из белков способно вызвать кистозные изменения в почках. Посредством иммунофлюоресценции и иммунопреципитации ПЦ-1 и ПЦ-2 совместно со структурными и сигнальными белками идентифицируются в виде комплексов, обеспечивающих адгезию и интегративность клеток [48]. В этот комплекс могут также входить флотилин, специфический рецептор тирозинфосфатазы, ФЦ и другие связывающие актин белки [17, 77, 117]. Нормальный ПЦ-1/ПЦ-2/ФЦ-1/NPH-комплекс представляет динамическое образование, которое подвергается наибольшим изменениям при ADPKD, включающим потерю ФАК и способности к фосфорилированию и замену E-кадгерина на N-кадгерин. Перечисленные протеины локализованы на базолатеральной мембране, обеспечивая клеточно-матричное взаимодействие, латеральных мембранах, местах межклеточного взаимодействия, на апикальной мембране и РС. ПЦ-2 часто обнаруживается в цитоплазме клеток, регулируя высвобождение Ca^{2+} из эндоплазматического ретикулума. Внутриклеточные домены ПЦ-1 и ПЦ-2, ФЦ и NPH имеют тирозиновые и богатые серином участки для фосфорилирования, участки, активируемые G-протеином, сигнальные пути для транс-

крипции нуклеарных факторов, а локализация полицистинов в местах клеточного взаимодействия и РС свидетельствуют, что ПЦ-1 отвечает на механические внеклеточные сигналы и активирует внутриклеточный сигнальный каскад и, в конечном итоге, транскрипцию генов. В последующем продукты этих генов (Her2/new (ErbB2), β 2-субъединица NaK-АТФазы, p21^{waf}) вызывают развитие кист. Вторичными мессенжерами всех клеточных реакций являются ионы кальция и цАМФ, которые не только регулируют транспорт Na^+ , Cl^- и жидкости, но и усиливают пролиферацию эпителия кист [9, 74, 89, 143].

Кистозным изменениям канальцев сопутствует увеличение внеклеточного матрикса и развитие интерстициального фиброза. Окончательно не решен вопрос, является ли он вторичным или следствием мутации PKD1 и ассоциированных генов. Усугубление интерстициального фиброза ускоряет прогрессирование ХПН [171]. Морфологически интерстициальные изменения при ADPKD не отличаются от интерстициального фиброза при других почечных заболеваниях [172]. В то же время стенка кист имеет разветвленную сеть капилляров, эндотелий которых экспрессирует металлопротеиназу-2, интегрин $\alpha\text{v}\beta$ 3, рецептор-2 эндотелиального фактора роста [7]. С учетом этих данных считается, что в происхождении интерстициальных изменений ведущая роль принадлежит дисфункции эндотелия и апоптозу: у больных ADPKD усилена продукция эндотелина-1 и снижено высвобождение оксида азота вследствие уменьшения активности NO-синтазы [67, 104]. Эндотелиальная дисфункция наряду с повышением активности ренин-ангиотензиновой системы является причиной артериальной гипертензии у больных ADPKD, а усиление пролиферации фибробластов связано с повышенной чувствительностью последних к кислотному фактору роста фибробластов [71]. Изменения выявлены также в гладкомышечных клетках сосудов [109]. Следовательно, в лечении больных с ADPKD необходимо предусматривать меры, направленные на замедление интерстициального фиброза.

В настоящее время нефропротективное лечение при ADPKD практически не отличается от терапии других хронических болезней почек и сводится к контролю за АД, снижению протеинурии, коррекции гиперлипидемии, тогда как роль малобелковой диеты из-за ее неэффективности практически не обсуждается. Лечение инфекции почек и методы хирургической декомпрессии кист не являются темой данного обзора.

Важнейшим фактором, усугубляющим нарушение функции почек у больных ADPKD, является увеличение объема кист. Еще в 1957 г. O. Dalgaard [34] установил зависимость между размером кист и снижением функции почек, и до настоящего времени объем кист, с большой точностью определяемый посредством компьютерной томографии [27, 51], считается более чувствительным показателем прогрессирования поликистоза, чем скорость клубочковой фильтрации (КФ). Последняя начинает снижаться, когда суммарный объем почек начинает превышать 1500 мл [52]. В то же время P. Harris и соавт. [56] считают, что прогрессирование ХПН зависит не от скорости увеличе-

ния объема кист, которая оказалась одинаковой при PKD1 и PKD2, а от запрограммированного числа кист в почках. В любом случае между образованием кист и их критическим увеличением существует достаточно длительный интервал, создающий «временное окно», которое следует использовать для терапевтического вмешательства.

В целях контроля гипертензии больным ADPKD назначают ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), рассчитывая, что они могут замедлить прогрессирование ХПН, однако эти расчеты пока не оправдываются. Еще в исследовании MDRD было установлено, что ингибиторы АПФ, снижая АД, не замедляют у больных падение КФ, составлявшее 5,9 мл/мин/год [66]. В исследовании G. Remuzzi и T. Bertani [113] рамиприл не уменьшал сроков удвоения концентрации креатинина сыворотки по сравнению с плацебо. В рандомизированном 7-летнем исследовании 72 больных ADPKD с гипертензией и КФ >30 мл/мин не выявлено преимуществ ингибиторов АПФ по сравнению с блокаторами Са-каналов по сохранению остаточной функции почек [122]. Наконец, метаанализ 8 рандомизированных исследований, включавших 142 больных, показал, что на фоне 2,5-летней терапии ингибиторами АПФ у пациентов снижалось АД, уменьшалась протеинурия, но заметного влияния на исходы заболевания не отмечено [63]. Поскольку в вышеприведенных исследованиях число участников оставалось сравнительно небольшим, в США под эгидой Национального института здоровья начата долгосрочная программа, призванная дать ответ, влияет ли терапия ингибиторами АПФ или их сочетание с БРА на функцию почек у 1200 больных с ADPKD с КФ >60 и <60 и >30 мл/мин [26].

Применение диуретиков из-за опасности усугубления гиповолемии при ADPKD нецелесообразно, поскольку у больных наблюдается постоянная полиурия, компенсирующая нарушение концентрационной способности почек. По данным T. Ecker и соавт. [40], функция почек ухудшалась более быстрыми темпами у больных ADPKD, получавших диуретики, по сравнению с пациентами, лечившимися ингибиторами АПФ. Применение статинов оправдано не только с точки зрения коррекции гиперлипидемии, ускоряющей прогрессирование ХПН, но из-за тормозящего влияния на пролиферацию.

Пролиферацию клеток, представляющую важнейший механизм увеличения объема кист, ускоряют gas-онкогены, продукция которых увеличена у больных поликистозом почек. Фарнезил пирофосфат является промежуточным продуктом при образовании холестерина из ацетил-СоА и необходим для активации белков, связывающих gas-ГТФ. Последние влияют на различные клеточные функции, включая пролиферацию. В эксперименте у крыс с генетической поликистозной болезнью почек ловастатин, назначенный в момент активного цистогенеза (4–10-я неделя жизни), значительно уменьшал объем кист и вызывал снижение азота мочевины в крови [49], а у 10 нормохолестеринемических больных ADPKD симвастатин в 4-недельном перекрестном исследовании значительно повышал кровяное давление, КФ и усиливал дилатацию сосудов, индуцированную ацетилхолином [144]. Считают, что эффек-

ты симвастатина были обусловлены улучшением функции эндотелия.

На пролиферацию и апоптоз ускоряющее влияние оказывает с-мус-онкоген, гиперэкспрессированный как у животных, так и больных с наследственным поликистозом почек [59]. У трансгенных по с-мус-онкогену мышей развиваются кисты в почках [142], а выключение влияния онкогена сопровождается исчезновением кист [141]. У мышей с наследственным поликистозом почек, представляющим адекватную модель ARPKD человека, применение олигонуклеотида с-мус antisense сопровождалось отчетливым замедлением прогрессирования заболевания [114, 115]. Этот олигонуклеотид в настоящее время проходит доклинические испытания [44].

Ось EGF-EGFR играет важную роль в пролиферации клеток и цистогенезе. Экспрессия EGF у животных с наследственным поликистозом снижена [32, 45, 150], в то время как экспрессия EGFR в эпителии почечных кист и желчных путей повышена [95, 98, 131]. На мышинной модели ARPKD и ADPKD ингибиторы тирозинкиназы EGFR заметно ингибировали активность цистогенеза [132, 138], но оказались неэффективными у Psk-крыс [137], поскольку у них EGFR не экспрессированы в эпителии кист [139]. Значение этих ингибиторов для лечения ADPKD у человека требует дальнейшего изучения.

В последнее время повышенное внимание привлекает росковитин (R-roscovitine), ингибитор протеинкиназы, вызывающий селективную ингибицию циклин-зависимых киназ (CDKs). Росковитин предупреждает фосфорилирование белка ретинобластомы и сохраняет транскрипционный фактор E2F в неактивном состоянии. Одновременно он нормализует фосфорилирование циклина D1 и уровень циклина D2 и D3, блокируя активность ERK1/ERK2 [4]. Ингибируя Cdk7 и Cdk9, препарат предупреждает активацию РНК-полимеразы-II и зависимость от РНК полимеразы транскрипцию и пролиферацию клеток. Действие препарата направлено главным образом против Cdk2-циклина E, но и одновременно против Cdk7, Cdk9, Cdk5. В эксперименте росковитин в дозе 50 и 150 мг/сут блокировал образование кист у двух штаммов мышей с наследственным поликистозом, причем в последнем случае прием препарата в дозе 150 мг/сут в течение 3 нед. оказывал такой же ингибирующий эффект, как и при введении на протяжении всего 5-недельного срока исследования [21]. Это длительное последствие препарата представляется особенно привлекательным при клиническом применении. По данным O. Ibraghimov-Beskrovnaia [60], росковитин способен также ингибировать в клетках кист экспрессию аквапорина-2. Росковитин, аналогично таксолу, является противоопухолевым препаратом с хорошей переносимостью в небольших дозах, однако в больших дозах может провоцировать гипернатриемию, гипокалиемию [88] и даже острую почечную недостаточность [8].

Благодаря способности ингибировать пролиферацию Т-лимфоцитов рапамицин (сиролимус) стал составной частью протокола иммуносупрессии у реципиентов почечного трансплантата. Действие рапамицина у млекопитающих направлено на mTOR (target

of rapamycin) – представителя семейства киназ, родственных фосфоинозитолкиназе, фосфорилирующей S6-киназу и 4E-связывающий протеин (4EBP1) на участке серин/треонин. Фосфорилирование 4EBP1 высвобождает EIF4E, облегчающий трансляцию мРНК с пиримидиновым мотивом и увеличивает экспрессию циклина D1, с-мус, сосудистого эндотелиального фактора роста. TOR контролирует различные аспекты клеточной энергетики и общего гомеостаза, включая метаболизм жира; назначение рапамицина предупреждает дифференциацию адипоцитов и накопление жира [162].

Повышение активности mTOR и S6k выявлено в клетках, выстилающих почечные кисты, а назначение сиролимуса замедляло прогрессирование наследственного поликистоза почек у крыс и мышей [133, 134, 145] как в случаях отсутствия PKD1, так и мутации цилиарных белков (Ig 737/polaris). На основании полученных данных предполагают, что дисрегуляция mTOR является конечным этапом цистогенеза.

Рапамицин одновременно с пролиферацией индуцирует апоптоз эпителиальных клеток, окружающих кисты, и уменьшает их объем даже на поздних стадиях заболевания. Как упоминалось, рапамицин вызывал уменьшение объема кист у реципиентов почечного трансплантата [124], а также размеров ангиомиолипмы (на 50%) у больных туберозным склерозом [147]. Апоптоз является одной из причин уменьшения функционирующей почечной паренхимы у больных ADPKD [161]. У крыс с наследственным поликистозом IDN-8050-ингибитор апоптозного фермента – каспазы оказывал отчетливый антицистогенный эффект [13, 14, 96].

Два подхода используются для подавления секреции Na^+ , Cl^- и жидкости в просвет кисты. Жидкость кист содержит различные факторы роста и гормоны (АДГ), стимулирующие образование цАМФ и повышение секреции. Соматостатин ингибирует стимулированное АДГ образование цАМФ и проницаемость клеточных мембран для воды, взаимодействуя с ассоциированными с G1-белком рецепторами [119]. В перекрестном исследовании соматостатин был назначен на 6 мес. 12 больным ADPKD, что привело к существенному замедлению роста кист по сравнению с плацебо (2,2 против 5,9% в год). Основанием для исследования явилось наблюдение за женщиной, страдающей ADPKD, получавшей соматостатин в течение 2 лет по причинам, не связанным с почечным поликистозом.

Поскольку при ADPKD кисты образуются из главных клеток СТ, в которых основным индуктором образования цАМФ является АДГ, физиологически обоснованным представляется применение антагонистов АДГ для уменьшения секреции жидкости в просвет кист. Таким селективным антагонистом является ОРС-31260, сродство которого к V2-рецепторам АДГ (VPV2R) в 82 раза выше, чем к V1 [166]. V. Torres и соавт. [140] назначали этот антагонист Pkd⁻/^{WS25} мышам (модель PKD-2 человека) с 3 до 16 нед. жизни (период активного цистогенеза) и сумели полностью предупредить увеличение объема почек и повышение азота мочевины. Аналогичные результаты были получены у крыс с рецессивным поликистозом и нефронофтизом [47]. У больных ADPKD применение

антагониста V2-рецептора АДГ толваптана (tolvaptan) в дозе 15 и 30 мг/сут оказалось безопасным и вызывало выраженный диуретический эффект [28]. В настоящее время начинается III фаза клинических испытаний препарата для оценки его влияния на размеры кист. У крыс замедление прогрессирования поликистоза достигалось снижением в сыворотке концентрации АДГ через увеличение потребления жидкости [90].

Сдерживающее влияние на прогрессирование кистозной болезни у крыс оказывают агонисты PPA2-ядерных рецепторов, активируемых пероксисомальным пролифератором, свидетельствуя о еще не установленных сигнальных механизмах цистогенеза.

В заключение следует отметить, что, хотя генная терапия пока не доступна при ADPKD, уточнение различных патогенетических механизмов этого страдания и воздействие на них позволяют рассчитывать на существенное замедление прогрессирования поликистоза и предупреждение или отсрочивание у многих больных терминальной уремией. Терапия ADPKD должна быть комплексной, воздействующей на основные механизмы цистогенеза (пролиферацию, секрецию, апоптоз и т. д.), а применяющиеся в настоящий момент лечение ингибиторами АПФ, БРА, статинами и т. д., скорее всего, будет иметь вспомогательное значение.

Литература

1. Кутырина И.М. Поликистоз почек. В кн.: Нефрология: Руководство для врачей. Ред. И.Е. Тареева. М.: Медицина, 2000: 437–444.
2. Кутырина И.М. Кистозные болезни почек. «Нефрология». Учебное пособие для послевузовского образования. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007: 459–469.
3. Ausley S, Badano J, Blacque O. et al. Basal body dysfunction is a likely cause of pleiotropic Bardet-Biedl syndrome. *Nature* 2003; 425: 628–633.
4. Bach S, Knockaert M, Reimbert J. et al. Roscovitine targets, protein kinases and pyridoxal kinase. *J Biol Chem* 2005; 280: 31 208–31 219.
5. Badano J, Mistuma N, Beales P, Katsanis N. The ciliopathies: an emerging class of human genetic disorders. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2006; 7: 125–148.
6. Beligi F, Reif G, Wallace D. et al. Cyclic AMP promotes growth and secretion in human polycystic kidney epithelial cells. *Kidney Int* 2004; 66: 964–971.
7. Bello-Reuss E, Holubec K, Rajaraman S. Angiogenesis in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2001; 60: 37–45.
8. Benson C, White J, De Bono J. et al. A phase I trial of the selective oral cyclin-dependent kinase inhibitor seliciclib (CYC 201; R-Roscovitine), administered twice daily for 7 days every 21 days. *Br J Cancer* 2007; 96: 29–37.
9. Bhatt A, Kaverina I, Otey C, Huttenlocher A. Regulation of focal complex composition and disassembly by the calcium-dependent protease calpain. *J Cell Sci* 2002; 115 (Pt 17): 3415–3425.
10. Bhunia A, Piontek K, Boletta A. et al. PKD1 induced p21 (waf 1) and regulation of the cell cycle via direct activation of the JAK-STAT signaling pathway in a process requiring PKD2. *Cell* 2002; 109: 157–168.
11. Blacque O, Reardon M, McCarty J. et al. Loss of *C. elegans* BBS-7 and BBS-8 protein function results in cilia defects and compromised intraflagellar transport. *Genes Dev* 2004; 18: 1630–1642.
12. Blameo G. NaK-ATPase subunit heterogeneity as a mechanism for tissue-specific ion regulation. *Semin Nephrol* 2005; 25: 292–303.
13. Boca M, Distefano Q, Qian F. et al. Polycystin-1 induces resistance to apoptosis through the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling pathway. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 637–647.
14. Boletta A, Qian F, Onuchic L. et al. Polycystin-1, the gene product of PKD1, induces resistance to apoptosis and spontaneous tubulogenesis in MDCK cells. *Mol Cell* 2000; 6: 1267–1273.
15. Bonetus T. *Sepulchretum sive anatomica practica ex cadaveribus morbo denatis*. Cramer and Perachon, Leiden, 1700.
16. Bottinger E, Bitzer M. TGF- β signaling in renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2600–2610.
17. Boutler C, Mulroy S, Well S. et al. Cardiovascular skeletal and renal defects in mice with targeted disruption of the Pkd1 gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 12 174–12 179.
18. Brasier J, Henske E. Loss of the polycystic kidney disease (PKD1) region on chromosome 16p13 in renal cyst cells supports a loss of function model for cyst pathogenesis. *J Clin Invest* 1997; 99: 194–199.
19. Bristowe F. Cystic disease of the liver, associated with similar disease of the kidneys. *Transaction of the Pathological Society of London* 1856; 7: 229–234.
20. Brown N, Murcia N. Delayed cystogenesis and increased ciliogenesis associated with reexpression of polaris in Tg 737 mutant mice. *Kidney Int* 2003; 63: 1220–1229.
21. Bukanov N, Smith L, Klinger K. et al. Long-lasting arrest of murine polycystic kidney disease with CDK inhibitor roscovitine. *Nature* 2006; 444: 949–952.
22. Bunting C. Congenital cystic kidney and liver with familial tendency. *J Exp Med* 1925; 18: 359–370.
23. Burrow C, Devuyt O, Li X. et al. Expression of the β 2-subunit and apical localization of NaK-ATPase in metanephric kidney. *Am J Physiol* 1999; 277: F391–F403.
24. Cairns H. Heredity in polycystic disease of the kidneys. *Quart J Med* 1925; 18: 359–370.
25. Cano D, Murcia N, Pazour G, Hearok M. Orpk mouse model of polycystic kidney disease reveals essential role of primary cilia in pancreatic tissue organization. *Development* 2004; 131: 3457–3467.
26. Chapman A. Autosomal dominant polycystic kidney disease: time for a change? *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1399–1407.
27. Chapman A, Guay-Woodford L, Grantham J. et al. The Consortium for radiological imaging studies (CRIS) of polycystic kidney disease cohort: renal structure in early autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *Kidney Int* 2003; 64: 2214–2221.
28. 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.
29. Chatterjee S, Shi W, Wilson P, Mazumdar A. Role of lactosylceramide and MAP kinase in proliferation of proximal tubular cells in human polycystic kidney disease. *J Lipid Res* 1996; 37: 1334–1344.
30. Cordi K, Acanstad P, Singla V. et al. Vertebrate smoothed functions at the primary cilium. *Nature* 2005; 437: 1018–1021.
31. Couvelaire A. Sur degenerescence kystique congenitale des organes glandulaires et en particulier des reins et du foie. *Annales de gynecologie et obstetriques* 1899; 52: 453.
32. Cowley B, Rupp J. Abnormal expression of epidermal growth factor and sulfated glycoprotein SGP-2 messenger RNA in a rat model of autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1679–1681.
33. Cruveilhier J. *Anatomie pathologique du corps humain*. Paris: 1852; 1: 1829–1835.
34. 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.
35. Davenport J, Yoder B. An incredible decade for the primary cilium: a look at once-forgotten organelle. *Am J Physiol* 2005; 289: F1159–F1169.
36. Davidow C, Maser R, Rome L. et al. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mediates transepithelial fluid secretion by human autosomal dominant polycystic disease epithelium *in vivo*. *Kidney Int* 1996; 50: 208–218.
37. Devuyt O, Burron C, Schweibert E. et al. Developmental regulation CFTR expression during human nephrogenesis. *Am J Physiol* 1996; 271: F723–F735.
38. Devuyt O, Burron C, Smith 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.
39. Du J, Wilson P. Abnormal polarization of EGF receptors and autocrine stimulation of cyst epithelial growth in human ADPKD. *Am J Physiol* 1995; 269: C487–C495.
40. Ecker T, Edelstein C, Fick-Brosnaban G. et al. Diuretics versus angiotensin-converting enzyme inhibitors in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Nephrol* 2001; 21: 98–103.

41. Feraille E, Doucet A. Sodium-potassium-adenosinetriphosphatase-dependent sodium transport in the kidney: Hormonal control. *Physiol Rev* 2001; 81: 345–418.
42. Fisber E, Legue E, Doyen A et al. Defective planar cell polarity in polycystic kidney disease. *Nat Genet* 2006; 38: 21–23.
43. Fogazzi G. The description of polycystic kidney by Domenico Gusmano Galeazzi. *NDT* 1998; 13: 1039–1040.
44. Gattone V. Emerging therapies for polycystic kidney disease. *Curr Opin Pharm* 2005; 5: 535–542.
45. Gattone V, Andrews G, Nii F et al. Defective epidermal growth factor gene expression in mice with polycystic kidney disease. *Develop Biol* 1990; 138: 225–230.
46. Gattone V, Ricker J, Trambaugh C et al. Multiorgan mRNA misexpression in murine autosomal recessive polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2002; 62: 1590–1599.
47. Gattone V, Wang X, Harris P, Torres V. Inhibition of renal cystic disease development and progression by a vasopressin V2 receptor antagonist. *Nature Med* 2003; 9: 1323–1326.
48. Geug L, Burrow C, Li H, Wilson P. Modification of the composition of polycystin-1 multiprotein complex by calcium and tyrosine phosphorylation. *Biochem Biophys Acta* 2000; 1535: 21–35.
49. Gile R, Cowley B, Cattone V et al. Effect of lovastatin on the development of polycystic kidney disease in the Han:SPRD rat. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 501–507.
50. Grantham J. Renal cell proliferation and the two face of cyclic adenosine monophosphate. *J Lab Clin Med* 1997; 130: 459–460.
51. 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.
52. Grantham J, Torres V, Chapman A et al. Volume progression in polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 2122–2130.
53. Grantham J, Ye M, Davidow C et al. Evidence for potent lipid secretagogue in the cyst fluid of patient with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1242–1249.
54. 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.
55. Handel M, Sebulz S, Stancarius M et al. Selective targeting of somatostatin receptor 3 to neuronal cilia. *Neuroscience* 1999; 89: 909–926.
56. Harris P, Bae K, Rossetti S et al. Cyst number but not the rate of cystic growth is associated with the mutated gene in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 3013–3019.
57. Haycraft C, Banizs B, Aydin-Son Y et al. Gli 2 и Gli 3 localize to cilia and require the intraflagellar transport proteins polaris for processing and function. *Plos Genet* 2005; 1: e53.
58. Hou X, Mrug M, Yoder B et al. Cystin, a novel cilia-associated protein, is disrupted in the cpk mouse model of polycystic kidney disease. *J Clin Invest* 2002; 109: 533–540.
59. Husson H, Manavalan P, Akmaev V et al. New insights into ADPKD molecular pathways using combination of SAGE and microarray technologies. *Genomics* 2004; 84: 497–510.
60. Ibragimov-Beskrovniaya O. Targeting dysregulated cell cycle and apoptosis for polycystic kidney disease therapy. *Cell Cycle* 2007; 6: 776–779.
61. Igarashi P, Somlo S. Genetics and pathogenesis of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2384–2398.
62. Inoki K, Corradetti M, Guan K. Dysregulation of the TSC-mTOR pathway in human disease. *Nat Genet* 2005; 37: 19–24.
63. Jafar T, Stark P, Schmidt C et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitors on progression of advanced polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 67: 265–271.
64. Johnson K, Rosenbaum J. Polarity of flagellar assembly in *Cblamydomonas*. *J Cell Biol* 1992; 119: 1605–1611.
65. Kim E, Arnold T, Sellin L et al. The polycystic kidney disease 1 gene product modulates Wnt signaling. *J Biol Chem* 1999; 274: 4947–4953.
66. Klabr S, Breyer J, Beck G et al. Dietary protein restriction blood pressure control and the progression of polycystic kidney disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 2037–2047.
67. 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.
68. Koulen P, Cai Y, Geug L et al. Polycystin-2 is an intracellular calcium release channel. *Nat Cell Biol* 2002; 4: 191–197.
69. Kozminski K, Johnson K, Forscher P, Rosenbaum J.A. Motility in the eukaryotic flagellum unrelated to flagellar beating. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 5519–5523.
70. Kramer-Zucker A, Olale F, Haycraft C et al. Cilia driven fluid flow in the zebrafish pronephrons, brain and Kupffer vesicle is required for normal organogenesis. *Development* 2005; 132: 1907–1921.
71. Kuo N, Norman J, Wilson P. Acidic FGF regulation of hyperproliferation of fibroblast in human autosomal dominant polycystic kidney disease. *Biochem Mol Med* 1997; 61: 178–191.
72. Lebeau C, Hanaoka K, Moore-Hoon M et al. Basolateral chloride transporters in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Eur J Physiol* 2002; 444: 722–731.
73. Lejars F. Du gros rein polykystique de adulte. Paris: Steinheil 1888.
74. Li H, Amsler K, Hyink D et al. PRKX, a phylogenetically and functionally distinct cAMP-dependent protein kinase, activates renal epithelial cell migration and morphogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 9260–9265.
75. Li H, Geug L, Burrow C.R, Wilson P.D. Identification of phosphorylation sites in the PKD-1 encoded protein C-terminal domain. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 259: 356–363.
76. Li X, Hyink P, Polgar K et al. Protein kinase x activities ureteric bud branching morphogenesis in developing mouse metanephric kidney. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3543–3522.
77. Li X, Luo Y, Starremans P et al. Polycystin 1 and polycystin 2 regulate the cell cycle through the helix-loop-helix inhibitor Id2. *Nat Cell Biol* 2005; 7: 1202–1212.
78. Lin F, Hiesberger T, Cordes K et al. Kidney specific inactivation of the KIF3A subunit of kinesin-II inhibits renal ciliogenesis and produces polycystic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 5286–5291.
79. Low S, Vasanth S, Larson C et al. Polycystin-1, STAT6 and P100 function in a pathway that transduces ciliary mechanosensation and is activated in polycystic kidney disease. *Dev Cell* 2006; 10: 57–69.
80. Lowden D, Lindemann G, Merlino G et al. Renal cysts in transgenic mice, expressing transforming growth factor- α . *J Lab Clin Med* 1994; 124: 386–394.
81. MacRae D, Nemo K, Sweeney W, Avner E. EGF-regulated growth factors in the pathogenesis of murine ARPKD. *Kidney Int* 2004; 65: 2018–2029.
82. Marquardt W. Cystenniere, Cystenleber and Cystenpankreas. Tübingen, 1934.
83. Masyuk A, Masyuk T, Splinter P et al. Cholangiocyte cilia defect changes in luminal fluid flow and transmit them into intracellular Ca²⁺ and cAMP signaling. *Gastroenterology* 2006; 131: 911–920.
84. Mobasher A, Avila J, Cozar-Castellano I et al. Na⁺K⁺-ATPase isoenzyme diversity; comparative biochemistry and physiological implications of novel functional interactions. *Biosci Rep* 2000; 20: 51–91.
85. Mochizuki T, Wu G, Hayashi T et al. PKD2, a gene for polycystic kidney disease, that encodes integral membrane protein. *Science* 1996; 272: 1339–1342.
86. Morgagni J. The Seats and Causes of Diseases Investigated by Anatomy. Translated by B. Alexander et al. London, 1769; 1–3.
87. Mostov K. mTOR is out of control in polycystic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 5247–5248.
88. Motte S. de la, Gianella-Boradori A. Pharmacokinetic model of R-roscovitine and its metabolite in healthy male subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2004; 42: 232–239.
89. Nagano J, Kitamura K, Hujer K et al. Fybocystin interacts with CAML, a protein, involved in calcium signaling. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 338: 880–889.
90. Nagao S, Nishii K, Katsuyama M et al. Increased water intake decreases progression of polycystic kidney disease in the PCK rat. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2220–2277.
91. Nakamura T, Ebibara I, Fukui M et al. Increased endothelin and endothelin receptor mRNA expression in polycystic kidney disease of cpk mice. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 1064–1072.
92. Nakanishi K, Sweeney W, Avner E. Segment-specific c-ErbB2 expression in human autosomal recessive polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 379–384.
93. Nauli S, Aleughat F, Luo Y et al. Polycystins 1 and 2 mediate mechanosensation in the primary cilium of the kidney cells. *Nat Genet* 2003; 33: 129–137.

94. *Nauli S, Rossetti S, Kolb R* et al. Loss of polycystin-1 in human cyst-lining epithelia leads to ciliary dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1015–1025.
95. *Nauta J, Sweeney W, Rutledge J* et al. Biliary epithelial cells from mice with congenital polycystic kidney disease are hyperresponsive to epidermal growth factor. *Pediatr Res* 1995; 37: 755–763.
96. *Nishio S, Hatano M, Nagata M* et al. Pkd1 regulates immortalized proliferation of renal tubular epithelial cells through p53 induction and JNK activation. *J Clin Invest* 2005; 115: 910–918.
97. *Norman J, Wilson P*. Extracellular matrix metabolism in human autosomal dominant polycystic kidney disease. *Contrib Nephrol* 1996; 118: 126–134.
98. *Orellana S, Sweeney W, Neff C* et al. Epidermal growth factor expression is abnormal in murine polycystic kidney. *Kidney Int* 1995; 47: 490–499.
99. *Park T, Gray R, Sato A* et al. Subcellular localization and signaling properties of Dishevelled in developing vertebrate embryos. *Curr Biol* 2005; 15: 1039–1044.
100. *Pazour G, Dickert B, Vucica Y* et al. *Cblamydomonas* IFT88 and its mouse homologue, polycystic kidney disease gene Tg 737, are required for assembly of cilia and flagella. *J Cell Biol* 2000; 151: 709–718.
101. *Pazour G, Agustin J, Follit J* et al. Polycystin-2 localizes to kidney cilia and the ciliary level is elevated in orpk mice with polycystic kidney disease. *Curr Biol* 2002; 12: R378–R380.
102. *Peral B, Ong A, San Millan J* et al. A stable nonsense mutation associated with a case of infantile onset polycystic kidney disease (PKD1). *Hum Mol Gen* 1996; 5: 539–542.
103. *Perantoni A*. Renal development. Perspectives of Wnt-dependent process. *Semin Cell Dev Biol* 2003; 14: 201–208.
104. *Persu A, Stoenouin M, Messiaen T* et al. Modifier effect of eNOS in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 229–241.
105. *Polgar K, Burrow C, Hyink D* et al. Disruption of polycystin-1 function interferes with branching morphogenesis of the ureteric bud in developing mouse kidney. *Dev Biol* 2005; 286: 16–30.
106. *Praetorius H, Spring K*. Bending the MDCK cell primary cilium increases intracellular calcium. *J Membr Biol* 2001; 184: 71–79.
107. *Praetorius H, Spring K*. Removal of the MDCK cell primary cilium abolishes flow sensing. *J Membr Biol* 2003; 191: 69–76.
108. *Qian F, Watnick T, Onuchic L, Germino G*. The molecular basis of focal cyst formation in human autosomal dominant polycystic kidney disease type 1. *Cell* 1996; 87: 979–987.
109. *Qian Q, Hunter L, Li M* et al. PKD2 haploinsufficiency alters intracellular calcium regulation in vascular smooth muscle cell. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 1875–1880.
110. *Qin N, Burnette D, Bae Y* et al. Intraflagellar transport is required for the vectorial movement of TRPV channels in the ciliary membrane. *Curr Biol* 2005; 15: 1695–1699.
111. *Quarmlly L, Parker J*. Cilia and the cell cycle? *J Cell Biol* 2005; 169: 707–710.
112. *Rayer P*. Atlas in traite des maladies des reins. Paris, 1841.
113. *Remuzzi G, Bertani T*. Mechanism of disease. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 1998; 339: 1448–1456.
114. *Ricker J, Gattone J, Calvet J* et al. Development of autosomal recessive polycystic kidney disease in BALB/c-cpk/cpk mice. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1837–1847.
115. *Ricker J, Mata J, Iversen P, Cattone V*. C-myc antisense oligonucleotide treatment ameliorates murine ARPKD. *Kidney Int* 2002; 61 (Suppl. 1): 125–131.
116. *Robatsi R, Greenberg A, Burron C* et al. Na transport in autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD) cyst lining epithelial cells. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 827–836.
117. *Roitbak T, Surviladze Z, Tikkanen R, Wandinger-Ness A*. A polycystin multiprotein complex constitutes a cholesterol-containing signaling microdomain in human kidney epithelia. *Biochem J* 2005; 392 (Pt 1): 29–38.
118. *Roitbak T, Ward C, Harris P*. A polycystin 1 multiprotein complex is disrupted in polycystic kidney disease cells. *Mol Biol Cell* 2004; 15: 1134–1146.
119. *Ruggenenti P, Remuzzi A, Ondei P* et al. Safety and efficacy of long-acting somatostatin treatment in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68: 206–216.
120. *Saadi-Kbeddouci S, Berrebi D, Romagimbo B* et al. Early development of polycystic kidney disease in transgenic mice expressing an activated mutant of the beta-catenin gene. *Oncogene* 2001; 20: 5972–5981.
121. *Scholey J*. Intraflagellar transport. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2003; 19: 423–443.
122. *Schrier R, McFann K, Johnson A* et al. Cardiac and renal effects of standart versus rigorous blood pressure control in autosomal dominant polycystic kidney disease: results of a seven-year prospective randomized study. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1733–1739.
123. *Schwiebert E, Wallace D, Braunstein G* et al. Autocrine extracellular purinergic signaling in epithelial cells derived from polycystic kidney. *Am J Physiol* 2002; 282: F763–F775.
124. *Shillingford J, Murcia N, Larson C* et al. The mTOR pathway is regulated by polycystin-1 and its inhibition reverses cystogenesis in polycystic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 5466–5471.
125. *Simons M, Glay J, Ganner A* et al. Inversin, the gene product, mutated in nephrophthisis type II, function as molecular switch between Wnt signaling pathways. *Nat Genet* 2005; 37: 537–543.
126. *Singla V, Reiter J*. The primary cilium as the cells antenna: signaling at a sensory organelle. *Science* 2006; 313: 629–633.
127. *Smith L, Husson H* et al. Development of polycystic kidney disease in juvenile cystic kidney mice: insights into pathogenesis, ciliary abnormalities and common features with human disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2821–2831.
128. *Steiner P*. Ueber grosscystische Degeneration der Nieren und der Leber. *Deutsche Med Wocheschr*. 1899; 25: 677–678.
129. *Stoetzel C, Muller J, Laurier V* et al. Identification of novel BBS gene (BBS12) highlights the mayor role of vertebrate-specific branch of chaperonin-related proteins in Bardet-Biedl syndrome. *Am J Hum Genet* 2007; 80: 1–11.
130. *Sweadner K, Rael E*. The FXFD gene family of small ion transport regulators or channels: cDNA sequence, protein signature sequence and expression. *Genomics* 2000; 68: 41–56.
131. *Sweeney W, Auner E*. Functional activity of epidermal growth factor receptors in autosomal recessive polycystic kidney disease. *Am J Physiol* 1998; 275: F387–F394.
132. *Sweeney W, Chen Y, Nakanishi K* et al. Treatment of polycystic kidney disease with a novel tyrosine kinase inhibitor. *Kidney Int* 2000; 57: 33–40.
133. *Tao Y, Kim J, Fanbel S* et al. Caspase inhibition reduces tubular apoptosis and proliferation and slows disease progression in polycystic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 6954–6959.
134. *Tao Y, Kim J, Schrier R* et al. Rapamycin markedly slows disease progression in rat model of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 46–51.
135. *Taulman P, Haycraft C, Balkovetz D* et al. Polaris, a protein involved in left-right axis patterning, localizes to basal bodies and cilia. *Mol Biol Cell* 2001; 12: 589–599.
136. *Teilmann S, Byscov A, Pedersen P* et al. Localization of transient receptor potential ion channels in primary and motile cilia of the female murine reproductive organs. *Mol Reprod Dev* 2005; 71: 444–452.
137. *Torres V*. Cyclic AMP, at the hub of the cystic cycle. *Kidney Int* 2004; 66: 1283–1285.
138. *Torres V, Sweeney W, Wang X* et al. EGF receptor tyrosine kinase inhibition attenuates the development of PKD in Han:SPRD rats. *Kidney Int* 2003; 64: 1573–1579.
139. *Torres V, Sweeney W, Wang X* et al. EGF receptor tyrosine kinase inhibition is not effective in PCK rats. *Kidney Int* 2004; 66: 1766–1773.
140. *Torres V, Wang X, Qain Q* et al. Effective treatment of orthologous model of autosomal dominant of polycystic kidney disease. *Nature Med* 2004; 10: 363–364.
141. *Trudel M, Chretien M, D'Agati V*. Disappearance of polycystic kidney disease in revertant c-myc transgenic mice. *Mamm Genome* 1994; 5: 149–152.
142. *Trudel M, D'Agati V, Constantini F*. C-myc as an inducer of polycystic disease in transgenic mice. *Kidney Int* 1991; 39: 665–671.
143. *Tsiokas L, Arnould T, Zhu C* et al. Specific association of the gene product of PKD2 with TRPC1 channel. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 3934–3939.
144. *Van Dijk M, Kamper A, van Veen S* et al. Effect of simvastatin on renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease. *NDT* 2001; 16: 2152–2157.
145. *Wahl P, Serra A, Le Hiz M* et al. Inhibition mTOR with sirolimus slows disease progression in Han:SPKD rats. *NDT* 2006; 21: 598–604.

146. Wallingford J, Habas R. The developmental biology of cell polarity. *Development* 2005; 132: 4421–4436.
147. Walz G. Therapeutic approaches in autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): is there light at the end of the tunnel? *NDT* 2006; 21: 1752–1757.
148. Wang Q, Pan J, Suell W. Intraflagellar transport particles participate directly in cilium-generated signaling in *Chlamydomonas*. *Cell* 2006; 125: 549–562.
149. Wang X, Gattone V, Harris P, Torres V. Effectiveness of vasopressin V2 receptor antagonists OPC-31260 and OPC-41061 on polycystic kidney disease development in the PCK rat. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 846–851.
150. Weinstein T, Huang D, Lev-Ran A et al. Excretion of epidermal growth factor in human adult polycystic kidney disease. *Isr J Med Sci* 1997; 33: 641–642.
151. Wildman S, Hooker K, Turner C et al. The isolated polycystin-1 cytoplasmic COOH terminus prolongs ATP-stimulated Cl⁻ conductance through increased Ca²⁺ entry. *J Am Physiol* 2003; 285: F1168–F1178.
152. Wilks S. Cystic disease of the liver and kidney. *Transaction of the Pathological Society of London* 1856; 7: 235–237.
153. Wilson P. Epithelial cell polarity and disease. *Am J Physiol* 1997; 272: F4343–F442.
154. Wilson P. Pathogenesis of polycystic kidney disease: altered cellular function. In: *Polycystic kidney disease*. Ed. M. Watson, V. Torres. Oxford Univ Press, 1996: 125–163.
155. Wilson P. Polycystic kidney disease. *New Engl J Med* 2004; 350: 151–164.
156. Wilson P, Devuyst O, Li X et al. Apical plasma membrane mispolarization of NaK-ATPase in polycystic kidney disease epithelia is associated with aberrant expression of the β 2 isoform. *Am J Pathol* 2000; 156: 253–268.
157. Wilson P, Du J, Norman J. Autocrine, endocrine and paracrine regulation of growth abnormalities in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Eur J Cell Biol* 1993; 61: 131–138.
158. Wilson P, Geug I, Li X, Burrow C. The PKD-1 gene product «polycystin-1» in tyrosine phosphorylated protein that colocalizes with α 2 β 1-integrin in focal clusters in adherent renal epithelia. *Lab Invest* 1999; 79: 1311–1323.
159. Wilson P, Hovater J, Casey C et al. ATP release mechanisms in primary cultures of epithelia derived from the cysts of polycystic kidneys. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 218–229.
160. Wilson S, Amsler K, Hyink D et al. Inhibition of Her-2 (new/ErbB2) restores normal function and structure to polycystic kidney disease (PKD) epithelia. *Biochem Biophys Acta* 2006; 1762: 647–655.
161. Woo D. Apoptosis and loss of renal tissue in polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1995; 333: 18–25.
162. Wulfschlegel S, Loewith R, Hall M. TOR signaling in growth and metabolism. *Cell* 2006; 124: 471–484.
163. Yamaguchi T, Delling J, Ramaswamy N et al. Cyclic AMP stimulates the *in vitro* proliferation of renal cyst epithelial cell by activating the extracellular signal regulated kinase pathway. *Kidney Int* 2000; 57: 1460–1471.
164. Yamaguchi T, Hempson S, Reif G et al. Calcium restores a normal proliferation phenotype in human polycystic kidney disease epithelial cells. *Am J Soc Nephrol* 2006; 17: 178–187.
165. Yamaguchi T, Nagao S, Wallace D et al. Cyclic AMP activated B-Raf and ERK in cyst epithelial cells from autosomal dominant polycystic kidneys. *Kidney Int* 2003; 63: 1983–1994.
166. Yamamura Y, Nakamura S, Ito S et al. OPC-41061, a highly potent human vasopressin V2-receptor antagonist: pharmacological profile and aquaretic effect by single and multiple oral dosing in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 287: 860–867.
167. Yoder B, Hou X, Guay-Woodford L. The polycystic kidney disease proteins, polycystin-1, polycystin-2, polaris and cystin are colocalized in renal cilia. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2508–2516.
168. Yoder B, Richards W, Sweeney W et al. Insertional mutagenesis and molecular analysis of a new gene associated with polycystic kidney disease. *Proc Assoc Am Physicians* 1995; 107: 314–323.
169. Yoder B, Tousson A, Millican L et al. Polaris, a protein disrupted in orpk mutant mice, is required for assembly of renal cilium. *Am J Physiol* 2002; 282: F541–F552.
170. Zatti A, Chavet V, Rajendran V et al. The C-terminal tail of the polycystin-1 protein interacts with the NaK-ATPase α -subunit. *Mol Biol Cell* 2005; 16: 5087–5093.
171. Zeier M, Febrenlack P, Geberth S et al. Renal histology and polycystic kidney disease with incipient and advanced renal failure. *Kidney Int* 1992; 42: 1259–1265.
172. Zeisberg M, Strutz F, Muller G. Renal fibrose: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10: 315–320.
173. Zhang Q, Davenport R, Croyle M et al. Disruption of IFT results in both exocrine and endocrine abnormalities in the pancreas of Tg737 (orpk) mutant mice. *Lab Invest* 2005; 85: 45–64.
174. Zimmerman K. Contributing to the knowledge of glands and epithelium. *Arch Mikr Eutwicklungsmech* 1898; 52: 552–706.