

## ПЕРЕДОВА

ГОЖЕНКО А.И., КОЛИЕВ В.И., ГОЖЕНКО Е.А., ЛЕБЕДЕВА Т.Л.

### КЛАССИЧЕСКИЕ И СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ТРАНСПОРТЕ ВОДЫ В ПОЧКАХ

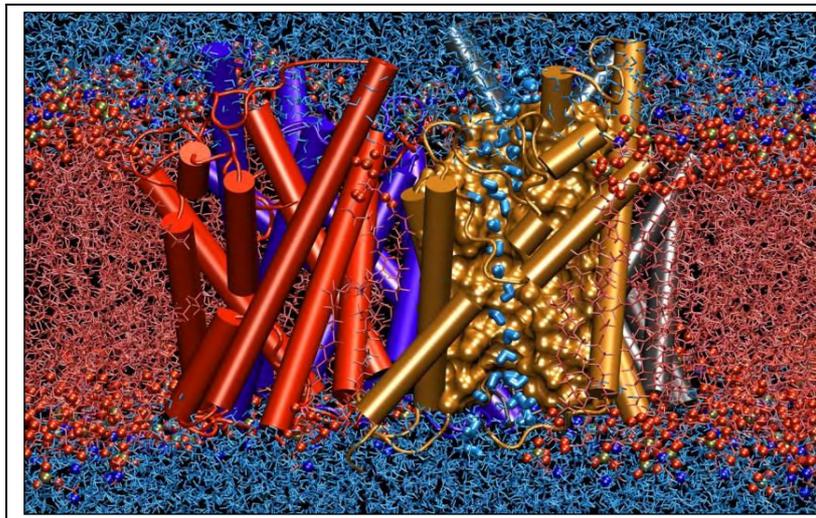
Ведущая роль почек в водном обмене организма общеизвестна. В зависимости от состояния водного баланса организма почки выводят от 600 до 3000 мл воды в сутки, причем установлено, что это количество воды составляет лишь 0,4–2% от объема профильтрованной в почечных клубочках жидкости, которой за сутки образуется 150-200 л, т.е. 98-99,5 % воды реабсорбируются в почечных канальцах. В связи с самыми большими потоками в организме закономерным является интерес к механизмам транспорта воды и их регуляции в почках. Согласно классическим представлениям, клубочковая фильтрация является пассивным процессом и формирование мочи определяется, в основном, величиной фильтрационного давления в клубочковых капиллярах. При этом вода проходит межклеточно и далее через проницаемую для воды базальную мембрану в просвет капсулы Боумена–Шумлянского. Более сложно организован обратный транспорт воды из первичной мочи. Большая часть воды - до 85% - реабсорбируется в проксимальных канальцах и проходит межклеточно, преимущественно за счёт действия онкотических сил [1,2].

Транспорт около 15% воды осуществляется в дистальных канальцах и собирательных трубочках под влиянием антидиуретического гормона, который также увеличивает всасывание мочевины, создавая этим 50% осмотического давления мозгового слоя почки. Особенностью транспорта воды в дистальных канальцах и собирательных трубочках является движение воды межклеточно за счет осмотического градиента между просветом канальцев и интерстицием мозгового вещества почек. Высокая (до 1200 мосм/л у человека) концентрация осмотически активных веществ, в основном натрия и мочевины, создается вследствие функционирования противоточно-умножительного механизма структур петли Генле, собирательных трубок и прямых мозговых сосудов. Причем градиент концентрации натрия создается за счет его активного транспорта, а мочевины - пассивного.

В середине XX века были сформулированы представления о том, что межклеточная проницаемость в собирательных трубочках и дистальных извитых канальцах зависит от состояния гиалуроновой кислоты, полимеризация которой делает непроницаемой межклеточные соединения для воды, а действие гиалуронидазы, деполимеризирующей межклеточное вещество вновь до гиалуроновой кислоты, приводит к повышению водной проницаемости межклеточных соединений. Регулятором системы выступает антидиуретический гормон, который действует на V<sub>2</sub>-рецепторы клеток собирательных канальцев с последующей активацией в них аденилатциклазы, что приводит к увеличению внутриклеточной концентрации цАМФ и активации гиалуронидазы [2]. Таковы общие, ставшими классическими, представлениями о транспорте воды в почках, одним из главных положений которого является механизм межклеточной реабсорбции воды.

Между тем, в последние годы был открыт принципиально иной путь движения воды – трансцеллюлярный. Сформированы представления о том, что основные потоки воды проходят через клеточную мембрану не путем простой физико-химической диффузии, а через специализированные белковые каналы, специфичные для переноса воды – аквапорины.

**Аквапорины** – белки водных каналов (рис. 1). На сегодняшний день у млекопитающих обнаружено 13 аквапоринов (AQP0 - AQP12) [3,4].



Все семейство аквапоринов, с учетом их водной селективности, субстратной специфичности, аминокислотного состава, делится на две группы или подсемейства. Внутри группы между аквапоринами отмечается максимальное подобие аминокислотной последовательности.

Большинство представителей первой группы (собственно аквапорины) пропускают только воду. Эта группа включает аквапорины AQP0, AQP1, AQP2, AQP4, AQP5, AQP6 и AQP8 [5]. Аквапорины AQP6 и AQP8 схожи по аминокислотному составу, в силу чего отнесены в эту группу. Дело в том, что AQP6 проницаем не только для воды, но и для некоторых анионов и при низких значениях pH может транспортировать хлориды [6,7]. Аквапорин AQP8 проницаем также для мочевины [8,9].

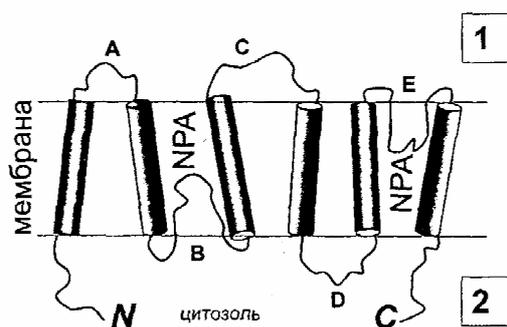


Рис. 2. Строение мономера аквапорина, представленного в виде развернутой двухмерной структуры

Во вторую группу входят водные каналы AQP3, AQP7, AQP9 и AQP10, получившие название акваглицеропорины, так как в разной степени проницаемы не только для воды, но и для глицерина, а также для некоторых других небольших нейтральных молекул [11,12].

Строение аквапоринов и механизм переноса воды заключается в следующем: аквапорины образуют в мембране тетрамеры, мономеры которых представлены полипептидными цепочками, состоящими примерно из 270 аминокислот [12]. Полипептидная цепочка мономера формирует шесть внутримембранных  $\alpha$ -спиральных доменов (рис. 2). Пронизывая 6 раз плазматическую мембрану, она образует также три внеклеточные (A, C, E) и две внутриклеточные (B, D) петли. При этом как N-, так и C-концевые остатки полипептида остаются обращенными внутрь клетки [10, 11].

В петлях B, E содержатся высококонсервативные участки, которые содержат консенсусный мотив с аминокислотной последовательностью аспарагин–пролин–аланин. Обе петли, каждая с противоположной стороны, погружены в мембрану. В толще мембраны они перекрываются с образованием структуры собственно трансмембранного канала [13]. Все мономеры аквапорина функционируют как независимые водные каналы. В отличие от ионных каналов, собственно водный канал аквапорина расположен не в центре тетрамера, а в каждом мономере. Собственно канал переноса воды формирует внутриклеточная петля B и внеклеточная петля E.

Транспорт воды через мономеры одинаково легко осуществляется в обоих направлениях. Направление водного потока определяется ориентацией осмотического или гидростатического градиента. Проницаемость мономеров к воде не изменяется при их ассоциации в тетрамер.

Пространственная модель аквапорина разработана на основе ранних исследований молекулярных рекомбинантов. Такая структура образуется, когда две петли сближаются в фосфолипидной мембране и, окруженные трансмембранными доменами, формируют канал переноса воды через нее. Данная модель аквапорина получила название песочных часов [14].

Для обнаружения возможных межвидовых различий в качестве объектов исследования были взяты AQP1 из эритроцитов человека и бычий AQP1.

Сравнительные исследования, проведенные с применением криоэлектронной кристаллографии AQP1 из эритроцитов человека, рентгеноструктурного анализа кристаллов бычьего AQP1 подтвердили укладку доменов в форме песочных часов [17,18].

Каждый конец собственно проводящего воду канала в мономере аквапорина AQP1 имеет воронкообразное преддверие, открывающееся соответственно во внутриклеточное или внеклеточное пространство. Преддверие переходит в узкий тоннель, по которому вода селективно перемещается к центру мономера и далее в воронкообразный выход противоположного конца канала. Тоннель на большем своем протяжении гидрофобен [19].

Исследования показывают, что скорость прохождения воды через AQP1 составляет примерно  $3 \cdot 10^9$  молекул воды/с, что значительно выше, чем активность известных ионных каналов [20].

Еще до открытия аквапоринов было известно, что соединения ртути тормозят транспорт воды через эритроцитарную мембрану. Большинство аквапоринов млекопитающих, за исключением AQP4, чувствительны к действию соединений ртути. Место связывания ртути в молекуле аквапорина представлено тиольными группами цистеина. Ингибирование соединениями ртути происходит вследствие образования меркаптидной ковалентной связи с остатком цистеина, расположенного в области петли E, формирующей собственно пору водного канала, в результате чего терялась активность аквапорина. Такое ингибирование водных каналов рассматривается как наиболее вероятный механизм, по которому соединения ртути, включая ртутные диуретики, вызывают полиурию или диурез.

Все приемы разрыва ковалентной связи, сопровождающиеся освобождением тиольной группы, восстанавливают активность аквапорина. Ртутное ингибирование обратимо под действием хелатных соединений, например,  $\beta$ -меркаптоэтанола. К ингибиторам активности аквапорина, не содержащим ртуть, относится тетраэтиламмоний.

Исследование селективности аквапоринов показало, что они не обладают способностью проводить протоны.

Строго говоря, наличие протонной проводимости у аквапоринов означало бы биологическую катастрофу. При обрушивании протонного градиента наступает разобщение окислительного фосфорилирования, прекращается выработка АТФ, нарушаются активные транспортные процессы.

Аналогичный механизм исключения протона реализуются и в других водных каналах.

Структура канала AQP1 отличается двумя основными особенностями, препятствующими образованию непрерывной цепочки молекул воды, связанных водородными связями (рис. 3).

Первый барьер на пути протона локализован в самой узкой части канала, где его стенка сформирована боковыми цепями Arg-195, Phe-56 и His-180. На этом уровне в формировании стенки канала принимают также участие скелетные карбонильные углеродные атомы, принадлежащие Gly-188 и Cys-189. Диаметр канала здесь суживается до 2,8 Ангстрема, т.е. соответствует среднему Ван-дер-Ваальсовскому диаметру молекулы воды. Аминокислотный остаток в месте сужения, относящийся к Arg-195, является консервативной структурой практически всех представителей суперсемейства аквапоринов. На нем сосредоточен большой положительный заряд, который отталкивает протонированную воду ( $H_3O^+$ ). Водородные связи водной цепочки в области, прилегающей к Arg-195, разрываются.

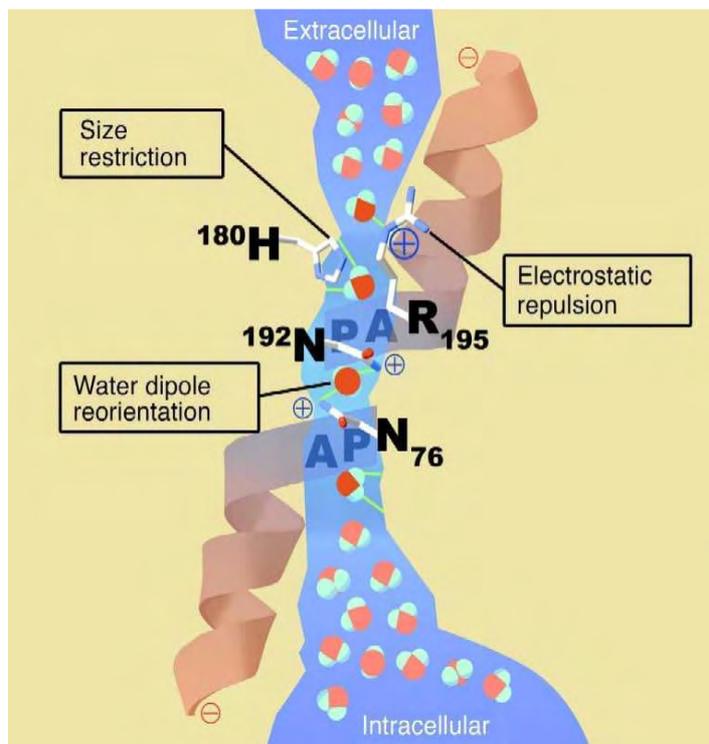


Рис. 3.Строение аквапорина

Структура аквапоринов обладает рядом особенностей, которые в совокупности обеспечивают непроницаемость водных каналов к протону (рис. 4). К таковым относятся: биполярная ориентация диполей воды, при которой молекулы в центре каналов не могут образовывать водородные связи; неспецифические десольватационные эффекты в гидрофобной части канала; электростатический барьер в области NPA-сайта, генерируемый микродиполями спиралей В и Е.

Сильный диполь, образованный двумя укороченными витками канала с мотивом NPA в положении, где петли полуканала соединяются в центре поры AQP1, представляет еще один барьер для проницаемости протона. Эти парциальные заряды вызывают переориентацию диполей воды с разрывом водородной связи, что делает транспорт протонов через канал энергетически невыгодным и исключает их проведение [18].

#### Локализация аквапоринов в клетках

В клетках выделяют апикальную, латеральную и базальную области плазматической мембраны. Аквапорины могут локализоваться соответственно в каждой из них.

Водные каналы апикальной и базолатеральной мембран встречаются в различных сочетаниях, включающих как аквапорины, так и акваглицеропорины. Например, в клетке А (рис. 5) обе мембраны несут один и тот же аквапорин. В мембранах В присутствуют аквапорины и акваглицеропорины. Клетка С в апикальной и базолатеральной экспрессирует различные гомологи аквапоринов.

Некоторые аквапорины (AQP2 и AQP5) в неактивном состоянии накапливаются в субапикальном депо и активируются при посадке на мембрану.

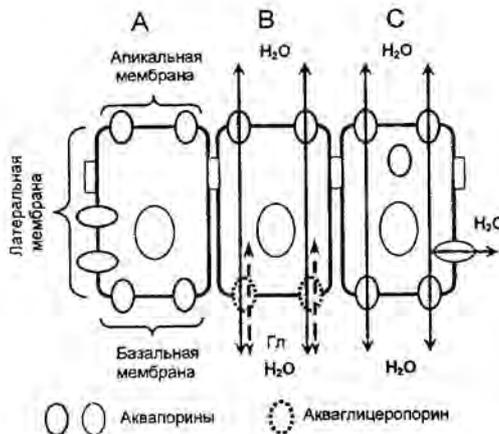


Рис. 5. Схема расположения аквапоринов в мембранах клеток

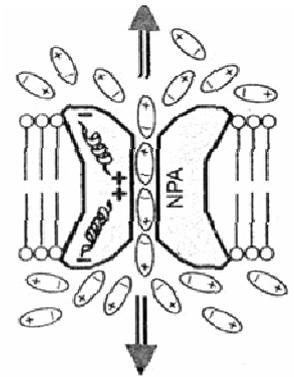


Рис. 4. Схематическое изображение водного канала, где представлены факторы, препятствующие прохождению протона

В почке – органе, регулирующем водный гомеостаз организма, находятся по крайней мере восемь изоформ аквапорина (AQP1, AQP2, AQP3, AQP4, AQP6, AQP7, AQP8 и AQP11). Большинство из них экспрессируются в клетках проксимальных канальцев, нисходящем сегменте петли Генле, собирательных трубках, кровеносных сосудах и почечной лоханке.

Иммуногистохимическое окрашивание материала почки позволило обнаружить AQP1 на апикальной и базолатеральной поверхностях клеток эпителия проксимальных извитых канальцев и тонкого нисходящего сегмента петли

Генле, где реабсорбируется основной объем первичного фильтрата (около 85%).

Высокое содержание AQP1 определяется в клетках проксимальных канальцев, где его количество составляет 3,8% от выделенного белка.

Соединения ртути, которые ингибируют AQP1, одновременно тормозят и трансцеллюлярный перенос воды.

Локализация аквапорина AQP1 согласуется с особенностями водного обмена почки и подтверждает тот факт, что AQP1 обеспечивает здесь в основном осмотическую проницаемость к воде.

В других частях нефрона, таких как восходящий тонкий и толстый сегменты, дистальные извитые канальцы, соединительные и собирательные трубки, AQP1 не обнаруживается.

Водный канал AQP1 содержится в эндотелии прямых сосудов почек. Иммуно-электронно-микроскопическое исследование показало, что AQP1 локализован в нефенстрированном эндотелии нисходящих прямых сосудов. В фенестрированном эндотелии восходящих прямых сосудов экспрессии AQP1 не наблюдается.

Роль AQP1 в процессах абсорбции воды была исследована на линии AQP1-нулевых мышей, полученной путем направленного разрыва гена AQP1. Осмотическая проницаемость мембраны проксимального канальца у этих мышей по сравнению с мышами дикой линии уменьшилась в 8

раз. В случае водной депривации AQP1-нулевые мыши сильно обезвоживались и теряли в весе, так как у них была нарушена концентрационная функция почки.

В проксимальном канальце и тонком нисходящем сегменте петли Генле AQP1 является главным водным каналом, обеспечивающим концентрационную способность почки. Проведенные исследования раскрывают клеточные механизмы реабсорбции воды и показывают, что вода проходит через эпителиальный слой не парацеллюлярно, а трансцеллюлярно - через аквапорины.

Аквапорин AQP2 является водным каналом собирательных трубок почек, активность которого регулируется АДГ. Иммуногистохимические исследования показали, что AQP2 экспрессируется в основном в главных клетках собирательных трубок. В исходном состоянии он сосредоточен в своем внутриклеточном везикулярном компартменте. Под действием АДГ AQP2 покидает внутриклеточное депо и перемещается в апикальную плазматическую мембрану, где функционирует как главный водный канал, ответственный за окончательный процесс концентрирования мочи.

AQP2 отличается тем, что в отсутствие стимулирования большая его часть сохраняется во внутриклеточном компартменте. Нити актина играют важную роль в процессах транспорта AQP2, и их разрыв с использованием цитохалазина D или латранкулина B сопровождается накоплением AQP2 в раннем эндосомальном компартменте. Исследование и описание функции этого компартмента рассматривается как ключевой момент в понимании патогенеза и нахождении способов терапии несахарного диабета.

Регуляция внутриклеточного транспорта аквапорина осуществляется под действием АДГ. Вазопрессин активирует транспорт AQP2 из внутриклеточного депо в апикальную мембрану, где и реализуется его функция канала переноса воды. Вода, абсорбированная при участии AQP2 апикальной мембраны, покидает клетку через AQP3 и AQP4, которые конституционно экспрессируются в базолатеральной мембране этих клеток. Процесс транспорта AQP2 из внутриклеточного депо в апикальную мембрану зависит от фосфорилирования, в котором участвует аденилатциклазная система.

На первом этапе вазопрессин связывается с  $V_2$ -рецептором на базолатеральной мембране главных клеток почки, что приводит к возрастанию уровня цАМФ и мобилизации AQP2. Исследования показали, что именно фосфорилирование серина-256 необходимо и достаточно для экспрессии AQP2 в апикальной мембране.

AQP2 постоянно экскретируется с мочой человека. Количество экскретируемого AQP2 уменьшается при дегидратации и возрастает при стимулировании вазопрессином. У пациентов с центральным несахарным диабетом также отмечается увеличение экскреции AQP2, чего не наблюдается у больных с нефрогенным несахарным диабетом. Эти исследования показывают, что анализ динамики AQP2 в моче служит хорошим показателем действия АДГ на почку. Количество экскретируемого AQP2 одинаково как у мужчин, так и у женщин и не зависит от возраста.

Иммуно-электронно-микроскопическое исследование образцов, полученных из мочи, показало, что AQP2 находится в небольших, вариабельных по размеру везикулах и мембранных фрагментах.

Известно, что в то время как AQP1 и AQP2, которые экспрессируются в апикальных мембранах эпителиальных клеток, появляются в моче, аквапорин AQP3, локализованный в базолатеральной мембране, в моче отсутствует. Это указывает на то, что секреция AQP2 с мочой не является результатом выноса целой клетки.

При нефрогенном несахарном диабете имеет место нарушение концентрационной функции почек на фоне их резистентности к действию вазопрессина. У больных с X-обусловленным нефрогенным несахарным диабетом обнаруживается мутация гена, кодирующего  $V_2$ -рецептор. Единичное замещение аминокислоты в аквапорине AQP2 человека приводит к развитию рецессивного аутосомального нефрогенного несахарного диабета.

Аквапорин AQP3, выделенный первоначально из почек, является представителем семейства аква-глицеропоринов и помимо воды транспортирует глицерин и мочевины. AQP3 экспрессирован в собирательных трубках и локализован в базолатеральной мембране главных клеток почки. Как и апикальный аквапорин AQP2, AQP3 базолатеральной мембраны обеспечивает выход воды из клетки в интерстициальное пространство в процессе трансэпителиального переноса воды через клетки собирательной трубки. Если AQP2 исходно сосредоточен в цитоплазматических компартментах и только под действием АДГ переносится в апикальную мембрану, то AQP3 конституционно встроен в базолатеральную мембрану и на его локализацию АДГ не влияет.

В экспериментах по генетическому исключению аквапоринов у AQP3-нулевых мышей отмечалась полиурия. Животные при этом потребляли в 10 раз больше жидкости и выделяли мочу низкой осмолярности. Осмотическая проницаемость базолатеральной мембраны собирательных трубок была уменьшена более, чем в 3 раза.

AQP3 обнаруживается также в эпителиальных клетках мочевыводящих путей, люминальная поверхность которых, включая почечные лоханки, мочеточник, мочевого пузыря и проксимальную часть уретры, покрыта переходным эпителием.

Аквапорин AQP4, как и канал AQP3 у крысы располагаются совместно в базолатеральной мембране главных клеток собирательных трубок. У мышей AQP4 находится не только в базолатеральной мембране, но также и в клетках S3 проксимальных канальцев.

В процессе концентрирования мочи AQP4 выполняет функцию переноса воды через базолатеральную мембрану и отличается наиболее высокими скоростями транспорта воды. Генетическое исключение этого канала в эксперименте на животных приводило к заметным нарушениям концентрационной функции почек. Так, трансэпителиальная осмотическая проницаемость к воде собирательных трубок уменьшилась в 4 раза. Двойной генный нокаут по аквапоринам AQP3 и AQP4 сопровождается значительно большим нарушением концентрационной способности почек, чем нокаут только по AQP3. Эти наблюдения указывают на то, что AQP4 играют важную роль в концентрировании мочи в собирательной трубке.

Водный канал AQP6 обнаружен в почечных сосочках, однако его функция пока не выяснена.

В почках крыс и мышей аквапорин AQP7 экспрессируется в проксимальных извитых и прямых канальцах. Иммуногистохимическим методом показано, что AQP7 локализован в пограничной мембране проксимальных канальцев (S3). Это указывает на то, что AQP7 совместно с аквапорином AQP1 может принимать участие в трансцеллюлярной реабсорбции воды и экскреции мочи.

Акваглицеропорин AQP8 локализован в проксимальных канальцах и собирательных трубках коры и мозгового вещества почек крысы. Локализация AQP8 в цитоплазматических пузырьках указывает на то, что AQP8 может принимать участие в выравнивании осмотических градиентов между цитоплазмой и везикулами. Не исключается вероятность того, что AQP8, подобно аквапорину AQP2, может перемещаться из внутренних компартаментов клетки и интегрироваться в плазматическую мембрану.

Белок AQP11 и его РНК экспрессируются в почках мышей. Аквапорин AQP11 по своей структуре отличается от других представителей суперсемейства аквапоринов. Он не транспортирует воду или глицерин и, возможно, является представителем нового подкласса аквапоринов. При всем этом его генетическое исключение приводит к гибели животных. Клонированные мыши с дефицитом аквапорина AQP11 погибали на третью неделю после рождения. У них обнаруживался поликистоз почек с нарушением функции органа [21].

Аквапорины привлекают пристальное внимание самого широкого круга исследователей, работающих в различных областях медико-биологических исследований, а также врачей-клиницистов разных специальностей.

Открытие первого водного канала аквапорин-1 (AQP1) явилось неопровержимым аргументом против мнения большинства, убеждённого в том, что перенос воды через клеточные мембраны реализуется по механизму простой физико-химической диффузии. Подтвердилась позиция тех немногих учёных, которые приводили экспериментальные доказательства проявлений активности водных каналов, постулировали их существование, но, к сожалению, не смогли их выделить и идентифицировать, как это сделал Питер Огрэй.

К настоящему времени в тканях млекопитающих, беспозвоночных, микроорганизмов и растений усилиями сотен исследователей разных стран идентифицировано более 200 различных водных каналов (в том числе 13 в тканях млекопитающих). Считается, что это ещё не окончательные цифры.

Определена патогенетическая роль аквапоринов в развитии катаракты и глаукомы, при нарушениях слуха, в некоторых формах мышечных дистрофий, эпилепсии, при инфекциях и многих других заболеваниях и метаболических нарушениях. Нарушение функций водных каналов лежит в основе развития отёка головного мозга (при инсульте, онкологических заболеваниях) и лёгких, отёков при циррозе печени и патологии сердца, сопровождающейся застойными явлениями.

Знание механизма вовлечения водных каналов в реализацию той или иной физиологической функции и их патогенетической роли даёт возможность разработки целенаправленных

терапевтических мероприятий. Аквапорины рассматриваются при этом как молекулярные мишени, на которые должны быть нацелены регулирующие воздействия с целью коррекции нарушений функции органов и тканей, борьбы с патологическими проявлениями.

Большие надежды возлагаются на блокаторы аквапоринов. Они, несомненно, найдут своё клиническое применение в качестве терапевтических средств, например, для предотвращения отёка головного мозга, борьбы с отёком лёгких, регуляции внутриглазного давления, как акваретики при повышенном артериальном давлении, болезнях сердца, для торможения ангиогенеза опухолей и др. В связи с этим возникла настоятельная необходимость поиска и разработки эффективных фармакологических модуляторов активности аквапоринов.

Неожиданное открытие водных каналов явилось мощным стимулом для пересмотра концепции собственно водного метаболизма, сопряжённых физиологических функций, молекулярных основ патологии. В настоящее время наблюдается определённая тенденция в сторону расширения исследований в области аквапоринов. Ожидается, что уже в ближайшем будущем этот процесс приведёт к получению важных результатов, как теоретических, так и клинически значимых. Знание их конкретной локализации и связи со структурными комплексами клетки важно для понимания физиологической функции водных каналов, их роли в патогенезе различных заболеваний, разработки способов терапии.

В этой связи пересмотру подлежат и некоторые ранее полученные данные о патогенезе полиурии при токсической нефропатии, индуцированной солями ртути [22,23,24]. Если представления о тубуло-интерстициальном синдроме, который формируется в хроническом периоде заболевания, в целом не подлежит, по-видимому, пересмотру [25,26,27], то выявленная нами полиурия на второй день после введения сулемы может рассматриваться, с одной стороны как повреждение проксимального отдела нефрона, так и результат блокады аквапоринов клеток как эпителия проксимальных канальцев, так и собирательных трубок ионами ртути, с другой стороны.

Таким образом, имеется настоятельная необходимость "согласовать" классические представления о парацеллюлярных путях движения воды в почках с новыми - о трансцеллюлярном аквапориновом пути, их соотношении и взаимосвязи. Это необходимо не только для понимания физиологических механизмов регуляции водного обмена, но и уточнения патогенеза полиурии при заболеваниях почек [28].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Наточин Ю. В. Физиология почки: формулы и расчеты.- Л.: Наука, 1974. – С. 6-14.
2. Наточин Ю. В. Основы физиологии почки.- Л.: Медицина, 1982. – С. 90-105.
3. Borgnia M., Nielsen S., Engel A. & Agre P. Cellular and molecular biology of the aquaporin water channels //Annu. Rev. Biochem.- 1999.- Vol. 68.- P. 425-458.
4. Kyama Y., Yamamoto T., Kondo D. et al. Molecular cloning of a new aquaporin from rat pancreas and liver // J. Biol. Chem. – 1997.- Vol. 272. – P. 30329-30333.
5. Landon S. K., Kozono D. and Agre P. From structure to disease: the evolving tale of aquaporin biology // Cell Biol.– 2004.– Vol. 5.– P. 687.
6. Engel A., Fujiyoshi Y., Agre P. The importance of aquaporin water channel protein structures // Embo J. – 2000. –Vol. 19 – P. 800-806.
7. Yasui M., A. Hazama, T. H. Kwon S. et al. Rapid gating and anion permeability of an intracellular aquaporin // Nature. – 1999. – Vol. 402 – P. 184-187.
8. Ishibashi K., Kuwahara M., Kageyama Y. et al. Cloning and functional expression of a second new aquaporin abundantly expressed in testis // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1997. – Vol. 237. – P. 714-718.
9. Ma T., Verkman A. S. Aquaporin water channels in gastrointestinal physiology // J. Physiol. – 1999. – Vol. 517. – P. 317-326.
10. Agre P., Kozono D. Aquaporin water channels: molecular mechanisms for human diseases // FEBS Lett. – 2003.- Vol. 555. – P. 72-78.
11. Agre P., King L. S., Yasui M. et al. Aquaporin water channels – from atomic structure to clinical medicine // J. Physiol. – 2002. – Vol. 542, N 1. – P. 3-16.
12. Kozono D., Yasui M., King L. S., Agre P. Aquaporin water channels: atomic structure molecular dynamics meet clinical medicine // Clin. Invest. – 2002. – Vol. 109, N 11. – P. 1395-1399.
13. Cheng A., van Hoek A. N., Yeager M. et al. Three-dimensional organization of a human water channel // Nature (Lond). - 1997. – Vol. 387. – P. 627-630.
14. Jung J. S., Preston G. M., Smith B. L. et al. Molecular structure of the water channel through aquaporin CHIP. The hourglass model // J. Biol. Chem.- 1994. – Vol. 269. – P. 14648-14654.
15. Hill A. E., Shachar-Hill B., Shachar-Hill Y. What Are Aquaporins For // J. Membrane Biol. – 2004. – Vol. 197. – P. 1-32.
16. Zhu M. J., Wang X. C., Chen J., Du M. Advances in aquaporin research // Progr. Biochem. Biophys. - 1998. – Vol. 25. – P. 508-512.
17. Mulders S. M., Knoers N. V., van Lieburg A. F. et al. New mutations in the AQP2 gene in nephrogenic diabetes insipidus resulting in functional but misrouted water channels // J. Am. Soc. Nephrol. – 1997. – Vol. 8. – P. 242-248.
18. Tajkhorshid E., Nollert P., Jensen M. et al. Control of the selectivity of the aquaporin water channel family by global orientational tuning // Science. – 2002. – Vol. 296. – P. 525-530.
19. Weller B., Karpati G., Carpenter S. Dystrophin-deficient mdx muscle fibers are preferentially vulnerable to necrosis induced by experimental lengthening contractions // J. Neurol. Sci. – 1990. – Vol. 100. – P. 9-13.
20. Zeidel M. L., Nielsen S., Smith B. L. et al. Ultrastructure, pharmacologic inhibition, and transport selectivity of aquaporins channel-forming integral protein in proteoliposomes // Biochem. – 1994. – Vol. 33. – P. 1606-1615.
21. Титовец Э. П. Аквапорины человека и животных, фундаментальные и клинические аспекты.- Минск, 2007.

22. Гоженко А. И., Конкин С. И., Федорук А. С. и др. Взаимосвязь энергетического обмена, почечных процессов и функций в норме и патологии.- Одесса: Укр. НПО Мед. трансп., 1997. – 70 с.
23. Гоженко А. И., Роговий Ю. Є., Федорук О. С. "Приховане" ушкодження проксимального відділу нефрону // Одес. мед. журнал.– 2001. – № 5.– С. 16–19.
24. Гоженко А. И., Роговий Ю. Є., Федорук О. С., Кузьменко І. А. Патогенез поліурічної стадії нефротоксичної гострої ниркової недостатності // Журн. Акад. мед. наук України. – 2000. – Т.6, № 4. – С. 775-782.
25. Команденко М. С., Шостақ Г. Д. Основные механизмы развития тубуло-интерстициальных повреждений при болезнях почек // Нефрология. – 2000.- Т.4, №1. – С. 10-16.
26. Мухин Н. А., Балкаров И. М., Моисеев С. В. и др. Хронические прогрессирующие нефропатии и образ жизни современного человека // Тер. архив.- 2004.- 6(1).- С. 5-10.
27. Пішак В. П., Гоженко А. І., Роговий Ю. Є. Тубуло-інтерстиційний синдром. – Чернівці: Мед. академія, 2002. – 221 с.
28. Возіанов О. Ф., Гоженко А. І., Федорук О. С. Гостра ниркова недостатність.- Одеса: Одес. мед-університет, 2003. – 375 с.

ГП УкрНИИ медицины транспорта МЗ Украины, г.Одесса

Дата поступления: 15.06.2008 р.