© Я.Ю.Багров, 1997
УДК 616.631.11-092-036

Я.Ю.Багров

НЕФРОГЕННЫЙ НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ: ПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ

NEPHROGENIC DIABETES INSIPIDUS: PATHOGENESIS AND CLINICAL VARIANTS

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия

Ключевые слова: антидиуретический гормон, рецепторы V_2, водные каналы, генетические дефекты.
Key words: antidiuretic hormone, V_2 receptors, water channels, genetical defects.

Многочисленные клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что гормональные эффекты, реализуемые с участием почек, зависят не только от уровня содержания гормонов в крови, но и от чувствительности к ним органа.

Наиболее яркие и многообразные примеры зависимости гормональных эффектов от структурных и функциональных особенностей почек можно найти при исследовании нефрогенных форм несахарного диабета. Причина в том, что конечный эффект антидиуретического гормона (АДГ) в огромной степени определяется состоянием почечной ткани, способностью почек функционировать как единое целое, что лежит в основе работы противоточно-множительной системы.

Особенность действия АДГ заключается в том, что он не только повышает проницаемость апикальной мембраны собирательных трубок путем встраивания в мембрану водных каналов [24], но и обуславливает создание и поддержание так называемого поперечного или кортико-папиллярного осмотического градиента. Функции по обеспечению этого градиента (вспомогательные функции АДГ) [22] следующие: 1) увеличение фильтрации в глубоких (юкстамедуллярных) нефронах; 2) стимуляция активного транспорта натрия хлорида в толстой восходящей петле Генле; 3) повышение проницаемости собирательных трубок для мочевины.

Все эти эффекты служат одной цели — накоплению в интерстиции мозгового вещества осмотически активных веществ, необходимых для движения воды из просвета канальца в интерстиций, а затем в кровь. Исчезновению, «размыванию», градиента способствует усиление кровотока в мозговом веществе почек. Суживающее действие АДГ на сосуды мозговой зоны, осуществляемое в отличие от антидиуретического эффекта через рецепторы V_1, препятствует такому размыванию.

Хотя перечисленные эффекты АДГ справедливо относятся к категории вспомогательных, именно с их нарушением связана большая часть патологических состояний, о которых будет идти речь в настоящей статье.

Основная же функция АДГ, роль которого у человека и всех млекопитающих (кроме свиньи) играет аргинин—вазопрессин (АВП), состоит в повышении водной проницаемости апикальной мембраны эпителия собирательных трубок. Практически каждый этап передачи сигнала от взаимодействия АВП с рецептором типа V_2 до встраивания водных каналов может быть объектом врожденных патологий.

Нарушения чувствительности почек к АВП могут быть разделены на 2 основные группы, представленные в классификации.

Классификация нефрогеннного несахарного диабета человека и животных (ННД)

I. Первичные нарушения передачи гормонального сигнала (наследственные аномалии):
   1. Изменение количества и аффинности рецепторов.
   2. Нарушения взаимодействия рецепторов с G-белками.
   3. Ускоренная деградация вторичного посредника — цАМФ (ННД мышей).
   4. Нарушения свойств водных каналов.
   5. Нарушение реакции целой почки на гормональный сигнал (укорочение петли нефрона со снижением кортико-папиллярного осмотического градиента и развитием ННД у мышей, олигонефрония, синдром Фанкони у человека).

II. Вторичные нарушения передачи сигнала и реакции почки на гормональные воздействия:
   1. Нарушения, вызванные изменениями электролитного состава плазмы (приобретенными и врожденными):
      а) гиперкальциемия;
      б) гипокалиемия.

2. Нарушения, вызванные фармакологическими и токсическими воздействиями (литий, тетрациклины, винкристин, колхицин, фуросемид).
3. Нарушения, связанные с приобретенным изменением структуры и целостности почек (склероз мозгового вещества, уменьшение числа нефронов).

Первая — объединяет первичные нарушения передачи и восприятия гормонального сигнала. К этой категории относятся довольно многочисленные врожденные отклонения различных компонентов передачи сигнала и почки в целом.

Нарушения функции рецепторов. Мутации, приводящие к патологии рецептора V_2, могут выражаться как в снижении его способности связывать гормон [21], так и в нарушении его сопряжения с G-белком — необходимым компонентом передачи сигнала от рецептора V_2 к аденилатциклазе [19]. В настоящее время описаны 63 варианта мутаций рецептора V_2 [10], большую часть которых составляют миссенс- и нонсенс-мутации и сдвиг рамки. Далеко не для всех известных мутаций описаны фенотипические дефекты. Однако и число мутаций, и число дефектов значительно больше у мужчин [16], что соответствует генетической характеристике нефрогенного несахарного диабета (ННД) как рецессивного, связанного с Х-хромосомой, заболевания (табл. 1).

Мы уже говорили о мутации рецепторного гена, нарушающей взаимодействие рецептора с Gs-белком. Мутация может выражаться в сниженной аффинности рецепторов V_2 к АВП. Чтобы активировать аденилатциклазу (АЦ) при этом дефекте, требуется в 60 раз большее количество гормона. По-видимому, уменьшенная способность связывать гормон может быть результатом как дефекта каждого отдельного рецептора, так и снижения их экспрессии на поверхности базальной мембраны [21].

Значительной вариабельности генных нарушений, а в работе голландских ученых было обнаружено 13 вариантов нарушений в 23 семьях с ННД [16], соответствует широкий диапазон клинических проявлений. Чем раньше возникают признаки ННД, тем тяжелее она протекает. У новорожденных обильная полиурия может быстро привести к тяжелой дегидратации с повышением температуры и судорогами.

Поскольку рецепторы V_2 участвуют не только в регуляции водной проницаемости, но и в процессах агрегации тромбоцитов и свертывания крови (фактор VIII), эти функции также страдают при некоторых мутациях рецепторного гена [2].

Аномалии фосфодиэстеразы цАМФ. Генетические дефекты АЦ не описаны, но хорошо изучена весьма необычная аномалия фермента, расщепляющего вторичный мессенджер антидиуретического гормона — цАМФ, вызывающая ННД у мышей линии DI+/+ (табл. 2). Генетический дефект фосфодиэстеразы (ФДЭ) цАМФ IV типа заключается в повышенной способности расщеплять цАМФ, которого остается недостаточно для проведения сигнала от рецепторов V_2 [13]. Результатом является стойкая гипоосмолярность мочи — до 325 мосм/кг H_2O. Полное восстановления нормальной реакции на вазопрессин вызывает ингибитор ФДЭ IV — ролипрам, а неполное — ингибитор ФДЭ III — цило-

Таблица 1

Наследственные формы нефрогенного несахарного диабета у человека

Мутантный ген	Характер мутации	Тип наследования	Патогенез	Клинические проявления
Ген рецептора V_2	Делеция, инсерция, миссенс-мутация	Х-сцепленный рецессивный	Снижение сродства рецептора к гормону, нарушение сопряжения с G-белком	Полиурия, полидипсия, нечувствительность к вазопрессину
Ген аквапорина-2	Миссенс-мутация	Аутосомный рецессивный	Нарушение встраивания водных каналов	Полиурия, полидипсия, нечувствительность к вазопрессину

Таблица 2

Генетические варианты нефрогенного несахарного диабета (ННД) у мышей

Генотип	Фенотипические последствия мутации	Механизм развития ННД	Источник
DI+/+	Мутация фосфодиэстеразы цАМФ, вазопрессин-резистентный ННД	Ускоренный распад вторичного мессенджера вазопрессина цАМФ	Homma S. et al., 1991
VIIOS/+	Снижение числа нефронов, аномалия, противоточно-множительной системы, вазопрессин-резистентный ННД	Снижение или отсутствие кортико-папиллярного осмотического градиента	Valtin H., 1997
DIOS/+	Те же изменения, но более выраженные	Отсутствие кортико-папиллярного осмотического градиента	Valtin H., 1977

стамид, что свидетельствует о частичном вовлечении в дефект и этого изозима ФДЭ цАМФ [6]. Морфологическим эквивалентом этого дефекта является неспособность гормона стимулировать образование внутримембранных частиц в апикальной мембране АДГ-чувствительных клеток, в данном случае эпителия собирательных трубок [6]. Эти образования, обнаруженные при электронной микроскопии, считаются эквивалентом встраивания в мембрану везикул, содержащих водные каналы [24]. Внутримембранные частицы появляются после введения АВП при ННД этого типа только при добавлении ингибитора ФДЭ цАМФ IV-ролипрама и, частично, после ингибитора ФДЭ III-цилостамида [6].

Аномалии системы водных каналов. Когда впервые были описаны внутримембранные частицы [5], представление о водных каналах было весьма приблизительным. В последние годы идентифицированы и тщательно изучены белки, образующие водные каналы, — аквапорины. Аквапорин — это собственно материал, из которого состоят каналы, но часто так называют и сами каналы [24]. В настоящее время выделяют 3 типа каналов, из которых в регулируемом АДГ водном транспорте участвует лишь один — аквапорин-2 [7, 23]. Аквапорин-1 обнаружен в апикальной и базальной мембранах проксимальных канальцев и тонкой нисходящей петли Генле, т.е. участках нефрона с постоянно высокой проницаемостью для воды. Мутации гена аквапорина-1 у людей не сопровождаются никакими изменениями водного транспорта, и носители этого гена практически здоровы. Аквапорин-3 обнаружен в базальной мембране собирательных трубок и о его патологических изменениях сведений нет [23]. Мутации же аквапорина-2 приводят к отчетливым проявлениям несахарного диабета, нечувствительного к вазопрессину. Аутосомная рецессивная форма нефрогенного несахарного диабета, обусловленная тремя аминокислотными заменами в аквапорине-2, характеризуется нарушением процесса встраивания мутантного белка в мембрану собирательных трубок [7]. С помощью радиоиммунного метода определения аквапорина-2 в моче было показано, что экскреция этого белка значительно увеличивается под влиянием вазопрессина у здоровых людей и у больных с несахарным диабетом центрального происхождения, но не у лиц с нефрогенной формой несахарного диабета [15].

Использование иммунологических методов определения аквапорина-2 позволило обнаружить, что встраивание его в мембрану собирательных трубок почки крыс с несахарным диабетом, вызванным приемом лития, нарушено [18]. Однако это не свидетельствует о прямом действии лития на процесс встраивания аквапорина-2 в мембрану. Литий влияет на многие звенья передачи сигнала от рецептора вазопрессина [9, 11].

Острое отравление литием встречается относительно редко. Как правило, токсическое действие лития на почки наблюдается при систематическом его применении при маниакально-депрессивном, или, как его именуют в англоязычных источниках, биполярном психозе. Его содержание в крови повышается при этом в 5000 раз, и он становится как бы фактором внутренней среды. К рассмотрению роли внутренней среды в изменении чувствительности почки к гормонам мы и переходим.

ГОРМОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ, ВЫЗВАННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯМИ ЭЛЕКТРОЛИТНОГО СОСТАВА ПЛАЗМЫ

Гиперкальциемия. Это расстройство водно-электролитного обмена является наиболее частой и серьезной причиной гормональных нарушений. Роль гиперкальциемии в развитии подобных состояний усугубляется тем обстоятельством, что стойкая гиперкальциемия практически всегда сопровождается гипокалиемией, которая сама по себе является частой причиной нефрогенного несахарного диабета [8]. Но если стойкая гиперкальциемия оказывает однозначно тормозящее действие на антидиуретический эффект, то влияние кратковременных сдвигов в содержании кальция в плазме крови оказывается значительно более сложным. Влияние кальция на передачу сигнала от рецепторов V_2 затрагивает все звенья: от взаимодействия гормона с плазматической мембраной до полимеризации микротрубочек, необходимой для движения водных каналов к апикальной мембране. При этом Ca^{2+} является одновременно активатором АЦ, необходимой для образования цАМФ и ФДЭ, которая, расщепляя вторичный мессенджер цАМФ, угнетает передачу сигнала. Наряду с хорошо известным угнетающим действием кальция на антидиуретический эффект, повышение его содержания с 1,25 до 3,75 ммоль/л в жидкости, омывающей собирательные трубки, усиливает антидиуретический эффект вазопрессина [12]. По-видимому, правильнее говорить об оптимальном для антидиуретического эффекта диапазоне содержания Ca^{2+} в клетке [14]. Стойкая гиперкальциемия, как правило, сопровождается нарушением концентрирующей способности почки вплоть до развернутой картины нефрогенного несахарного диабета. Последний развивается при всех состояниях, сопровожда-

Таблица 3

Заболевания, часто сопровождающиеся нефрогенным несахарным диабетом

Заболевание	Механизм развития ННД	Особенности течения ННД
Хронический интерстициальный нефрит	Снижение кортико-папиллярного осмотического градиента	Вариабельное, обычно средней выраженности
Первичный гиперальдостеронизм (синдром Конна)	Гипокалиемия, гипертензия, интерстициальный склероз, гломерулосклероз	Прогрессирующее, часто тяжелое
Первичный гиперпаратиреоидизм	Гиперкальциемия, кальциноз интерстиция	Прогрессирующее, тяжелое
Саркоидоз	Повышение чувствительности к витамину D_3, гиперкальциемия	Зависит от степени гиперкальциемии
Синдром Барттера	Гипокалиемия, интерстициальный склероз, повышенная секреция паратгормона	Определяется выраженностью и длительностью гипокалиемии
Синдром Гительмана	Гипокалиемия, интерстициальный склероз, повышенная секреция паратгормона + гипомагнезиемия	Определяется выраженностью и длительностью гипокалиемии
Серповидно-клеточная анемия	Деформация эритроцитов в гиперосмолярной среде, ишемия медуллярной зоны	Вариабельное

ющихся гиперкальциемией: гиперпаратиреоидозе [8], саркоидозе, синдроме Шегрена (табл. 3). Выраженность почечных проявлений гиперкальциемии колеблется от умеренного снижения концентрирующей способности почек с полиурией, не превышающей 3 л/сут, до выраженных форм нечувствительного к вазопрессину несахарного диабета. Если эти нарушения не связаны с тяжелыми структурными изменениями почек, главным образом интерстиция мозгового вещества, то они могут быть полностью устранены при ликвидации причины, их вызвавшей, например удалением паращитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе. В таких случаях можно говорить о функциональных причинах полиурии. К этим механизмам относятся вызванные избытком ионов кальция нарушения проведения гормонального сигнала на различных уровнях от рецептора до экзоцитоза водных каналов. Торможение сигнала на уровне АЦ может быть опосредовано простагландинами, секрецию которых стимулирует кальций. Простагландины могут снижать чувствительность почки к АДГ как на уровне клетки, так и на органном уровне, усиливая медуллярный кровоток и способствуя «вымыванию» градиента [22]. Перераспределение почечного кровотока с увеличением доли медуллярного кровоснабжения было получено в эксперименте при повышении Ca^{2+} до 7,3 ммоль/л в крови, оттекающей от почек [4].

Роль гипокалиемии в ННД. Другой функциональной причиной снижения чувствительности почек к АДГ при гиперкальциемии являются дистальный канальцевый ацидоз и сопровождающая это состояние гипокалиемия. Гипокалиемия усугубляет проявление нефрогенного несахарного диабета при гиперкальциемии, но может быть и самостоятельной причиной этого синдрома. Однако причины развития полиурии при преходящей гипокалиемии неясны. Имеются данные о подавлении реабсорбции натрия хлорида в восходящей толстой петле нефрона при гипокалиемии, однако признаков уменьшения концентрации натрия в интерстиции мозгового вещества почек при этом состоянии не выявлено. Определенную роль может играть усиление секреции простагландинов, вызываемое гипокалиемией [1, 8]. Длительно же существующая гипокалиемия, например при первичном гиперальдостеронизме, может приводить к тяжелому склерозу медуллярного интерстиция со всеми вытекающими отсюда последствиями.

Гипонатриемия. Это состояние, вызванное как снижением потребления натрия хлорида или его потерей, так и усиленным потреблением воды, приводит к нерезко выраженным проявлениям несахарного диабета. Это связано в значительной мере с падением содержания натрия в интерстиции мозгового вещества почки, о чем уже говорилось выше. Впрочем, нарушение концентрирующей способности почек при гипонатриемии имеет сложные механизмы и частично связано с подавлением секреции АДГ. С другой стороны, расстройства заведомо центрального происхождения, такие как гипоталамическая форма несахарного диабета или нейрогенная полидипсия, могут приводить к нарушениям концентрирования мочи нефрогенного типа за счет падения медуллярного осмотического градиента [9].

Полидипсия, приводящая к нарушению концентрирующей способности почек, может быть результатом длительного применения лития. Этот лекарственный препарат, о котором уже говорилось выше, является редким приме-

ром вещества, подавляющего антидиуретическую реакцию на всех ее звеньях. Между тем многие фармакологические агенты, стимулирующие секрецию АДГ (антиопухолевые вещества типа винкристина, нейролептики фенотиазинового ряда), подавляют эффект вазопрессина на уровне чувствительных к нему клеток.

НЕФРОГЕННЫЕ ЭНДОКРИНОПАТИИ, ВЫЗВАННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ

Список подобных препаратов и перечень механизмов их действия весьма обширны. Однако эта тема хорошо освещена в литературе [9, 17]. Поэтому мы остановимся на наиболее важных в практическом отношении примерах. Из препаратов, которые подавляют почечный эффект вазопрессина, кроме уже упоминавшегося лития, большой интерес представляют антибиотики тетрациклинового ряда. Один их них, деметоциклин, даже стал средством для лечения синдрома неадекватной секреции АДГ [9]. Однако и рутинные антибиотики этого ряда (тетрациклин, хлортетрациклин) способны вызывать небольшие нарушения концентрирующей способности почек.

Основным способом лечения лекарственных форм ННД является отмена препарата. Однако это не всегда возможно. Прежде всего это касается отмены лития у больных с маниакально-депрессивным психозом. Полиурия, вызванная литием, может существенно уменьшиться под влиянием нестероидных противовоспалительных веществ, угнетающих синтез простагландинов, который стимулируется литием. Однако при длительном приеме и они небезопасны. Значительно безопаснее использование амилорида [11]. Более сильные салуретики, такие как гипотиазид, могут снижать степень полиурии, но в то же время способны, выводя натрий и калий, усиливать литиевую интоксикацию. Безусловно полезны препараты калия или повышение его содержания в пище. Как уже говорилось, при длительном приеме лития возникают стойкие изменения почечного интерстиция, приводящие к невозможности создания осмотического градиента.

Подобные состояния, которые можно охарактеризовать как хронические интерстициальные нефропатии, может вызывать не только литий, но и другие лекарственные препараты. Наиболее известны в этом качестве нестероидные противовоспалительные препараты (фенацетин, индометацин, ибупрофен), противосудорожное и антиаритмическое средство дифенин, полусинтетические препараты пенициллинового ряда, особенно метициллин, антибиотики аминогликозидной группы, цефалоспорины. По-видимому, любой лекарственный препарат при индивидуальной гиперчувствительности к нему может вызвать хроническую интерстициальную нефропатию с более или менее выраженным снижением чувствительности к АДГ. Подобные патологические состояния почек могут возникать и как следствие хронических почечных заболеваний воспалительного характера, к описанию которого мы переходим.

ИЗМЕНЕНИЕ ПОЧЕЧНОГО ИНТЕРСТИЦИЯ КАК ПРИЧИНА РАЗВИТИЯ НЕФРОГЕННОГО НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА

Говоря об этой форме заболевания, можно с уверенностью констатировать ее весьма существенное увеличение. Если в 1966 г. выдающийся знаток этой проблемы Zollinger писал о редкости и как бы неполной реальности этого заболевания, в настоящее время его существование и частота не вызывают сомнения. Причины интерстициальных заболеваний почек многообразны: первичное поражение интерстиция токсического, инфекционного, ишемического, радиационного характера и вторичное вовлечение интерстиция в хронические заболевания почек с первичным поражением клубочков. Все эти разнообразные по формам и механизмам развития состояния сходны в одном — они сопровождаются более или менее выраженным дефектом концентрирования мочи. Наиболее выраженна гипостенурия при склерозе медуллярного интерстиция, где создается осмотический градиент. Но градиент может существенно снижаться при интерстициальном нефрите и по причине снижения фильтрации и уменьшения доставки натрия хлорида к восходящей толстой петле нефрона. По этой же причине снижение чувствительности к АДГ может развиваться уже на ранних стадиях ХПН.

ХПН сопровождается таким количеством тяжелых эндокринных расстройств, что сниженная чувствительность почек к АДГ в результате нарушения ее целостности и функционирования противоточно-множительной системы отступает на задний план. Однако способность почки к концентрированию мочи при снижении функции почек — важнейший прогностический признак.

ЗАБОЛЕВАНИЯ, СОПРОВОЖДАЮЩИЕСЯ НЕФРОГЕННЫМ НЕСАХАРНЫМ ДИАБЕТОМ (ННД)

Как правило, речь идет о стойких электролитных нарушениях и о патологических изменениях медуллярного интерстиция. Как уже

Таблица 4

Заболевания, при которых может развиться нефрогенный несахарный диабет (ННД)

Заболевание	Патогенез ННД
Опухоли толстой кишки	Сдавление мочеточников, гидронефроз
Лимфома Беркита	Лимфоидная инфильтрация, молочно-кислый ацидоз
Миелома	Синдром легких цепей, тубулопатия
Болезнь Шегрена	Гиперкальциемия, интерстициальный склероз
Идиопатический ретроперитонеальный фиброз	Сдавление мочеточников, гидронефроз
Психогенная полидипсия	Водный диурез, «размывание» осмотического градиента

говорилось выше, длительно существующие гипокалиемия и гиперкальциемия, например при синдроме Конна, синдромах Барттера и Гительмана, гиперпаратиреоидизме, приводят к тяжелым поражениям интерстиция со снижением или полным исчезновением кортико-папиллярного осмотического градиента (см. табл. 3) [20]. Первичные изменения интерстиция нередко происходят при хронических пиелонефритах и гломерулонефритах с выраженным тубулоинтерстициальным синдромом. К числу относительно частых причин развития ННД можно отнести серповидно-клеточную анемию, амилоидоз, саркоидоз Бека.

Относительно редкой причиной появления ННД может быть сдавление мочеточников внутрибрюшинной или забрюшинной опухолью с развитием гидронефроза (табл. 4).

Причины ННД при этих патологических состояниях, очевидно, те же, что и при интерстициальном склерозе. Значительно менее понятна природа обратного явления — развития гидронефроза при врожденных формах ННД, где они составляют около 70% заболеваний мочевыводящих путей. Возможно, речь идет о сочетанном генетическом дефекте, но нельзя исключить причинной зависимости между полиурией и развитием гидронефроза. Как казуистику можно указать на развитие ННД при миеломе, лимфоме Беркитта, психогенной полидипсии, идиопатическом ретроперитонеальном фиброзе (см. табл. 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При всей разнородности эндокринные нарушения нефрогенной природы отличаются общим свойством — как правило, они тяжело протекают и плохо поддаются лечению. Это, естественно, не относится к случаям гормональных нарушений, возникающих на функциональной основе, в частности к преходящим осложнениям лекарственной терапии или кратковременным нарушениям электролитного обмена.

Практически безнадежными в плане лечения оказываются генетические дефекты, приводящие к врожденному нефрогенному несахарному диабету. При изолированном дефекте рецепторов могут оказаться эффективными прямые активаторы аденилатциклазы типа форсколина либо ингибиторы фосфодиэстеразы цАМФ — метилксантины или ролипрам. Есть сведения об эффективности тиазидов при нетяжелых формах врожденного ННД. Однако успехи молекулярной биологии и генной инженерии столь велики, что даже не поддающиеся в настоящее время коррекции патологические состояния могут оказаться излечимыми в ближайшем будущем. Внушает надежду огромная вариабельность клинических проявлений генных расстройств. Это свидетельствует о значительных компенсаторных возможностях как на генотипическом, так и на фенотипическом уровне.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Berl T., Teitelbaum I.* Effects of hypokalemia and hypercalcemia on water metabolism // Vasopressin.— N-Y., 1985. — P. 543—552.

2. *Bichet D.G., Razi M., Arthus M.F. et al.* Epinephrine and dDAVP administration in patients with congenital nephrogenic diabetes insipidus. Evidence for a pre-cyclic AMP V_2 receptor defective mechanism // Kidney Int.—1989.—Vol. 36, N 5.— P. 859—866.

3. *Birnbaumer M., Gilbert S., Rosenthal W.* An extracellular congenital nephrogenic diabetes insipidus mutation of the vasopressin receptor reduces cell surface expression affinity for ligand, and coupling to the Gs/adenyllyl cyclase system // Mol. Endocrinol.— 1994.—Vol. 8, N 7.—P. 886—894.

4. *Brunete M.G., Vary Y., Carriere S.* Hyposthenuria in hypercalcemia a possible role of intrarenal blood-flow redistribution // Pflug.Arch.—1973.—V. 350, N 1.—P. 9—23.

5. *Chevalier Y., Bourguet Y., Hugon Y.S.* Membrane associated particles: distribution in frog urirary bladder epithelium at rest and after oxytocin treatment // Cell Tissue Res.—1974. — Vol. 152, N 1.—P. 129—140.

6. *Coffey A.K., O'Sullivan D.Y., Homma S. et al.* Induction of intramembranous particle clusters in mice with nephrogenic diabetes insipidus // Am. J. Physiol.—1991.—Vol. 261, N 4.— P. F640—F646.

7. *Deen P.M., Croes H., van Aubel R.A. et al.* Water channels encoded by mutant aquaporin-2 genes in nephrogenic diabetes insipidus are impaired in their cellular routing // J.Clin.Invest.— 1995. —Vol. 95, N 5.—P. 2291—2296.

8 . *Epstein F.H.* Disturbances in renal concentrating ability // Disturbances in body fluid osmolality, Bethesda.—1977.— P. 251—265.

9 . *Forrest Y.N., Singer Y.* Drug-induced interference with action of antidiuretic hormone // Disturbances in body fluid osmolality, Bethesda.—1977.—P.309—340.

10. *Fujiwara T.M., Morgan K.* Molecular biology of diabetes insipidus // Ann.Rev.Med.—1995.—Vol. 46.—P. 331—343.

11. *Godinich M.Y., Battle D.S.* Renal tubular effects of lithium // Kidney Int.—1990.— Vol. 37, Suppl. 28.—P. S52—S56.

12. *Goldfarb S.* Effects of calcium on ADH action in the cortical collecting tubule perfused in vitro // Am.J.Physiol.—1982.—Vol. 243, N. 5.—P. F481—F486.

13. *Homma S., Gapstur S.M., Coffey A. et al.* Role of AMP phosphodiesterase isozymes in pathogenesis of murine nephrogenic diabetes insipidus // Am.J.Physiol.—1991.—Vol. 261.—P. F237—F243.

14. *Ishikawa S., Saito T.* Optimal concentration of cellular free calcium for AVD-induced cAMP in collecting tubules // Kidney Int.—1990.—Vol. 37, N 4.—P.1060—1066.

15. *Kanno K., Sasaki S., Hirata Y., Ishikawa S. et al.* Urinary excretion of aquaporin-2 in patients with diabetes insipidus // N.Engl.J. Med.—1995.—Vol. 332, N 23.—P.1540—1545.

16. *Knoers N.V.A.M., van den Ouweland A.M.W., Verdijk M. et al.* // Inheritance of mutations in the V2 receptor gene in thirteen families with nephrogenic diabetes insipidus // Kidney Int.—1994.—Vol. 46, N 1.—P.170—176.

17. *Laszlo F.A., Laszlo F.Yg., De Wied D.* Pharmacology and clinical perspectives of vasopressin antagonists // Pharmacol. Rev.—1991.—Vol. 43, N 1.—P. 73—108.

18. *Marples D., Christensen S., Christensen E.I. et al.* Lithium-induced downregulation of aquaporin-2 water channel expression in rat kidney medulla // J.Clin.Invest.—1995.—Vol. 95, N 4.—P. 1838 —1845.

19. *Rosenthal W., Antaramian A., Gilbert S., Birnbaumer M.* Nephrogenic diabetes insipidus AV2 vasopressin receptor unable to stimulate adenylyl cyclase // J.Biol.Chem.—1993. —Vol. 268, N 18.—P. 13030—13033.

20. *Simon D.B., Lifton R.P.* The molecular basis of inherited hypokalemic alcalosis: Bartter's and Gitelman's syndromes // Am.J.Physiol.—1996.—Vol. 271, N 5.—P. F961—F966.

21. *Tsukaguchi H., Matsubara H., Mori Y et al.* Two vasopressin type 2 receptor gene mutations R143P and delta V278 in patients with nephrogenic diabetes insipidus // Biochem.Biophys. Res. Commun.—1995.—Vol. 211, N 3.—P. 967—977.

22. *Valtin H.* Genetic model for hypothalamus and nephrogenic diabetes insipidus // Genetic models for hypothalamus and nephrogenic diabetes insipidus, Bethesda.—1974.—P.197—215.

23. *Van Lieburg A.F., Knocks N.V., Deen P.M.* Discovery of aquaporins: a break through in research on renal water transport // Pediatr. Nephrol.—1995. —Vol.9, N 2.—P.228—234.

24. *Verkman A.S., van Hoek A.N., Ma T. et al.* Water transport across mammalian cell membranes // Am.J.Physiol.—1996.— Vol. 270, N 1.—P. C12—C30.