

УДК 616-092:615.21

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2022.3.6 EDN: CBDCNC

**АКВАПОРИНЫ В ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ЦНС И ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В КАЧЕСТВЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ МИШЕНЕЙ**

© Новиков В.Е., Понамарева Н.С., Пожилова Е.В.

*Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

**Цель.** Анализ результатов научных исследований о роли аквапоринов в физиологии и патологии ЦНС и возможности их использования в качестве фармакологических мишеней.

**Методика.** Сбор, систематизация и анализ результатов современных научных исследований по данной проблеме

**Результаты.** Аквапорины (AQP) – белки, участвующие в трансмембранном транспорте воды и других веществ. Они формируют водные каналы клеточных мембран и широко представлены в различных клетках млекопитающих, в том числе мембранах клеток головного и спинного мозга человека. К настоящему времени открыто около 300 типов белков семейства аквапоринов, из них 13 (AQP0–AQP12) выявлены в клетках человека. В зависимости от проницаемости для молекул выделяют определенные функциональные группы белков AQP: собственно аквапорины (AQP0, AQP1, AQP2, AQP4, AQP5, AQP6, AQP8), которые проницаемы преимущественно для воды; акваглицеропорины (AQP3, AQP7, AQP9, AQP10), которые обеспечивают транспорт воды, мочевины, глицерина и некоторых монокарбоксилатов; супераквапорины (AQP11 и AQP12), модулирующие экспрессию других типов AQP. Локализация разных типов AQP в структурах ЦНС, их функциональная активность и вовлеченность в развитие заболеваний ЦНС различаются. В ЦНС представлены в основном AQP трех типов: AQP1, AQP4 и AQP9. Результаты научных исследований свидетельствуют о важнейшей роли AQP в поддержании водно-солевого гомеостаза и обеспечении физиологических процессов в ЦНС, а также подтверждают роль AQP в патогенезе ряда заболеваний ЦНС (отека головного мозга различного генеза, инвазии опухолевых клеток и формировании перитуморозного отека, в развитии аутоиммунного заболевания – оптикомиелита, болезни Альцгеймера). Модуляция функциональной активности аквапоринов может оказывать влияние на течение этих заболеваний. Поэтому закономерен интерес к лекарственным средствам, способным изменять экспрессию AQP.

**Заключение.** Белки семейства аквапоринов обеспечивают трансмембранный транспорт воды и имеют существенное значение в развитии патологических состояний ЦНС. Они могут быть потенциальными мишенями для фармакологического воздействия при ряде заболеваний ЦНС. Поиск лекарственных средств, влияющих на экспрессию и функциональную активность различных типов AQP, патогенетически обоснован и является перспективным направлением в разработке стратегий фармакотерапии отека головного мозга, злокачественных опухолей мозга и других заболеваний ЦНС.

*Ключевые слова:* аквапорины, транспорт воды, отек головного мозга, опухоли мозга, фармакологические мишени

**AQUAPORINS IN THE PHYSIOLOGY AND PATHOLOGY OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM AND PROSPECTS FOR THEIR USE AS PHARMACOLOGICAL TARGETS**

Novikov V.E., Ponomareva N.S., Pozhilova E.V.

*Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj Str., 214019, Smolensk, Russia**Abstract*

**Objective.** To analyze the results of scientific research on the role of aquaporins in the physiology and pathology of the central nervous system and the possibility of their use as pharmacological targets.

**Methods.** Collection, systematization and analysis of the results of modern scientific research on this problem

**Results.** Aquaporins (AQP) are proteins involved in the transmembrane transport of water and other substances. They form the water channels of cell membranes and are widely represented in various mammalian cells, including the membranes of human brain and spinal cord cells. To date, about 300 types of proteins of the aquaporin family have been discovered, of which 13 (AQP0–AQP12) have been identified in human cells. Depending on the permeability for molecules, certain functional groups of AQP proteins are isolated: aquaporins proper (AQP0, AQP1, AQP2, AQP4, AQP5, AQP6, AQP8), which are permeable mainly to water; aquaglyceroporins (AQP3, AQP7, AQP9, AQP10), which provide transport of water, urea, glycerin and some monocarboxylates; superaquaporins (AQP11 and AQP12) that modulate the expression of other types of AQP. Localization of different types of AQP in CNS structures, their functional activity and involvement in the development of CNS diseases differ. There are mainly three types of AQPs in the central nervous system: AQP1, AQP4 and AQP9. The results of scientific research indicate the most important role of AQP in maintaining water-salt homeostasis and ensuring physiological processes in the central nervous system, and also confirm the role of AQP in the pathogenesis of a number of diseases of the central nervous system (cerebral edema of various genesis, invasion of tumor cells and the formation of peritumorous edema, in the development of autoimmune diseases – opticomyelitis, Alzheimer's disease). Modulation of the functional activity of aquaporins can influence the course of these diseases. Therefore, there is a natural interest in drugs that can change the expression of AQP.

**Conclusion.** Proteins of the aquaporin family provide transmembrane transport of water and are essential in the development of pathological conditions of the central nervous system. They can be potential targets for pharmacological effects in a number of diseases of the central nervous system. The search for drugs that affect the expression and functional activity of various types of AQP is pathogenetically justified and is a promising direction in the development of pharmacotherapy strategies for cerebral edema, malignant brain tumors and other CNS diseases.

*Keywords:* aquaporins, water transport, brain edema, brain tumors, pharmacological targets

## Введение

Как известно, вода – основной компонент организма человека. Более 60% массы тела взрослого человека приходится на долю воды, причем внутриклеточная её часть составляет примерно 40% и внеклеточная – примерно 20% массы тела (около 14 л). Движение воды через мембраны клеток – одно из основных свойств жизни, трансмембранный ток жидкости равен приблизительно 100 л/сут [2, 3, 32].

Долгое время предполагалось, что перенос воды через клеточные мембраны происходит за счет простой диффузии через липидный бислой. Открытие ионных каналов и ко-транспортеров в 50-х годах XX века дало молекулярные объяснения трансмембранных перемещений растворенных в воде веществ. Дальнейшие экспериментальные исследования показали, что простая диффузия воды через липидный бислой - не единственный путь ее проникновения через мембрану клетки. Многочисленные наблюдения свидетельствовали о наличии водных каналов в различных мембранах, однако их структура долго оставалась неизвестной. Предположили, что водный канал формирует специальный белок. Впоследствии этот белок назвали аквапорином (Aquaporin, AQP), его структура оказалась близка к структуре мембранного белка хрусталика. Agre P. и соавторы в эксперименте установили, что белок AQP увеличивает ток жидкости через плазматическую мембрану, в результате чего отек ооцитов в гипоосмотической среде наступает быстрее [34].

Открытие аквапорина побудило ученых к дальнейшим исследованиям трансмембранного транспорта воды и клеточной осморегуляции. Аквапорины были обнаружены практически во всех живых организмах, включая высших млекопитающих, растения, микроорганизмы, что указывает на участие этого семейства белков в разнообразных биологических процессах во всем природном мире. Изучение структурных и функциональных особенностей аквапоринов разных типов привело к полному изменению парадигмы того, как вода проникает через биологические мембраны. Эти знания лежат в основе современных представлений о механизмах поддержания водно-ионного гомеостаза организма и имеют большое значение для понимания патофизиологии многочисленных клинических расстройств, в том числе различных патологических состояний и заболеваний ЦНС [1, 2, 23]. Несомненно, аквапорины могут рассматриваться в качестве новых потенциальных мишеней для фармакологического воздействия.

Цель исследования – анализ результатов научных исследований о роли аквапоринов в физиологии и патологии ЦНС и возможности их использования в качестве фармакологических мишеней.

### **Аквапорины: структура, функция, типы**

Аквапорины представляют собой семейство близких по химической структуре мембранных белков, которые формируют водные каналы. Они широко экспрессируются в различных эпителиальных и эндотелиальных клетках млекопитающих, в том числе в мембранах клеток головного и спинного мозга человека. Физиологическая функция AQP заключается в регуляции внутриклеточного и межклеточного потока воды. В первую очередь они способствуют пассивному транспорту воды в зависимости от осмотического давления в двух направлениях: как в клетку, так и из нее. Недавние исследования показали, что аквапорины вследствие конформационных изменений могут пропускать также и другие небольшие молекулы (мочевина, глицерин, CO<sub>2</sub> и др.) с учетом градиента концентрации [48].

К настоящему времени в живых организмах открыто около 300 типов белков семейства аквапоринов, из них 13 (AQP0–AQP12) выявлены в клетках человека. Семейство белков AQP структурно идентифицируется шестью охватывающими мембрану доменами с внутриклеточными карбоксильными (С) и амино (N) концами и молекулярной массой около 30 кДа. Общим для всех аквапоринов является наличие консенсусного мотива Asn-Pro-Ala (аспарагин-пролин-аланин), который, как считается, играет главную роль в образовании пор для транспорта воды и других молекул [37].

Несмотря на схожую молекулярную структуру, выделяют определенные функциональные группы, объединяющие несколько типов белков AQP млекопитающих в зависимости от проницаемости для молекул [93]. Первая группа – собственно аквапорины (AQP0, AQP1, AQP2, AQP4, AQP5, AQP6, AQP8), они проницаемы преимущественно для воды. Вторая группа – акваглицеропорины (AQP3, AQP7, AQP9, AQP10), которые обеспечивают транспорт воды, мочевины, глицерина и некоторых монокарбоксилатов. Не так давно была предложена новая подгруппа, названная супераквапоринами, которые включают AQP11 и AQP12. Супераквапорины на сегодняшний день наименее функционально изучены, они способны модулировать экспрессию других типов AQP.

В настоящее время в разных участках головного мозга выявлены 9 типов белков AQP (AQP1, AQP3, AQP4, AQP5, AQP6, AQP7, AQP8, AQP9, AQP11) [1, 60, 71]. Они различаются не только структурным расположением, но и функциональными особенностями. Считается, что в ЦНС представлены в основном аквапорины 3-х типов - AQP1, AQP4, AQP9.

### **Аквапорины и функция ЦНС**

Локализация разных типов AQP в структурах ЦНС, их функциональная активность и вероятная патофизиологическая вовлеченность в развитие некоторых заболеваний ЦНС (отек мозга, аутоиммунные заболевания, опухоли головного мозга и др.) различаются. Изучение этих вопросов позволяет определить роль каждого типа AQP в физиологии и патологии ЦНС и наметить потенциальные фармакологические мишени для лекарственного воздействия на их функциональную активность. Данное направление имеет большие перспективы для фармакотерапии заболеваний ЦНС.

*Аквапорин 1.* AQP1 локализуется в ЦНС на мембране эпителиальных клеток сосудистого сплетения. Трансклеточное движение воды через этот канал обеспечивает до 25% продукции цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) [69]. Интенсивная экспрессия AQP1 выявлена в ряде структур головного мозга после черепно-мозговой травмы [50]. Данный факт свидетельствует о том, что этот тип аквапоринов наряду с некоторыми другими AQP играет огромную роль в формировании посттравматического отека головного мозга. В эксперименте на мышах показано, что снижение экспрессии AQP1 приводит к уменьшению отека головного мозга [74]. На модели аутизма и связанного с этим расстройством отека головного мозга у крыс показана экспрессия AQP1. Пренатальное введение вальпроевой кислоты уменьшало уровень AQP1 в сосудистом сплетении и уменьшало отек мозга, изменяя проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [43]. Возможно, выявленное ранее противоотечное и нейропротективное действие в посттравматический период некоторых психоседативных и ноотропных средств обусловлено влиянием на функциональную активность аквапоринов [10, 13, 14, 21, 24].

Не так давно начались исследования аквапоринов головного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона. Экспрессия AQP1 была выявлена в астроцитах височных долей головного мозга, что указывает на патологические изменения водного гомеостаза астроглии параллельно с развитием этого заболевания и несомненную роль в нем AQP1 [53].

Повышение экспрессии AQP1 в структурах головного мозга отмечено при развитии опухолей. Так, с помощью дифференциального анализа экспрессии генов [59], иммуногистохимии

полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой было выявлено значительное повышение экспрессии AQP1 при астроцитомах высокой степени злокачественности [76]. Также AQP1 были обнаружены в эндотелии сосудистых структур глиобластом, менингиом, астроцитом, карцином [60]. Недавно установлено, что AQP1 повышены при доброкачественных субэпендимомах [67]. При раке головного мозга экспрессия AQP1 связана с эндотелиальными клетками капилляров мозга, которые не экспрессируют этот AQP в норме. Возможно, что экспрессия AQP1 в этом случае связана с возникновением перитуморозного вазогенного отека [52].

Любопытные результаты выявлены в клинических исследованиях, где показано, что экспрессия AQP1 пропорциональна степени злокачественности опухоли и характеризует интенсивность ангиогенеза и опухолевой инвазии [68,77]. По мнению ряда авторов, некоторые полиморфизмы AQP1 могут быть использованы в качестве факторов прогноза выживаемости у пациентов с мультиформной глиобластомой [46].

Результаты многих исследований показывают важную роль AQP1 в росте опухолей и развитии перитуморозного отека мозга. Одним из возможных механизмов участия AQP1 в ангиогенезе и инвазивности опухолей считают индукцию миграции эндотелиальных клеток, зависящую от притока воды в клетки и расширение их выступов (ламеллоподий) [67, 70, 87]. В этом процессе возможно их синергичное действие с фактором адаптации к гипоксии [25]. Представленные данные предполагают, что блокаторы AQP1 могут действовать как мощные средства против перитуморозного отека головного мозга и роста опухолей ЦНС [46]. Однако исследований на эту тему недостаточно. Блокада AQP1 мелатонином у грызунов с экспериментальным травматическим повреждением спинного мозга уменьшало формирование отека, что свидетельствует о возможном использовании агонистов мелатонина в качестве потенциальных таргетных агентов [55]. В промоторе гена AQP1 присутствуют чувствительные к стероидам элементы, которые могут быть ответственны за регуляцию экспрессии AQP и, в свою очередь, за действие глюкокортикоидов на перитуморозный отек головного мозга [75, 76, 77].

**Аквaporин 3.** Этот аквапорин был впервые определен в клетках твердой мозговой оболочки, он обеспечивает транспорт воды и других небольших молекул [93]. Информации о функциональной роли AQP3 в ЦНС очень мало. В экспериментах на крысах продемонстрировано, что экспрессия AQP3 повышена в острый период ишемии головного мозга (в течение первых 6 ч после развития ишемии). Результаты этих опытов показали, что динамические изменения экспрессии AQP3 способствуют развитию постишемического отека головного мозга. Кроме того, авторы предполагают участие AQP3 в процессе набухания нейронов [95].

В острый период ишемии головного мозга также изменяется активность фактора адаптации к гипоксии (HIF-1 $\alpha$ ), митохондриальной поры и митохондриального АТФ-зависимого калиевого канала, что позволяет предполагать взаимодействие данных регуляторных белков с AQP3, а возможно и с другими аквапоринами в регуляции метаболизма мозга в постишемический период. Фармакологическая регуляция функционального взаимодействия этих регуляторных факторов имеет перспективы применения в терапии ишемических заболеваний головного мозга [8, 15, 16]. Такими механизмами, в определенной степени, может быть обусловлена клиническая эффективность антигипоксических средств [5, 11, 12]. С этими же механизмами, вероятно, связаны эффекты фармакологического прекондиционирования, в результате которых повышается устойчивость организма к гипоксии и ишемии [4, 6, 7, 19, 20].

**Аквaporин 4.** Данный тип аквапоринов представлен белками, которые формируют большинство водных каналов клеток головного мозга. Он экспрессируется во многих структурах ЦНС, прежде всего в эпендимальных клетках, выстилающих боковой желудочек, водопровод головного мозга, мягкую мозговую оболочку, гипоталамус, клетки мозжечка [44, 97]. Интересно, что аквапорины обычно образуют гомо-тетрамеры, в то время как AQP4 может образовывать гетеро-тетрамеры. При этом выделены две различные изоформы мономеров AQP4 [57, 79]: более длинная изоформа AQP4-M1 и более короткая изоформа AQP4-M23. Особый интерес представляет способность тетрамеров, содержащих M23, собираться в супрамолекулярные комплексы, известные как ортогональные массивы частиц (OAP) [71, 79].

Несмотря на то, что белки AQP4 не присутствуют в мембране клеток, анатомически составляющих ГЭБ, они регулируют его функцию. Доказано, что AQP4 локализуется на концевых ножках астроцитов, которые контактируют с кровеносными сосудами ГЭБ. В составе OAP они представляют собой важный функциональный компонент ГЭБ [65]. По мнению некоторых авторов, OAP могут способствовать повышению водопроницаемости в случае критической необходимости поддержания гомеостаза [80]. Плотность AQP4/OAPs особенно

высока (100-400/мкм<sup>2</sup>) в местах, где мембрана астроцитов непосредственно контактирует с периваскулярной базальной пластинкой, там же, где мембрана с ней не контактирует, их плотность резко снижается (примерно до 10-20/мкм<sup>2</sup>) [88, 89]. Такая локализация AQP4 в окружении церебральных капилляров позволила предположить роль AQP4 во внеклеточном выведении жидкости. Образование и локализация аквапоринов в астроцитах зависит от их взаимодействия как с внутриклеточными белками каркаса, такими как  $\alpha$ -синтрофин, так и с внеклеточными протеогликанами, такими как агрин, протеогликан гепарансульфата [35]. Эти комплексы также содержат выпрямляющий калиевый канал Kir4.1 (белок, участвующий в пространственной буферизации калия). Ионы K<sup>+</sup> поглощаются астроцитами, а вода осмотически следует за ними через поры AQP4 [91]. Таким образом, экспрессия AQP4 характеризует границы между мозгом и различными жидкостными компартментами, что предполагает его участие в регуляции потока воды в мозг и из него [71]. В том числе из-за специфической локализации было высказано предположение, что AQP4 участвует в патогенезе отека головного мозга различной этиологии (например, опухоль или травматическое повреждение) [70, 71, 72, 86].

Однако причинно-следственные связи экспрессии AQP4 при отеке мозга еще не полностью установлены. Обсуждается, экспрессия AQP4 действует как причина, обусловленная первичной и аномальной тканевой реакцией, или является лишь побочным эффектом тканевой реакции, направленной на устранение избытка жидкости, возникающего в результате повышения проницаемости капилляров [88, 89]. Независимо от реальной роли AQP4 существуют четкие доказательства взаимосвязи между образованием отеков и повышением уровня AQP4. Например, AQP4 ускоряет развитие отека мозга после ишемического инсульта [62, 64], уровень AQP4 явно увеличивается после черепно-мозговой травмы (ЧМТ) [41, 44, 47, 50, 73, 83]. В экспериментах на крысах установлена тесная корреляция между уровнем AQP4 и тяжестью травматического отека головного мозга, а его аномальные уровни усугубляют осложнения после ЧМТ [92].

Наиболее интенсивная экспрессия AQP4 выявлена в концевых ножках астроцитов, окружающих капилляры. Повышенную экспрессию AQP4 в реактивных астроцитах после повреждения головного мозга связывают с образованием отеков в острой фазе [73]. Так, в модели фокального ишемического инсульта у мышей с дефицитом аквапорина-4 наблюдали уменьшение отека мозга через 24 часа и улучшение неврологического исхода [58]. При травмах без разрушения ГЭБ аквапорин-4 является основным фактором, который вызывает развитие цитотоксического отека мозга. Его сверхэкспрессия в глиоцитах ускоряет формирование цитотоксического отека мозга мышей [83]. Повышенная экспрессия и перераспределение AQP4 при травме головного и спинного мозга, глиобластоме или ишемии связаны с худшими исходами [82], в то время как отек уменьшался при угнетении или удалении AQP4 [58]. Например, у крыс с отсутствием AQP4 наблюдается менее выраженный отек головного мозга и улучшена выживаемость по сравнению с животными из того же помета после водной интоксикации, очаговой церебральной ишемии [41]. Фактором, способствующим уменьшению отека мозга у мышей с дефицитом AQP4, является уменьшение апоптоза астроцитов как результат снижения набухания астроцитов. Снижение экспрессии аквапорина-4 может эффективно снижать апоптоз астроцитов после ишемического повреждения [82].

Однако в других исследованиях угнетение или удаление AQP4 приводило к большей отечной нагрузке [96]. Так, у мышей с дефицитом AQP4 содержание воды в мозге и внутричерепное давление было значительно выше, чем у контрольных животных. Удаление AQP4 вызывало увеличение содержания жидкости в головном и спинном мозге мышей. Эти данные подтверждают роль AQP4 в обеспечении оттока воды из паренхимы в сосуды мозга, желудочки и субарахноидальное пространство. Предполагается защитная роль AQP4 в посттравматический период (снижает восприимчивость к посттравматическим судорогам, способствует астроглиозу и образованию глиального рубца, предотвращает микроглиоз) [57].

Ключом к пониманию очевидных парадоксальных результатов экспериментов является доказанная роль AQP4 в регуляции двунаправленного транспорта воды, который он облегчает. В связи с этим, он может способствовать как образованию отека в ранний период формирования отека мозга, так и замедлению его развития за счет выведения воды из мозга в кровеносные сосуды в более поздний период [80, 81]. Возможно, повышенная регуляция и внутриклеточное перераспределение AQP4 представляют собой защитную реакцию, направленную на предотвращение вторичного цитотоксического отека мозга путем реабсорбции избыточной жидкости [94].

На данный момент идентифицированы средства, которые способны влиять на функциональную активность AQP4, и которые показали положительный эффект при отеке головного мозга, как у людей, так и у животных. Однако использование модуляторов AQP4 осложняется его

бимодальной ролью в развитии отека головного мозга. В ранний период ишемического инсульта, когда развивается цитотоксический отек мозга, будут полезны ингибиторы AQP4, в то же время они могут быть опасны в более поздний период, когда формируется вазогенный отек [84].

Учитывая доказанную роль AQP4 в регуляции двунаправленного транспорта воды в клетках мозга, его функциональную связь с выпрямляющим калиевым каналом Kir4.1 в составе OAR, способствовать регулировать водопроницаемость и апоптоз астроцитов, поддерживать гомеостаз в случае критической необходимости, можно предполагать его взаимозависимое влияние на активность внутриклеточных структур. Известно, что жизнедеятельность клеток, особенно в период ишемических и травматических поражений, во многом определяется функцией митохондрий и активностью эндогенных молекул, таких как синтаза NO и эндогенный NO, митохондриальная пора и митохондриальный АТФ-зависимый калиевый канал, активные формы кислорода и др. [17, 18, 22, 26-29].

Многочисленные исследования посвящены изучению роли AQP4 в развитии опухолей головного мозга. Результаты этих исследований показали повышение его экспрессии в опухолях мозга. Особенно высокая экспрессия AQP4 обнаружена в пилочитарных астроцитомах, в анапластических астроцитомах и глиобластомах (наиболее агрессивные формы первичных опухолей головного мозга). Следует отметить, что уровень экспрессии AQP4 значительно ниже в перитуморозных областях опухоли, чем в ее центре [88, 89]. Важным отличием клеток глиомы от нормальных астроцитов является отсутствие специфического комплекса OAR на концевых ножках астроцитов, при этом AQP4 перераспределяются вдоль всей клеточной мембраны [60, 67]. Такие структурные изменения в клетках опухоли, безусловно, влияют на работу ГЭБ [66].

Высказывается предположение, что AQP4 участвует в стимулировании миграции раковых клеток. Действительно, угнетение AQP4 заметно нарушает миграцию и инвазию клеток астроцитомы [45, 75, 76, 77]. Возможно, что поток воды, опосредованный AQP4, способствует быстрой модификации объема и формы опухолевых клеток, тем самым улучшая их движение и миграцию [45]. В частности, AQP4 может обеспечивать транспорт воды через плазматическую мембрану на уровне ведущих клеточных выступов (ламеллиподий), что влияет на их поляризацию, общее количество и размер. В то же время эти структуры претерпевают быстрые перестройки актинового цитоскелета и изменения осмоляльности кортикального слоя цитоплазмы [45, 94]. Предполагается, что AQP4-опосредованная водопроницаемость в этих участках и инвазия опухоли могут подавляться активацией полимеразы C и фосфорилированием AQP4 [61].

Установлена корреляция между экспрессией AQP4 и частотой эпилептических припадков у пациентов с мультиформной глиобластомой. У пациентов с припадками выявлено более высокое количество AQP4 в клеточных мембранах, что позволяет предположить пост-транскрипционную регуляцию экспрессии AQP [54].

Приведенные результаты свидетельствуют, что аквапорины могут представлять собой важную мишень для фармакологического воздействия при лечении опухолей и уменьшении перитуморальных отеков. Однако попытки найти молекулы, способные эффективно ингибировать каналы AQP, оказались не совсем успешными по следующим причинам: высокое количество копий белков AQP в клеточных мембранах и пространственные ограничения в структуре белка [39], а также сложность в преодолении ГЭБ [60].

Одной из перспективных стратегий в достижении успеха фармакотерапии опухолей головного мозга является разработка моноклональных антител против AQP4. Препараты такого рода потенциально могут быть эффективны для снижения активности AQP4 при злокачественных глиомах [60, 70]. Другой тип стратегии может включать использование малых РНК, комплементарных специфическим участкам мРНК аквапорина 4 (siRNAs). Понижающая регуляция AQP4 с использованием этого подхода может индуцировать апоптоз раковых клеток [45].

Рассматривая роль AQP4 в развитии патологических состояний ЦНС нельзя не упомянуть аутоиммунное заболевание с выраженным поражением зрительного нерва и спинного мозга - оптикомиелит (болезнь Девика). Оказалось, что большинство пациентов с оптикомиелитом серопозитивны на аутоантитела к иммуноглобулину G против AQP4. Важнейшее значение в патогенезе серопозитивного оптикомиелита имеет связывание AQP4-IgG с AQP4, локализованными на ножках астроцитов. Это приводит к повреждению астроцитов системой комплемента, вовлечению клеточных механизмов, и в результате к воспалительной реакции, нарушению ГЭБ и повреждению олигодендроцитов и нейронов [30, 85]. Поскольку связывание патогенного AQP4-IgG с AQP4 на плазматической мембране астроцитов является первичным инициирующим событием в патогенезе серопозитивного оптикомиелита, фармакологическая

блокада связывания AQP4-IgG с аквапорином 4 является логичной терапевтической стратегией. Выявлено несколько блокаторов связывания AQP4-IgG с AQP4, которые показали эффективность на экспериментальных моделях серопозитивного оптикомиелита [33].

Предпринимаются попытки изучения роли AQP4 в патогенезе болезни Альцгеймера. Как известно, при этом заболевании нарушены процессы дренирования продуктов жизнедеятельности клетки, в том числе бета-амилоидов, которые могут образовывать нерастворимые соединения на мембранах клеток головного мозга [9, 63]. На модели хронического непредсказуемого легкого стресса у мышей показано угнетение экспрессии AQP4 при этом состоянии. Снижение экспрессии AQP4 сопровождалось увеличением уровня бета-амилоида, что доказывает вовлеченность AQP4 в дренажную функцию так называемой глимфатической системы [31, 63]. Wei F. и соавт. продемонстрировали, что введение мифепристона, благодаря своему антиглюкокортикостероидному действию, повышает экспрессию AQP4 и улучшает дренажную функцию глимфатики [90].

*Аквапорин 5.* В основном аквапорин 5 выявляют в астроцитах, клетках сосудистой оболочки, гиппокампе и таламусе [93]. Его зоны экспрессии в ЦНС близки к таковым зонам аквапорина 4. Однако роль AQP5 в ЦНС до конца не выяснена. Известно, что экспрессия AQP5 коррелирует с интенсивностью перитуморального отека при менигиомах [60]. Поэтому он может стать потенциальной терапевтической мишенью для купирования этого состояния.

*Аквапорин 6.* В настоящее время функциональная значимость AQP6 в ЦНС не ясна. Он обнаружен в мозжечке, а также в заднем мозге и спинном мозге мышей [31, 60]. Авторы предполагают, что в ЦНС AQP6 играет значимую роль в эмбриогенезе, так как его экспрессия тканеспецифична и зависит от возраста.

*Аквапорин 7* является основным переносчиком глицерина, поэтому принимает участие в метаболизме липидов [37]. Экспрессия AQP7 проявляется в основном в эпителиальных клетках сосудистого сплетения и играет роль в секреции цереброспинальной жидкости [37, 48, 60]. Выявлено зависящее от времени действия влияние кортизона на экспрессию AQP7 в адипоцитах мыши и человека. Кратковременный ответ (минуты) на лечение кортизоном приводит к сверхэкспрессии мРНК в адипоцитах (от 1,5 до 6 раз). И наоборот, длительный ответ (часы или дни) приводит к снижению экспрессии мРНК AQP7 [51]. Показано, что глицерин может препятствовать проникновению воды через канал. Был проведен детальный анализ ориентации глицерина в порах AQP7. Получены данные того, что глицерин проходит через канал частично вращательным движением. Эти наблюдения обеспечивают основу для понимания транспорта глицерина, роли AQP7 в этом процессе и намечают направление для будущей разработки ингибиторов AQP7 [42].

*Аквапорин 8.* Этот белок экспрессируется преимущественно в цитоплазме астроглии грушевидной коры, гиппокампе, таламусе и более слабо определяется в сосудистом сплетении [48]. В настоящее время большое значение придается роли этого аквапорина в патогенезе ряда заболеваний ЦНС [60]. Несомненна его роль в развитии опухолевого процесса в головном мозге. Результаты исследований продемонстрировали, что уровень экспрессии AQP8 повышается пропорционально степени злокачественности астроцитомы, а подавление его экспрессии оказывает значительное ингибирующее влияние на пролиферацию и миграцию клеток астроцитом, особенно глиобластом [98]. Этот AQP рассматривается в качестве потенциальной мишени в терапии глиальных новообразований.

Недавние исследования показали, что гиперосмотическая экспрессия AQP8 в клетках сетчатки глаза зависит от активации выпрямляющих калиевых каналов Kir4.1. Блокаторы этих каналов, известные лекарственные средства глибенкламид и глипизид, угнетают экспрессию аквапорина 8, в то время как активатор этих каналов пинацидил активирует его экспрессию. В эксперименте показано, что активность AQP8 улучшает жизнеспособность клеток пигментного эпителия сетчатки, что может иметь значение при ишемических заболеваниях сетчатки [78].

Результаты некоторых опытов доказывают участие AQP8 в развитии хронического окислительного стресса. Этот белок транспортирует  $H_2O_2$  через цитоплазматическую мембрану, однако его пропускная способность опосредуется персульфидированием цистеина 53. Подавление цистатионин- $\beta$ -синтазы предотвращает закрытие канала, в результате чего молекулы  $H_2O_2$ , транспортируемые через AQP8, сульфенилируют цистеин 53, что настраивает транспорт  $H_2O_2$  и ограничивает окислительный стресс. Поэтому AQP8 можно также рассматривать в качестве фармакологической мишени, в том числе при разработке средств, снижающих хронический окислительный стресс в клетках ЦНС [40].

*Аквапорин 9.* Белок AQP9 является членом семейства AQP, участвующих в трансмембранном переносе воды, монокарбоксилатов, таких как лактат, а также различных растворенных веществ, включая глицерин, карбамиды, пурины, пиримидины и мочевины [38]. Он выявлен в эпендиме желудочков мозга, гипоталамусе, астроцитах [60]. Однако если в условиях физиологической нормы экспрессия AQP9 в мозге ограничена, то при глиобластоме человека она широко распространена. Оказалось, что изменения в экспрессии AQP9 влияют на глиальный энергетический метаболизм. Угнетение экспрессии аквапорина 9 с помощью специфической малой интерференционной РНК показало снижение поглощения глицерина и окислительного метаболизма. Это актуальные результаты, учитывая, что AQP9 способствует подвижности и инвазивности опухолевых клеток, образованию отеков, а также облегчает метаболизм в опухолевых клетках в условиях гипоксии. Таким образом, изменение активности AQP9 можно рассматривать как результат реакции астроглии на гипоксию. В результате его экспрессии повышается устойчивость клеток к стрессу в патологических условиях [36, 49]. Эти данные могут быть полезны для будущих разработок фармакологических средств, действующих на функциональную активность AQP9.

*Аквапорин 11.* Этот белок относится к подгруппе супераквапоринов, экспрессируется в клетках Пуркиньи мозжечка, эпителии сосудистого сплетения, эндотелии капилляров головного мозга. Он может влиять на функциональную активность других AQP. Так, установлен факт, что в случае экспериментального угнетения AQP11 экспрессия AQP4 в области ГЭБ уменьшается вдвое [56]. Это позволяет предположить функциональное взаимодействие этих двух аквапоринов и может являться основой для разработки новых стратегий поиска лекарственных средств, регулирующих функции ЦНС.

## Заключение

Аквапорины представляют собой семейство белков, участвующих в трансмембранном транспорте воды и других веществ в живых организмах. Они формируют водные каналы клеточных мембран и широко представлены в различных клетках, в том числе мембранах клеток головного и спинного мозга человека. Аквапорины обеспечивают нормальный метаболизм и гомеостаз мозга. К настоящему времени открыто около 300 типов белков семейства аквапоринов, из них 13 (AQP0–AQP12) выявлены в клетках человека. В зависимости от проницаемости для молекул выделяют определенные функциональные группы белков AQP: собственно аквапорины (AQP0, AQP1, AQP2, AQP4, AQP5, AQP6, AQP8), которые проницаемы преимущественно для воды; акваглицеропорины (AQP3, AQP7, AQP9, AQP10), которые обеспечивают транспорт воды, мочевины, глицерина и некоторых монокарбоксилатов; супераквапорины (AQP11 и AQP12), модулирующие экспрессию других типов AQP. В разных участках головного мозга выявлены 9 типов белков AQP (AQP1, AQP3, AQP4, AQP5, AQP6, AQP7, AQP8, AQP9, AQP11), которые различаются не только структурным расположением и функциональными особенностями, но и патофизиологической вовлеченностью в развитие некоторых заболеваний ЦНС. Наибольшее представительство в ЦНС имеют аквапорины трех типов: AQP1, AQP4 и AQP9. Регулируя трансмембранный транспорт воды, аквапорины имеют существенное значение в развитии патологических состояний ЦНС. Изучение роли каждого типа AQP в физиологии и патологии ЦНС позволяет наметить потенциальные фармакологические мишени для лекарственного воздействия на их функциональную активность.

Результаты научных исследований свидетельствуют о важнейшей роли AQP в поддержании водно-солевого гомеостаза и обеспечении физиологических процессов в ЦНС, а также подтверждают роль AQP в патогенезе ряда заболеваний ЦНС (в формировании отека головного мозга различного генеза, инвазии опухолевых клеток и формировании перитуморозного отека, в развитии аутоиммунного заболевания – оптикомиелита, болезни Альцгеймера). Модуляция функциональной активности AQP оказывает влияние на течение этих заболеваний. Поэтому закономерен интерес к лекарственным средствам, способным изменять экспрессию AQP. Поиск лекарственных средств, селективно влияющих на экспрессию и функциональную активность различных типов AQP, патогенетически обоснован и является перспективным направлением в разработке стратегий фармакотерапии отека головного мозга, злокачественных опухолей мозга и других заболеваний ЦНС. Данное направление открывает новые возможности для разработки таргетной фармакотерапии заболеваний ЦНС. Необходимы дополнительные экспериментальные и клинические исследования фармакологических агентов, мишенью воздействия которых являются AQP.

**Литература (references)**

1. Бонь Е.И., Максимович Н.Е. Морфофункциональные особенности различных типов каналов цитоплазматических мембран // Вестник Новгородского государственного университета. – 2020. – Т.120, №4. – С. 5-12. [Bon E.I., Maksimovich N.E. *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta*. Bulletin of the Yaroslav the Wise Novgorod state university. – 2020. – V.120, N4. – P. 5-12. (in Russian)]
2. Задворнов А.А., Голомидов А.В., Григорьев Е.В. Клиническая патофизиология отека головного мозга (часть 1). // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т.14, №3. – С. 44-50. [Zadvornov A.A., Golomidov A.V., Grigoriev E.V. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. Bulletin of Anesthesiology and Resuscitation. – 2017. – V.14, N3. – С. 44-50. (in Russian)]
3. Крысова А.В., Циркин В.И., Куншин А.А. Роль аквапоринов в транспорте воды через биологические мембраны // Вятский медицинский вестник. – 2012. – №2. – С. 50-58. [Krysova A.V., Tsikin V.I., Kunshin A.A. *Vjatskij medicinskij vestnik*. Vyatka Medical Bulletin. – 2012. – N2. – С. 50-58. (in Russian)]
4. Левченкова О.С., Кулагин К.Н., Новиков В.Е. Церебропротективное действие фармакологического preconditionирования при ишемии головного мозга // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т.16, №2. – С. 15-21. [Levchenkova O.S., Kulagin K.N., Novikov V.E. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2017. – V.16, N2. – P. 15-21. (In Russian)]
5. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Антигипоксиканты: возможные механизмы действия и клиническое применение // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2011. – Т.10, №4. – С. 43-57. [Levchenkova O.S., Novikov V.E. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2011. – V.10, N4. – P. 43-57. (in Russian)]
6. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Возможности фармакологического preconditionирования // Вестник РАМН. – 2016. – Т.71, №1. – С.16-24. [Levchenkova O.S., Novikov V.E. *Vestnik Rossijskoj Akademii Meditsinskikh Nauk*. Bulletin of the Russian Academy of medical Sciences. – 2016. – V.71, N1. – P.16-24. (In Russian)]
7. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Кулагин К.Н., Понамарева Н.С. Влияние комбинированного фармакологического и гипоксического preconditionирования на выживаемость животных и функциональную активность ЦНС при ишемии головного мозга // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2016. – Т.79, №6. – С. 3-8. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Kulagin K.N., Ponamareva N.S. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 2016. – V.79, N6. – P. 3-8. (in Russian)]
8. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Митохондриальная пора как мишень фармакологического воздействия // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2014. – Т.13, №4. – С. 24-33. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2014. – V.13, N4. – P. 24-33. (in Russian)]
9. Николенко В.Н. Оганесян М.В., Яхно Н.Н. и др. Глимфатическая система головного мозга: функциональная анатомия и клинические перспективы // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – Т.10, №4. – С. 94-100. [Nikolenko V.N. Oganesyanyan M.V., Yakhno N.N. et al. *Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika*. Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. – 2018. – V.10, N4. – С. 94-100. (in Russian)]
10. Новиков В.Е. Возможности фармакологической нейропротекции при черепно-мозговой травме // Психофармакология и биологическая наркологию. – 2007. – Т.7, №2 – С. 1500-1509. [Novikov V.E. *Psihofarmakologija i biologicheskaja narkologija*. Psychopharmacology and biological narcology. – 2007. – V.7, N2 – P. 1500-1509. (inRussian)]
11. Новиков В.Е., Илюхин С.А. Влияние гипоксена на эффективность кислоты ацетилсалициловой при остром воспалении // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – Т.76, №4. – С. 32-35. [Novikov V.E., Ilyuhin S.A. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 2013. – V.76, N4. – P. 32-35. (inRussian)]
12. Новиков В.Е., Илюхин С.А., Пожилова Е.В. Влияние метапрота и гипоксена на развитие воспалительной реакции в эксперименте // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2012. – Т.10. – №4. – С. 63-66. [Novikov V.E., Ilyuhin S.A., Pozhilova E.V. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2012. – V.10, N4 – P. 63-66. (in Russian)]
13. Новиков В.Е., Ковалева Л.А. Влияние веществ с ноотропной активностью на окислительное фосфорилирование в митохондриях мозга при острой черепно-мозговой травме // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1997. – Т.60, №1. – С. 59-61. [Novikov V.E., Kovaleva L.A. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 1997. – V.60, N1. – P. 59-61. (in Russian)]

14. Новиков В.Е., Ковалёва Л.А. Влияние ноотропов на функцию митохондрий мозга в динамике черепно-мозговой травмы в возрастном аспекте // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1998. – Т.61, №2. – С. 65-68. [Novikov V.E., Kovaleva L.A. *Ekspperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 1998. – V.61, N2. – P. 65-68. (in Russian)]
15. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Перспективы применения индукторов фактора адаптации к гипоксии в терапии ишемических заболеваний // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2014. – Т.51, №5. – С.132-138. [Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Vestnik ural'skoj medicinskoj akademicheskoi nauki*. Bulletin of the Ural medical academic science. – 2014. – V.51, N5. – P. 132-138. (in Russian)]
16. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Роль митохондриального АТФ-зависимого калиевого канала и его модуляторов в адаптации клетки к гипоксии // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2014. – Т.13, №2. – С. 48-54. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoi meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2014. – V.13, N2. – P. 48-54. (in Russian)]
17. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Митохондриальная синтаза оксида азота в механизмах клеточной адаптации и её фармакологическая регуляция // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2016. – Т.15, №1. – С. 14-22. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoi meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2016. – V.15, N1. – P. 14-22. (in Russian)]
18. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Митохондриальная синтаза оксида азота и ее роль в механизмах адаптации клетки к гипоксии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2016. – Т.14, №2. – С. 38-46. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2016. – V.14, N2. – P. 38-46. (in Russian)]
19. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Прекодиционирование как способ метаболической адаптации организма к состояниям гипоксии и ишемии // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – Т.17, №1. – С. 69-79. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoi meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2018. – V.17, N1. – P. 69-79. (in Russian)]
20. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Фармакологическое прекодиционирование: возможности и перспективы // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т.19, №2. – С. 36-49. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoi meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2020. – V.19, N2. – P. 36-49. (in Russian)]
21. Новиков В.Е., Маслова Н.Н. Влияние мексидола на течение посттравматической эпилепсии // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2003. – Т.66, №4. – С. 9-11. [Novikov V.E., Maslova N.N. *Ekspperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 2003. – V.66, N4. – P. 9-11. (in Russian)]
22. Новиков В.Е., Понамарёва Н.С., Шабанов П.Д. Аминотиоловые антигипоксанта при травматическом отеке мозга. – Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2008. – 176 с. [Novikov V.E., Ponomareva N.S., Shabanov P.D. *Aminotioloverye antigipoksanty pri travmaticheskom oteke mozga*. Aminothiol antihypoxants in traumatic brain edema. – Saint-Petersburg: Elbi-SPb, 2008. – 176 p. (in Russian)]
23. Новиков В.Е., Понамарёва Н.С., Яснецов В.В., Кулагин К.Н. Фармакотерапия отека головного мозга: современное состояние проблемы // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2021. – Т.20, №3. – С. 25-42. [Novikov V.E., Ponomareva N.S., Yasnetsov V.V., Kulagin K.N. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoi meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2021. – V.20, N3. – P. 25-42. (in Russian)]
24. Новиков В.Е., Шаров А.Н. Влияние ГАМК-ергических средств на окислительное фосфорилирование в митохондриях мозга при его травматическом отеке // Фармакология и токсикология. – 1991. – Т.54, №6. – С. 44-46. [Novikov V.E., Sharov A.N. *Farmakologiya i toksikologiya*. Pharmacology and toxicology. – 1991. – T.54, N6. – P. 44-46. (in Russian)]
25. Пожилова Е.В., Новиков В.Е. Роль фактора адаптации к гипоксии в развитии опухолей // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2015. – Т.14. – №3. – С. 16-20. [Pozhilova E.V., Novikov V.E. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoi meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2015. – V.14, N3. – P. 16-20. (in Russian)]
26. Пожилова Е.В., Новиков В.Е. Синтаза оксида азота и эндогенный оксид азота в физиологии и патологии клетки // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2015. – Т.14. – №4. – С. 35-41. [Pozhilova E.V., Novikov V.E. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoi meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2015. – V.14, N4. – P. 35-41. (in Russian)]
27. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Регуляторная роль митохондриальной поры и возможности ее фармакологической модуляции // Обзоры по клинической фармакологии и

- лекарственной терапии. – 2014. – Т.12, №3. – С. 13-19. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvenno i terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2014. – V.12, N3. – P. 13-19. (in Russian)]
28. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Активные формы кислорода в физиологии и патологии клетки // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2015. – Т.14. – №2. – С. 13-22. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2015. – V.14, N2. – P. 13-22. (in Russian)]
29. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Митохондриальный АТФ-зависимый калиевый канал и его фармакологические модуляторы // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2016. – Т.14, №1. – С. 29-36. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2016. – V.14, N1. – P. 29-36. (in Russian)]
30. Пономарев В.В., Мазго Н.В. Болезнь Девика: анализ литературы и клинический разбор // Международный неврологический журнал. – 2019. – Т.8, №110. – С. 51-58. [Ponomarev V.V., Mazgo N.V. *Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal*. International Neurological Journal. – 2019. – V.8, N110. – С. 51-58. (in Russian)]
31. Слынько Е.И., Нехлопчин А.С., Малышева Т.А. Ликвородинамика. Часть 2. Аквапорины и их роль в обеспечении водного гомеостаза центральной нервной системы // Украинский нейрохирургический журнал. – 2019. – №2. – С. 12-23. [Slynko E.I., Nekhlopochin A.S., Malysheva T.A. *Ukrainskij nejrohirurgicheskij zhurnal*. Ukrainian Neurosurgical Journal. – 2019. – №2. – С. 12-23. (in Russian)]
32. Яснецов В.В., Новиков В.Е. Фармакотерапия отека головного мозга. Москва: ВИНТИ, 1994. – 176 с. [Yasnetsov V.V., Novikov V.E. *Farmakoterapija oteka golovnogo mozga*. Pharmacotherapy of cerebral edema. Moscow: VINITI, 1994. – 176 p. (in Russian)]
33. Abe Y., Yasui M. Aquaporin-4 in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A Target of Autoimmunity in the Central Nervous System // *Biomolecules*. – 2022. – V.4, N12. – P. 591.
34. Agre P., King L.S., Yasui M. et al. Aquaporin water channels--from atomic structure to clinical medicine // *The Journal of Physiology*. – 2002. – V.542 (Pt 1). – P. 3-16.
35. Amiry-Moghaddam M., Otsuka T. An  $\alpha$ -syntrophin-dependent pool of AQP4 in astroglial end-feet confers bidirectional water flow between blood and brain // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2003. – V.100. – P. 2106-2111.
36. Badaut J., Brunet J-F., Guйrin C. Alteration of glucose metabolism in cultured astrocytes after AQP9- small interference RNA application // *Brain Researcher*. – 2012. – V.1473. – P. 19-24.
37. Badaut J., Fukuda A.M., Jullienne A. et al. Aquaporin and brain diseases // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2014. – V.5, N1840. – P. 1554-1565.
38. Badaut J., Regli L. Distribution and possible roles of aquaporin 9 in the brain // *Neuroscience*. – 2004. – V.129, N4. – P. 971-981.
39. Beitz E., Gollmack A., Rothert M. et al. Challenges and achievements in the therapeutic modulation of aquaporin functionality // *Pharmacology & Therapeutics*. – 2015. – V.155. – P. 22-35.
40. Bestetti S., Medraño-Fernandez I., Galli M. et al. A persulfidation-based mechanism controls aquaporin-8 conductance // *Science Advances*. – 2018. – V.4, N5. – eaar5770.
41. Chen J.Q., Zhang C.C., Jiang S.N. et al. Effects of Aquaporin 4 Knockdown on Brain Edema of the Uninjured Side After Traumatic Brain Injury in Rats // *Medical Science Monitor*. – 2016. – V.22. – P. 4809-4819.
42. de Maré S.W., Venskutonytė R., Eltschkner S. et al. Structural Basis for Glycerol Efflux and Selectivity of Human Aquaporin 7 // *Structure*. – 2020. – V.28, N2. – P. 215-222.
43. Deckmann I., Santos-Terra J., Fontes-Dutra M. et al. Resveratrol prevents brain edema, blood-brain barrier permeability, and altered aquaporin profile in autism animal model // *International Journal of Developmental Neuroscience*. – 2021. – V.81, N7. – P. 579-604.
44. Ding Z., Zhang J., Xu J. et al. Propofol administration modulates AQP-4 expression and brain edema after traumatic brain injury // *Cell Biochemistry and Biophysics*. – 2013. – V.67. – P. 615-622.
45. Ding T., Zhou Y., Sun K. et al. Knockdown a water channel protein, aquaporin-4, induced glioblastoma cell apoptosis // *PLOS One*. – 2013. – N8. – P. 1029.
46. El Hindy., Bankfalvi A., Herring A. et al. Correlation of aquaporin-1 water channel protein expression with tumor angiogenesis in human astrocytoma // *Anticancer Research*. – 2013. – V.33, N2. – P. 609-613.
47. Farr G.W., Hall C.H., Farr S.M. et al. Functionalized Phenylbenzamides Inhibit Aquaporin-4 Reducing Cerebral Edema and Improving Outcome in Two Models of CNS Injury // *Neuroscience*. – 2019. – V.404. – P. 484-498.
48. Finn R.N., Cerda J. Evolution and Functional Diversity of Aquaporins // *Biology Bulletin*. – 2015. – V.229, N1. – P. 6-23.
49. Fossdal G., Vik-Mo E.O., Sandberg C. et al. Aqp 9 and brain tumour stem cells // *ScientificWorldJournal*. – 2012. – V.2012. – P. 915176.

50. Fukuda A.M., Pop V., Spagnoli D. et al. Delayed increase of astrocytic aquaporin 4 after juvenile traumatic brain injury: Possible role in edema resolution? // *Neuroscience*. – 2012. – V.222. – P. 366-378.
51. González-Dávalos L., Álvarez-Pérez M., Quesada-López T. et al. Glucocorticoid gene regulation of aquaporin-7 // *Vitamins and Hormones*. – 2020. – V.112. – P. 179-207.
52. Hayashi Y., Edwards N.A., Proescholdt M.A. et al. Regulation and function of aquaporin-1 in glioma cells // *Neoplasia*. – 2007. – N9. – P. 777-787.
53. Hoshi A., Tsunoda A., Tada M. et al. Expression of Aquaporin 1 and Aquaporin 4 in the Temporal Neocortex of Patients with Parkinson's Disease // *Brain Pathology*. – 2017. – V.26, N2. – P. 160-168.
54. Isoardo G., Morra I., Chiarle G. et al. Different aquaporin-4 expression in glioblastoma multiforme patients with and without seizures // *Molecular Medicine*. – 2012. – V.18. – P. 1147-1151.
55. Kim J.H., Lee Y.W., Park K.A. et al. Arginine Attenuates Brain Edema through Reducing the Expression of Aquaporin-1 after Cerebral Ischemia // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2010. – V.30, N5. – P. 943-949.
56. Koike S., Tanaka Y., Matsuzaki T. Aquaporin-11 (AQP11) Expression in the Mouse Brain // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2016. – V.17, N6. – P. 861.
57. Lu D.C., Zador Z., Yao J. et al. Aquaporin-4 Reduces Post-Traumatic Seizure Susceptibility by Promoting Astrocytic Glial Scar Formation in Mice // *Journal of Neurotrauma*. – 2021. – V.38, N8. – P. 1193-1201.
58. Manley G.T., Fujimura M., Ma T. et al. Aquaporin-4 deletion in mice reduces brain edema after acute water intoxication and ischemic stroke // *Nature Medicine*. – 2000. – V.6. – P. 159-163.
59. Markert J.M., Fuller C.M., Gillespie G.Y. et al. Differential gene expression profiling in human brain tumors // *Physiological Genomics*. – 2001. – N5. – P. 21-33.
60. Maugeri R., Schiera G., Di Liegro C. et al. Aquaporins and Brain Tumors // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2016. – V.17, N7. – P. 1029.
61. McCoy E.S., Haas B.R., Sontheimer H. Water permeability through aquaporin-4 is regulated by protein kinase C and becomes rate-limiting for glioma invasion // *Neuroscience*. – 2010. – V.168. – P. 971-981.
62. Meng S., Qiao M., Foniok T. et al. White matter damage precedes that in gray matter despite similar magnetic resonance imaging changes following cerebral hypoxia-ischemia in neonatal rats // *Experimental Brain Research*. – 2005. – V.166. – P. 56-60.
63. Mestre H., Mori Y., Nedergaard M. The Brain's Glymphatic System: Current Controversies // *Trends in Neurosciences*. – 2020. – V.43, N7. – P. 458-466.
64. Mou K., Chen M., Mao Q. et al. AQP-4 in peritumoral edematous tissue is correlated with the degree of glioma and with expression of VEGF and HIF- $\alpha$  // *Journal of Neuro-Oncology*. – 2010. – V.100. – P. 375-383.
65. Nagelhus E.A., Mathiisen T.M., Ottersen O.P. Aquaporin-4 in the central nervous system: Cellular and subcellular distribution and coexpression with Kir4.1 // *Neuroscience*. – 2004. – V.129. – P. 905-913.
66. Nduom E.K., Yang C., Merrill M.J. et al. Characterization of the blood-brain barrier of metastatic and primary malignant neoplasms // *Journal of Neurosurgery*. – 2013. – V.119. – P. 427-433.
67. Noell S., Fallier-Becker P., Mack A.F. et al. Water channels aquaporin 4 and -1 expression in subependymoma depends on the localization of the tumors // *PLOS One*. – 2015. – N10. – P. 1029.
68. Oshio K., Binder D.K., Liang Y. et al. Expression of the aquaporin-1 water channel in human glial tumors // *Neurosurgery*. – 2005. – N56. – P. 375-381.
69. Oshio K., Watanabe H., Song Y. et al. Reduced cerebrospinal fluid production and intracranial pressure in mice lacking choroid plexus water channel Aquaporin-1 // *FASEB Journal*. – 2005. – V.19, N1. – P. 76-78.
70. Papadopoulos M.C., Saadoun S. Key roles of aquaporins in tumor biology // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2015. – N1848. – P. 2576-2583.
71. Papadopoulos M.C., Verkman A.S. Aquaporin water channels in the nervous system // *Nature Reviews*. – 2013. – N14. – P. 265-277.
72. Previch L.E., Ma L., Wright J.C. Progress in AQP Research and New Developments in Therapeutic Approaches to Ischemic and Hemorrhagic Stroke // *International journal of molecular sciences*. – 2016. – V.17, N7. – P. 1146.
73. Rao K.V., Reddy P.V., Curtis K.M. et al. Aquaporin-4 expression in cultured astrocytes after fluid percussion injury // *Journal of Neurotrauma*. – 2011. – V.28. – P. 371-381.
74. Rauen K., Pop V., Trabold R. et al. Vasopressin V1a Receptors Regulate Cerebral Aquaporin 1 after Traumatic Brain Injury // *Journal of Neurotrauma*. – 2020. – V.4, N37. – P. 665-674.
75. Saadoun S., Papadopoulos M.C., Davies D.C. et al. Aquaporin-4 expression is increased in oedematous human brain tumours // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. – 2002. – V.72. – P. 262-265.
76. Saadoun S., Papadopoulos M.C., Davies D.C. et al. Increased aquaporin1 water channel expression in human brain tumours // *British Journal of Cancer*. – 2002. – V.87. – P. 621-623.
77. Saadoun S., Papadopoulos M.C., Watanabe H. et al. Involvement of aquaporin-4 in astroglial cell migration and glial scar formation // *Journal of Cell Science*. – 2005. – V.118. – P. 5691-5698.

78. Schnabel B., Kuhrt H., Wiedemann P. et al. Osmotic regulation of aquaporin-8 expression in retinal pigment epithelial cells in vitro: Dependence on KATP channel activation // *Molecular Vision*. – 2020. – V.26. – P. 797-817.
79. Smith A.J., Jin B.J., Ratelade J. et al. Aggregation state determines the localization and function of M1- and M23-aquaporin-4 in astrocytes // *Journal of Cell Biology*. – 2014. – N204. – P. 559-573.
80. Stokum J.A., Gerzanich V., Simard J.M. Molecular pathophysiology of cerebral edema // *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. – 2016. – V.36, N3. – P. 513-538.
81. Stokum J.A., Kurland D.B., Gerzanich V. et al. Mechanisms of Astrocyte-Mediated Cerebral Edema // *Neurochemical Research*. – 2015. – V.40. – P. 317-328.
82. Tang G., Liu Y., Zhang Z. et al. Mesenchymal stem cells maintain blood-brain barrier integrity by inhibiting aquaporin-4 upregulation after cerebral ischemia // *Stem Cells*. – 2014. – V.32. – P. 3150-3162.
83. Tang G., Yang G-Y. Aquaporin-4: A Potential Therapeutic Target for Cerebral Edema // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2016. – V.17, N10. – P. 1413.
84. Tang Y., Wu P., Su J., Xiang J. et al. Effects of aquaporin-4 on edema formation following intracerebral hemorrhage // *Experimental Neurology*. – 2010. – V.223. – P. 485-495.
85. Tradtrantip L., Asavapanumas N., Verkman A.S. Emerging therapeutic targets for neuromyelitis optica spectrum disorder // *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. – 2020. – N3. – P. 219-229.
86. Venero J.L., Machado A., Cano J. Importance of aquaporins in the physiopathology of brain edema // *Current Pharmaceutical Design*. – 2004. – N10. – P. 2153-2161.
87. Wang D., Oowler B.K. Expression of AQP1 and AQP4 in paediatric brain tumours // *Journal of Clinical Neuroscience*. – 2011. – N18. – P. 122-127.
88. Warth A., Mittelbronn M., Wolburg H. Redistribution of the water channel protein aquaporin-4 and the K<sup>+</sup> channel protein Kir4.1 differs in low- and high-grade human brain tumors // *Acta Neuropathologica*. – 2005. – N109. – P. 418-426.
89. Warth A., Simon P., Capper D. et al. Expression pattern of the water channel aquaporin-4 in human gliomas is associated with blood-brain barrier disturbance but not with patient survival // *Journal of Neuroscience Research*. – 2007. – N85. – P. 1336-1346.
90. Wei F., Song J., Zhang C. et al. Chronic stress impairs the aquaporin-4-mediated glymphatic transport through glucocorticoid signaling // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2019. – V.236, N4. – P. 1367-1384.
91. Wolburg H., Noell S., Fallier-Becker P. et al. The disturbed blood-brain barrier in human glioblastoma // *Molecular Aspects of Medicine*. – 2012. – V32. – P. 579-589.
92. Xiong A., Xiong R., Yu J., Liu Y. et al. Aquaporin-4 is a potential drug target for traumatic brain injury via aggravating the severity of brain edema // *Burns Trauma*. – 2021. – V.9. – tkaa050.
93. Xu M., Xiao M., Li S. et al. Aquaporins in Nervous System // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2017. – V.969. – P. 81-103.
94. Yang L., Wang X., Zhen S. et al. Aquaporin-4 upregulated expression in glioma tissue is a reaction to glioma-associated edema induced by vascular endothelial growth factor // *Oncology Reports*. – 2012. – V.28. – P. 1633-1638.
95. Yang M., Gao F., Liu H. et al. Temporal changes in expression of aquaporin 3, -4, -5 and -8 in rat brains after permanent focal cerebral ischemia // *Brain Research*. – 2009. – V.1290. – P. 121-132.
96. Zeng X.N., Xie L.L., Liang R. et al. AQP4 knockout aggravates ischemia/reperfusion injury in mice // *CNS Neuroscience & Therapeutics*. – 2012. – V.18. – P. 388-394.
97. Zhao W.J., Zhang W., Li G.L. et al. Differential expression of MMP-9 and AQP4 in human glioma samples // *Folia Neuropathologica*. – 2012. – V.50. – P. 176-186.
98. Zhu S.J., Wang K.J., Gan S. et al. Expression of aquaporin8 in human astrocytomas: correlation with pathologic grade // *Biochemical and biophysical research communications*. – 2013. – V.440, N1. – P. 168-172.

### Информация об авторах

*Новиков Василий Егорович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: farmfpk@smolgmu.ru

*Понамарева Наталья Сергеевна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: farmfpk@smolgmu.ru

*Пожилова Елена Васильевна* – ассистент кафедры ортопедической стоматологии с курсом ортодонтии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: ortos-sgmu@mail.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.