

**АГЛЯДЫ**  
**REVIEWS**

УДК 612.014.461.3:612.014.461.3]-071-08  
<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-1-99-107>

Поступила в редакцию 24.05.2018  
Received 24.05.2018

**Э. П. Титовец, А. Ф. Смянович, П. В. Козич**

*Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Республика Беларусь*

**КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ВОДНОГО ОБМЕНА**

**Аннотация.** Описан механизм церебрального водного обмена, в реализации которого принимает участие главный аквапорин головного мозга (ГМ) – AQP4. Этот аквапорин определяет скорость переноса воды через гематоэнцефалический барьер и ее обмен между паренхимой ГМ и цереброспинальной жидкостью. В мировой литературе AQP4 рассматривается как молекулярное звено воздействия лекарственных средств на водный обмен тканей ГМ. В свете новых знаний рассмотрены принципиальные подходы к оптимизации способов фармакологической коррекции нарушений церебрального водного обмена и борьбы с отеками ГМ.

**Ключевые слова:** новый механизм церебрального водного обмена, аквапорины AQP1 и AQP4, фармакологическая коррекция нарушений церебрального водного обмена

**Для цитирования:** Титовец, Э. П. Коррекция нарушений церебрального водного обмена / Э. П. Титовец, А. Ф. Смянович, П. В. Козич // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 99–107. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-1-99-107>

**E. P. Titovets, A. F. Smeyanovich, P. V. Kozich**

*Republican Scientific and Practical Center for Neurology and Neurosurgery, Minsk, Republic of Belarus*

**CORRECTION OF THE DISORDERS OF THE CEREBRAL WATER METABOLISM**

**Abstract.** The new information, that has become available at present, makes it possible to outline a mechanism of brain water metabolism in the realization of which an important role belongs to AQP4, the main aquaporin of the brain. This aquaporin controls water transfer across the blood-brain barrier and water exchange between brain parenchyma and the cerebrospinal fluid. In the world literature, AQP4 is viewed as a molecular target for the drug action directed at correction of the brain water metabolism disorders in pathologies. The new knowledge made it possible to outline principal approaches to pharmacological correction of cerebral water metabolism disorders and edema.

**Keywords:** a new mechanism of cerebral water metabolism, aquaporins AQP1 and AQP4, pharmacological correction of brain water metabolism disorders

**For citation:** Titovets E. P., Smeyanovich A. F., Kozich P. V. Correction of the disorders of the cerebral water metabolism. *Vesti Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2019, vol. 16, no. 1, pp. 99–107 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-1-99-107>

Нарушения водного обмена головного мозга (ГМ) в форме церебральных отеков наблюдаются при широком спектре патологий центральной нервной системы (ЦНС). Эти отеки имеют разную степень выраженности и возникают при новообразованиях собственно ЦНС, кровоизлияниях, гидроцефалии, черепно-мозговой травме, инсультах и многих других патологиях. Причиной их могут быть также постоперационная травма, гемодинамические и гормонально-электролитные нарушения в периоперационном периоде. Нередко к развитию отека ГМ приводят сердечная, печеночная, почечная, дыхательная недостаточность, декомпенсированная эндокринная патология и т. д.

Одна из особенностей церебральных отеков заключается в том, что они могут возникнуть внезапно. Это может случиться как в процессе выполнения хирургической операции, так и в периоперационном периоде. Отек ГМ представляет собой патологическое проявление, непосредственно угрожающее жизни пациента. Некупируемый церебральный отек значительно усложняет нейрохирургическое вмешательство, операция становится более травматичной, сопровождается большей кровопотерей, благоприятный исход ее становится проблематичным.

Церебральные отеки требуют дифференцированного подхода и комплексного лечения, как оперативного, так и медикаментозного. Противоотечная терапия позволяет сохранить жизнь пациентов, определяя в конечном итоге уровень их социальной и физической реабилитации, качество жизни.

Вопросы упреждения развития отека ГМ, коррекции нарушений церебрального водного обмена, купирования неврологических последствий продолжают оставаться актуальными в нейрохирургии. Арсенал лекарственных средств, применяемых для коррекции нарушений церебрального водного обмена и борьбы с отеком ГМ, сложился в процессе многолетнего эмпирического отбора. Клиническая практика показывает, что в области коррекции нарушений церебрального водного обмена и борьбы с отеками еще много неопределенности, что в конечном итоге отражается на качестве лечения пациентов [1, 2]. Для повышения эффективности лечения необходим анализ средств фармакологической коррекции нарушений водного обмена тканей ГМ с учетом современных знаний.

Фундаментальный механизм водного обмена тканей ГМ является предметом пристального внимания исследователей. К настоящему времени в этой области отмечается определенный прогресс. Важным моментом в понимании механизма развития церебральных отеков являлся отказ от ортодоксальных представлений о преимущественной роли хориоидального сплетения в водном обмене тканей ГМ и его нарушений [3, 4].

Для понимания механизма церебрального водного обмена в норме и при патологии следует учитывать роль мембранных водных каналов аквапоринов, обеспечивающих перенос воды через клетку. Установлено, что в тканях ЦНС водный обмен связан с активностью количественно преобладающего и функционально самого важного водного канала тканей ЦНС – AQP4. Этот водный канал представлен так называемыми ортодоксальными, или классическими, аквапоринами, осуществляющим трансмембранный перенос только воды. Аквапорины относятся к ассортименту обязательных конституциональных канальных белков, активность которых тесно связана с метаболизмом клеток и тканей.

Согласно современным представлениям, главными участниками церебрального водного обмена являются капилляры паренхимы ГМ, а не хориоидальное сплетение [5]. AQP4 экспрессирован в большом количестве в плазматической мембране отростков ножек астроцитов, охватывающих капилляр. Здесь он полимеризуется, образуя многочисленные двумерные ортогональные структуры [6].

AQP4 контролирует перенос воды через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). В качестве молекулярного звена, регулирующего движение воды между кровью и интерстициальным пространством ГМ, он играет важную роль в физиологии ГМ, а также в развитии патологических реакций, проявляющихся в форме отеков ГМ [7–9].

Современные представления о роли AQP4 в переносе воды через ГЭБ и патогенезе нарушений водного обмена открывают новые возможности регуляции водного обмена тканей ГМ. В свете новых знаний AQP4 рассматривается как молекулярная мишень направленного воздействия лекарственных средств с целью коррекции этих нарушений [10–12].

Арсенал лекарственных средств, применяемых в настоящее время в клинике и при проведении фундаментальных исследований для коррекции нарушений церебрального водного обмена и борьбы с отеком ГМ, сформировался в основном эмпирически. Он представляет комплекс, в который входят средства осмотерапии (маннитол, гипертонический раствор хлорида натрия), диуретики (фуросемид, буметанид) и другие препараты с различным механизмом действия (кортикостероиды, тестостерон, дексаметазон, пропифол, пироксикам, ацетазолamid и др.).

В стандартах лечения пациентов различного профиля (нейрохирургического, неврологического, кардиологического, эндокринологического и т. д.), утвержденных Министерством здравоохранения, рекомендации по купированию отека ГМ ограничиваются лишь перечислением лекарственных препаратов (как правило, маннитол, фуросемид и гипертонический раствор натрия хлорида) без указания их комбинаций, режимов введения и фазы развития отека (приказ МЗ РБ № 200 от 12.08.2004, приказ МЗ РБ № 90 от 15.02.2007, приказ МЗ РБ № 1030 от 30.09.2010).

Отсутствие лечебных рекомендаций, базирующихся на современном представлении о водном обмене ГМ, приводит к тому, что клиницисты испытывают затруднения в выборе оптимального лекарственного препарата и режима его дозирования. Они зачастую сталкиваются с ситуацией, когда желаемый эффект от проводимой терапии не достигается, проявляются побочные действия и усугубляется отек ГМ. В этих условиях разработка научно обоснованных рекомендаций и конкретных схем проведения лекарственной терапии при нарушениях водного обмена тканей ГМ и церебральных отеках является одной из самых актуальных проблем нейрохирургии.

Лекарственная стратегия борьбы с нарушениями водного обмена ГМ различной этиологии включает подходы, направленные как на предотвращение развития церебральных отеков, так и на удаление избыточной жидкости в случае уже развившегося отека. Применяемая при этом осмотерапия обеспечивает градиент осмотического давления между кровью и жидкостями ГМ, при котором движение воды направлено из мозга в системный кровоток. С этой же целью применяют диуретики.

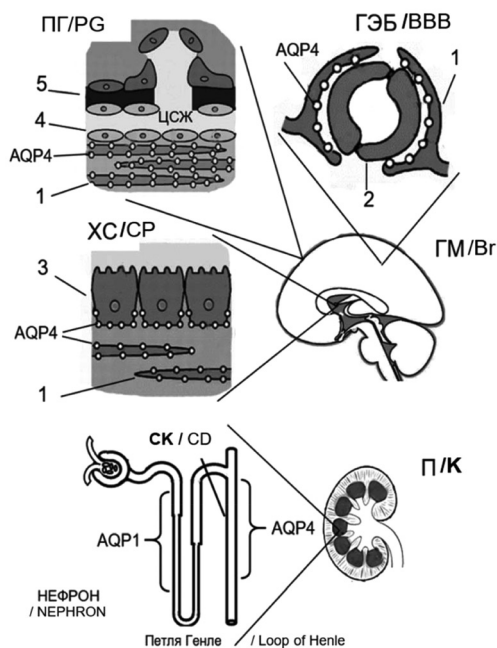
Успех осмотерапии зависит от проницаемости ГЭБ к воде. Перенос воды через ГЭБ контролирует водный канал AQP4. Многочисленные исследования, проведенные в последние десятилетия, показали, что уровень экспрессии и степень поляризации AQP4 в гистоструктурах ГЭБ – лабильные величины, зависящие от многих физиологических факторов. Значительные изменения активности AQP4 наблюдаются и при патологиях [13, 14]. Фармакологические воздействия на активность и экспрессию AQP4 позволяют направленно регулировать водный обмен ГМ и проницаемость ГЭБ. При лечении пациентов с церебральными отеками различной этиологии применяют также ряд других средств патогенетической и симптоматической терапии.

Следует отметить, что в настоящее время имеют место ортодоксальные представления о водном обмене тканей ГМ, которые уже не соответствуют современному уровню знаний [3, 5, 15]. Как следствие, в инструкциях к лекарственным средствам не приводится информации о влиянии последних на активность AQP4 и других аквапоринов. Однако для осуществления научно обоснованных терапевтических мероприятий такая информация необходима.

Изучению способа действия фармакологических препаратов на аквапорины посвящено большое количество исследований, результаты которых широко представлены в научной литературе [16–18]. В таблице приведены данные о действии на активность аквапоринов AQP1 и AQP4 некоторых лекарственных средств, используемых в клинике при лечении пациентов с церебральными отеками и нарушениями водного обмена тканей ГМ, а также в экспериментальных исследованиях.

**Фармакологические модуляторы активности AQP1 и AQP4**  
**Pharmacological modulators of AQP1 and AQP4 activity**

Фармакологический препарат	Действие на AQP1	Действие на AQP4	Литература
Тестостерон	Повышает уровень экспрессии	Повышает уровень экспрессии	[19]
Пропофол	Векторный ингибитор	Понижает уровень экспрессии	[20–22]
Дексаметазон	Повышает уровень экспрессии	Уровень экспрессии различный в разных участках ГМ	[23]
Пироксикам	–	Ингибитор	[24]
Ацетазоламид (диакарб)	Ингибитор	Ингибитор	[25, 26]
Буметанид	Ингибитор	Ингибитор	[27]
AqV013, производное буметанида	Ингибитор	Ингибитор	[28]
Фуросемид (лазикс, фурон)	Ингибитор	Ингибитор при проникновении в клетку	[29]
Кортикостероиды	Повышают экспрессию AQP1 в капиллярах	–	[30]



Расположение AQP1 и AQP4 в гистоструктурах ГМ и почки. ГМ – головной мозг, ГЭБ – гематоэнцефалический барьер (1 – ножки астроцитов с AQP4 (незаполненные кружки), 2 – клетки эндотелия капилляра), ХС – хориоидальное сплетение (3 – клетки эпендимы), ПХ – Пахионова грануляция с прилегающими гистоструктурами (4 – мягкая мозговая оболочка, 5 – твердая мозговая оболочка), ЦСЖ – цереброспинальная жидкость, П – почка и нефрон, СК – сборный каналец почки. Области экспрессии представлены аквапоринами AQP1 (в области петли Генле) и AQP4 (в сборном канальце)

The location of AQP1 and AQP4 in histostructures of the brain and kidney. Br – the brain, BBB – the blood-brain barrier (1 – astrocyte feet with AQP4 (unfilled circles), 2 – capillary endothelial cells), CP – the choroid plexus (3 – ependymal cells), PG – the Pacchionian granulation with adjacent histostructures (4 – pia, 5 – the dura mater), CSF – the cerebrospinal fluid, K – the kidney and the nephron, CD – the collecting duct. The aquaporin expression areas are indicated by AQP1 (in the area of Henle loop) and AQP4 (in the collecting duct)

Проникающие в клетку химические модуляторы аквапоринов оказывают ингибирующее или активирующее действие на конкретный аквапорин независимо от локализации водного канала. Один и тот же аквапорин в разных тканях вовлекается в реализацию разных физиологических функций, а повышение или торможение его активности вызывает различные функциональные ответы на органном уровне.

В этой связи представляется важным сравнить, как изменяется водный обмен тканей ГМ и почек в условиях применения фармакологических модуляторов активности AQP4 и AQP1.

На рисунке показаны места сосредоточения AQP4 и AQP1 в ГМ и почке.

AQP4 экспрессируется в глиальных структурах всего ГМ, но преимущественно в охватывающих капилляры отростках ножек астроцитов. Здесь он полимеризуется с образованием распространенных плоских ортогональных структур [31]. Как видно из рисунка, AQP4 располагается также в пограничных глиальных структурах, где осуществляется водный обмен между паренхимой ГМ и цереброспинальной жидкостью. AQP1 идентифицирован в относительно небольшом количестве в эпителиальных клетках хориоидального сплетения (на рисунке не показано).

В почке AQP1 обильно экспрессируется в апикальной и базолатеральной мембранах эпителиальных клеток проксимального канальца петли Генле. Через этот аквапорин абсорбируется большая часть жидкости, отфильтрованной в клубочках. Реабсорбция воды в собирательных канальцах имеет определяющее значение для поддержания водного баланса организма. AQP4 экспрессирован в базолатеральной мембране главных клеток собирательных трубок. В силу своей дистальной локализации он, в отличие от AQP1, существенно не влияет на диурез.

Таким образом, AQP4 ГМ занимает ключевые позиции, определяя интенсивность водного обмена тканей ГМ. В почке он не оказывает существенного влияния на ее водный обмен. С другой стороны, изменение активности AQP1 собирательных канальцев почки непосредственно отражается на диурезе. В тканях ГМ влияние AQP1 на водный обмен невелико. Эти особенности следует учитывать при разработке стратегии фармакологической коррекции нарушений водного обмена ГМ.

Рассмотрим, например, действие петлевых диуретиков фуросемида, буметанида и его производных, которые широко используются при нарушениях церебрального водного обмена, сопровождающихся развитием отека ГМ. Их химические структуры относятся к малым молекулам, которые являются ингибиторами AQP1 и AQP4 (см. таблицу).



Фуросемид и буметанид ингибируют активность AQP1 в проксимальных канальцах почки, что сопровождается торможением резорбции воды и возрастанием диуреза. Ингибирование активности этого аквапорина в тканях ГМ существенно не влияет на водный обмен последнего. Фуросемид относительно плохо проникает в клетку, в силу чего его фармакологическое действие неоднозначно, когда речь идет об AQP4 ГМ. В отсутствие ограничений по проницаемости буметанид ингибирует активность как AQP1, так и AQP4.

Разработаны способы введения буметанида и фуросемида в клетки для непосредственного воздействия на активность AQP4. С этой целью синтезировано пролекарство – ацетоксиметильное производное фуросемида. В процессе биоконверсии внутри клетки из него высвобождается фуросемид, антагонист AQP4, который и проявляет свое ингибирующее действие.

Для повышения проницаемости буметанида описан аналогичный прием (создание его пролекарства) [16]. Использование буметанида в качестве стартовой структуры позволило синтезировать новое производное – AqB013, высокоактивный блокатор AQP1 и AQP4 [28]. Соединение AqF026, агонист AQP1, является арилсульфонамидным производным фуросемида и обладает способностью активировать перенос воды через AQP1 *in vitro* и *in vivo* [29].

Знание молекулярных механизмов действия фуросемида и буметанида позволяет подойти к проблеме борьбы с отеком ГМ с научно обоснованных позиций. Например, фуросемид, буметанид и их производные, которые понижают проницаемость ГЭБ, могут быть применены с целью фармакологического прекондиционирования для предотвращения развития отека ГМ [32].

В клинической практике для коррекции нарушений водного обмена тканей ГМ чаще всего применяется ацетазоламид. Он является специфическим обратимым ингибитором AQP4, который обеспечивает возможность фармакологической регуляции водной проницаемости ГЭБ [25]. Из механизма его действия следует, что он может быть применен для премедикации при угрозе развития отека ГМ, при предстоящих операциях на ГМ и др. Однако при уже развившемся отеке, когда стоит вопрос об удалении избытка жидкости из тканей ГМ, от применения ацетазоламида следует воздержаться. Препятствуя оттоку воды, ацетазоламид снижает эффективность осмотерапии, что способствует персистенции отека и ухудшению неврологического статуса пациента. При действии ацетазоламида на AQP4 почек не ожидается каких-либо существенных изменений функции этого органа. Пироксикам, мощный модулятор активности AQP4, оказывает выраженный нейропротекторный эффект при локальной ишемии ГМ [24].

При проведении лекарственной коррекции нарушений водного обмена тканей ГМ важно время проявления действия препаратов. Как правило, быстродействием отличаются проникающие небольшие молекулы, непосредственно блокирующие канал аквапорина. Например, действие ацетазоламида наступает примерно через 15–20 мин. После отмены их действие быстро прекращается.

Эффективность препаратов, повышающих или понижающих уровни экспрессии аквапоринов путем воздействия на генетический аппарат клетки, проявляется через несколько часов и даже суток. Такой механизм действия характерен для кортикостероидов. Эти особенности действия фармакологических средств необходимо учитывать при проведении терапевтических мероприятий.

Приведенные выше примеры иллюстрируют генеральный подход к реализации лекарственной коррекции нарушений водного обмена ГМ и борьбы с отеками. Церебральные отеки представляют собой проявление универсальной патологической реакции тканей ГМ, возникающей при самом широком диапазоне патологий. Отеки ГМ вызывают повышение внутричерепного давления, нарушение церебрального кровообращения, гипоксию ГМ и целый ряд патофизиологических изменений, приводящих к тяжелым неврологическим нарушениям и летальному исходу.

При разработке терапевтической стратегии борьбы с отеками ГМ с применением фармакологических модуляторов активности AQP4 следует учитывать фазу развития патологии. При угрозе развития церебрального отека или перед оперативным вмешательством показано применение средств, ингибирующих активность AQP4 и понижающих водную проницаемость ГЭБ.

При развившемся отеке повышению оттока воды из тканей ГМ будет способствовать активация AQP4. В этой фазе развития заболевания применение ингибиторов AQP4 нежелательно. Все эти терапевтические мероприятия осуществляют в условиях проведения осмотерапии. Собственно,

AQP4 и AQP1 индифферентны к действию гиперосмотических средств. Они лишь контролируют объемный поток воды, направление которого определяется градиентом осмотического давления.

В клинике при лечении пациентов с отеком ГМ применяется комплексная терапия, включающая различные фармакологические препараты как патогенетической направленности, так и относящиеся к симптоматическим средствам. В этой связи необходимо располагать информацией об их действии на активность AQP4. К сожалению, несмотря на то что исследования в этой области постоянно расширяются [16], в настоящее время такая информация еще не поступает в клинику.

Концепция, согласно которой аквапорины рассматриваются как мишень направленного воздействия лекарственных средств, является весьма плодотворной и практически важной. Она не только выдержала испытание временем, но и получила дальнейшее развитие [17, 18, 33, 34].

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Список использованных источников

1. Walcott, B. P. Novel treatment targets for cerebral edema / B. P. Walcott, K. T. Kahle, J. M. Simard // *Neurotherapeutics*. – 2011. – Vol. 9, N 1. – P. 65–72. <https://doi.org/10.1007/s13311-011-0087-4>
2. Mahajan, S. Cerebral oedema. Pathophysiological mechanisms and experimental therapie / S. Mahajan, H. Bhagat // *J. Neuroanaesthesiol. Crit. Care*. – 2016. – Vol. 3, N 4. – P. S22–S28. <https://doi.org/10.4103/2348-0548.174731>
3. Orešković, D. A new look at cerebrospinal fluid movement / D. Orešković, M. Klarica // *Fluids and Barriers of the CNS*. – 2014. – Vol. 11, N 1. – Art. 16. <https://doi.org/10.1186/2045-8118-11-16>
4. Orešković, D. R. M. Cerebrospinal fluid secretion by the choroid plexus? / D. R. M. Orešković, M. Radoš, M. Klarica // *Physiol. Rev.* – 2016. – Vol. 96, N 4. – P. 1661–1662. <https://doi.org/10.1152/physrev.00021.2016>
5. Orešković, D. New concepts of cerebrospinal fluid physiology and development of hydrocephalus / D. Orešković, M. Radoš, M. Klarica // *Pediatr. Neurosur.* – 2016. – Vol. 52, N 6. – P. 417–425. <https://doi.org/10.1159/000452169>
6. Structure and functions of aquaporin-4-based orthogonal arrays of particles / H. Wolburg [et al.] // *Inter. Rev. Cell Mol Biol.* / ed. K. W. Jeon. – New York, 2011. – Vol. 287. – P. 1–41. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-386043-9.00001-3>
7. Fukuda, A. M. Aquaporin 4: a player in cerebral edema and neuroinflammation / A. M. Fukuda, J. Badaut // *J. Neuroinflammation*. – 2012. – Vol. 9, N 1. – Art. 279. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-9-279>
8. Mechanisms of global cerebral edema formation in aneurysmal subarachnoid hemorrhage / E. G. Hayman [et al.] // *Neurocrit. Care*. – 2016. – Vol. 26, N 2. – P. 301–310. <https://doi.org/10.1007/s12028-016-0354-7>
9. Papadopoulos, M. C. Aquaporin-4 and brain edema / M. C. Papadopoulos, A. S. Verkman // *Pediatr. Nephrol.* – 2007. – Vol. 22, N 6. – P. 778–784. <https://doi.org/10.1007/s00467-006-0411-0>
10. Abbott, N. J. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier / N. J. Abbott, L. Rönnbäck, E. Hansson // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2006. – Vol. 7, N 1. – P. 41–53. <https://doi.org/10.1038/nrn1824>
11. Титовец, Э. П. Аквапорины человека и животных. Фундаментальные и клинические аспекты / Э. П. Титовец. – Минск : Беларус. наука, 2007. – 239 с.
12. Титовец, Э. П. Церебральный отек и современные направления его лечения / Э. П. Титовец, А. Ф. Смянович // *Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук.* – 2011. – № 1. – С. 84–94.
13. Frydenlund, D. S. Pathophysiological roles of aquaporin-4 in CNS disease : Ph. D. Thesis / D. S. Frydenlund. – Oslo, 2011. – 65 p.
14. Loss of astrocyte polarization upon transient focal brain ischemia as a possible mechanism to counteract early edema formation / E. Steiner [et al.] // *Glia*. – 2012. – Vol. 60, N 11. – P. 1646–1659. <https://doi.org/10.1002/glia.22383>
15. Титовец, Э. П. Новый концептуальный подход к рассмотрению водного обмена головного мозга, церебрального отека, гипоксии и ишемии / Э. П. Титовец, Л. П. Пархач // Молекулярные, мембранные и клеточные основы функционирования биосистем : междунар. науч. конф. : 11-й съезд Беларус. обществ. объединения фотобиологов и биофизиков, 17–20 июня 2014 г., Минск : сб. ст. : в 2 ч. / НАН Беларусі, Ин-т биофизики и клеточной инженерии [и др.]. – Минск, 2014. – Ч. 1. – С. 339–341.
16. Soveral, G. Aquaporin modulators: a patent review 010-2015 / G. Soveral, A. Casini // *Expert Opin. Ther. Pat.* – 2016. – Vol. 27, N 1. – P. 49–62. <https://doi.org/10.1080/13543776.2017.1236085>
17. Aquaporin-targeted therapeutics. State-of-the-field / L. Tradtrantip [et al.] // *Adv. Experim. Med. Biol.* – Dordrecht, 2017. – Vol. 969 : Aquaporins. – P. 239–250.
18. The aquaporin-4 water channel as a potential drug target in neurological disorders / A. S. Verkman [et al.] // *Expert Opin. Ther. Targets*. – 2017. – Vol. 21, N 12. – P. 1161–1170. <https://doi.org/10.1080/14728222.2017.1398236>
19. Testosterone up-regulates aquaporin-4 expression in cultured astrocytes / F. Gu [et al.] // *J. Neurosci. Res.* – 2003. – Vol. 72, N 6. – P. 709–715. <https://doi.org/10.1002/jnr.10603>
20. Voigtlaender, J. Transmembrane water influx via aquaporin-1 is inhibited by barbiturates and propofol in red blood cells / J. Voigtlaender, B. Heindl, B. F. Becker // *Naunyn-Schmiedeberg Arch. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 366, N 3. – P. 209–217. <https://doi.org/10.1007/s00210-002-0580-8>
21. Propofol administration modulates AQP-4 expression and brain edema after traumatic brain injury / Z. Ding [et al.] // *Cell Biochem. Biophys.* – 2013. – Vol. 67, N 2. – P. 615–622. <https://doi.org/10.1007/s12013-013-9549-0>

22. Propofol pretreatment attenuates aquaporin-4 over-expression and alleviates cerebral edema after transient focal brain ischemia reperfusion in rats / Y.-Y. Zheng [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2008. – Vol. 107, N 6. – P. 2009–2016. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e318187c313>
23. Gu, Y. T. Dexamethasone treatment modulates aquaporin-4 expression after intracerebral hemorrhage in rats / Y. T. Gu, H. Zhang, Y. X. Xue // *Neurosci. Lett.* – 2007. – Vol. 413, N 2. – P. 126–131.
24. Aquaporin-4 inhibition mediates piroxicam-induced neuroprotection against focal cerebral ischemia/reperfusion injury in rodents / P. Bhattacharya [et al.] // *PLoS ONE.* – 2013. – Vol. 8, N 9. – P. e73481. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073481>
25. Tanimura, Y. Acetazolamide reversibly inhibits water conduction by aquaporin-4 / Y. Tanimura, Y. Hiroaki, Y. Fujiyoshi // *J. Struct. Biol.* – 2009. – Vol. 166, N 1. – P. 16–21. <https://doi.org/10.1016/j.jsb.2008.11.010>
26. Acetazolamide inhibits osmotic water permeability by interaction with aquaporin-1 / J. Gao [et al.] // *Anal. Biochem.* – 2006. – Vol. 350, N 2. – P. 165–170. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2006.01.003>
27. Inhibition of aquaporin-1 and aquaporin-4 water permeability by a derivative of the loop diuretic bumetanide acting at an internal pore-occluding binding site / E. Migliati [et al.] // *Mol. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 76, N 1. – P. 105–112. <https://doi.org/10.1124/mol.108.053744>
28. Pharmacological blockade of aquaporin-1 water channel by AqB013 restricts migration and invasiveness of colon cancer cells and prevents endothelial tube formation in vitro / H. S. Dorward [et al.] // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* – 2016. – Vol. 35. – Art. 36. <https://doi.org/10.1186/s13046-016-0310-6>
29. AqF026 is a pharmacologic agonist of the water channel aquaporin-1 / A. J. Yool [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2013. – Vol. 24, N 7. – P. 1045–1052. <https://doi.org/10.1681/asn.2012080869>
30. Stoenoiu, M. S. Corticosteroids induce expression of aquaporin-1 and increase transcellular water transport in rat peritoneum / M. S. Stoenoiu // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2003. – Vol. 14, N 3. – P. 555–565. <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000053420.37216.9e>
31. Aquaporin-4 dynamics in orthogonal arrays in live cells visualized by quantum dot single particle tracking / J. M. Crane [et al.] // *Mol. Biol. Cell.* – 2008. – Vol. 19, N 8. – P. 3369–3378. <https://doi.org/10.1091/mbc.e08-03-0322>
32. Linking binge alcohol-induced neurodamage to brain edema and potential aquaporin-4 upregulation. evidence in rat organotypic brain slice cultures and in vivo / K. Sripathirathan [et al.] // *J. Neurotrauma.* – 2009. – Vol. 26, N 2. – P. 261–273. <https://doi.org/10.1089/neu.2008.0682>
33. Yool, A. J. Roles for novel pharmacological blockers of aquaporins in the treatment of brain oedema and cancer / A. J. Yool, E. A. Brown, G. A. Flynn // *Clin. Exp. Pharm. Physiol.* – 2010. – Vol. 37, N 4. – P. 403–409. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2009.05244.x>
34. Papadopoulos, M. C. Potential utility of aquaporin modulators for therapy of brain disorders / M. C. Papadopoulos, A. S. Verkman // *Prog. Brain Res.* – 2008. – Vol. 170. – P. 589–601. [https://doi.org/10.1016/s0079-6123\(08\)00446-9](https://doi.org/10.1016/s0079-6123(08)00446-9)

## References

1. Walcott B. P., Kahle K. T., Simard J. M. Novel treatment targets for cerebral edema. *Neurotherapeutics*, 2011, vol. 9, no. 1, pp. 65–72. <https://doi.org/10.1007/s13311-011-0087-4>
2. Mahajan S., Bhagat H. Cerebral oedema. Pathophysiological mechanisms and experimental therapie. *Journal of Neuroanaesthesiology and Critical Care*, 2016, vol. 3, no. 4, pp. S22–S28. <https://doi.org/10.4103/2348-0548.174731>
3. Orešković D., Klarica M. A new look at cerebrospinal fluid movement. *Fluids and Barriers of the CNS*, 2014, vol. 11, no. 1, art. 16. <https://doi.org/10.1186/2045-8118-11-16>
4. Orešković D. R. M., Radoš M., Klarica M. Cerebrospinal fluid secretion by the choroid plexus? *Physiological Reviews*, 2016, vol. 96, no. 4, pp. 1661–1662. <https://doi.org/10.1152/physrev.00021.2016>
5. Orešković D., Radoš M., Klarica M. New concepts of cerebrospinal fluid physiology and development of hydrocephalus. *Pediatric Neurosurgery*, 2016, vol. 52, no. 6, pp. 417–425. <https://doi.org/10.1159/000452169>
6. Wolburg H., Wolburg-Buchholz K., Fallier-Becker P., Noell S., Mack A. F. Structure and functions of aquaporin-4-based orthogonal arrays of particles. *International Review of Cell and Molecular Biology*. Vol. 287. New York, Elsevier, 2011, pp. 1–41. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-386043-9.00001-3>
7. Fukuda A. M., Badaut J. Aquaporin 4: a player in cerebral edema and neuroinflammation. *Journal of Neuroinflammation*, 2012, vol. 9, no. 1, art. 279. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-9-279>
8. Hayman E. G., Wessell A., Gerzanich V., Sheth K. N., Simard J. M. Mechanisms of global cerebral edema formation in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocritical Care*, 2016, vol. 26, no. 2, pp. 301–310. <https://doi.org/10.1007/s12028-016-0354-7>
9. Papadopoulos M. C., Verkman A. S. Aquaporin-4 and brain edema. *Pediatric Nephrology*, 2007, vol. 22, no. 6, pp. 778–784. <https://doi.org/10.1007/s00467-006-0411-0>
10. Abbott N. J., Rönnbäck L., Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nature Reviews Neuroscience*, 2006, vol. 7, no. 1, pp. 41–53. <https://doi.org/10.1038/nrn1824>
11. Titovets E. P. *Aquaporins of man and animals. Fundamental and clinical aspects*. Minsk, Belorusskaya nauka Publ., 2007. 239 p. (in Russian).
12. Titovets E. P., Smeyanovich A. F. Cerebral edema and the latest trends in the therapy. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2011, no. 1, pp. 84–94 (in Russian).

13. Frydenlund D. S. *Pathophysiological roles of aquaporin-4 in CNS disease*. Ph. D. Thesis. Oslo, 2011. 65 p.
14. Steiner E., Enzmann G. U., Lin S., Ghavampour S., Hannocks M. J., Zuber B., Rüegg M. A., Sorokin L., Engelhardt B. Loss of astrocyte polarization upon transient focal brain ischemia as a possible mechanism to counteract early edema formation. *Glia*, 2012, vol. 60, no. 11, pp. 1646–1659. <https://doi.org/10.1002/glia.22383>
15. Titovets E., Parkhach L. P. Novel computational model of the brain water metabolism: introducing an interdisciplinary approach. *Molekulyarnye, membrannye i kletochnye osnovy funktsionirovaniya biosistem: Mezhdunarodnaya nauchnaya konferentsiya, Odinnadtsati s'ezd Belorusskogo obshchestvennogo ob'edineniya fotobiologov i biofizikov, 17–20 iyunya 2014 g., Minsk, Belarus': sbornik statei. Chast' 1* [Molecular, membrane and cellular bases of functioning of biosystems: International Scientific Conference, Eleventh Congress of the Belarusian Public Association of Photobiologists and Biophysicists, June 17–20, 2014, Minsk, Belarus: collection of articles. Pt. 1]. Minsk, 2014, pp. 339–341.
16. Soveral G., Casini A. Aquaporin modulators: a patent review (2010–2015). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 2016, vol. 27, no. 1, pp. 49–62. <https://doi.org/10.1080/13543776.2017.1236085>
17. Tradtrantip L., Jin B.-J., Yao X., Anderson M. O., Verkman A. S. Aquaporin-targeted therapeutics. State-of-the-field. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Vol. 969. Dordrecht, 2017, pp. 239–250.
18. Verkman A. S., Smith A. J., Phuan P. W., Tradtrantip L., Anderson M. O. The aquaporin-4 water channel as a potential drug target in neurological disorders. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 2017, vol. 21, no. 12, pp. 1161–1170. <https://doi.org/10.1080/14728222.2017.1398236>
19. Gu F., Hata R., Toku K., Yang L., Ma Y. J., Maeda N., Sakanaka M., Tanaka J. Testosterone up-regulates aquaporin-4 expression in cultured astrocytes. *Journal of Neuroscience Research*, 2003, vol. 72, no. 6, pp. 709–715. <https://doi.org/10.1002/jnr.10603>
20. Voigtlaender J., Heindl B., Becker B. F. Transmembrane water influx via aquaporin-1 is inhibited by barbiturates and propofol in red blood cells. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 2002, vol. 366, no. 3, pp. 209–217. <https://doi.org/10.1007/s00210-002-0580-8>
21. Ding Z., Zhang J., Xu J., Sheng G., Huang G. Propofol administration modulates AQP-4 expression and brain edema after traumatic brain injury. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 2013, vol. 67, no. 2, pp. 615–622. <https://doi.org/10.1007/s12013-013-9549-0>
22. Zheng Y.-Y., Lan Y.-P., Tang H.-F., Zhu S.-M. Propofol pretreatment attenuates aquaporin-4 over-expression and alleviates cerebral edema after transient focal brain ischemia reperfusion in rats. *Anesthesia and Analgesia*, 2008, vol. 107, no. 6, pp. 2009–2016. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e318187c313>
23. Gu Y. T., Zhang H., Xue Y. X. Dexamethasone treatment modulates aquaporin-4 expression after intracerebral hemorrhage in rats. *Neuroscience Letters*, 2007, vol. 413, no. 2, pp. 126–131.
24. Bhattacharya P., Pandey A. K., Paul S., Patnaik R., Yavagal D. R. Aquaporin-4 inhibition mediates piroxicam-induced neuroprotection against focal cerebral ischemia/reperfusion injury in rodents. *PLoS ONE*, 2013, vol. 8, no. 9, p. e73481. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073481>
25. Tanimura Y., Hiroaki Y., Fujiyoshi Y. Acetazolamide reversibly inhibits water conduction by aquaporin-4. *Journal of Structural Biology*, 2009, vol. 166, no. 1, pp. 16–21. <https://doi.org/10.1016/j.jsb.2008.11.010>
26. Gao J., Wang X., Chang Y., Zhang J., Song Q., Yu H., Li X. Acetazolamide inhibits osmotic water permeability by interaction with aquaporin-1. *Analytical Biochemistry*, 2006, vol. 350, no. 2, pp. 165–170. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2006.01.003>
27. Migliati E., Meurice N., DuBois P., Fang J. S., Somasekharan S., Beckett E., Flynn G., Yool A. J. Inhibition of aquaporin-1 and aquaporin-4 water permeability by a derivative of the loop diuretic bumetanide acting at an internal pore-occluding binding site. *Molecular Pharmacology*, 2009, vol. 76, no. 1, pp. 105–112. <https://doi.org/10.1124/mol.108.053744>
28. Dorward H. S., Du A., Bruhn M. A., Wrinn J., Pei J. V., Evdokiou A., Price T. J., Yool A. J., Hardingham J. E. Pharmacological blockade of aquaporin-1 water channel by AqB013 restricts migration and invasiveness of colon cancer cells and prevents endothelial tube formation *in vitro*. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*, 2016, vol. 35, art. 36. <https://doi.org/10.1186/s13046-016-0310-6>
29. Yool A. J., Morelle J., Cnops Y., Verbavatz J.-M., Campbell E. M., Beckett E. A. H., Booker G. W., Flynn G., Devuyst O. AqF026 is a pharmacologic agonist of the water channel aquaporin-1. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2013, vol. 24, no. 7, pp. 1045–1052. <https://doi.org/10.1681/asn.2012080869>
30. Stoenoiu M. S. Corticosteroids induce expression of aquaporin-1 and increase transcellular water transport in rat peritoneum. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2003, vol. 14, no. 3, pp. 555–565. <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000053420.37216.9e>
31. Crane J. M., Van Hoek A. N., Skach W. R., Verkman A. S. Aquaporin-4 dynamics in orthogonal arrays in live cells visualized by quantum dot single particle tracking. *Molecular Biology of the Cell*, 2008, vol. 19, no. 8, pp. 3369–3378. <https://doi.org/10.1091/mbc.e08-03-0322>
32. Sripathirathan K., Brown J., Neafsey E. J., Collins M. A. Linking binge alcohol-induced neurodamage to brain edema and potential aquaporin-4 upregulation: evidence in rat organotypic brain slice cultures and *in vivo*. *Journal of Neurotrauma*, 2009, vol. 26, no. 2, pp. 261–273. <https://doi.org/10.1089/neu.2008.0682>
33. Yool A. J., Brown E. A., Flynn G. A. Roles for novel pharmacological blockers of aquaporins in the treatment of brain oedema and cancer. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 2010, vol. 37, no. 4, pp. 403–409. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2009.05244.x>
34. Papadopoulos M. C., Verkman A. S. Potential utility of aquaporin modulators for therapy of brain disorders. *Progress in Brain Research*, 2008, vol. 170, pp. 589–601. [https://doi.org/10.1016/s0079-6123\(08\)00446-9](https://doi.org/10.1016/s0079-6123(08)00446-9)



### Информация об авторах

*Титовец Эрнст Петрович* – д-р биол. наук, профессор, гл. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии (ул. Ф. Скорины, 24, 220114, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: eptitovets@gmail.com

*Смеянович Арнольд Федорович* – академик, д-р мед. наук, профессор. Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии (ул. Ф. Скорины, 24, 220114, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: niinh@mail.ru

*Козич Павел Валерьевич* – врач анестезиолог-реаниматолог, заведующий отделением. Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии (ул. Ф. Скорины, 24, 220114, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: pvkozich@gmail.com

### Information about the authors

*Ernst P. Titovets* – D. Sc. (Biol.), Professor, Chief researcher. Republican Research and Clinical Center of Neurology and Nerosurgery (Fr. Skoriny Str., 24, 220114, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: tuzava@yahoo.com

*Arnold F. Smeyanovich* – Academician, D. Sc. (Med.), Professor. Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery (24, Fr. Skoriny Str., 220114, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: niinh@mail.ru

*Pavel V. Kozich* – anesthesiologist-resuscitator, Head of the Department. Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery (24, Fr. Skoriny Str., 220114, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: pvkozich@gmail.com