

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 612.014.461.3:612.014.461.3]:616.155.194

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-2-204-211>

Поступила в редакцию 27.08.2020

Received 27.08.2020

Е. В. Босякова, Э. П. Титовец

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

ИССЛЕДОВАНИЕ ДЕЙСТВИЯ НЕКОТОРЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В КЛИНИКЕ, НА АКТИВНОСТЬ AQP1 МЕМБРАНЫ ЭРИТРОЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА

Аннотация. С использованием метода остановленного потока и на основе исследования интенсивности светорассеяния изучено действие применяемых в клинике фармакологических препаратов на водный обмен эритроцитов человека, катализируемый аквапорином AQP1. Установлено, что примененные в терапевтических концентрациях лекарственные средства оказывают разной степени выраженности ингибирующее влияние на водную проницаемость мембраны эритроцитов. Полученные результаты расширяют представление о молекулярном механизме действия исследованных нами препаратов. С учетом широкого распространения AQP1 в различных тканях человека эти данные следует принимать во внимание при проведении терапевтических мероприятий, направленных на нормализацию водного обмена органов и тканей.

Ключевые слова: эритроциты, AQP1, фармакологические препараты, водный обмен тканей, кинетика набухания эритроцитов

Для цитирования: Босякова, Е. В. Исследование действия некоторых препаратов, применяемых в клинике, на активность AQP1 мембраны эритроцитов человека / Е. В. Босякова, Э. П. Титовец // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 204–211. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-2-204-211>

Katerina V. Basiakova, Ernst P. Titovets

Republican Research and Practical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Republic of Belarus

STUDY OF THE EFFECT OF SOME DRUGS USED IN THE CLINIC ON THE AQP1 ACTIVITY OF THE HUMAN ERYTHROCYTE MEMBRANE

Abstract. Using the stopped flow method and based on the study of the intensity of light scattering, the effect of pharmacological preparations used in the clinic on the water exchange of human erythrocytes, catalyzed by aquaporin AQP1, was studied. Pharmacological preparations used in therapeutic concentrations have a variable inhibitory effect on water permeability of the erythrocyte membrane. The obtained results broaden our understanding of the molecular action mechanism of the investigated drugs. In view of the wide distribution of AQP1 in various human tissues, these data should be taken into account when carrying out therapeutic measures aimed at normalizing the water exchange of organs and tissues.

Keywords: red blood cells, AQP1, tissue water metabolism, pharmacological preparations, kinetics of erythrocyte swelling

For citation: Basiakova K. V., Titovets E. P. Study of the effect of some drugs used in the clinic on the AQP1 activity of the human erythrocyte membrane. *Vesti Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2021, vol. 18, no. 2, pp. 204–211 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-2-204-211>

Введение. Основная роль в регуляции водного обмена принадлежит водным каналам – аквапоринам. В их число входит и AQP1, который экспрессируется в ряде тканей организма, включая нервную систему. В головном мозге AQP1 встроен в апикальную мембрану эпителиальных клеток хориоидального сплетения, где принимает участие в секреции цереброспинальной жидкости [1]. Водные каналы представляют единое функциональное целое с интерстициальным пространством, нанофлюидным доменом, головного мозга [2, 3]. С движением интерстициальной и цереброспинальной жидкостей связаны доставка лекарственных препаратов в различные отделы головного мозга, миграция клеток злокачественных опухолей, стволовых клеток, образование и выведение отложений β -амилоида [4, 5].

AQP1 широко представлен в организме человека: он экспрессируется в эритроцитах, в эпителии почечных канальцев и пигментном эпителии сетчатки, в радужке, хрусталике, сердце, лег-

ких, скелетных мышцах, почках, поджелудочной железе, в эндотелии многих внутренних органов [6–9]. AQP1 является главным водным каналом, обеспечивающим концентрационную способность почки. Ингибирование этого канала сопровождается повышением диуреза, как это происходит под действием фуросемида, широко применяемого в клинике. В больших количествах AQP1 обнаруживается в апикальной и базолатеральной мембранах эпителиальных клеток проксимального канальца и тонкого нисходящего сегмента петли Генле [10–12].

В многочисленных исследованиях последнего десятилетия показано, что аквапорины играют важную роль в патогенезе злокачественных опухолей головного мозга. При многих патологиях обнаруживается не характерная для головного мозга локализация AQP1. Экспрессия этого водного канала значительно повышается в эндотелии микрососудов опухоли. AQP1 принимает участие в обеспечении подвижности клеток опухоли, ее инвазивности, образовании отека и регуляции метаболизма опухолей в условиях локальной гипоксии [13, 7, 14]. Экспрессия AQP1 коррелирует с уровнем злокачественности опухоли, интенсивностью ангиогенеза, инвазивностью опухоли и ее инфильтрацией. Подавление экспрессии AQP1 рассматривается как способ уменьшения инвазивности клеток глиомы [14–17].

В мембранах эритроцитов эпитоп полипептидной цепи AQP1 представляет собой групповой антиген крови и обозначается как «фактор Колтона» [7]. Установлены две аллели – Co(a) и Co(b). Аллель Co(a) имеют 99,8 % людей. Исключительно редко AQP1 полностью отсутствует (Co(a-b-)). AQP1 участвует в газообмене и переносит воду через клеточную мембрану в направлении осмотического градиента. Функциональный анализ водной проницаемости эритроцитов с Co(a-b-) показал, что AQP1 обеспечивает более 85 % осмотической проницаемости эритроцитарной мембраны [18, 19]. Применяемые в клинике фармакологические препараты, попадая в кровь, могут непосредственно воздействовать на AQP1 эритроцитарной мембраны. Изменение объема эритроцитов, где осуществляется трансмембранный перенос, катализируемый AQP1, имеет место при реализации собственно физиологической функции эритроцитов.

С учетом широкого органного и тканевого распределения аквапорина AQP1 встает практически важный вопрос, как действуют применяемые в клинике фармакологические препараты на AQP1.

Цель нашей работы – изучить влияние применяемых в клинике фармакологических препаратов на активность AQP1.

Материалы и методы исследования. В работе использовали эритроциты крови доноров, взятой с добавлением гепарина или цитрата. Изотонический буферный раствор следующего состава: NaCl – 84 мМ, Na₂HPO₄ – 21 мМ, NaH₂PO₄ – 8,3 мМ, CaCl₂ – 10 мМ, глюкоза – 4 мМ (рН = 7,38). Температура 24 °С. Эритроциты отмывали и разводили до конечной концентрации 0,15 млн/л. Количество эритроцитов, содержание гемоглобина и других гематологических параметров крови определяли на гематологическом анализаторе Nihon Kohden MEK 7222 (Япония).

Изучено действие таких препаратов, как дексаметазон, преднизолон, допамин, норадrenalин, димедрол, пропофол, севофлуран, кеторол, фуросемид, эмоксипин, атропин.

Концентрацию лекарственного средства рассчитывали, исходя из средней терапевтической дозы. Эритроциты в изотоническом буфере 15 мин инкубировали с препаратом соответствующей концентрации. Для контроля скорости набухания использовали чистую суспензию эритроцитов в буферном растворе, для контроля ингибирования водного обмена – HgCl₂ в концентрации 10 мМ.

Кинетику водной проницаемости мембраны эритроцитов исследовали методом остановленной струи (Stop-flow) на дифференциальном спектрофотометре UV-VIS-NIR Cary 5000 (Великобритания) в комплексе с модулем для быстрого смешивания растворов (RX2000) при длине волны $\lambda = 540$ нм. Для обработки результатов, представленных в цифровом формате (ASCII.txt), использовали программы MS Excel, TableCurve 2D, Graph.

Результаты и их обсуждение. Действие фармакологических препаратов на активность AQP1 мембраны оценивали с помощью технологии остановленного потока (рис. 1). Результаты этих исследований представлены в таблице и на рис. 2.

Хлорид ртути снижает проницаемость мембраны эритроцитов на 95 % относительно контроля. Этот вполне ожидаемый эффект объясняется образованием комплекса ртути с тиольной группой канала AQP1, что сопровождается замедлением переноса воды.

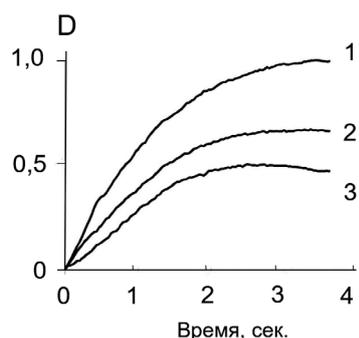


Рис. 1. Графическое отображение кинетических кривых набухания эритроцитов (1 – с водой, 2 – в присутствии преднизолона, 3 – в присутствии димедрола). D – оптическая плотность

Fig. 1. Graphic presentation of the erythrocyte swelling curves (1 – with water, 2 – with prednisolone, 3 – with diphenhydramine). D – optical density

молекулам, которые являются ингибиторами AQP1 [24]. Наши исследования показывают, что применение фуросемида снижает водную проницаемость мембран эритроцитов практически на 50 %.

В клинике широко используются гормональные препараты широкого спектра фармакологического действия, такие как преднизолон, дексаметазон, допамин и норадреналин. Кортикостероиды активируют метаболические транспортные переносы, что способствует повышению экспрессии AQP1. Повышение экспрессии AQP1 под действием дексаметазона рассматривается как способ фармакологической регуляции скорости переноса воды через брюшину [20, 21]. Другие гормональные препараты могут понижать уровень mRNA *aqp*, что в свою очередь снижает уровень экспрессии водных каналов и определяет механизм действия данных препаратов при отеке головного мозга [22, 23]. Однако остается неясным, какой эффект они оказывают при непосредственном воздействии на AQP1. Наши исследования показали, что все четыре исследуемых гормональных препарата значительно снижают водную проницаемость эритроцитов (на 18,3–46,3 %), при этом наибольшим ингибирующим действием обладает преднизолон (снижение на 46,3 %).

Препарат фуросемид представляет собой петлевой диуретик и широко используется при нарушениях церебрального водного обмена в качестве противоотечного средства. Он относится к малым

Влияние лекарственных средств, применяемых в клинике, на водную проницаемость мембраны эритроцитов

Effect of the clinically used drugs on water permeability of the erythrocyte membrane

Препарат	Снижение водной проницаемости, %
Дексаметазон	18,3
Преднизолон	46,3
Допамин	29,6
Норадреналин	27,9
Димедрол	32,6
Пропофол	24,7
Севофлуран	3,8
Кеторол	22,9
Фуросемид	47,8
Эмоксипин	12,2
Атропин	24,5

Пропофол – препарат, используемый для внутривенного наркоза. Его действующим веществом является 2,6-диизопропилфенол, производное фенола. Являясь векторным ингибитором AQP1, он снижает водную проницаемость эритроцитов на 24,7 %, что вполне совпадает с данными мировой литературы [25–27].

Севофлуран применяется для ингаляционного наркоза. Известно, что данный препарат может увеличивать экспрессию AQP1, способствуя повышению уровня его mRNA [28]. При этом при непосредственном введении в кровь он не оказывает какого-либо значительного влияния на водную проницаемость мембраны эритроцитов (увеличение всего на 3,8 %).

Димедрол (действующее вещество дифенгидрамин) – антигистаминный препарат, который хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер [29]. Он значительно (на 32,6 %) снижает водную проницаемость мембраны эритроцитов.

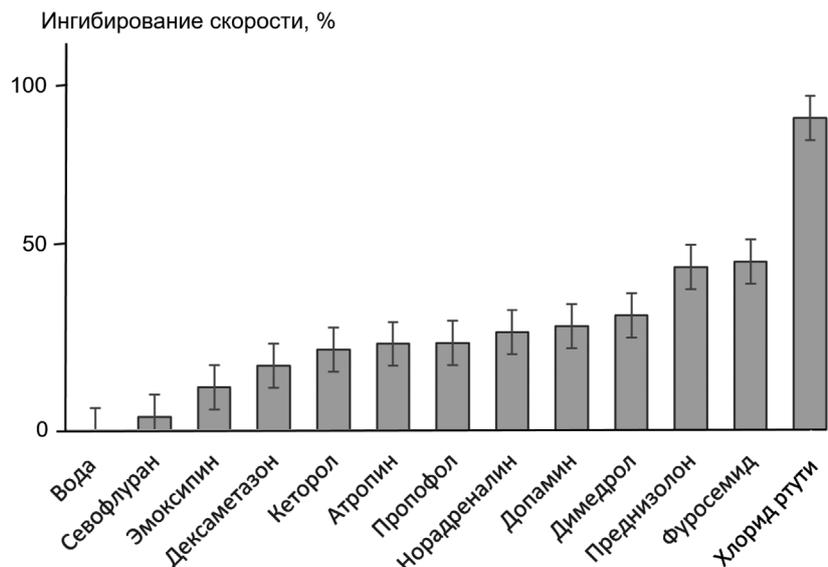


Рис. 2. Действие фармакологических препаратов на скорость набухания эритроцитов

Fig. 2. Effect of pharmacological drugs on the erythrocyte swelling rate

Эмоксилин применяется в качестве антиоксиданта и мембранопротектора при лечении перифокального отека при опухолях и других патологических состояниях, связанных с нарушением водного баланса. Препарат обладает восстановительными свойствами и может использоваться для обращения действия окислителей, ингибирующих AQP1 [30]. При непосредственном воздействии на эритроциты он снижает их водную проницаемость на 12,2 %.

Кеторол, нестероидный противовоспалительный препарат, может подавлять экспрессию водных каналов в клетках Мюллера в условиях гипоксии [31] и снижать водную проницаемость эритроцитов на 22,9 %.

Атропин, блокатор м-холинорецепторов, также в значительной степени замедляет (на 24,5 %) водный обмен эритроцитов.

Среди всех исследованных препаратов не оказывал сколько-нибудь существенного влияния на водную проницаемость мембраны эритроцитов севофлуран. Остальные препараты в разной степени ингибировали активность AQP1. Наиболее выраженным ингибирующим действием обладали преднизолон и фуросемид (понижали водную проницаемость на 46 и 48 % соответственно), что представляет интерес ввиду широкого применения этих препаратов в клинической практике.

В структуру AQP1 входят тиольные группы –SH, располагающиеся внутри просвета водной поры [7]. Их активность подавляется меркуриатами (соединениями ртути) и окислителями (в частности, супероксидным анион-радикалом). Инактивация носит обратимый характер. Диуретические препараты, такие как фуросемид и буметанид, ингибируют активность AQP1 в проксимальных канальцах почки, что сопровождается торможением резорбции воды и возрастанием диуреза. При опухолях головного мозга кортикостероиды оказывают противоотечное действие, что может быть частично обусловлено подавлением экспрессии AQP1 в кровеносных сосудах опухолей, так как его промотор содержит элементы, реагирующие на глюкокортикоиды [32].

К настоящему времени определены три группы малых молекул, относящихся к разным химическим классам, действие которых направлено на аквапорины:

низкомолекулярные модуляторы органической природы, действующие непосредственно на аквапорин;

низкомолекулярные органические модуляторы, препятствующие взаимодействию аутоантител с аквапориновым антигеном;

неорганические ингибиторы и координационные комплексы металлов [33, 34].

Помимо обеспечения водного обмена AQP1 активно участвует в газообмене эритроцитов. Доказательства участия AQP1 в переносе CO_2 были получены в сравнительных исследованиях, выполненных как на нормальных эритроцитах человека, так и на взятых у доноров эритроцитах, у которых фактор Колтона отсутствовал (Колтон-нулевых эритроцитах). Оказалось, что при одинаковом уровне $\text{P}_{\text{HCO}_3^-}$ в обоих типах эритроцитах уровень P_{CO_2} в Колтон-нулевых эритроцитах значительно снижен. При обработке эритроцитов rCMBS , ингибитором аквапорина AQP1, содержащим ртуть, было обнаружено, что этот ингибитор не оказывал заметного эффекта на уровень P_{CO_2} в Колтон-нулевых эритроцитах, однако его воздействие на нормальные эритроциты человека, где присутствовал AQP1, сопровождалось значительным снижением P_{CO_2} в эритроцитах. Таким образом, было показано, что AQP1 является основным каналом переноса CO_2 и его ингибирование ртутьсодержащими препаратами снижает скорость переноса CO_2 на 60 % [35–37].

Существует два основных механизма ингибирования аквапоринов:

генетический, при котором подавляется экспрессия водных каналов, что приводит к уменьшению их количества и, соответственно, к снижению скорости переноса воды; ингибирование переноса воды через пору аквапорина.

Эффективность препаратов, влияющих на уровень экспрессии аквапоринов путем воздействия на генетический аппарат клетки, проявляется через несколько часов и даже суток. Препараты прямого действия начинают воздействовать на активность AQP1 непосредственно при введении в кровь. Поскольку эритроциты представляют собой высокоспециализированные клетки, не способные к самостоятельному синтезу AQP1, эти клетки являются идеальным модельным объектом для изучения фармакологического действия различных веществ.

Заключение. В клинике при лечении пациентов применяется комплексная терапия, включающая различные препараты как патогенетической направленности, так и относящиеся к симптоматическим средствам. В фармакологических справочниках пока нет информации о действии лекарственных средств на активность AQP1. Отсутствие лечебных рекомендаций, базирующихся на последних научных данных и современном представлении о значении аквапоринов, приводит к затруднениям в выборе оптимального препарата и режима его дозирования. В связи с этим возникает необходимость располагать информацией об их действии на активность аквапоринов и принимать эту информацию во внимание при проведении терапии.

Полученные результаты показывают, что исследованные препараты в терапевтических концентрациях оказывают разной степени выраженности ингибирующее влияние на водную проницаемость мембраны эритроцитов. Предполагается, что вещества, влияющие на проницаемость водных каналов, могут быть потенциальными лекарственными средствами в терапии патологических состояний головного мозга.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Takata, K. Aquaporins: water channel proteins of the cell membrane / K. Takata, T. Matsuzaki, Y. Tajika // *Prog. Histochem. Cytochem.* – 2004. – Vol. 39, N 1. – P. 1–83. <https://doi.org/10.1016/j.proghi.2004.03.001>
2. Titovets, E. Novel computational model of the brain water metabolism: introducing an interdisciplinary approach / E. Titovets // *J. Comp. Biol. Sys.* – 2018. – Vol. 2, N 1. – Art. 103.
3. Titovets, E. Nanofluidic approach to brain water metabolism / E. Titovets // *Adv. Nanomed. Nanotechnol. Res.* – 2019. – Vol. 1. – P. 49–56.
4. The brain interstitial system: Anatomy, modeling, *in vivo* measurement, and applications / Y. Lei [et al.] // *Prog. Neurobiol.* – 2017. – Vol. 157. – P. 230–246. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2015.12.007>
5. Simon, M. J. Regulation of cerebrospinal fluid (CSF) flow in neurodegenerative, neurovascular and neuroinflammatory disease / M. J. Simon, J. J. Iliff // *Biochim. Biophys. Acta. Mol. Basis. Dis.* – 2016. – Vol. 1862, N 3. – P. 442–451. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.10.014>
6. Extrarenal tissue distribution of CHIP28 water channels by *in situ* hybridization and antibody staining / H. Hasegawa [et al.] // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 1994. – Vol. 266, N 4. – P. C893–C903. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.1994.266.4.c893>
7. Титовец, Э. П. Аквапорины человека и животных. Фундаментальные и клинические аспекты / Э. П. Титовец. – Минск : Белорус. наука, 2007. – 239 с.
8. Yool, A. J. Aquaporins: multiple roles in the central nervous system / A. J. Yool // *Neuroscientist.* – 2007. – Vol. 13, N 5. – P. 470–485. <https://doi.org/10.1177/1073858407303081>

9. Yang, B. Erythrocyte water permeability and renal function in double knockout mice lacking aquaporin-1 and aquaporin-3 / B. Yang, T. Ma, A. S. Verkman // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276, N 1. – P. 624–628. <https://doi.org/10.1074/jbc.m008664200>
10. Identification, purification, and partial characterization of a novel Mr 28,000 integral membrane protein from erythrocytes and renal tubules / B. M. Denker [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1988. – Vol. 263, N 30. – P. 15634–15642. [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(19\)37635-5](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(19)37635-5)
11. Higaa, K. Molecular cloning and expression of aquaporin 1 (AQP1) in dog kidney and erythroblasts / K. Higaa, H. Ochiai, H. Fujise // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes.* – 2000. – Vol. 146, N 2. – P. 374–382. [https://doi.org/10.1016/s0005-2736\(99\)00218-7](https://doi.org/10.1016/s0005-2736(99)00218-7)
12. Wintour, E. M. Water channels and urea transporters // E. M. Wintour // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 1997. – Vol. 24, N 1. – P. 1–9. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.1997.tb01775.x>
13. 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>
14. Титовец, Э. П. Церебральный отек и современные направления его лечения / Э. П. Титовец, А. Ф. Смяянович // *Вест. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук.* – 2011. – № 1. – С. 84–94.
15. 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>
16. Пархач, Л. П. Новый концептуальный подход к рассмотрению водного обмена головного мозга, церебрально-го отека, гипоксии и ишемии / Л. П. Пархач, Э. П. Титовец // *Молекулярные, мембранные и клеточные основы функционирования биосистем : Междунар. науч. конф. ; Одиннадцатый съезд Белорус. обществ. об-ния фотобиологов и биофизиков, 17–20 июня 2014 г., Минск : сб. ст. : в 2 ч. / редкол. : И. Д. Волотовский [и др.]. – Минск, 2014. – Ч. 1. – С. 339–341.*
17. Soveral, G. Aquaporin modulators: a patent review (2010–2015) / G. Soveral, A. Casini // *Expert Opin. Ther. Pat.* – 2017. – Vol. 27, N 1. – P. 49–62. <https://doi.org/10.1080/13543776.2017.1236085>
18. Ducza, E. Aquaporins during pregnancy: their function and significance / E. Ducza, A. Csányi, R. Gáspár // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 18, N 12. – P. 2593. <https://doi.org/10.3390/ijms18122593>
19. The Colton blood group locus. A linkage analysis / K. H. Zelinski [et al.] // *Transfusion.* – 1988. – Vol. 28, N 5. – P. 435–438. <https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.1988.28588337331.x>
20. Corticosteroids induce expression of aquaporin-1 and increase transcellular water transport in rat peritoneum / M. S. Stoenoiu [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2003. – Vol. 14, N 3. – P. 555–565. <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000053420.37216.9e>
21. Исследование механизмов кислородного обмена эритроцитов человека / Э. П. Титовец [и др.] // *Medline.ru. Рос. биомед. журн.* – 2009. – Т. 10. – С. 425–441.
22. Dexmedetomidine preconditioning attenuates global cerebral ischemic injury following asphyxial cardiac arrest / X.-D. Ding [et al.] // *Int. J. Neurosci.* – 2016. – Vol. 126, N 3. – P. 249–256. <https://doi.org/10.3109/00207454.2015.1005291>
23. AQP4 expression in striatal primary cultures is regulated by dopamine – implications for proliferation of astrocytes / E. Küppers [et al.] // *Eur. J. Neurosci.* – 2008. – Vol. 28, N 11. – P. 2173–2182. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06531.x>
24. 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>
25. Voigtlaender, J. Transmembrane water influx via aquaporin-1 is inhibited by barbiturates and propofol in red blood cells / J. Voigtlaender, B. Heindl, F. B. Becker // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 366, N 3. – P. 209–217. <https://doi.org/10.1007/s00210-002-0580-8>
26. 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>
27. 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>
28. Sevoflurane modulates AQPs (1,5) expression and endoplasmic reticulum stress in mice lung with allergic airway inflammation / C. M. Lv [et al.] // *Biosci. Rep.* – 2019. – Vol. 39, N 11. – Art. BSR20192453. <https://doi.org/10.1042/bsr20193282>
29. Kamondi, A. Mechanisms of antihistamine-induced sedation in the human brain: H1 receptor activation reduces a background leakage potassium current / A. Kamondi, P. B. Reiner // *Neuroscience.* – 1994. – Vol. 59, N 3. – P. 579–588. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(94\)90178-3](https://doi.org/10.1016/0306-4522(94)90178-3)
30. Антиоксидантная терапия при лечении перитуморального отека головного мозга // А. Ф. Смяянович [и др.] // *Достижения медицинской науки Беларуси : рец. науч.-практ. ежег. / гл. ред. И. Н. Семененя. – Минск, 2008. – Вып. 13. – С. 92–93.*
31. The effect of ketorolac and triamcinolone acetonide on adipogenic and hepatogenic differentiation through miRNAs 16/15/195: Possible clinical application in regenerative medicine / S. F. Aval [et al.] // *Biomed. Pharmacother.* – 2018. – Vol. 97. – P. 675–683. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.10.126>
32. Moon, C. Aqp1 expression in erythroleukemia cells: genetic regulation of glucocorticoid and chemical induction / C. Moon, L. S. King, P. Agre // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 1997. – Vol. 273, N 5. – P. C1562–C1570. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.1997.273.5.c1562>
33. Batista de Almeida, A. F. Aquaporins in health and disease / A. F. Batista de Almeida // *Metallo drugs as protein modulators : Ph. D. Thesis / A. F. Batista de Almeida ; University of Groningen. – Groningen, 2016. – P. 59–63.*
34. Gold coordination compounds as chemical probes to unravel aquaporin-7 function / A. Madeira [et al.] // *Chem. Bio. Chem.* – 2014. – Vol. 15, N 10. – P. 1487–1494. <https://doi.org/10.1002/cbic.201402103>

35. Evidence that aquaporin 1 is a major pathway for CO₂ transport across the human erythrocyte membrane / V. Endeward [et al.] // *FASEB J.* – 2006. – Vol. 20, N 12. – P. 1974–1981. <https://doi.org/10.1096/fj.04-3300com>
36. Boron, W. F. Sharpey-Schafer lecture: gas channels / W. F. Boron // *Exp. Physiol.* – 2010. – Vol. 95, N 12. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2010.055244>
37. Verkman, A. S. Does aquaporin-1 pass gas? An opposing view / A. S. Verkman // *J. Physiol.* – 2002. – Vol. 542, N 1. – P. 31. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2002.024398>

References

1. Takata K., Matsuzaki T., Tajika Y. Aquaporins: water channel proteins of the cell membrane. *Progress in Histochemistry and Cytochemistry*, 2004, vol. 39, no. 1, pp. 1–83. <https://doi.org/10.1016/j.proghi.2004.03.001>
2. Titovets E. Novel computational model of the brain water metabolism: introducing an interdisciplinary approach. *Journal of Computational Systems Biology*, 2018, vol. 2, no. 1, art. 103.
3. Titovets E. Nanofluidic approach to brain water metabolism. *Advances in Nanomedicine and Nanotechnology Research*, 2019, vol. 1, pp. 49–56.
4. Lei Y., Han H., Yuan F., Javeed A., Zhao Y. The brain interstitial system: anatomy, modeling, *in vivo* measurement, and applications. *Progress in Neurobiology*, 2017, vol. 157, pp. 230–246. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2015.12.007>
5. Simon M. J., Iliff J. J. Regulation of cerebrospinal fluid (CSF) flow in neurodegenerative, neurovascular and neuroinflammatory disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease*, 2016, vol. 1862, no. 3, pp. 442–451. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.10.014>
6. Hasegawa H., Lian S. C., Finkbeiner W. E., Verkman A. S. Extrarenal tissue distribution of CHIP28 water channels by *in situ* hybridization and antibody staining. *American Journal of Physiology – Cell Physiology*, 1994, vol. 266, no. 4, pp. C893–C903. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.1994.266.4.c893>
7. Titovets E. P. *Aquaporins of man and animals: fundamental and clinical aspects*. Minsk, Belorusskaya Nauka Publ., 2007. 239 p. (in Russian).
8. Yool A. J. Aquaporins: multiple roles in the central nervous system. *Neuroscientist*, 2007, vol. 13, no. 5, pp. 470–485. <https://doi.org/10.1177/1073858407303081>
9. Yang B., Ma T., Verkman A. S. Erythrocyte water permeability and renal function in double knockout mice lacking aquaporin-1 and aquaporin-3. *Journal of Biological Chemistry*, 2001, vol. 276, no. 1, pp. 624–628. <https://doi.org/10.1074/jbc.m008664200>
10. Denker B. M., Smith B. L., Kuhajda F. P., Agre P. Identification, purification, and partial characterization of a novel Mr 28,000 integral membrane protein from erythrocytes and renal tubules. *Journal of Biological Chemistry*, 1988, vol. 263, no. 30, pp. 15634–15642. [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(19\)37635-5](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(19)37635-5)
11. Higaa K., Ochiai H., Fujise H. Molecular cloning and expression of aquaporin 1 (AQP1) in dog kidney and erythroblasts. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes*, 2000, vol. 1463, no. 2, pp. 374–382. [https://doi.org/10.1016/s0005-2736\(99\)00218-7](https://doi.org/10.1016/s0005-2736(99)00218-7)
12. Wintour E. M. Water channels and urea transporters. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 1997, vol. 24, no. 1, pp. 1–9. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.1997.tb01775.x>
13. 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>
14. Titovets E. P., Smeyanovich A. F. Cerebral edema and the latest trends in the therapy. *Vesti Natsyynal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2011, no. 1, pp. 84–94 (in Russian).
15. 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. 1646–1669. <https://doi.org/10.1002/glia.22383>
16. Titovets E. P., 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 goda, Minsk): sbornik statei. Chast' 1* [Molecular, membrane and cellular bases of the functioning of biosystems: International scientific conference; Eleventh congress of the Belarusian public association of photobiologists and biophysicists (June 17–20, 2014, Minsk) : collection of articles. Pt. 1]. Minsk, 2014, pp. 339–341 (in Russian).
17. Soveral G., Casini A. Aquaporin modulators: a patent review (2010–2015). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 2017, vol. 27, no. 1, pp. 49–62. <https://doi.org/10.1080/13543776.2017.1236085>
18. Ducza E., Csányi A., Gáspár R. Aquaporins during pregnancy: their function and significance. *International Journal of Molecular Sciences*, 2017, vol. 18, no. 12, p. 2593. <https://doi.org/10.3390/ijms18122593>
19. Zelinski T., Kaita H., Lewis M., Coghlan G., Philipps S., Belcher E., McAlpine P. J., Coopland G., Wong P. The Colton blood group locus. A linkage analysis. *Transfusion*, 1988, vol. 28, no. 5, pp. 435–438. <https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.1988.28588337331.x>
20. Stoenoiu M. S., Ni J., Verkaeren C., Debaix H., Jonas J.-C., Lameire N., Verbavatz J.-M., Devuyt O. 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>
21. Parkhach L. P., Titovets E. P., Stepanova T. S., Matusevich L. I. Study of the mechanisms of oxygen metabolism of human erythrocytes. *Medline.ru. Rossiiskii biomeditsinskii zhurnal* [Medline.ru. Russian biomedical journal], 2009, vol. 10, pp. 425–441 (in Russian).

22. Ding X.-D., Zheng N.-N., Cao Y.-Y., Zhao G.-Y., Zhao P. Dexmedetomidine preconditioning attenuates global cerebral ischemic injury following asphyxial cardiac arrest. *International Journal of Neuroscience*, 2016, vol. 126, no. 3, pp. 249–256. <https://doi.org/10.3109/00207454.2015.1005291>
23. Küppers E., Gleiser C., Brito V., Wachter B., Pauly T., Hirt B., Grissmer S. AQP4 expression in striatal primary cultures is regulated by dopamine – implications for proliferation of astrocytes. *European Journal of Neuroscience*, 2008, vol. 28, no. 11, pp. 2173–2182. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06531.x>
24. Yool A. J., Morelle J., Cnops Y., Verbavatz J.-M., Campbell M. E., Beckett E. A., 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>
25. Voigtlaender J., Heindl B., Becker F. B. 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>
26. Ding Z., Jiaming Z., Jinyu X., Guangjie S., Guorong H. 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>
27. Yue-Ying Z., Yun-Ping L., Hui-Fang T., Sheng-Mei Z. 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>
28. Chang-Ming Lv., Hui-Mei W., Ling W., Guang-Hong X., Zhi-Lai Y., Qi-Ying S. Sevoflurane modulates AQPs (1,5) expression and endoplasmic reticulum stress in mice lung with allergic airway inflammation. *Bioscience Reports*, 2019, vol. 39, no. 11, art. BSR20192453. <https://doi.org/10.1042/bsr20193282>
29. Kamondi A., Reiner P. B. Mechanisms of antihistamine-induced sedation in the human brain: H1 receptor activation reduces a background leakage potassium current. *Neuroscience*, 1994, vol. 59, no. 3, pp. 579–588. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(94\)90178-3](https://doi.org/10.1016/0306-4522(94)90178-3)
30. Smeyanovich A. F., Titovets E. P., Lukasheiko Yu. N., Parkhach L. P., Shkut D. N., Bulgak V. V. Antioxidant therapy in treating brain peritumor edema. *Dostizheniya meditsinskoi nauki Belarusi: retsenziruemyi nauchno-prakticheskii ezhegodnik* [Accomplishments of medical science in Belarus: peer-reviewed scientific and practical yearbook]. Minsk, 2008, iss. 13, pp. 92–93 (in Russian).
31. Aval S. F., Zarghami N., Alizadeh E., Mohammadi S. A. The effect of ketorolac and triamcinolone acetonide on adipogenic and hepatogenic differentiation through miRNAs 16/15/195: Possible clinical application in regenerative medicine. *Bio-medicine and Pharmacotherapy*, 2018, vol. 97, pp. 675–683. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.10.126>
32. Moon C., King L. S., Agre P. Aqp1 expression in erythrocytes: genetic regulation of glucocorticoid and chemical induction. *American Journal of Physiology – Cell Physiology*, 1997, vol. 273, no. 5, pp. C1562–C1570. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.1997.273.5.c1562>
33. Batista de Almeida A. F. Aquaporins in health and disease. *Metallo-drugs as protein modulators. Ph.D. Thesis*. Groningen, 2016, pp. 59–63.
34. Madeira A., de Almeida A., de Graaf C., Camps M., Zorzano A., Moura T. F., Casini A., Soveral G. Gold coordination compounds as chemical probes to unravel aquaporin-7 function. *ChemBioChem*, 2014, vol. 15, no. 10, pp. 1487–1494. <https://doi.org/10.1002/cbic.201402103>
35. Endeward V., Musa-Aziz R., Cooper G. J., Chen L.-M., Pelletier M. F., Virkki L. V., Supuran C. T., King L. S., Boron W. F., Gros G. Evidence that aquaporin 1 is a major pathway for CO₂ transport across the human erythrocyte membrane. *FASEB Journal*, 2006, vol. 20, no. 12, pp. 1974–1981. <https://doi.org/10.1096/fj.04-3300com>
36. Boron W. F. Sharpey-Schafer lecture: gas channels. *Experimental Physiology*, 2010, vol. 95, no. 12, pp. 1107–1130. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2010.055244>
37. Verkman A. S. Does aquaporin-1 pass gas? An opposing view. *Journal of Physiology*, 2002, vol. 542, no. 1, p. 31. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2002.024398>

Інфармацыя аб аўтарах

Босякова Екатерина Владимировна – науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии (ул. Ф. Скорины, 24, 220114, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: basiakova.k.v@gmail.com

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

Information about the authors

Katerina V. Basiakova – Researcher. Republican Research and Practical Center of Neurology and Neurosurgery (24, F. Skorina Str., 220114, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: basiakova.k.v@gmail.com

Ernst P. Titovets – D. Sc. (Biol.), Professor, Chief Researcher. Republican Research and Practical Center of Neurology and Neurosurgery (24, F. Skorina Str., 220114, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: eptitovets@gmail.com