

Зависимость течения и исхода сепсиса от генетического варианта 3`-области гена аквапорина 4 (AQP4) и коморбидности

А. Г. Чумаченко¹, Е. К. Григорьев¹, Р. А. Черпаков¹, И. Н. Тюрин², В. М. Писарев^{1*}

¹НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии,
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

²Инфекционная клиническая больница №1 Департамента здравоохранения г. Москвы,
Россия, 125367, г. Москва, Волоколамское ш., д. 63

Для цитирования: А. Г. Чумаченко, Е. К. Григорьев, Р. А. Черпаков, И. Н. Тюрин, В. М. Писарев. Зависимость исхода сепсиса от генетического варианта 3`-области гена аквапорина 4 и коморбидности. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (5). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-5-2291> [На русск. и англ.]

***Адрес для корреспонденции:** Владимир Митрофанович Писарев, vpisarev@fnkcr.ru

Резюме

Аквапорины 4 и 5 - белки, образующие водный канал в мембране клетки, участвующие в движении и миграции иммунных клеток и выявляющиеся на поверхности астроцитов ЦНС, клеток почек, легких, иммунной системы. Ранее мы показали, что генетический полиморфизм *AQP5* ассоциируется с различными исходами абдоминального сепсиса. Поскольку другой распространенный аквапорин - белок *AQP4* тоже экспрессируется на поверхности иммунокомпетентных клеток, определяя клеточную подвижность, предположили, что и он может иметь значение в патогенезе сепсиса, а полиморфизм *AQP4* - определять тяжесть течения и исход сепсиса. Ранее генетический полиморфизм *AQP4* rs1058427 при сепсисе не исследовали.

Целью исследования явилось определение вклада полиморфизма 3`-области гена *AQP4* в течение и исход сепсиса.

Материалы и методы. В проспективное исследование включили 290 пациентов ОРИТ трех клинических больниц г. Москвы в возрасте 18-75 лет с клиническими признаками сепсиса (СЕПСИС-3, 2016).

Результаты. Обнаружили, что минорный аллель Т гена *AQP4* rs1058427 защищает от развития септического шока при сепсисе. Среди пациентов-носителей генотипа GG септический шок развился у 66 %, у пациентов с минорной аллелью Т – только в половине случаев (P=0,009, ТМФ, ОШ=1,99, 95% ДИ: 1,12-3,55, n=290). В группе пациентов с более тяжелыми органными нарушениями и высокой частотой коморбидных состояний (сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет второго типа), нуждающихся в экстракорпоральных методов лечения и находившихся на ИВЛ 5 и более суток (n=66), была обнаружена значимая ассоциация генетического полиморфизма *AQP4* rs1058427 и

30-дневной госпитальной летальности. Носители минорного аллеля Т выживали чаще по сравнению с пациентами генотипа *AQP4* rs1058427 GG (5 летальных исходов из 10 и 47 летальных исходов из 56, соответственно, P=0,003, ТМФ, n=66, ОШ=5,22, 95% ДИ: 1,25-21,82, P=0,009, лог-ранговый критерий).

Заключение. Минорный аллель *AQP4* rs1058427 Т ассоциируется с защитой от развития септического шока и лучшей выживаемостью при сепсисе в группе пациентов ОРИТ с выраженной коморбидностью и нуждающихся в экстракорпоральных методах жизнеобеспечения.

Ключевые слова: сепсис; септический шок; генетический полиморфизм; *AQP4*

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Sepsis Course and Outcome Depends on the Genetic Variant in the 3`-Region of Aquaporin 4 Gene *AQP4* and Comorbidities

Anastasia G. Chumachenko¹, Evgeniy K. Grigoriev¹, Rostislav A. Cherpakov¹, Igor N. Tyurin², Vladimir M. Pisarev^{1*}

¹V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, 25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

²Infectious Clinical Hospital No. 1, Moscow City Health Department, 63 Volokolamskoye sh., 125367 Moscow, Russia

For citation: Anastasia G. Chumachenko, Evgeniy K. Grigoriev, Rostislav A. Cherpakov, Igor N. Tyurin, Vladimir M. Pisarev. Sepsis Outcome Depends on the Genetic Variant in the 3`-Region of Aquaporin 4 Gene and Comorbidities. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2023; 19 (5). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-5-2291> [In Russ. and Engl.]

***Correspondence to:** Vladimir M. Pisarev, vpisarev@fnkrr.ru

Summary

Aquaporins 4 and 5 are proteins that form water channels in the cell membrane, participate in the transfer and migration of immune cells, being expressed on many cell types including CNS astrocytes, kidney cells, lungs, and the immune system. We have previously shown that *AQP5* genetic polymorphism is associated with different outcomes of abdominal sepsis. Since another common aquaporin protein, *AQP4*, is also expressed on the surface of immunocompetent cells, determining cell motility, it was suggested that *AQP4* may also be important in the pathogenesis of sepsis, and that *AQP4* polymorphism may predetermine sepsis severity and outcome. *AQP4* rs1058427 genetic polymorphism has not been studied earlier.

The aim of the study was to determine the effects of region 3` polymorphism in the *AQP4* gene on the clinical course and outcome of sepsis.

Materials and methods. The prospective study included 290 ICU patients from three clinical hospitals in Moscow aged 18-75 years with clinical signs of sepsis (SEPSIS-3, 2016).

Results. It was found that the minor T allele of the AQP4 rs1058427 gene provides strong protection against septic shock, as among GG genotype carriers septic shock developed in 66%, but in presence of the minor T allele this number dropped two-fold ($p=0.009$, Fisher's exact test, OR=1.99, 95% CI: 1.12-3.55, n=290). There was a significant association between AQP4 rs1058427 genetic polymorphism and 30-day hospital mortality in a subgroup of patients with more severe organ dysfunction and higher comorbidity burden (cardiovascular diseases, type II diabetes mellitus) requiring extracorporeal treatment modalities and ventilator support for 5 or more days (n=66). Carriers of the minor T allele showed better survival rates as compared AQP4 rs1058427 GG genotype carriers (5 deaths out of 10 and 47 deaths out of 56, respectively, $p=0.003$, Fisher's exact test, n=66, OR=5.22, 95% CI: 1.25-21.82, $P=0.009$, log-rank criterion).

Conclusion. The minor AQP4 rs1058427 T allele is associated with protection against septic shock and better survival in sepsis in a group of ICU patients with high comorbidity burden requiring extracorporeal life support interventions.

Keywords: *sepsis; septic shock; genetic polymorphism; AQP4*

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Read the full-text English version at www.reanimatology.ru

Введение

Сепсис продолжает оставаться основной причиной летальности в отделениях реанимации и интенсивной терапии в любой стране мира. Наибольшая летальность при сепсисе связана с развитием септического шока (СШ). Под СШ понимают состояние сепсиса (по критериям СЕПСИС-3, 2016), сопровождаемое выраженными гемодинамическими, клеточными и метаболическими расстройствами, с более высоким риском развития летального исхода, чем сепсис без проявлений шока [1]. Высокая летальность при развитии сепсиса/септического шока побуждает к поиску биомаркеров, в том числе - молекулярно-генетических, для выявления групп пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода критического состояния с целью более обоснованного и направленного раннего применения высокотехнологичных способов лечения и увеличения шансов благоприятного исхода. Изучение генетического полиморфизма при сепсисе может помочь наиболее ранней стратификации пациентов по группам риска неблагоприятного течения и исхода сепсиса.

С другой стороны, клиническая гетерогенность сепсиса может определяться разнообразием механизмов его развития и разным доминированием отдельных

патогенетических звеньев в зависимости от факторов среды и генетических особенностей пациента. Исследования генетических полиморфизмов могут приблизить нас к пониманию причин разнообразия механизмов неблагоприятного течения и исхода сепсиса и определить связи этого разнообразия с аллельными вариантами полиморфных генов. Результаты подобных исследований в перспективе могут использоваться для персонализации лечения в зависимости от предрасположенности к развитию тех или иных патогенетических звеньев сепсиса.

В настоящее время растет объем исследований, свидетельствующих о том, что варианты генов, в частности, однонуклеотидные полиморфизмы, являются существенными факторами индивидуальных различий по силе воспалительных реакций, определяющих предрасположенность к неблагоприятному или благоприятному течению и исходу сепсиса [2-4]. Предпринимаются попытки разработки подходов к персонализации лечения при сепсисе [5], в том числе – с учетом естественной генетической изменчивости и ее связи с разнообразием клинических фенотипов и механизмов сепсиса [6-8].

В этой связи наибольший интерес представляют генетически полиморфные варианты локусов, контролирурующих патогенетические значимые процессы, приводящие к сепсису, и/или определяющие неблагоприятные формы его течения (септический шок). К таким генам относятся гены иммунного ответа и, более широко, гены врожденного и адаптивного иммунитета, контролирующие важнейшие процессы поддержания активности систем врожденного и адаптивного иммунитета. Известно, что именно иммунологические механизмы играют ключевую роль в развитии сепсиса, а многие проявления сепсиса, включая септический шок, зависят от миграции клеток иммунной системы и их способности повреждать эндотелий сосудов, что приводит к нарушениям перфузии. Недавно было показано, что миграция клеток иммунной системы, существенно зависит от генетического полиморфизма аквапоринов AQP4 и AQP5 - белков, образующих водный канал в мембране клетки. Оба белка экспрессируются в различных клетках организма - клетках ЦНС (астроциты), почек, легких и иммунной системы [9,10]. Оба белка играют роль в развитии отека мозга, миграции иммунных клеток, поддержания гематоэнцефалического барьера [11]. Известно, что AQP4 контролирует выживание клеток нервной системы и Т-клеток [12, 13], ингибирование этого белка *in vivo* снижает количество Т-лимфоцитов в лимфатических узлах с одновременным их накоплением в печени [12, 14]. AQP4 экспрессируется кардиомиоцитами, при этом дефицит AQP4 приводит к уменьшению повреждения ткани миокарда и выраженности отека при инфаркте миокарда [15, 16]. AQP4 играет роль в развитии регуляторных Т-клеток в тимусе; у мышей с нокаутом AQP4 выявили сниженный уровень CD4 + CD25 +

регуляторных Т-клеток [17, 18]. Воспаление головного мозга, возникающее при септической энцефалопатии, вызывает активацию AQP4, сопровождаемую усилением отека мозга [19, 20]. Кроме того, при сепсисе экспрессия AQP4 в астроцитах повышается [21].

В ряде исследований обнаружили, что генетические варианты AQP4 могут быть прогностическими биомаркерами-кандидатами при черепно-мозговой травме (rs3763043, rs3875089) [22], перигематомным отеке у пациентов с геморрагическим инсультом (rs1058427) [23] и у пациентов с геморрагическим инсультом (rs3875089, rs3763043, rs11661256) [24].

Поскольку AQP4 участвует в осуществлении движения и миграции клеток иммунной системы – процессов, непосредственно связанных с механизмами развития сепсиса, предположили, что полиморфизм гена AQP4 может быть патогенетически значим при сепсисе. Ведь нарушения миграции разных популяций иммунокомпетентных клеток, в первую очередь – миелоидных клеток и лимфоцитов, определяют и повреждения эндотелиоцитов, существенные для развития органной недостаточности, и иммуносупрессию, косвенно влияющую на бактериальную нагрузку. Генетический полиморфизм AQP4 rs1058427 исследовали ранее только в отношении ассоциации с течением геморрагического инсульта. Изучение связи генетического полиморфизма AQP4 rs1058427 с течением и исходом сепсиса не проводили. Поэтому целью нашей работы явилось определение вклада полиморфизма 3'-области AQP4 в течение и исход сепсиса у пациентов ОРИТ с различной коморбидностью.

Материалы и методы

Провели закрытое неконтролируемое несравнительное выборочное исследование. Первичной конечной точкой явилась частота развития септического шока, вторичной конечной точкой - летальность в группах пациентов с разной коморбидностью.

По предварительным данным, частота развития септического шока в группах пациентов с сепсисом и выраженной коморбидностью составляет не менее 75 процентов. На основании этого рассчитали размер выборки. По формуле для расчета размера выборки $n=(t^2*P*Q)/\Delta^2$ [23, 24], где t - критическое значения критерия Стьюдента (при уровне значимости 0,05) составляет 1,96, Δ - предельно допустимая ошибка (5%), P - доля случая, в которых встречался изучаемый признак (75), Q – доля случаев, в которых не встречался изучаемый признак (25), расчетное общее число пациентов (n) составило 288 [25,26].

В исследовании участвовали пациенты трех ОРИТ ($n=290$). Различий по полу и возрасту между пациентами трех ОРИТ не обнаружили (табл.). ОРИТ 2 и 3 – отделения, в

которых широко использовали экстракорпоральные методы лечения, вследствие чего оценка по шкале SOFA пациентов данных ОРИТ была достоверно выше и в выборку попало больше пациентов с выраженной коморбидностью. Число пациентов с сахарным диабетом было достоверно выше в ОРИТ 2 и 3 по сравнению с ОРИТ 1, а пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями – выше в ОРИТ 2 по сравнению с ОРИТ 1. Экстракорпоральные методы лечения (ЭКМЛ) (гемодиализ, гемодиализация, гемофильтрация, ЛПС-сорбция или их комбинации) использовали у 51% пациентов ОРИТ 2 и ОРИТ 3. Показания для ЭКМЛ условно делили на «почечные» (острое почечное повреждение, в том числе на фоне имеющейся хронической патологии почек, декомпенсация хронической почечной недостаточности, имеющаяся потребность в заместительной почечной терапии) и «внепочечные» (выраженная интоксикация, гиперкалиемия, метаболический ацидоз и другие нарушения водно-электролитного баланса, необходимость сорбции эндотоксина и некоторые другие). Большее число пациентов с заболеваниями почек в ОРИТ 2 было обусловлено наличием нефрологического центра в ГКБ с ОРИТ 2 (табл.).

Таблица. Демографические показатели и заболеваемость пациентов ОРИТ с сепсисом.

Параметры	Значения параметров у пациентов различных ОРИТ			P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃	Все пациенты
	ОРИТ 1	ОРИТ 2	ОРИТ 3				
Мужчины, n (%)	76 (53)	29 (50)	55 (62)	0,76	0,22	0,17	160 (55)
Женщины, n (%)	67 (47)	29 (50)	34 (38)				130 (45)
Возраст, лет M (IQR)	61 (50-70)	60 (46-68)	60 (50-68)	0,25	0,27	0,8	60 (49-69)
Оценка по шкале SOFA при поступлении, M (IQR)	3 (2-5)	6 (5-7)	6 (3-9)	<0,001	<0,001	0,97	5 (3-7)
Перитонит, n (%)	42 (30)	3 (5%)	11 (12%)	0,001	0,004	0,25	56 (19)
Внебольничная пневмония, n (%)	15 (10)	2 (3)	17 (19)	0,16	0,07	0,005	34 (12)
Сердечно-сосудистые заболевания, n (%)	16 (11)	15 (26)	19 (22)	0,016	0,04	0,56	50 (17)
Панкреатит, панкреонекроз, n (%)	11 (8)	5 (9)	7 (8)	0,78	1	1	23 (8)
Почечная недостаточность, пиелонефрит,	3 (2)	24 (42)	11 (12)	<0,001	0,003	0,001	38 (13)

почечно-каменная болезнь, атипичный гемолитико-уремический синдром, n (%)							
Травмы, n (%)	4 (3)	3 (5)	11(12)	0,4	0.006	0,25	18 (6)
Флегмона, n (%)	-	-	4 (5)	-	0,02	0,023	4 (1)
Опухоли, n (%)	15 (10)	3 (5)	2 (2)	0,29	0,02	0,38	20 (7)
Гепатит, холецистит, n (%)	12 (9)	-	1 (1)	0,02	0,02	1	13 (5)
Язва, n (%)	4 (3)	-	1 (1)	0,3	0,65	1	5 (1)
Мезентериальный тромбоз, n (%)	6 (4)	1 (2)	-	1	0,08	0,39	7 (0)
Аппендицит, n (%)	6 (4)	-	1 (1)	0,18	0,2	1	7 (2%)
Другое*, n (%)	9 (6)	2 (3)	4 (5)	0,5	0,7	1	15 (5)
Оперированные, n (%)	57 (39)	35 (60)	53 (59)	0,01	0,005	1	145 (50)
Сахарный диабет, n (%)	18 (13)	26 (45)	38 (43)	<0,001	<0,001	0,74	82 (28)
Ишемическая болезнь сердца (ИБС), n (%)	37 (26)	24 (41)	24 (27)	0,041	0,08	0,75	85 (29)
Септической шок, n (%)	87 (61)	35 (60)	59 (66)	1	0,5	0,86	181 (62)
Всего, n	143	58	89				290

Примечание. * - Дисгормональный остеопороз, дивертикула, метахроматическая лейкоцисторфия, некротический фасциит, абсцесс, киста, спонтанный разрыв пищевода, грыжа, гастрит. n – число пациентов, M – медианное значение, IQR- межквартильный размах, ** - значения P, рассчитанные по критерию Манна-Уитни или ТМФ.

Аллельные варианты *AQP4* rs1058427 определяли с помощью тетрапраймерной полимеразной цепной реакции с последующим электрофоретическим разделением и идентификацией окрашенных продуктов в геле. С помощью программы Primer - BLAST (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/>) подобрали и синтезировали в ООО «Евроген» следующие праймеры:

AQP4 1for. 5`-TATTGGCAAAACTGGGGATT -3`
AQP4 2 for 5`-CCCAATCTCTGCTCTCTCAA -3`
AQP4 2rev. 5`-GATTATCAACAAATGTCACGAGAAG -3`
AQP4 1rev 5`-TGCAACCATGTTGTACCTTG -3`

Значимость различий между группами оценивали с использованием критерия χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность выборки и точного метода Фишера (ТМФ). Для оценки рисков летального исхода сепсиса у пациентов с различными генотипами рассчитывали отношения шансов (ОШ,) и 95-процентные доверительные интервалы (95% ДИ). Соответствие значений нормальному распределению определяли с помощью

критерия Шапиро-Уилка. Качественные признаки представляли в абсолютных числах с указанием долей в %. В случае распределения значений, которое отличается от нормального, при сравнении различий между группами использовали U-критерий Манна-Уитни, рассчитывали медианы и межквартильный размах (IQR). Для выявления различий в выживаемости использовали процедуру Каплан-Меера и лог-ранговый критерий. Значимыми считали различия при $P < 0,05$. При сравнении демографических показателей и заболеваемости пациентов трех ОРИТ использовали поправку Бонферрони и считали значимыми различия при $P < 0,0166$. Статистический анализ проводили с использованием программ MedCalc версия 11.6 и SigmaStat версия 3.5.

Результаты

Распределения частот генотипов *AQP4* rs1058427 составили: GG – 80%, GT – 18%, TT – 2% ($n=290$), что соответствовало закону Харди-Вайнберга ($\chi^2=0,772$, $P=0,38$), и значимо не отличалось от распределения в группе условно здоровых доноров (GG - 80 %, GT – 18%, TT – 2 %, $\chi^2=0,85$, $P=0,36$, $n=154$, рис. 1) и от частот генотипов в североамериканской популяции [23].

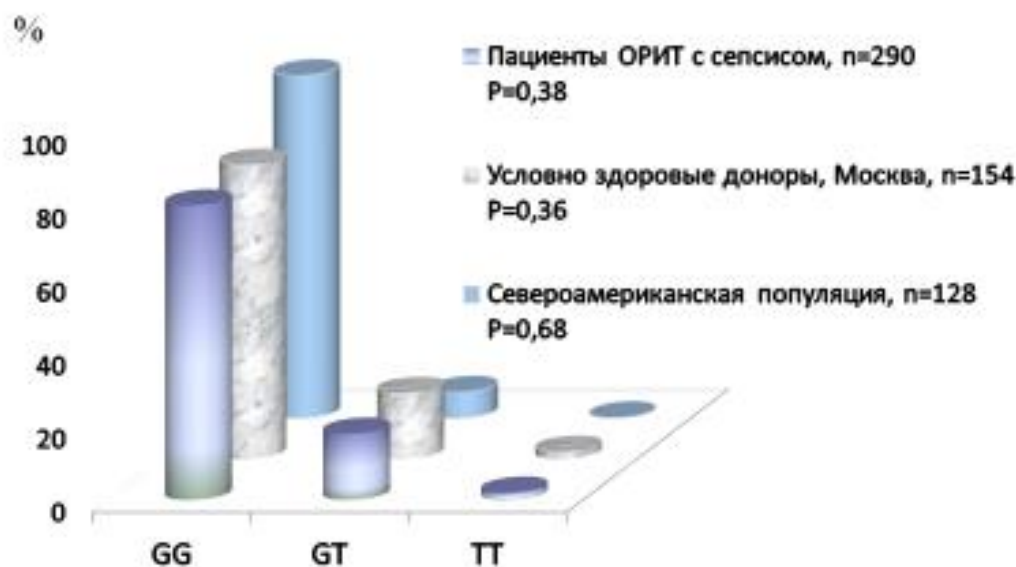


Рис. 1. Распределение генотипов *AQP4* rs1058427 среди пациентов ОРИТ, условно здоровых доноров и в североамериканской популяции [23].

При исследовании возможной связи вариантных генотипов *AQP4* rs1058427 с частотой септического шока обнаружили, что у носителей минорного аллеля *AQP4* rs1058427 T с сепсисом частота развития септического шока оказалась значимо ниже (Рис.2). Как видно из рисунка, среди пациентов-носителей генотипа GG септический шок

развился у 66 %, у пациентов с минорным аллелем Т – только в половине случаев (рис. 2 а, $P=0,009$). Таким образом, минорный аллель *AQP4* rs1058427 Т защищает от развития септического шока при сепсисе.

Дальнейший анализ частоты септического шока у пациентов разных ОРИТ показал, что данная ассоциация значима ($P=0,045$) только для пациентов ОРИТ 2 и 3 (рис.2 б), которые отличались от пациентов ОРИТ 1 более высокой оценкой по шкале SOFA при госпитализации, повышенной долей пациентов с такими коморбидностями, как сахарный диабет второго типа, заболевания почек (табл. 1), что определяло более частую потребность применения ЭКМЛ. В подгруппе пациентов ОРИТ 1 (рис 2 с, пациенты с меньшей частотой выраженной коморбидности, без ЭКМЛ) защитный эффект минорного аллеля был статистически незначимым ($P=0,295$), хотя тенденция сохранялась та же.

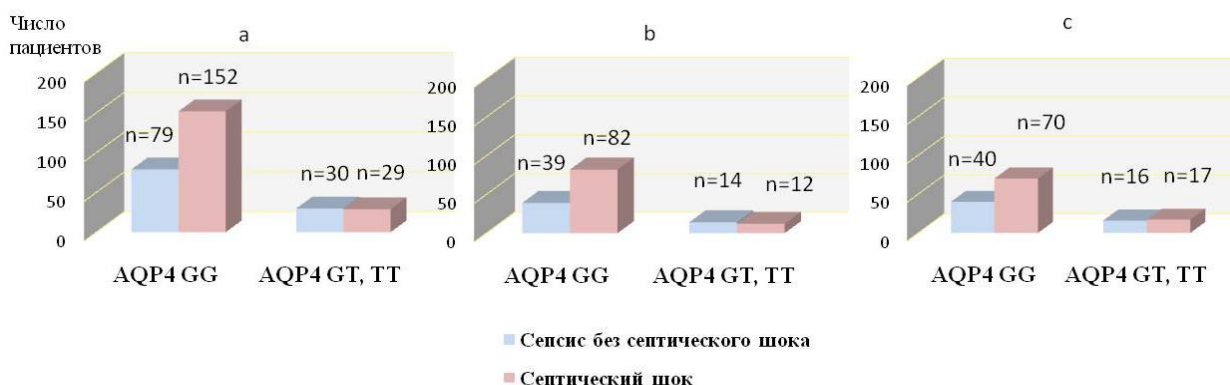


Рис. 2. Частота развития септического шока у пациентов ОРИТ с различными генотипами *AQP4* rs1058427.

Примечание. Значимость различий между группами оценивали с использованием точного метода Фишера. **а** — все пациенты, $n=290$, $P = 0,009$, ОШ =1,99, 95% ДИ:1,12-3,55. **б** — пациенты ОРИТ 2 и 3, $n=147$, $P=0,045$, ОШ =2,45, 95% ДИ:1,04-5,79. **с** - пациенты ОРИТ 1, $n=143$, $P = 0,295$.

Таким образом, в группе пациентов с высокой частотой выраженной коморбидности и более выраженной полиорганной недостаточностью (медианное значение SOFA - 6,0) наличие минорного аллеля Т в 3`-области гена *AQP4* у пациентов (генотипы GT и TT) ассоциируется с более благоприятным течением сепсиса – сниженной вероятностью развития жизнеугрожающего септического шока по сравнению с пациентами - носителями аллеля G в гомозиготном состоянии (генотип GG).

Исследование связи генотипа *AQP4* и летальности с помощью лог-рангового критерия в общей выборке не выявило значимых различий в летальности у пациентов различных генотипов *AQP4* rs1058427 (рис. 3а). Тем не менее, в подгруппе пациентов с потребностью в продолжительной (более 5 суток) ИВЛ выявили тенденцию к ассоциации сниженной летальности и наличия минорного аллеля Т *AQP4* (рис. 3 б). Такой тенденции не наблюдали в подгруппе пациентов, не нуждающихся в ИВЛ продолжительностью более 5 суток (Рис.3 в).

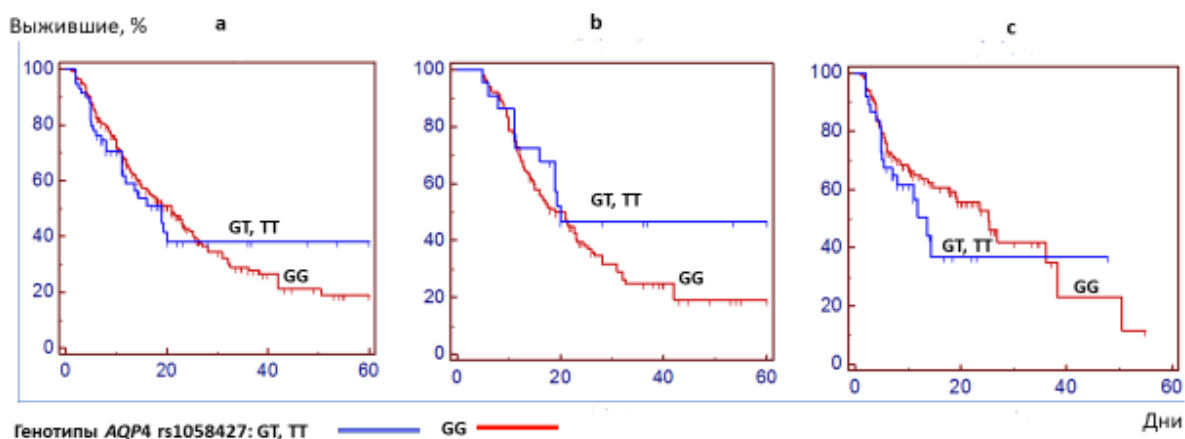


Рис. 3. Выживаемость септических пациентов трех ОРИТ в зависимости от генотипа *AQP4* rs1058427 и длительности ИВЛ.

Примечание. Для выявления различий в выживаемости использовали лог-ранговый критерий. а — все пациенты, n=290, P=0,995. б — пациенты, находившиеся на ИВЛ 5 и более суток, n=125, P=0,176. в - пациенты находившиеся на ИВЛ менее 5 суток, n=165, P=0,238.

В отличие от пациентов ОРИТ 1, для объединенной группы пациентов ОРИТ 2 и ОРИТ 3 с сепсисом были характерны повышенная коморбидность (значимо повышенная частота заболеваний почек и диабетом), увеличенная потребность в ИВЛ (в течение 5 и более суток) и повышенные значения показателей органной недостаточности по шкале SOFA при поступлении. Анализ распределения генотипов установил, что именно для пациентов с повышенной коморбидностью характерна значимая ассоциация мажорного генотипа *AQP4* rs1058427 GG и повышенной летальности (рис. 4 б). Так, среди носителей мажорного генотипа *AQP4* rs1058427 GG умерли 47 пациентов из 56, а среди носителей минорного аллеля Т – 5 из 10 (P=0,003, ТМФ, n=66, ОШ =5,22, 95% ДИ: 1,25-21,82, P=0,009, тест лог-ранг. Однако, для всей группы пациентов ОРИТ 2 и 3 (рис. 4 а) и пациентов, находившихся на ИВЛ менее 5 суток (рис. 4 в) значимой связи летальности и генотипа *AQP4* rs1058427 не обнаружили.

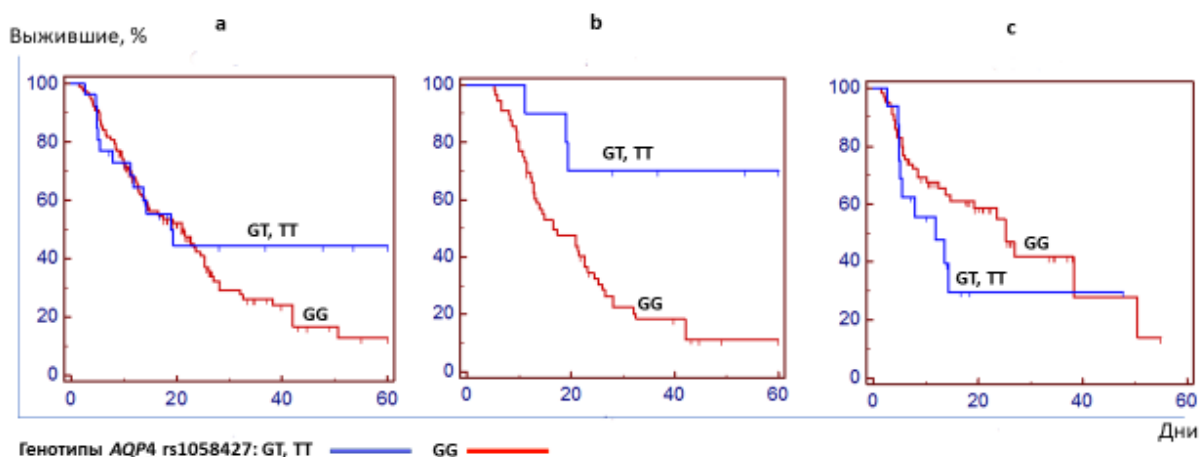


Рис. 4. Выживаемость септических пациентов ОРИТ 2 и ОРИТ 3 с выраженной коморбидностью в зависимости от генотипа *AQP4* rs1058427 и продолжительности ИВЛ.

Примечание. Для выявления различий в выживаемости использовали лог-ранговый критерий. а — все пациенты, n=147, P=0,32. б— пациенты, находившиеся на ИВЛ 5 и более суток, n=66, P=0,003, ТМФ; P=0,009. с- пациенты находившиеся на ИВЛ менее 5 суток, n=81, P=0.14.

Отдельный анализ данных пациентов ОРИТ 1 с менее выраженными органными нарушениями, меньшими продолжительностью ИВЛ и потребностью в ЭКМЛ, не выявил связи летальности, продолжительности на ИВЛ и генотипа *AQP4* rs1058427 (рис. 5 а, б, с).

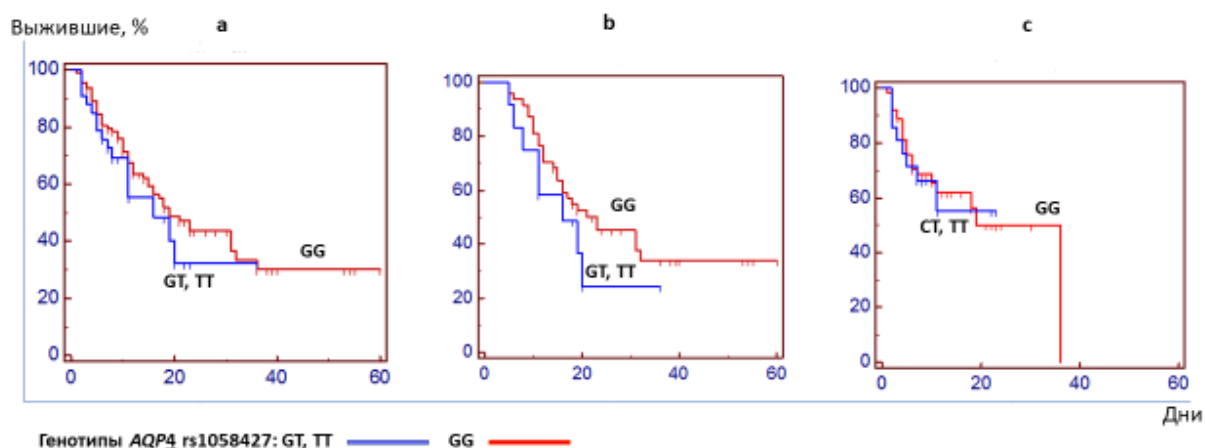


Рис. 5. Выживаемость септических пациентов ОРИТ 1 без выраженной коморбидности в зависимости от генотипа *AQP4* rs1058427 и длительности ИВЛ.

Примечание. Для выявления различий в выживаемости использовали лог-ранговый критерий. а — все пациенты, n=143, P=0,330. б — пациенты, находившиеся на ИВЛ 5 и более суток, n=59, P=0,246. с - пациенты находившиеся на ИВЛ менее 5 суток, n=84, P=0.837.

Обсуждение

Таким образом, полученные данные впервые указывают на протективное значение генетического варианта *AQP4* – аллеля Т *AQP4* rs1058427 при сепсисе. Возможно, что именно это объясняет и выявленный эффект данного аллеля в отношении летальности у

пациентов с повышенной коморбидностью, нуждающихся в более продолжительном проведении ИВЛ. Ранее было лишь известно, что минорный аллель T *AQP4* rs1058427 значимо связан с увеличением объема перигематомного отека после внутримозгового кровоизлияния [23]. Предполагается, что выраженность отека обусловлена большей экспрессией *AQP4*. Такая же причина может лежать и в объяснении связи наличия варианта T (rs1058427) гена *AQP4* с возможностью «защиты» от септического шока и снижением летальности при сепсисе. Можно полагать, что наличие аллеля T, определяя более интенсивные реакции клеток иммунной системы при антибактериальном иммунитете, снижает риск развития септического шока вследствие уменьшения бактериальной нагрузки с последующим снижением содержания патогенетически значимых бактериальных эндотоксинов или увеличения продукции антитоксических антител.

В пользу такого предположения свидетельствуют и данные других авторов. Так, известно, что *AQP4* экспрессируется в циркулирующих CD4⁺ и CD8⁺ T-лимфоцитах, а ингибирование молекул *AQP4* временно снижает число T-лимфоцитов в крови мышей [12]. Кроме того, ингибирование *AQP4* заметно снижало пролиферацию T-клеток и продукцию цитокинов *in vitro* [10].

CD4⁺ и CD8⁺ T-лимфоциты имеют решающее значение для обеспечения защиты от сепсиса. Об этом свидетельствует ряд исследований: (а) повышенная экспрессия анти-апоптотического гена *Bcl-2* в T-клетках предотвращала апоптотическую потерю T-клеток при сепсисе и увеличивала выживаемость [27]; (б) перенос T-лимфоцитов мышам, их лишенных, обеспечивал защиту от сепсиса [28]; (в) связанный с сепсисом апоптоз CD4⁺ и CD8⁺ T-лимфоцитов приводил к развитию лимфопении и иммуносупрессии у пациентов на поздних стадиях сепсиса [29]. Из этого следует, что снижение количества и активности CD4⁺ и CD8⁺ T-лимфоцитов, вызванное сепсисом, может значительно увеличить восприимчивость организма к развитию вторичных инфекций. Не исключено,

что пост-септические иммунологические нарушения, предрасположенность к которым может зависеть, в том числе, и от генетического полиморфизма, вносят существенный вклад в повышение отдаленной смертности пациентов, выживших после перенесенного сепсиса.

Однонуклеотидная замена *AQP4* rs1058427 расположена в области РНК-гена *AQP4-AS1* (Aquaporin 4 antisense RNA 1) ENSG00000260372, с которого транскрибируется длинные некодирующие РНК (днРНК, lncRNA). Точка замены входит в последовательности четырех транскриптов днРНК: ENST00000579964.6 *AQP4-AS1-203*, 1645 н.о., ENST00000628174.2 *AQP4-AS1-206*, 919 н.о., ENST00000582605.5 *AQP4-AS1-204*, 525 н.о., ENST00000627963.2 *AQP4-AS1-205* 381 н.о.

Известно, что *AQP4-AS1* снижает уровень экспрессии *AQP4* [30]. Логично предположить, что некоторые SNP в области РНК-гена могут приводить к изменению активности lncRNA, регулирующей *AQP4*. И если замена гуанина на тимин в варианте гена *AQP4* rs1058427 приведет к снижению количества *AQP4-AS1*, следствием явится повышение количества транскриптов *AQP4* и увеличение экспрессии соответствующего продукта – белка аквапорина, контролирующего начальные этапы движения и миграции клеток иммунной системы.

Существуют данные о связи lncRNA, картируемой в области гена *AQP4*, экспрессии *AQP4* и развития дисфункции сетчатки глаза при сахарном диабете. *AQP4-AS1* представляет собой длинную некодирующую РНК, которая транскрибируется с антисмысловой цепи гена *AQP4*. В недавнем исследовании было показано увеличение уровня *AQP4-AS1* в ответ на высокий уровень глюкозы или окислительный стресс. Ингибция *AQP4-AS1* защищала от вызванной сахарным диабетом сосудистой дисфункции сетчатки и приводила к повышению уровня синтеза молекул РНК *AQP4* [30]. Возможно, что именно этим вызван защитный эффект аллеля Т *AQP4* rs1058427 в группе пациентов, в которой практически половину составляли пациенты с диабетом. Поскольку

имеются данные о влиянии днРНК на уровень мРНК *AQP4*, можно предположить, что мутантный вариант транскриптов *AQP4-AS1* ENSG00000260372 способен изменить активность lncRNA в отношении регуляции экспрессии гена *AQP4*.

В геноме человека описано более 17 000 генов, кодирующих lncRNA. SNP днРНК *AQP4-AS1* rs527616 связан с возрастом при постановке диагноза рака молочной железы. Также показано, что уровень *AQP4-AS1* ниже в ткани опухоли молочной железы по сравнению со здоровой тканью. Кроме того, экспрессия *AQP4-AS1* была выше у пациентов с первой стадией и малым размером опухоли, что свидетельствует о ее связи с лучшим прогнозом [31].

ДнРНК представляют собой разнообразную группу нетранслируемых молекул РНК длиной более 200 нуклеотидов, которые часто экспрессируются тканеспецифично. Молекулярные механизмы их эффектов чрезвычайно разнообразны. Существующие пять групп днРНК (смысловые, антисмысловые, двунаправленные, интронные и межгенные днРНК) в цитоплазме способны изменять стабильность транскриптов мРНК или блокировать трансляцию путем двухцепочечного связывания с мРНК. Гены днРНК могут содержать последовательности других регуляторных РНК - микроРНК и экспрессироваться вместе с ними. Также днРНК предотвращают связывание микроРНК и белков с их обычными мишенями [32]. Разнообразие механизмов действия днРНК обеспечивает важную роль в регуляции экспрессии генов. В зависимости от наличия регуляторных паттернов, днРНК разделяют на те, которые действуют в цис-положении, влияя на экспрессию и/или состояние хроматина близлежащих генов, и на те, которые выполняют множество функций в транс-положении [33]. Существуют данные о том, что сигнальные пути провоспалительного транскрипционного фактора NFκB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) и Toll-подобных рецепторов повышают содержание днРНК в бета-клетках поджелудочной железы при воспалении [32].

Недавние исследования выявили потенциал днРНК NEAT1, MALAT1, ITS1-2, MEG3 и ANRIL как биомаркеров сепсиса. Несколько днРНК участвуют в развитии гипервоспалительного состояния при сепсисе через сигнальный путь TLR4 [33]. Конкретный механизм действия днРНК AQP4-AS1 ENSG00000260372, однако, пока неизвестен.

Недавно была выявлена роль AQP4 в активации антиген-специфического рецептора Т-клеток [34], имеются данные об увеличении экспрессии AQP4 в активированных Т-клетках и о снижении его уровня в клетках в процессе апоптотической гибели [35]. С учетом данных о вкладе AQP4 в осуществлении распознавания антигена [34] и последующей миграции клеток [12], можно предположить, что относительно высокая экспрессия AQP4 в Т-клетках приведет к более выраженной миграции антиген-стимулированных Т-клеток и вовлечению большего количества взаимодействующих В-клеток в адаптивный иммунный ответ против бактериальных антигенов при наличии минорного аллеля Т гена AQP4. В этом случае AQP4-зависимое повышение активности Т-лимфоцитов обеспечит более выраженную антибактериальную защиту, способную предотвратить развитие эндотоксин-опосредованного тяжелого септического шока, угрожающего жизни пациента. Наоборот, наличие альтернативного генотипа - AQP4 rs1058427 GG может способствовать развитию септического шока.

Следует отметить, что защитный эффект минорного аллеля Т AQP4 rs1058427 в отношении развития септического шока проявляется только в определенной группе пациентов ОРИТ, среди которых половина нуждается в высокотехнологичных ЭКМЛ. Это свидетельствует о том, что генетическая изменчивость по сайту rs1058427 3'-области гена AQP4 может быть одной из причин неблагоприятного течения сепсиса лишь при наличии определенного клинического фенотипа, характеризующегося выраженной коморбидностью, внося существенный вклад в клиническую гетерогенность септических пациентов. С другой стороны, не исключено, что имеется ассоциативная или причинная

связь минорного мутантного варианта T rs1058427 3'-области гена *AQP4* и клинически эффективного результата использования ЭКМЛ, что обеспечивает преимущественное накопление пациентов данного генотипа среди выживших высокоморбидных больных.

Таким образом, ген *AQP4* участвует в контроле механизмов развития септического шока, имеющих значение для жизнеобеспечения организма. При этом аллельные варианты *AQP4* rs1058427 могут служить патогенетически значимыми прогностическими маркерами-кандидатами альтернативного течения и исхода сепсиса - в первую очередь, для пациентов ОРИТ с выраженными коморбидными состояниями.

Заключение

Генетический вариант *AQP4* rs1058427 GG предрасполагает к более тяжелому течению сепсиса у пациентов ОРИТ – развитию септического шока, тогда как минорный аллель *AQP4* rs1058427 T ассоциируется с защитой от развития септического шока и летального исхода в подгруппе пациентов ОРИТ с ЭКМЛ, находившихся на ИВЛ более 5 суток. Тяжелая коморбидность, определяющая потребность в применении экстракорпоральных технологий лечения, является тем средовым фактором, при котором и проявляется протективная роль однонуклеотидной мутации в 3'- области гена *AQP4* у пациентов с сепсисом.

Литература

1. Магомедов М.А., Ким Т.Г., Масолитин С.В., Яралян А.В., Калинин Е.Ю., Писарев В.М. Использование сорбента на основе сверхсшитого стирол-дивинилбензольного сополимера с иммобилизованным ЛПС-селективным лигандом при гемоперфузии для лечения пациентов с септическим шоком. *Общая реаниматология*. 2020; 16(6): 31-53. [Magomedov M.A., Kim T.G., Masolitin S.V., Yarlyan A.V., Kalinin E.Yu., Pisarev V.M. Use of sorbent based on hypercrosslinked styrene-divinylbenzene copolymer with immobilized LPS-selective ligand in hemoperfusion for treatment of patients with septic shock. *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2020; 16(6): 31-53. (in Russ.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-6-31-53
2. Мороз В.В., Смелая Т.В., Голубев А.М., Сальникова Л.Е. Генетика и медицина критических состояний: от теории к практике. *Общая реаниматология*. 2012; 8(4): 5.

[Moroz V.V., Smelaya T.V., Golubev A.M., Salnikova L.E. Genetics and medicine of critical conditions: from theory to practice. *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2012; 8(4): 5. (in Russ.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2012-4-5.

3. Писарев В.М., Чумаченко А.Г., Филев А.Д., Ершова Е.С., Костюк С.В., Вейко Н.Н., Григорьев Е.К. с соавт. Комбинация молекулярных биомаркеров ДНК в прогнозе исхода критических состояний. *Общая реаниматология*. 2019; 15(3): 31-47. [Pisarev V.M., Chumachenko A.G., Filev A.D., Ershova E.S., Kostyuk S.V., Veiko N.N., Grigoriev E.K., et al. Combination of DNA molecular biomarkers in the prediction of critical illness outcome. *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2019; 15(3): 31-47. (in Russ.)]. DOI:10.15360/1813-9779-2019-3-31-47

4. Bronkhorst M.W.G.A., Patka P., Van Lieshout E.M.M. Effects of sequence variations in innate immune response genes on infectious outcome in trauma patients: a comprehensive review. *Shock*. 2015; 44(5): 390-6. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000450. PMID: 26473437

5. Кавайон Ж. Новые методы лечения при сепсисе: модели на животных «не работают» (обзор). *Общая реаниматология*. 2018; 14(3): 46-53. [Cavaillon J. New approaches to treat sepsis: animal models "do not work" (review). *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2018; 14(3): 46-53. (in Russ.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-3-46-53

6. Писарев В.М., Чумаченко А.Г., Тюрин И.Н., Черпаков Р.А., Елицина Е.В., Григорьев Е.К., Александров И.А., с соавт. Прогностическое значение генетического полиморфизма промоторной области AQP5 при сепсисе с различными очагами. *Общая реаниматология*. 2020; 16(3): 16-33. [Pisarev V.M., Chumachenko A.G., Tyurin I.N., Cherpakov R.A., Elisina E.V., Grigoriev E.K., Alexandrov I.A., et al. Prognostic value of genetic polymorphism in promotor region of AQP5 in sepsis depends on the source of infection. *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2020; 16(3): 16-33. (in Russ.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-3-16-33.

7. Чумаченко А.Г., Григорьев Е.К., Писарев В.М. Вклад полиморфизма промоторной области гена *AGTR1* в течение и исход сепсиса у пациентов с различной коморбидностью. *Общая реаниматология*. 2021; 17(5): 35-51. [Chumachenko A.G., Grigoriev E.K., Pisarev V.M. Contribution of *AGTR1* promoter region polymorphism to the progression and outcome of sepsis in patients with various comorbidities. *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2021; 17(5): 35-51. (in Russ.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2021-5-35-51.

8. Чумаченко А.Г., Мязин А.Е., Кузовлев А.Н., Гапонов А.М., Тутельян А.В., Пороховник Л.Н., Голубев А.Н. с соавт. Аллельные варианты генов *NRF2* и *TLR9* при критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2016; 12(4): 8-23. [Chumachenko A.G., Myazin A.E., Kuzovlev A.N., Gaponov A.M., Tutelyan A.V., Porokhovnik L.N., Golubev A.N., et al. Allelic

- variants of the *NRF2* and *TLR9* genes in critical illness. *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2016; 12(4): 8-23. (in Russ.]. DOI:10.15360/1813-9779-2016-4-8-23;
9. *Previch L.E., Ma L., Wright J.C., Singh S., Geng X., Ding Y.* Progress in AQP research and new developments in therapeutic approaches to ischemic and hemorrhagic stroke. *Int. J. Mol. Sci.* 2016 ; 17(7) : 1146; DOI:10.3390/ijms17071146. PMID: 27438832
10. *Ayasoufi K., Kohei N., Nicosia M., Fan R., Farr G.W., McGuirk P.R., Pelletier M. F. et al.* Aquaporin 4 blockade improves survival of murine heart allografts subjected to prolonged cold ischemia. *Am J Transplant.* 2018; 18(5): 1238–1246. DOI: 10.1111/ajt.14624. PMID: 29243390
11. *Jeon H., Kim M., Park W., Lim J.S., Lee E., Cha H., Ahn J.S., et al.* Upregulation of AQP4 improves blood-brain barrier integrity and perihematomal edema following intracerebral hemorrhage. *Neurotherapeutics.* .2021;18(4): 2692-2706. DOI: 10.1007/s13311-021-01126-2. PMID: 34545550.
12. *Nicosia M., Miyairi S., Beavers A., Farr G.W., McGuirk P.R., Pelletier M.F., Valujskikh A.* Aquaporin 4 inhibition alters chemokine receptor expression and T cell trafficking. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 7417. DOI: 10.1038/s41598-019-43884-2. PMID: 31092872.
13. *Kong H., Fan Y. , Xie J., Ding J., Sha L., Shi X., Sun X., et al.* AQP4 knockout impairs proliferation, migration and neuronal differentiation of adult neural stem cells. *J Cell Sci.* 2008; 121(Pt 24): 4029-36. DOI: 10.1242/jcs.035758. PMID: 19033383.
14. *Tang Y., Wu P., Su J., Xiang J., Cai D., Dong Q.* Effects of Aquaporin-4 on edema formation following intracerebral hemorrhage. *Exp Neurol.* 2010; 223(2): 485-95 DOI: 10.1016/j.expneurol.2010.01.015. PMID: 20132816
15. *Jiang Q., Dong X., Hu D., Chen L., Luo Y.* Aquaporin 4 inhibition alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury by restraining cardiomyocyte pyroptosis. *Bioengineered.* 2021; 12(1): 9021-9030. DOI: 10.1080/21655979.2021.1992332. PMID: 34657556
16. *Rutkovskiy A., Stensløkken K.-O., Mariero L.H., Skrbic B., Amiry-Moghaddam M., Hillestad V., Valen G., et al.* Aquaporin-4 in the heart: expression, regulation and functional role in ischemia. *Basic Res Cardiol.* 2012; 107(5): 280. DOI: 10.1007/s00395-012-0280-6. PMID: 22777185
17. *Rump K., Adamzik M.* Function of aquaporins in sepsis: a systematic review. *Cell Biosci.* 2018; 8:10. DOI: 10.1186/s13578-018-0211-9. PMID: 29449936
18. *Chi Y., Fan Y., He L., Liu W., Wen X., Zhou S., Wang X., et al.* Novel role of aquaporin-4 in CD4⁺ CD25⁺ T regulatory cell development and severity of Parkinson's disease. *Aging Cell.* 2011; 10(3): 368–82. DOI: 10.1111/j.1474-9726.2011.00677.x. PMID: 21255222

19. Alexander J.J., Jacob A., Cunningham P., Hensley L., Quigg R.J. TNF is a key mediator of septic encephalopathy acting through its receptor, TNF receptor-1. *Neurochem Int.* 2008; 52(3): 447–56. DOI: [10.1016/j.neuint.2007.08.006](https://doi.org/10.1016/j.neuint.2007.08.006). PMID: 17884256
20. Rama Rao K.V., Jayakumar A.R., Norenberg M.D. Brain edema in acute liver failure: mechanisms and concepts. *Metab Brain Dis.* 2014; 29(4): 927–36. DOI: [10.1007/s11011-014-9502-y](https://doi.org/10.1007/s11011-014-9502-y). PMID: 24567229
21. Sfera A., Price A.I., Gradini R., Cummings M., Osorio C. Proteomic and epigenomic markers of sepsis-induced delirium (SID). *Front Mol Biosci.* 2015; 2: 59. DOI: [10.3389/fmolb.2015.00059](https://doi.org/10.3389/fmolb.2015.00059). PMID: 26579527
22. Dardiotis E., Paterakis K., Tsivgoulis G., Tsintou M., Hadjigeorgiou G.F., Dardioti M., Grigoriadis S., et al. AQP4 tag single nucleotide polymorphisms in patients with traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2014; 31(23): 1920-6. DOI: [10.1089/neu.2014.3347](https://doi.org/10.1089/neu.2014.3347). PMID: 24999750
23. Appelboom G., Bruce S., Duren A., Piazza M., Monahan A., Christophe B., Zoller S., et al. Aquaporin-4 gene variant independently associated with oedema after intracerebral haemorrhage. *Neurol Res.* 2015; 37(8): 657-61. DOI: [10.1179/1743132815Y.0000000047](https://doi.org/10.1179/1743132815Y.0000000047). PMID: 26000774
24. Dardiotis E., Siokas V., Marogianni C., Aloizou A.-M., Sokratous M., Paterakis K., Dardioti M., et al. AQP4 tag SNPs in patients with intracerebral hemorrhage in Greek and Polish population. *Neurosci Lett.* 2019; 696:156-161. DOI: [10.1016/j.neulet.2018.12.025](https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.12.025). PMID: 30578930
25. Наркевич А.Н., Виноградов К.А. Методы определения минимально необходимого объема выборки в медицинских исследованиях. *Социальные аспекты здоровья населения.* 2019; 65(6): 10. [Narkevich A.N., Vinogradov K.A. Methods for determining the minimum required sample size in medical research. *Social Aspects of Public Health. Electronic Scientific Journal/ Socialniye Aspecty Zdorovya Naseleniya. Electronny Nauchny Zhurnal.* 2019; 65(6): 10. (in Russ.)]. DOI: [10.21045/2071-5021-2019-65-6-10](https://doi.org/10.21045/2071-5021-2019-65-6-10).
26. Лихванцев В.В., Ядгаров М.Я., Берикашвили Л.Б., Каданцева К.К., Кузовлев А.Н. Определение объема выборки. *Анестезиология и реаниматология.* 2020; 6: 77-87. [Likhvantsev V.V., Yadgarov M.Ya., Berikashvili L.B., Kazantseva K.K., Kuzovlev A.N. Sample size estimation. *Anesthesiol.Reanimatol/ Anesteziologiya i Reanimatologiya.* 2020; 6:77-87. (in Russ)]. DOI: [10.17116/anesthesiologia202006177](https://doi.org/10.17116/anesthesiologia202006177).
27. Hotchkiss R.S., Swanson P.E., Knudson C.M., Chang K.C., Cobb J.P., Osborne D.F., Zollner K.M., et al. Overexpression of Bcl-2 in transgenic mice decreases apoptosis and improves survival in sepsis. *J Immunol.* 1999; 162(7): 4148-56. PMID: 10201940.

28. Shelley O., Murphy T., Paterson H., Mannick J.A., Lederer J.A. Interaction between the innate and adaptive immune systems is required to survive sepsis and control inflammation after injury. *Shock*. 2003; 20(2): 123-9. DOI: 10.1097/01.shk.0000079426.52617.00. PMID: 12865655
29. Condotta S.A., Cabrera-Perez J., Badovinac V.P., Griffith T.S. T-cell-mediated immunity and the role of TRAIL in sepsis-induced immunosuppression. *Crit Rev Immunol*. 2013; 33(1): 23-40. DOI:10.1615/critrevimmunol.2013006721. PMID: 23510024
30. Li X., Zhu J., Zhong Y., Liu C., Yao M., Sun Y., Yao W., et al. Targeting long noncoding RNA-AQP4-AS1 for the treatment of retinal neurovascular dysfunction in diabetes mellitus. *EBioMedicine*. 2022; 77: 103857. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.103857. PMID: 35172268
31. Marchi R.D., Mathias C., Reiter G. A.K., de Lima R. S. , Kuroda F., Urban C.A., de Souza R.L.R., et al. Association between SNP rs527616 in lncRNA AQP4-AS1 and susceptibility to breast cancer in a southern Brazilian population. *Genet Mol Biol*. 2021; 44(1): e20200216. DOI: 10.1590/1678-4685-GMB-2020-0216. PMID: 33721012
32. Cipolla G.A., de Oliveira J.C., Salviano-Silva A., Lobo-Alves S.C. Lemos D.S., Oliveira L.C., Jucoski T.S., et al. Long non-coding RNAs in multifactorial diseases: another layer of complexity. *Noncoding RNA*. 2018; 4(2): 13. DOI: 10.3390/ncrna4020013. PMID: 29751665
33. Wang W., Yang N., Wen R., Liu C.-F., Zhang T.-N. Long noncoding RNA: regulatory mechanisms and therapeutic potential in sepsis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021; 11: 563126. DOI: 10.3389/fcimb.2021.563126. PMID: 34055659
34. Nicosia M., Lee J., Beavers A., Kish D., Farr G.W., McGuirk P.R., Pelletier M.F., et al. Water channel aquaporin 4 is required for T cell receptor mediated lymphocyte activation. *J Leukoc Biol*. 2023:qiad010. DOI: 10.1093/jleuko/qiad010. PMID: 36805947
35. Da Silva I.V., Soveral G. Aquaporins in immune cells and inflammation: new targets for drug development. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(4): 1845. DOI: 10.3390/ijms22041845. PMID: 33673336

Поступила 24.11.2022

Принята 12.09.2023