

СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АКВАПОРИНОВ

Халиков А.А.¹, Кузнецов К.О.^{1,2}, Сагидуллин Р.Х.¹, Гаврилов С.Н.³, Агзамов В.В.¹,
Козыев Р.Р.¹

¹«Башкирский государственный медицинский университет, Уфа;

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва;

³Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, Чебоксары, e-mail: kirillkuznetsov@aol.com

Акваторины (AQP) принадлежат к семейству водных каналов и обеспечивают транспорт воды и малых молекул, таких как глицерин, по биологическим каналам во многих эпителиальных и эндотелиальных клетках. С точки зрения судебно-медицинской значимости, на сегодняшний день наиболее изученными являются AQP1 и AQP3. AQP1 локализуется в фибробластах, капиллярах, клетках Лангерганса и дендритных клетках. AQP3 обнаружен в адипоцитах гиподермы, дермальных фибробластах, эпидермальных кератиноцитах, меланоцитах, а также в дендритных клетках, клетках Лангерганса и капиллярах. В частности, AQP3 активно исследовался учеными в области судебной медицины в прошлом, поскольку данный тип AQP играет основную роль в процессе увлажнения кожи, восстановления эпидермального барьера, а также в заживлении ран. За исследуемый 13-летний период было опубликовано относительно мало исследований, в которых рассматривалось судебно-медицинское значение AQP. Основное внимание в этих исследованиях было уделено СВДС (синдром внезапной детской смерти), повреждением кожи и утоплению, в частности различию между утоплением в пресной и соленой воде. Исследования СВДС в основном включали анализ генов, в то время как две другие основные темы касались либо иммуногистохимии, либо их комбинации. Специфические вариации генов AQP1, 4 и 9 в сочетании с другими влияющими факторами могут сделать младенцев более восприимчивыми к возникновению СВДС, однако роль AQP, особенно AQP4, остается не уточненной в полной степени.

Ключевые слова: аквапорины, иммуногистохимия, прижизненная рана, утопление, СВДС.

FORENSIC VALUE OF AQUAPORINES

Khalikov A.A.¹, Kuznetsov K.O.^{1,2}, Sagidullin R.H.¹, Gavrilov S.N.³, Agzamov V.V.¹,
Kozyev R.R.¹

¹Bashkir State Medical University, Ufa;

²N.I. Pirogov Russian national research medical university, Moscow;

³I.N. Ulyanov Chuvash state university, Cheboksary; e-mail: kirillkuznetsov@aol.com

Aquaporins (AQP) belong to the family of water channels and provide transport of water and small molecules, such as glycerin, through biological channels in many epithelial and endothelial cells. From the point of view of forensic significance, today the most studied are AQP1 and AQP3. AQP1 is localized in fibroblasts, capillaries, Langerhans cells and dendritic cells. AQP3 is found in hypodermic adipocytes, dermal fibroblasts, epidermal keratinocytes, melanocytes, as well as in dendritic cells, Langerhans cells and capillaries. In particular, AQP3 has been actively studied by scientists in the field of forensic medicine in the past, since this type of AQP plays a major role in the process of moisturizing the skin, restoring the epidermal barrier, as well as in wound healing. During the 13-year period under study, relatively few studies were published that examined the forensic significance of AQP. The main focus of these studies was on SIDS (sudden infant death syndrome), skin injuries and drowning, in particular the difference between drowning in fresh and salt water. SIDS research mainly involved gene analysis, while the other two main topics concerned either immunohistochemistry or a combination of the two. Specific variations of the AQP1, 4 and 9 genes in combination with other influencing factors may make infants more susceptible to SIDS, but the role of AQP, especially AQP4, remains fully unspecified.

Keywords: aquaporins, immunohistochemistry, wound vitality, drowning, SIDS.

Акваторины (AQP) принадлежат к семейству водных каналов и обеспечивают транспорт воды и малых молекул, таких как глицерин, по биологическим каналам во многих эпителиальных и эндотелиальных клетках [1–3]. К настоящему времени у позвоночных было выделено 13 типов AQP [4]. Классические AQP (1, 2, 4 и 5) проницаемы только для воды.

Каналы AQP 3, 7, 9 и 10, также называемые акваглицеропоринами, могут транспортировать глицерин [5]. AQP1 расположен вокруг кожных капилляров [6]. AQP3 проявляется в эпидермальных кератиноцитах [7]; роговой слой эпидермиса не содержит кератиноцитов и AQP3-каналов [8]. AQP1, AQP4 и AQP9 наиболее хорошо описаны в головном мозге [9], причем AQP4 является главным водным каналом. Они играют важную роль в водном гомеостазе и передаче нервных сигналов в головном мозге [10, 11], и их экспрессия быстро индуцируется изменением осмолярности [12, 13], а также воздействием механических или химических раздражителей [14–16]. В легочной ткани AQP5 представляет собой основные водные каналы [17, 18]. Хотя экспрессия AQP5, по-видимому, индуцируется гипертоническим воздействием [19] и подавляется при утоплении в пресной воде [20] в легких мышей, его иммуногистохимические паттерны экспрессии остаются неизвестными в человеческих легких [20]. С точки зрения судебно-медицинской значимости, на сегодняшний день наиболее изученными являются AQP1 и AQP3. AQP1 локализуется в фибробластах, капиллярах, клетках Лангерганса и дендритных клетках [21, 22]. AQP3 обнаружен в адипоцитах гиподермы, дермальных фибробластах, эпидермальных кератиноцитах, меланоцитах, а также в дендритных клетках, клетках Лангерганса и капиллярах [21, 23–26]. В частности, AQP3 активно исследовался учеными в области судебной медицины в прошлом, поскольку данный тип AQP играет основную роль в процессе увлажнения кожи, восстановления эпидермального барьера, а также в заживлении ран [26–28]. AQP5, 7, 9 и 10 также обнаружены в коже и выполняют важные функции, но не были систематически исследованы в судебной медицине [29–31].

В этом обзоре мы обсудим иммуногистохимические исследования аквапоринов, их область применения и соответствующее судебно-медицинское значение, а также имеющиеся ограничения.

Материал и методы исследования

Мы проанализировали исследования, опубликованные в период с 2009 г. по 15 сентября 2021 г. в базе данных PubMed, описывающие изучение аквапоринов в контексте судебной медицины. В процессе выполнения работы мы руководствовались методическими рекомендациями PRISMA 2020 г. (Предпочтительные элементы отчетности для систематических обзоров и метаанализа) [32]. Критерием поиска было наличие слов «aquaporins» и «forensic medicine» в названии, аннотации или ключевых словах. Списки литературы включенных статей были проанализированы вручную с целью поиска дополнительной информации. Авторы независимо друг от друга провели оценку приемлемости и извлечение данных. Нами рассматривались только оригинальные исследовательские статьи, описывающие исследования, проведенные на трупах людей,

опубликованные на английском или немецком языках. Приемлемость статьи определялась путем отбора заголовков и аннотаций.

Результаты исследования и их обсуждение

Первоначальный поиск выявил 49 исследований, 23 исследования были отобраны для дальнейшего изучения. После рассмотрения аннотаций 5 исследований были исключены, поскольку 5 описывали экспериментальные исследования на животных моделях, а 1 не представляло достаточных данных для дальнейшего анализа. При ручном поиске в списках литературы не удалось обнаружить статей, соответствующих критериям включения. По результатам поиска в период с 2009 по 2021 гг. было выявлено в общей сложности 18 подходящих исследований. Учитывая изучаемый временной промежуток, в среднем в год публиковалось 1,4 исследования, посвященных изучению AQP в контексте судебной медицины. Большинство исследований было опубликовано в 2014, 2018 и 2021 гг. (n=3 в каждом); более того, почти половина (44%) от общего числа выявленных исследований были опубликованы в период с 2018 по 2021 гг. В большинстве исследований рассматривались повреждения кожи и утопление (n=5 в каждом), после них следовал синдром внезапной детской смерти (СВДС) (n=4). Остальные 4 исследования охватывали различные темы (повреждение легких, черепно-мозговая травма, интоксикация, различие между асфиксией и удушьем от внезапной сердечной смерти). Наиболее частым объектом исследований был AQP4 (n=6), за которым следовали AQP1 (n=5), AQP3 и AQP5 (n=4 каждый). Было также примечательно, что более половины исследований (n=11), посвященных AQP, были опубликованы в «International journal of forensic medicine». 14 из включенных исследований были двухгрупповыми, а 5 – многогрупповыми. Во всех исследованиях было в общей сложности 1,119 исследуемых образца и 1,093 контрольных образца. Различные типы аквапоринов и область их применения представлены в таблице 1.

Таблица 1

Различные типы аквапоринов и область их применения

Тип аквапорина	Потенциальная область применения
1	Повреждения легких, повреждения кожи, установление давности и прижизненности повреждений
2	Диагностика утопления
3	Ожоговые травмы, повреждения кожи, установление давности и прижизненности повреждений
4	СВДС, интоксикация, травма, утопление
5	Утопление, асфиксия, внезапная сердечная смерть
9	СВДС

Примечание: СВДС – синдром внезапной детской смерти

СВДС

В 4 исследованиях, посвященных СВДС, изучались вариации генов, в основном с помощью генетического анализа. Преимущественно изучался AQP4. Снижение экспрессии AQP4 наблюдалось у младенцев в возрасте >12 недель. Экспрессия AQP4 была ниже у младенцев и детей с генотипом rs2075575 СТ/ТТ, чем у детей с генотипом СС [33]. Не было обнаружено различий в частотах аллелей трех однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) AQP4, которые, как было ранее показано, были связаны с повышенным риском развития СВДС у норвежских младенцев (rs2075575), тяжелого отека мозга (rs9951307), а также с повышенной водопроницаемостью мозга (rs3906956), по сравнению контрольной группой, включающей взрослых [34]. Относительно гена AQP1 была обнаружена статистически значимая взаимосвязь между генотипами rs17159702 СС/СТ и СВДС ($p=0,02$). В гене AQP9 комбинация генотипа ТТ rs8042354, rs2292711 и rs13329178 чаще встречалась при СВДС, чем в контрольной группе ($p=0,03$). В группе с СВДС была обнаружена связь между генетическими вариациями в гене AQP1 и курением матери, а также между комбинацией 3×ТТ в гене AQP9 и обнаружением трупов младенцев в лежащем положении [35]. Для AQP4 в 1 из исследований была обнаружена связь между аллелем Т и генотипами СТ/ТТ rs2075575 и СВДС (С против Т, $p = 0,01$; СС против СТ/ТТ, $p = 0,03$), но не для 3 других ОНП. Для ОНП=rs2075575 связь между соотношением массы мозга и тела, а также генотипом была обнаружена у пациентов с СВДС в возрасте от 0,3 до 12 недель ($p=0,014$, медианное соотношение СС=10,6, СТ/ТТ=12,1) [36].

Мы пришли к выводу, что специфические вариации в генах AQP1, 4 и 9 наряду с внешними факторами риска и, вероятно, другими генетическими факторами представляют собой генетическую предрасположенность, которая делает младенца подверженным внезапной смерти. Кроме того, генотипы AQP4 СТ/ТТ, по-видимому, связаны с повышенным соотношением массы мозга к массе тела у младенцев [35, 36]. Также на экспрессию AQP4 у младенцев могут влиять как возраст, так и генотип, однако роль AQP4 в патогенезе СВДС еще предстоит выяснить [33]. Еще 1 исследование показало, что вариации в гене AQP4 имеют ограниченное значение в качестве предрасполагающих факторов у детей с СВДС европеоидной расы [34].

Утопление

В 5 исследованиях изучалась экспрессия AQP при утоплении с помощью иммуногистохимии и анализа экспрессии генов. Кроме того, исследования были сосредоточены на различии между утоплением в пресной воде (ПВ) и утоплением в соленой воде (СВ). Внутрилегочная экспрессия гена AQP5 была значительно снижена при утоплении в ПВ по сравнению с таковой при СВ и других случаях, что может быть связано с подавлением экспрессии AQP5 в альвеолярных эпителиальных клетках I типа пресной водой [20]. Другое

исследование показало, что статистически значимой разницы в AQP5 легочной ткани между СВ, ПВ и контрольной группой выявлено не было [37]. В почках отсутствовали существенные различия в экспрессии AQP1 и AQP4 между ПВ, СВ и контрольными группами. Иммуногистохимически AQP2 был преимущественно экспрессирован в апикальной плазматической мембране главных клеток собирательного протока во всех образцах почек из ПВ и СВ. Морфометрически наблюдалось значительное увеличение экспрессии AQP2 в апикальной плазматической мембране собирательных протоков в группе СВ по сравнению с ПВ и контрольными группами [38]. В образцах головного мозга среднее значение AQP4-позитивных астроцитов было значительно выше в группе ПВ, чем в СВ и контрольных группах. Вдобавок экспрессия AQP4 была значительно ниже в группе СВ, чем в контрольной группе ($p < 0,05$) [39]. Экспрессия AQP2 (а также аргинин-вазопрессина) была достоверно повышена в почечной ткани в группе СВ ($p < 0,05$) по сравнению с ПВ и контрольной группой [40]. Авторы соответствующих исследований пришли к выводу, что иммуногистохимически обнаруженные AQP2 и AQP4 в почках и головном мозге соответственно могут явиться ценными биомаркерами для дифференциации утопления в ПВ и СВ. 2 исследования экспрессии AQP5 в легочной ткани показали противоречивые результаты.

Повреждения кожи

В 5 исследованиях изучалась, в основном с помощью иммуногистохимии, экспрессия AQP при различных типах повреждений кожи. В центральных частях ожоговых ран, где эпидермис и дерма разрушены, в одном из исследований не было обнаружено AQP3, однако было обнаружено сильное окрашивание AQP3 вдоль края ожоговой раны. Вестерн-блоттинг также показал более сильное окрашивание вдоль ожоговой раны, чем на участке неповрежденной кожи. Количественное определение AQP3 показало его значительно большее количество вдоль ожоговой раны, чем в неповрежденной коже, и отсутствие экспрессии AQP3 в центре ожоговой раны [41]. Изучение экспрессии AQP1 и AQP3 в образцах кожи шеи в случаях ее компрессии не показало различий в экспрессии AQP1 в кожных капиллярах между исследуемой и контрольной группами. Напротив, слабые положительные признаки для AQP3 были обнаружены в неповрежденных образцах кожи, и положительные признаки снова оказались более интенсивными в кератиноцитах в областях компрессии. Морфометрический анализ показал, что доля кератиноцитов, экспрессирующих AQP3, была значительно увеличена в областях компрессии шеи по сравнению с таковой в контрольной группе [42]. Те же авторы изучали экспрессию AQP1 и AQP3 в ранах кожи человека, которые были разделены на разные группы в соответствии с давностью повреждения. В неповрежденных образцах кожи экспрессия AQP1 и AQP3 была снижена в дермальных сосудах и кератиноцитах, и,

соответственно, процент AQP1-позитивных сосудов и количество AQP3-позитивных кератиноцитов, по-видимому, повышались с увеличением давности повреждения [43].

Другое исследование объединило генетический анализ и иммуногистохимию для оценки экспрессии AQP1 и AQP3 в коже при судебно-медицинских вскрытиях и ее значения в дифференциальной диагностике предсмертных и посмертных ожогов. Экспрессия гена AQP3 была значительно выше в коже пациентов с предсмертными ожогами, чем в случаях посмертных ожогов, механических ран и в контрольной группе. Напротив, иммуногистохимическая оценка не показала различий в паттернах экспрессии AQP3 между контрольной, предсмертной и посмертной ожоговой кожей. Эта находка была связана с вероятным увеличением экспрессии гена AQP3 в коже для поддержания водного гомеостаза в ответ на обезвоживание, вызванное ожогом [44]. В другом исследовании экспрессия AQP1 и AQP3 была исследована при различных повреждениях кожи, вызванных тупыми и острыми предметами, а также термическим воздействием; механическим повреждением шеи при различных видах асфиксии, огнестрельным оружием и обморожением. Отсутствовала корреляция между экспрессией AQP3 и возрастом, полом, индексом массы тела, продолжительностью агонии и давностью наступления смерти. Не было обнаружено достоверных различий в экспрессии AQP1 между поврежденной и неповрежденной кожей [45].

Подводя итог 5 рассмотренных исследований, можно сказать, что иммуногистохимическое обнаружение AQP3 в коже шеи может предоставлять ценность в качестве маркера для диагностики ее прижизненной компрессии. Кроме того, иммуногистохимическое определение AQP1 и AQP3 в ранах кожи человека, по-видимому, обеспечивает объективную точность при определении давности повреждения, а определение экспрессии гена AQP3, вероятно, полезно для молекулярной судебно-медицинской диагностики прижизненных ожоговых ран.

Другие области применения

В 4 других исследованиях изучались различные аспекты экспрессии AQP. В 1 исследовании сравнивалась внутрилегочная экспрессия AQP1 и AQP5 с помощью количественного определения мРНК в качестве маркеров водного гомеостаза между случаями асфиксии и удушья, внезапной сердечной смерти и острой черепно-мозговой травмы. AQP5 показал сниженную экспрессию при асфиксии по сравнению с экспрессией при удушье, внезапной сердечной смерти и смерти от острой черепно-мозговой травмы, но не AQP1 [46]. Кроме того, молекулярно-патологический анализ посттравматического повреждения альвеол и системных реакций, влияющих на отек легких, включая мРНК AQP1 и AQP5, показал, что экспрессия AQP1 в легочной ткани была значительно выше при постепенном повреждении

колющим воздействием, чем в других группах. Что касается экспрессии мРНК AQP5, то различий в экспрессии между всеми группами не было. При иммуногистохимическом исследовании AQP1 он был отчетливо выявлен во всех эндотелиальных клетках сосудов, однако не было выявлено различий в распределении и интенсивности. AQP5 слабо обнаруживался в альвеолярных эпителиальных клетках 1-го типа и единично – в интерстициальных макрофагах [47]. Исследование посмертной мРНК в головном мозге и иммуногистохимической экспрессии, включая AQP4, при судебно-медицинской экспертизе отравления монооксидом углерода, метамфетамином и фенobarбиталом по сравнению с различными случаями травматического повреждения показало более высокую экспрессию AQP4, наиболее выраженную при отравлении метамфетамином. Результаты иммуноокрашивания показали существенные межиндивидуальные различия между группами, без видимых различий в распределении или интенсивности между различными причинами смерти [48]. В другом исследовании изучались экспрессия AQP4 и ее корреляция с гипоксией и нейровоспалением при черепно-мозговой травме человека. AQP4 показал значительное и прогрессирующее увеличение экспрессии между контрольной группой и группами 2 (1-дневная выживаемость) и 3 (3-дневная выживаемость) после острых стадий травматического инсульта. Кроме того, наблюдалось увеличение иммунопозитивности AQP4 в группах 4 (7-дневная выживаемость), 5 (14-дневная выживаемость) и 6 (30-дневная выживаемость), что может указывать на усиление экспрессии AQP4 через 7–30 дней по сравнению с таковой на 1-й день [49].

Таким образом, количественное определение мРНК AQP5 может отличить асфиксию от удушья и внезапной сердечной смерти. Систематический анализ экспрессии генов, в том числе AQP4, с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени может быть полезной процедурой в судебно-медицинских экспертизах отравления метамфетамином, поскольку AQP4 может повышаться в головном мозге во время такого рода интоксикации. Кроме того, AQP4 может быть полезен для оценки времени выживания при черепно-мозговых травмах.

Заключение

За исследуемый 13-летний период было опубликовано относительно мало исследований, в которых рассматривалось судебно-медицинское значение AQP. Основное внимание в этих исследованиях было уделено СВДС, повреждениям кожи и утоплению, в частности различию между утоплением в ПВ и СВ. Исследования СВДС в основном включали анализ генов, в то время как две другие основные темы касались либо иммуногистохимии, либо их комбинации. Специфические вариации генов AQP1, 4 и 9 в сочетании с другими влияющими факторами могут сделать младенцев более восприимчивыми к возникновению

СВДС, однако роль AQP, особенно AQP4, остается не уточненной в полной степени. При утоплении накопление AQP2 в почках и AQP4 в головном мозге, по-видимому, может быть использовано для диагностики типа утопления, однако эта методика будет актуальна не для всех регионов Российской Федерации. При повреждениях кожи определение, в частности, AQP3 является возможным дополнительным тестом: например, для определения прижизненности (ожоговых) ран и компрессии кожи, а также для определения давности повреждений. Также AQP5 можно было бы использовать для того, чтобы отличить удушье от внезапной сердечной смерти, а AQP4 можно было бы использовать для временного разграничения пережитых черепно-мозговых травм. Интересные исследовательские подходы можно найти в соответствующих исследованиях, указывающих на то, что изучение AQP потенциально может обеспечить значительную дополнительную ценность для ответов на некоторые вопросы. Комбинация иммуногистохимии и анализа экспрессии генов, по-видимому, полезна в каждом случае для повышения статистической значимости.

Настоящий обзор был ограничен тем фактом, что в него были включены только исследования на людях. Экспериментальные исследования или исследования на животных были намеренно опущены. Акцент был сделан на исследованиях, где возможно немедленное практическое применение и где результаты могут, в лучшем случае, повысить эффективность расследований уголовных дел.

Однако удивительно, что существует лишь несколько последующих исследований и что они часто проводились одной и той же исследовательской группой. Поэтому следует отметить, что частые заявления авторов о необходимости дальнейших исследований для оценки ценности и применимости AQP в контексте судебной медицины в значительной степени остались без внимания научного сообщества.

Тем не менее этот обзор, безусловно, показывает потенциал использования AQP в судебной медицине и свидетельствует, что, несмотря на относительно небольшое количество исследований, которые были проведены на людях на сегодняшний день, существуют очень интересные и потенциально релевантные исследовательские подходы, которые стоит использовать.

Список литературы

1. Verkman A.S., Anderson M.O., Papadopoulos M.C. Aquaporins: important but elusive drug targets. *Nat Rev Drug Discov.* 2014. Vol. 13. N. 4. P. 259-277. DOI: 10.1038/nrd4226.

2. Yadav E., Yadav N., Hus A., Yadav J.S. Aquaporins in lung health and disease: Emerging roles, regulation, and clinical implications. *Respir Med.* 2020. Vol. 174. P. 106-193. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.106193.
3. Verkman A.S. Aquaporin water channels and endothelial cell function. *J. Anat.* 2002. Vol. 200. N. 6. P. 617–627. DOI: 10.1046/j.1469-7580.2002.00058.x.
4. Park E.J., Kwon T.H. A Minireview on Vasopressin-regulated Aquaporin-2 in Kidney Collecting Duct Cells. *Electrolyte Blood Press.* 2015. Vol. 13. N. 1. P. 1-6. DOI: 10.5049/EBP.2015.13.1.1.
5. Zhu H.X., Zhou J.B., Zhu X.D., Zhou J., Li J., Song Y.L., Bai C.X. Impaired self-healing capacity in airway epithelia lacking aquaporin-3. *Respir Physiol Neurobiol.* 2016. Vol. 233. P. 66-72. DOI: 10.1016/j.resp.2016.08.002.
6. Edamana S., Login F.H., Yamada S., Kwon T.H., Nejsum L.N. Aquaporin water channels as regulators of cell-cell adhesion proteins. *Am J. Physiol Cell Physiol.* 2021. Vol. 320. N. 5. P. 771-777. DOI: 10.1152/ajpcell.00608.2020.
7. Jungersted J.M., Bomholt J., Bajraktari N., Hansen J.S., Klærke D.A., Pedersen P.A., Hedfalk K., Nielsen K.H., Agner T., Hélix-Nielsen C. In vivo studies of aquaporins 3 and 10 in human stratum corneum. *Arch Dermatol Res.* 2013. Vol. 305. N. 8. P. 699-704. DOI: 10.1007/s00403-013-1365-2.
8. Ikarashi N., Kon R., Kaneko M., Mizukami N., Kusunoki Y., Sugiyama K. Relationship between Aging-Related Skin Dryness and Aquaporins. *Int. J. Mol Sci.* 2017. Vol. 18. N. 7. P. 1559. DOI: 10.3390/ijms18071559.
9. Benga O., Huber V.J. Brain water channel proteins in health and disease. *Mol Aspects Med.* 2012. Vol. 33. N. 5-6. P. 562–578. DOI: 10.1016/j.mam.2012.03.008.
10. Assentoft M., Larsen B.R., MacAulay N. Regulation and Function of AQP4 in the Central Nervous System. *Neurochem Res.* 2015. Vol. 40. N. 12. P. 2615-2627. DOI: 10.1007/s11064-015-1519-z.
11. Filippidis A.S., Carozza R.B., ReKate H.L. Aquaporins in brain edema and neuropathological conditions. *Int. J. Mol Sci.* 2016. Vol. 18. N. 1. P. 55. DOI: 10.3390/ijms18010055.
12. Hubbard J.A., Hsu M.S., Seldin M.M., Binder D.K. Expression of the Astrocyte Water Channel Aquaporin-4 in the Mouse Brain. *ASN Neuro.* 2015. Vol. 7. N. 5. DOI: 10.1177/1759091415605486.
13. Park J., Madan M., Chigurupati S., Baek S.H., Cho Y., Mughal M.R., Yu A., Chan S.L., Pattisapu J.V., Mattson M.P., Jo D.G. Neuronal Aquaporin 1 Inhibits Amyloidogenesis by Suppressing the Interaction Between Beta-Secretase and Amyloid Precursor Protein. *J. Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2021. Vol. 76. N. 1. P. 23-31. DOI: 10.1093/gerona/glaa068.

14. Wang T., Chou D.Y., Ding J.Y., Fredrickson V., Peng C., Schafer S., Guthikonda M., Kreipke C., Rafols J.A., Ding Y. Reduction of brain edema and expression of aquaporins with acute ethanol treatment after traumatic brain injury. *J. Neurosurg.* 2013. Vol.118. N. 2. P. 390-396. DOI: 10.3171/2012.8.JNS12736.
15. Cartagena C.M., Phillips K.L., Tortella F.C., Dave J.R., Schmid K.E. Temporal alterations in aquaporin and transcription factor HIF1 α expression following penetrating ballistic-like brain injury (PBBi). *Mol Cell Neurosci.* 2014. Vol. 60. P. 81-87. DOI: 10.1016/j.mcn.2014.04.005.
16. Popescu B.F., Bunyan R.F., Guo Y., Parisi J.E., Lennon V.A., Lucchinetti C.F. Evidence of aquaporin involvement in human central pontine myelinolysis. *Acta Neuropathol Commun.* 2013. Vol. 1. P. 40. DOI: 10.1186/2051-5960-1-40.
17. Song Y., Wang L., Wang J., Bai C. Aquaporins in Respiratory System. *Adv Exp Med Biol.* 2017. Vol. 969. P. 115-122. DOI: 10.1007/978-94-024-1057-0_7.
18. Barranco R., Castiglioni C., Ventura F., Fracasso T. Immunohistochemical expression of P-selectin, SP-A, HSP70, aquaporin 5, and fibronectin in saltwater drowning and freshwater drowning. *Int. J. Legal Med.* 2019. Vol. 133. N. 5. P. 1461-1467. DOI: 10.1007/s00414-019-02105-1.
19. Hosoi K., Yao C., Hasegawa T., Yoshimura H., Akamatsu T. Dynamics of Salivary Gland AQP5 under Normal and Pathologic Conditions. *Int. J. Mol Sci.* 2020. Vol. 21. N. 4. P. 1182. DOI: 10.3390/ijms21041182.
20. Lee S.Y., Ha E.J., Cho H.W., Kim H.R., Lee D., Eom Y.B. Potential forensic application of receptor for advanced glycation end products (RAGE) and aquaporin 5 (AQP5) as novel biomarkers for diagnosis of drowning. *J. Forensic Leg Med.* 2019. Vol. 62. P. 56-62. DOI: 10.1016/j.jflm.2019.01.007.
21. da Silva I.V., Barroso M., Moura T., Castro R., Soveral G. Endothelial aquaporins and hypomethylation: potential implications for atherosclerosis and cardiovascular disease. *Int. J. Mol Sci.* 2018. Vol.19. N. 1. P. 130. DOI: 10.3390/ijms19010130.
22. Calamita G., Delporte C. Involvement of aquaglyceroporins in energy metabolism in health and disease. *Biochimie.* 2021. Vol. 188. P. 20-34. DOI: 10.1016/j.biochi.2021.03.001.
23. Bollag W.B., Aitkens L., White J., Hyndman K.A. Aquaporin-3 in the epidermis: more than skin deep. *Am J. Physiol Cell Physiol.* 2020. Vol. 318. N. 6. P. 1144–1153. DOI: 10.1152/ajpcell.00075.2020.
24. Boury-Jamot M., Sougrat R., Tailhardat M., Le Varlet B., Bonté F., Dumas M., Verbavatz J.-M. Expression and function of aquaporins in human skin: is aquaporin-3 just a glycerol transporter? *Biochim Biophys Acta.* 2006. Vol. 1758. N. 8. P. 1034–1042. DOI: 10.1016/j.bbamem.2006.06.013.

25. Hara-Chikuma M., Satooka H., Watanabe S., Honda T., Miyachi Y., Watanabe T., Verkman A.S. Aquaporin-3-mediated hydrogen peroxide transport is required for NF- κ B signalling in keratinocytes and development of psoriasis. *Nat Commun.* 2015. Vol. 6. P. 7454. DOI: 10.1038/ncomms8454.
26. Hara-Chikuma M., Verkman A.S. Roles of aquaporin-3 in the epidermis. *J. Invest Dermatol.* 2008. Vol. 128. N. 9. P. 2145–2151. DOI: 10.1038/jid.2008.70.
27. Sonntag Y., Gena P., Maggio A., Singh T., Artner I., Oklinski M.K., Johanson U., Kjellbom P., Nieland J.D., Nielsen S., Calamita G., Rützler M. Identification and characterization of potent and selective aquaporin-3 and aquaporin-7 inhibitors. *J. Biol Chem.* 2019. Vol. 294. N. 18. P. 7377-7387. DOI: 10.1074/jbc.RA118.006083.
28. Choi E.H., Man M.-Q., Wang F., Zhang X., Brown B.E., Feingold K.R., Elias P.M. Is endogenous glycerol a determinant of stratum corneum hydration in humans? *J. Invest Dermatol.* 2005. Vol. 125. N. 2. P. 288–293. DOI: 10.1111/j.0022-202X.2005.23799.x.
29. Yosipovitch G., Duque M.I., Patel T.S., Ishiujii Y., Guzman-Sanchez D.A., Dawn A.G., Freedman B.I., Chan Y.H., Crumrine D., Elias P.M. Skin barrier structure and function and their relationship to pruritus in end-stage renal disease. *Nephrol Dialysis Transp.* 2007. Vol. 22. N. 11. P. 3268–3272. DOI: 10.1093/ndt/gfm375.
30. Tricarico P.M., Mentino D., De Marco A., Del Vecchio C., Garra S., Cazzato G., Foti C., Crovella S., Calamita G. Aquaporins Are One of the Critical Factors in the Disruption of the Skin Barrier in Inflammatory Skin Diseases. *Int. J. Mol Sci.* 2022. Vol. 23. N. 7. P. 4020. DOI: 10.3390/ijms23074020.
31. Verkman A.S., Hara-Chikuma M., Papadopoulos M.C. Aquaporins—new players in cancer biology. *J. Mol. Med. (Berlin, Germany).* 2008. Vol. 86. N. 5. P. 523–529. DOI: 10.1007/s00109-008-0303-9.
32. Page M.J., Moher D., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D., Shamseer L., Tetzlaff J.M., Akl E.A., Brennan S.E., Chou R., Glanville J., Grimshaw J.M., Hróbjartsson A., Lalu M.M., Li T., Loder E.W., Mayo-Wilson E., McDonald S., McGuinness L.A., Stewart L.A., Thomas J., Tricco A.C., Welch V.A., Whiting P., McKenzie J.E. PRISMA 2020 explanation and elaboration: Updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ (Clin Res ed).* 2021. Vol. 372. P. 160. DOI: 10.1136/bmj.n160.
33. Eidahl J.M.L., Stray-Pedersen A., Rognum T.O., Opdal S.H. Aquaporin 4 expression in the hippocampus in sudden infant death syndrome and sudden unexplained death in childhood. *J. Chem Neuroanat.* 2021. Vol. 115. P. 101962. DOI: 10.1016/j.jchemneu.2021.101962.

34. Studer J., Bartsch C., Haas C. Aquaporin-4 polymorphisms and brain/body weight ratio in sudden infant death syndrome (SIDS). *Pediatr Res.* 2014. Vol. 76. N. 1. P. 41–45. DOI: 10.1038/pr.2014.59.
35. Opdal S.H., Ferrante L., Rognum T.O., Stray-Pedersen A. Aquaporin-1 and aquaporin-9 gene variations in sudden infant death syndrome. *Int. J. Legal Med.* 2021. Vol. 135. N. 3. P. 719–725. DOI: 10.1007/s00414-020-02493-9.
36. Opdal S.H., Vege A., Stray-Pedersen A., Rognum T.O. Aquaporin-4 gene variation and sudden infant death syndrome. *Pediatr Res.* 2010. Vol. 68. N. 1. P. 48–51. DOI: 10.1203/PDR.0b013e3181df4e7c.
37. Barranco R., Castiglioni C., Ventura F., Fracasso T. Immunohistochemical expression of P-selectin, SP-A, HSP70, aquaporin 5, and fibronectin in saltwater drowning and freshwater drowning. *Int. J. Legal Med.* 2019. Vol. 133. N. 5. P. 1461–1467. DOI: 10.1007/s00414-019-02105-1.
38. An J.-L., Ishida Y., Kimura A., Kondo T. Forensic application of intrarenal aquaporin-2 expression for differential diagnosis between freshwater and saltwater drowning. *Int. J. Legal Med.* 2010. Vol. 124. N. 2. P. 99–104. DOI: 10.1007/s00414-009-0375-2.
39. An J.-L., Ishida Y., Kimura A., Kondo T. Immunohistochemical examination of intracerebral aquaporin-4 expression and its application for differential diagnosis between freshwater and saltwater drowning. *Int. J. Legal Med.* 2011. Vol. 125. N. 1. P. 59–65. DOI: 10.1007/s00414-010-0523-8.
40. Barranco R., Ventura F., Fracasso T. Immunohistochemical renal expression of aquaporin 2, arginine-vasopressin, vasopressin receptor 2, and renin in saltwater drowning and freshwater drowning. *Int. J. Legal Med.* 2020. Vol. 134. N. 5. P. 1733–1740. DOI: 10.1007/s00414-020-02274-4.
41. Sebastian R., Chau E., Fillmore P., Matthews J., Price L.A., Sidhaye V., Milner S.M. Epidermal aquaporin-3 is increased in the cutaneous burn wound. *Burns J. Int. Soc Burn Injuries.* 2015. Vol. 41. N. 4. P. 843–847. DOI: 10.1016/j.burns.2014.10.033.
42. Ishida Y., Kuninaka Y., Nosaka M., Shimada E., Hata S., Yamamoto H., Hashizume Y., Kimura A., Furukawa F., Kondo T. Forensic application of epidermal AQP3 expression to determination of wound vitality in human compressed neck skin. *Int. J. Legal Med.* 2018. Vol. 132. N. 5. P. 1375–1380. DOI: 10.1007/s00414-018-1780-1.
43. Ishida Y., Kuninaka Y., Furukawa F., Kimura A., Nosaka M., Fukami M., Yamamoto H., Kato T., Shimada E., Hata S., Takayasu T., Eisenmenger W., Kondo T. Immunohistochemical analysis on aquaporin-1 and aquaporin-3 in skin wounds from the aspects of wound age determination. *Int. J. Legal Med.* 2018. Vol. 132. N. 1. P. 237–242. DOI: 10.1007/s00414-017-1725-0.

44. Kubo H., Hayashi T., Ago K., Ago M., Kanekura T., Ogata M. Forensic diagnosis of ante- and postmortem burn based on aquaporin-3 gene expression in the skin. *Legal Med (Tokyo, Japan)*. 2014. Vol. 16. N. 3. P. 128–134. DOI: 10.1016/j.legalmed.2014.01.008.
45. Prangenberg J., Doberentz E., Witte A.-L., Madea B. Aquaporin 1 and 3 as local vitality markers in mechanical and thermal skin injuries. *Int. J. Legal Med.* 2021. Vol. 135. N. 5. P. 1837–1842. DOI: 10.1007/s00414-021-02588-x.
46. Wang Q., Ishikawa T., Michiue T., Zhu B.-L., Guan D.-W., Maeda H. Intrapulmonary aquaporin-5 expression as a possible biomarker for discriminating smothering and choking from sudden cardiac death: a pilot study. *Forensic Sci Int.* 2012. Vol. 220. N. 1-3. P. 154–157. DOI: 10.1016/j.forsciint.2012.02.013.
47. Wang Q., Ishikawa T., Michiue T., Zhu B.-L., Guan D.-W., Maeda H. Molecular pathology of pulmonary edema after injury in forensic autopsy cases. *Int. J. Legal Med.* 2012. Vol. 126. N. 6. P. 875–882. DOI: 10.1007/s00414-012-0758-7.
48. Wang Q., Ishikawa T., Michiue T., Zhu B.-L., Guan D.-W., Maeda H. Molecular pathology of brain matrix metalloproteases, claudin5, and aquaporins in forensic autopsy cases with special regard to methamphetamine intoxication. *Int. J. Legal Med.* 2014. Vol. 128. N. 3. P. 469–474. DOI: 10.1007/s00414-014-0972-6.
49. Neri M., Frati A., Turillazzi E., Cantatore S., Cipolloni L., Di Paolo M., Frati P., La Russa R., Maiese A., Scopetti M., Santurro A., Sessa F., Zamparese R., Fineschi V. Immunohistochemical Evaluation of Aquaporin-4 and its Correlation with CD68, IBA-1, HIF-1 α , GFAP, and CD15 expressions in fatal traumatic brain injury. *Int. J. Mol Sci.* 2018. Vol. 19. N. 11. P. 3544. DOI: 10.3390/ijms19113544.