

## АКВАПОРИНЫ И ИХ РОЛЬ В НОРМАЛЬНОЙ И ПРЕЭКЛАМПТИЧЕСКОЙ ПЛАЦЕНТЕ

Р. А. АСЛАНОВА, З. Н. Э. ДОЛГУН, проф. Н. Д. САЙИН

*Университет Тракья, Турция*

**Проведен обзор литературы, посвященной роли аквапоринов в нормальной и преэкламптической плаценте. Представлены результаты исследований функций аквапоринов 1, 3, 8, 9 в регуляции объема амниотической жидкости. Высказано предположение, что нарушение экспрессии аквапоринов в плодных оболочках может быть связано с идиопатическим многоводием или маловодием. Рассмотрено участие инсулина, хорионического гонадотропического гормона человека и циклического аденозинмонофосфата в функциональной экспрессии аквапорина 9. Гипотезы о функциональных особенностях аквапоринов требуют дальнейших исследований.**

*Ключевые слова: аквапорины, нормальная и преэкламптическая плацента, амниотическая жидкость, экспрессия аквапоринов.*

Синцитиотрофобласты человека являются барьером с избирательной проницаемостью, ответственным за трансцеллюлярный транспорт питательных веществ и воды между кровью матери и плода. Функция плаценты зависит от полноценного развития синцитиотрофобластов [1, 2].

Преэклампсия — это патология беременности, связанная с дефектом имплантации синцитиотрофобластов, что, в свою очередь, вызывает гипоперфузию плаценты, а следовательно, плацентарную ишемию. Патофизиология поверхностной плацентации тесно связана с осложненным исходом у матери и плода [3].

Аквапорины (АКП), AQP, или «водные каналы», представляют собой семейство маленьких интегральных белков, вовлеченных в трансмембранный перенос воды во многих тканях. У млекопитающих их насчитывается по меньшей мере 13. Функция АКП не ограничивается переносом молекул воды. На сегодняшний день с учетом функциональной характеристики АКП делятся на три подсемейства:

- классические, ответственные за водный транспорт,— АКП 0, 1, 2, 4, 5, 6 и 8. Последний из этой подгруппы проницаем также для мочевины [4, 5];

- аква-глицеропорины, селективно проницаемые для воды, мочевины и глицерина,— АКП 3, 7, 9 и 10 [6, 7];

- супер-аквапорины — обнаруженная подгруппа, которая включает всего два аквапорина: АКП 11 и 12, их функции мало изучены [8].

АКП 1, 3, 4, 8 и 9 были обнаружены в плаценте и оболочках плода человека [9–12].

Культивирование клеток плаценты выявило значительное поглощение ею воды, мочевины и маннитола, чувствительных к ртути и флоретину, что указывает на экспрессию функциональных АКП в нормальной плаценте [13].

Опубликованные результаты исследований [14–16] показывают, что экспрессия АКП 1, 3, 8 и 9 в значительной степени связана с патологией амниотической жидкости плода.

Сравнение количественных и функциональных особенностей АКП 9 в плаценте нормальной беременности и беременности, осложненной преэклампсией, выявило в последней значительное увеличение количества АКП 9 при снижении его функциональности [13].

В таком патологическом состоянии, как преэклампсия, характеризующемся ишемией плаценты, изменения в синтезе и функциональной активности АКП могут быть важным фактором, ответственным за изменения энергетического гомеостаза.

С другой стороны, АКП-опосредованная потеря воды может играть определенную роль в увеличении апоптоза, связанном с аномальной имплантацией синцитиотрофобластов в преэкламптической плаценте [17].

Результаты исследований [18–21] показали, что уровни муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (МВТП) циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), хорионического гонадотропического гормона человека (ХГЧ) [22] и инсулина [23] ассоциированы с экспрессией и функциональной активностью АКП в нормальной и преэкламптической плаценте.

Так как этиология преэклампсии до сих пор остается не выясненной, мы предполагаем, что в ее патофизиологии важную роль играют АКП.

**Роль АКП в плаценте и амниотических мембранах.** АКП вовлечены не только в различные физиологические, но и во многие патологические процессы.

Известно, что АКП увеличивают проницаемость плазматической мембраны для воды в 5–10 раз по сравнению с проницаемостью

мембран, где вода изначально проходит через двойной липидный слой [24].

S. E. Mann et al. [14] установили, что экспрессия АКП 1 в амниотических оболочках плода в 33 раза выше в случаях беременности, отягощенной многоводием, по сравнению с нормальной беременностью. Исследователи интерпретировали повышение экспрессии АКП 1 как компенсаторную реакцию на многоводие.

X. Zhu et al. [15] обнаружили, что экспрессия АКП 8 в амниотических мембранах, АКП 9 в амниотических мембранах и хорионе значительно превышает таковую у беременных с многоводием, в то время как количество АКП в плаценте было уменьшено. Авторы утверждают, что в случаях с идиопатическим многоводием некоторые модулирующие факторы стимулируют изменения экспрессии АКП 8 и 9. Возможно, что эти изменения, увеличившие интрамембранную абсорбцию воды и уменьшившие транспорт воды от матери к плоду, поддерживают гомеостаз амниотической жидкости плода. Беременность, отягощенная маловодием, сопровождается снижением уровня АКП 1 в амниотических мембранах без значительных изменений в хорионе или плаценте. Было обнаружено снижение АКП 3 в амниотических оболочках и хорионе наряду со значительным повышением его уровня в плаценте [16].

В то же время до сих пор нет обоснованных данных о функциональных особенностях АКП. Они функционально вовлечены в патологический процесс недостаточного или избыточного образования амниотической жидкости.

A. E. Damiano et al. [25] впервые обнаружили АКП 3 и 9 в трофобластической ткани. Исследователи показали, что эти белки ответственны не только за транспорт воды между матерью и плодом, но и за быстрый транспорт растворимых веществ через клеточные мембраны с минимальной разницей в осмотическом давлении.

В последующих исследованиях этими же авторами методом Western Blot было установлено увеличение экспрессии АКП 9 в преэкламптической плаценте, а иммуногистохимическим методом выявлено его распределение, отличающееся от нормального: АКП 9 был локализован не только в апикальной, но и в базальной мембране, а также в цитоплазме клетки.

Транспорт воды и маннитола оказался меньше, чем в нормальной плаценте, и не был чувствительным к воздействию  $HgCl_2$ . Поскольку транспорт маннитола, чувствительный к  $HgCl_2$ , характерен для АКП 9, то это может указывать на потерю функциональных способностей АКП 9 в преэкламптической плаценте. Интересно то, что транспорт мочевины, чувствительный к флоретину и ртути, был увеличен в такой плаценте на 35%. Это позволяет прийти к выводу, что проницаемость АКП 9 для воды и растворимых веществ может модифицироваться в патологических состояниях.

АКП 9 заслуживает особого внимания, так как он проницаем для воды и мочевины одновременно и таким образом, возможно, участвует в энергетическом обмене клетки [13].

В гепатоцитах АКП 9 выполняет роль канала, проницаемого для глицерола, а также ускоряющего транспорт мочевины. В период голодания глицерол участвует в глюконеогенезе печени. Теорию о роли АКП 9 в энергетическом гомеостазе подтверждают данные о значительном увеличении его концентрации на 4-й день голодания и снижении концентрации после принятия пищи [26].

АКП 9 вовлечен также в энергетический процесс в мозговых клетках, способствуя диффузии глицерола и монокарбоксилатов, которые являются энергетическим субстратом для нейронов [27].

Во время ишемического процесса в мозге молочный ацидоз усиливает проницаемость АКП 9 для молочной кислоты, облегчая тем самым «захват» ее избытка астроцитами. Следовательно, АКП 9 участвует в удалении глицерола и молочной кислоты из экстрацеллюлярного пространства во время ишемии. В позднем периоде после реперфузии АКП 9, возможно, способствует транспорту молочной кислоты между астроцитами и нейронами как энергетического субстрата после ишемического инсульта [27, 28].

Сегодня теории о функции АКП 9 в человеческом мозге все еще воспринимаются как спекулятивные. Аналогичным образом можно предположить, что АКП 9 вовлечен в энергетический процесс такой плацентарной патологии, как преэклампсия, характеризующейся поверхностной имплантацией, что ведет к релятивной гипоксии между матерью и плодом. Нельзя исключать роль АКП 9 в диффузии мочевины. Предыдущие исследования обнаружили экспрессию транспортера мочевины А в плаценте человека. АКП 9 предположительно дополняет функцию транспортера мочевины А, облегчая ее захват и элиминацию через плаценту [13].

Кроме этого, АКП влияют на изменения клеточного объема во время апоптоза [17], который принимает непосредственное участие в дифференциации, синцитиальной инвазии и дегенерации трофобластов. Прогрессивное усиление апоптоза наблюдается с увеличением срока беременности [29]. Активация апоптоза была установлена также в преэкламптической плаценте как следствие аномальной имплантации трофобластов. Вопрос о том, играют АКП 3 и 9 прямую или опосредованную роль в патогенезе, адаптационных процессах преэклампсии, остается неясным и требует дальнейших исследований [30].

Количество данных относительно контроля и регуляции АКП в плаценте и плодных оболочках весьма ограничено. Некоторые исследователи указывают на то, что экспрессия АКП 3 и 8 в эпителиальных клетках осуществляется посредством цАМФ [19, 20].

L. Belkacemi et al. [21] предполагают, что вазопрессин и агонисты цАМФ играют активную роль в регуляции АКП 1. Результаты их исследования также показали, что цАМФ-зависимый путь ответственен за действие вазопрессина на АКП 1. Эти данные заслуживают внимания, так как было установлено, что уровень вазопрессина повышен в амниотической жидкости плодов при беременности с маловодием [31].

Вместе с тем отличалась функциональная активность АКП 3 и 9 относительно воды и нейтральных растворов в нормальной плаценте [13].

Изучение влияния плацентарных гормонов на трансцеллюлярный транспорт воды показывает, что ХГЧ может оказывать стимулирующий эффект на молекулярную экспрессию и функциональность АКП 9 посредством цАМФ.

Под воздействием ХГЧ или 8-Вг-цАМФ (синтетического аналога цАМФ) количество АКП 9 в плаценте значительно увеличивается. Повышение уровня АКП 9 было пропорционально концентрации ХГЧ и цАМФ и, кроме того, в нормальной плаценте сопровождалось ускорением трансцеллюлярного транспорта воды в 1,6 раза. Несмотря на высокий уровень ХГЧ в случае преэкламптической беременности, а также возрастание плацентарной экспрессии АКП 9, наблюдается снижение скорости транспорта воды, видимо, в результате уменьшения функциональности АКП [22].

Еще один фактор, предположительно воздействующий на АКП 9, — МВТП, который, влияя на различные мембранные протеины, регулирует их транспортную активность, являясь при этом одновременно цАМФ-зависимым хлорным каналом [32]. Видимо, МВТП участвует в транспорте воды, осуществляемом АКП 9. МВТП, АКП 3 и 9 расположены в апикальной мембране трофобластов и, вероятно, играют определенную роль в транспорте электролитов и воды между матерью и плодом [25, 33]. Экспрессия МВТП в преэкламптической плаценте в 3,6 раза ниже по сравнению с нормальной. Причины драматического снижения МВТП в преэкламптической плаценте не известны, не исключено, что оно связано с плацентарным транспортом воды, осуществляемым АКП 9 [18].

Исследования трофобластов демонстрируют, что текучесть фосфолипидов клеточной мембраны имеет существенное значение для модулирования транспортных процессов [34].

Известно, что количество холестерина и сфингомиелина в клеточной мембране является основным фактором, который определяет ее текучесть [35].

В недавно проведенных исследованиях [36] обнаружено, что количество сфингомиелина в апикальной мембране трофобластов преэкламптической плаценты было в 1,5 раза больше, чем в нормальной. Снижение текучести апикальной мембраны преэкламптической плаценты было установлено с помощью электронного парамагнитического резонанса.

Таким образом, изменение в липидной структуре мембраны, наблюдаемое в преэкламптической плаценте, может быть связано с нарушением водного транспорта и опосредовано АКП. Эта гипотеза нуждается в последующих исследованиях.

Было изучено действие инсулина на концентрацию АКП 3 и АКП 9 [23]. Оказалось, что в нормальной плаценте повышение уровня инсулина приводит к снижению АКП 9, но не сказывается на количестве АКП 3.

В результате проведенного обзора литературы можно сделать следующие выводы.

1. После первого упоминания о наличии АКП 3 и 9 в плаценте человека также были обнаружены другие АКП в трофобластах и плодных оболочках. Потребность плода в воде удовлетворяется в первую очередь через трансплацентарный транспорт от матери, который возрастает пропорционально сроку гестации.

2. Предполагается, что АКП 1, 3, 8 и 9 вовлечены в регуляцию объема амниотической жидкости. Нарушение экспрессии АКП в плодных оболочках может быть связано с идиопатическим многоводием или маловодием.

3. Высокий уровень экспрессии АКП 3 и 9 установлен в трофобластах нормальной плаценты. Преэклампсия сопровождается повышением уровня АКП 9 в плаценте, что в то же время не провоцирует увеличение транспорта воды. Преэклампсия не является патологией водного баланса плода, поэтому увеличение экспрессии АКП 9, возможно, связано с дополнительной ролью этого белка. Гипотезы о функциональных особенностях АКП все еще остаются спорными.

3. Инсулин, ХГЧ и цАМФ вовлечены в молекулярную и функциональную экспрессию АКП 9. МВТП также участвует в регуляции водного транспорта плаценты. Таким образом, обнаружение модулирующих факторов, участвующих в регуляции АКП в плаценте, требует дальнейших исследований.

4. Особого внимания заслуживает изучение взаимосвязи между патологическими состояниями плаценты и экспрессией АКП.

#### Список литературы

1. Paracellular permeability pathways in the human placenta: a quantitative and morphological study of maternal fetal transfer of horseradish peroxidase / D. Edwards, C. J. Jones, C. P. Sibley, D. M. Nelson // *Placenta*.— 2003.— Vol. 14.— P. 63–73.
2. *Stulc J.* Placental transfer of inorganic ions and water / J. Stulc // *Physiol. Rev.*— 1997.— Vol. 77 (3).— P. 805–836.
3. *McMaster M. T.* Abnormal placentation and the syndrome of preeclampsia / M. T. McMaster, Y. Zhou,

- S. J. Fisher // *Semin. Nephrol.*— 2004.— Vol. 24 (6).— P. 540–547.
4. Rapid gating and anion permeability of an intracellular aquaporin / M. Yasui, A. Hazama, T. H. Kwon [et al.] // *Nature.*— 2009.— Vol. 402.— P. 184–187.
  5. Cloning and functional expression of a second new aquaporin abundantly expressed in testis // K. Ishibashi, M. Kuwahara, Y. Kageyama [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*— 1997.— Vol. 237 (3).— P. 714–718.
  6. Molecular characterization of a **broad selectivity neutral solute channel** // H. Tsukaguchi, C. Shayakul, U. V. Berger [et al.] // *J. Biol. Chem.*— 1998.— Vol. 273 (38).— P. 237–243.
  7. Cloning and functional expression of a new aquaporin (AQP9) abundantly expressed in the peripheral leukocytes permeable to water and urea, but not to glycerol // K. Ishibashi, M. Kuwahara, Y. Gu [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*— 1998.— Vol. 44.— P. 268–274.
  8. *Ishibashi K.* New members of mammalian aquaporins: AQP10-AQP12 // **K. Ishibashi** // *Hand Exp. Pharmacol.*— 2009.— Vol. 190.— P. 251–262.
  9. Expression and localization of aquaporin 1 and 3 in human fetal membranes // S. E. Mann, E. A. Ricke, B. A. Yang [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.*— 2002, Vol. 187 (4).— P. 902–907.
  10. Expression of aquaporin-8 in human placenta and chorioamniotic membranes: evidence of molecular mechanism for intramembranous amniotic fluid resorption / S. Wang, N. Kallichanda, W. Song [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.*— 2001.— Vol. 185.— P. 1226–1231.
  11. Expression of aquaporin 9 in human chorioamniotic membranes and placenta / S. Wang, J. Chen, M. Beall [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.*— 2004.— Vol. 191.— P. 2160–2167.
  12. Downregulation of aquaporin 4 in human placenta throughout pregnancy / M. De Falco, L. Cobellis, M. Torella [et al.] // *In Vivo.*— 2007.— Vol. 21.— P. 813–817.
  13. *Damiano A. E.* Functional and molecular expression of AQP9 channel and UT-A transporter in normal and preeclamptic human placentas / A. E. Damiano, E. Zotta, C. Ibarra // *Placenta.*— 2006.— Vol. 27.— P. 1073–1081.
  14. Steady-state levels of aquaporin 1 mRNA expression are increased in idiopathic polyhydramnios / S. E. Mann, N. Dvorak, H. Gilbert, R. N. Taylor // *Am. J. Obstet. Gynecol.*— 2006.— Vol. 194.— P. 884–887.
  15. The expression of aquaporin 8 and aquaporin 9 in fetal membranes and placenta in term pregnancies complicated by idiopathic polyhydramnios / X. Zhu, S. Jiang, Y. Hu [et al.] // *Early Hum. Dev.*— 2010.— Vol. 86.— P. 657–663.
  16. Expression of aquaporin 1 and aquaporin 3 in fetal membranes and placenta in human term pregnancies with oligohydramnios / X. Q. Zhu, S. S. Jiang, X. J. Zhu [et al.] // *Placenta.*— 2009.— Vol. 30.— P. 670–676.
  17. Plasma membrane aquaporin activity can affect the rate of apoptosis but is inhibited after apoptotic volume decrease / **E. M. Jablonski, A. N. Webb, N. A. McConnell** [et al.] // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*— 2004.— Vol. 286 (4).— P. 975–985.
  18. CFTR may modulate AQP9 functionality in preeclamptic placentas / M. Castro-Parodi, L. Levi, V. Dietrich [et al.] // *Placenta.*— 2009.— Vol. 30.— P. 642–648.
  19. Aquaporin 3 expression in human fetal membranes and its up-regulation by cyclic adenosine monophosphate in amnion epithelial cell culture / S. Wang, F. Amidi, M. Beall [et al.] // *J. Soc. Gynecol. Investig.*— 2006.— Vol. 13.— P. 181–185.
  20. Expression of aquaporin 8 and its upregulation by cyclic adenosine monophosphate in human WISH cells / S. Wang, J. Chen, K. T. Au, M. G. Ross // *Am. J. Obstet. Gynecol.*— 2003.— Vol. 188.— P. 997–1001.
  21. AQP1 gene expression is upregulated by arginine vasopressin and cyclic AMP agonists in trophoblast cells / L. Belkacemi, M. H. Beall, T. R. Magee [et al.] // *Life Sci.*— 2008.— Vol. 82.— P. 1272–1280.
  22. High levels of hCG correlate with increased AQP9 expression in explants from human preeclamptic placenta / G. I. Marino, **M. Castro-Parodi, V. Dietrich, A. E. Damiano** // *Reprod. Sci.*— 2010.— Vol. 17.— P. 444–453.
  23. Dose-dependent insulin-mediated regulation of AQP9 in human placenta / M. Castro-Parodi, M. Farina, V. Dietrich [et al.] // *Placenta.*— 2008.— Vol. 29 (1).— P. 120–125.
  24. *Gonen T.* The structure of aquaporins / T. Gonen, T. Walz // *Q. Rev. Biophys.*— 2006.— Vol. 39 (4).— P. 361–396.
  25. Water channel proteins AQP3 and AQP9 are present in syncytiotrophoblast of human term placenta / A. E. Damiano, E. Zotta, J. Goldstein [et al.] // *Placenta.*— 2011.— Vol. 22.— P. 776–781.
  26. Aquaglyceroporin AQP9: solute permeation and metabolic control of expression in liver / **J. M. Carrey, D. A. Gorelick-Feldman, D. Kozono** [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 2013.— Vol. 100 (5).— P. 2945–2950.
  27. *Badaut J.* Distribution and possible roles of aquaporin 9 in the brain / J. Badaut, L. Regli // *Neuroscience.*— 2013.— Vol. 129 (4).— P. 971–981.
  28. *Badaut J.* Aquaglyceroporin 9 in brain pathologies / J. Badaut // *Neuroscience.*— 2012.— Vol. 168 (4).— P. 1047–1057.
  29. Apoptosis cascade progresses during turnover of human trophoblast: analysis of villous cytotrophoblast and syncytial fragments in vitro / B. Huppertz, H. G. Frank, F. Reister [et al.] // *Lab. Invest.*— 2011.— Vol. 79 (12).— P. 1687–1702.
  30. Increased placental apoptosis in pregnancies complicated by preeclampsia / D. N. Leung, S. C. Smith, K. F. To [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.*— 2001.— Vol. 184 (6).— P. 1249–1250.
  31. *Bajoria R.* Influence of vasopressin in the pathogenesis of oligohydramnios-polyhydramnios in monozygotic twins / R. Bajoria, S. Ward, S. R. Sooranna // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*— 2004.— Vol. 113.— P. 49–55.
  32. Synergistic effects of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator and aquaporin-9 in the rat epididymis / K. H. Cheung, C. T. Leung, G. P. H. Leung, P. Y. D. Wong // *Biol. Reprod.*— 2013.— Vol. 68.— P. 1505–1510.

33. *Faller D. P.* Evidence for location of the CFTR in human placental apical membrane vesicles / D. P. Faller, D. A. Egan, M. P. Ryan // *Am. J. Cell. Physiol.*— 2012.— Vol. 269.— P. 148–155.
34. *Illsley N. I.* Lipid domain structure correlated with membrane protein function in placental microvillous vesicles / N. I. Illsley, H. Y. Lin, A. S. Verkman // *Biochemistry.*— 2007.— Vol. 26.— P. 446–454.
35. Membrane fluidity and transport properties in epithelia / C. Le Grimmellec, G. Friedlander, E. El. Yandouzi [et al.] // *Kidney Int.*— 2012.— Vol. 42.— P. 825–836.
36. *Damiano A. E.* Review: Water channel proteins in the human placenta and fetal membranes / A. E. Damiano // *Placenta.*— 2011.— Vol. 12.— P. 207–211.

### АКВАПОРИНИ ТА ЇХНЯ РОЛЬ У НОРМАЛЬНІЙ І ПРЕЕКЛАМПТИЧНІЙ ПЛАЦЕНТІ

Р. А. АСЛАНОВА, З. Н. Е. ДОЛГУН, Н. Д. САЙІН

Проведено огляд літератури, присвяченої ролі аквапоринів у нормальній та преекламптичній плаценті. Подано результати досліджень функцій аквапоринів 1, 3, 8, 9 у регуляції об'єму амніотичної рідини. Висловлено припущення, що порушення експресії аквапоринів у плодних оболонках може бути пов'язане з ідіопатичним багатоводдям або маловоддям. Розглянуто участь інсуліну, хоріонічного гонадотропічного гормону людини та циклічного аденозинмонофосфату у функціональній експресії аквапорину 9. Гіпотези про функціональні особливості аквапоринів потребують подальших досліджень.

*Ключові слова:* аквапорини, нормальна і преекламптична плацента, амніотична рідина, експресія аквапоринів.

### AQUAPORINS AND THEIR ROLE IN NORMAL AND PRE-ECLAMPSIA PLACENTA

R. A. ASLANOVA, Z. N. E. DOLGUN, N. D. SAYIN

The literature on the role of aquaporins in normal and pre-eclampsia placenta is reviewed. The findings of investigation of functions of aquaporins 1, 3, 8, 9 in regulation of the volume of amniotic fluid are reported. It is suggested that impaired expression of aquaporins in the fetal membranes may be associated with idiopathic polyhydramnios or oligohydramnios. The role of insulin, human chorionic gonadotropic hormone and cyclic adenosine monophosphate in the functional expression of aquaporin 9 is discussed. The hypotheses about the functional features of aquaporins require further investigation.

*Key words:* aquaporins, normal and pre-eclampsia placenta, amniotic fluid, expression of aquaporins.

Поступила 15.12.2014