

УДК 612.25+615.099.092

## РОЛЬ АКВАПОРИНА-5 В ФОРМИРОВАНИИ ОТЕКА ЛЕГКИХ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

© 2022 г. П. Г. Толкач<sup>1</sup>, \*, Д. Т. Сизова<sup>1</sup>, В. А. Башарин<sup>1</sup>, С. В. Чепур<sup>2</sup>, Н. Г. Венгерович<sup>2</sup>, О. И. Алешина<sup>2</sup>, И. М. Иванов<sup>2</sup>, М. А. Чайкина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины, Санкт-Петербург, Россия

\*e-mail: pgtolkach@gmail.com

Поступила в редакцию 26.11.2021 г.

После доработки 10.12.2021 г.

Принята к публикации 10.12.2021 г.

Механизм токсического отека легких, вызванного интоксикацией ацилирующими агентами (фосген, перфторизобутилен и др.), окончательно не изучен. Отек легких можно смоделировать селективными  $\alpha_2$ -адреномиметиками (дексмететомидин) при введении в высоких дозах. Важную роль в формировании отека легких различного генеза может играть аквапорин-5 – селективный водный канал, локализованный на апикальной поверхности мембран альвеолоцитов 1-го типа. Неселективным ингибитором аквапоринов считают хлорид (II) ртути. Цель проведения исследования состояла в оценке роли аквапорина-5 в формировании у крыс отека легких, вызванного интоксикацией дексмететомидином (10 мг/кг) и перфторизобутиленом (1.5 LC<sub>50</sub>). Хлорид (II) ртути вводили животным подкожно в дозе 0.3 LD<sub>50</sub> однократно непосредственно после интоксикации перфторизобутиленом и дексмететомидином. Через 1 и 3 ч после воздействия извлекали легкие, определяли величину легочного коэффициента, проводили иммуногистохимическое выявление аквапорина-5 и оценивали соотношение окрашенных и неокрашенных диаминобензидином апикальных мембран альвеолоцитов 1-го типа. При интоксикации животных перфторизобутиленом увеличивалось относительное содержание аквапорина-5 в отличие от воздействия дексмететомидина. Применение хлорида (II) ртути (0.3 LD<sub>50</sub>) способствовало снижению легочного коэффициента через 3 ч после воздействия перфторизобутилена, уменьшению относительного содержания аквапорина-5. Применение хлорида (II) ртути (0.3 LD<sub>50</sub>) не приводило к снижению легочного коэффициента у крыс после введения дексмететомидина. Установлено, что увеличение относительного содержания аквапорина-5 после ингаляционного воздействия перфторизобутилена играет важную роль в генезе токсического отека легких. Разработка селективных блокаторов аквапорина-5 может быть новым направлением в поиске средств терапии отравлений ацилирующими агентами.

**Ключевые слова:** токсический отек легких, перфторизобутилен, дексмететомидин, интоксикация, аквапорин-5, хлорид (II) ртути, механизм действия

**DOI:** 10.31857/S0042132422020089

### ВВЕДЕНИЕ

Аквапорин-5 (AQP<sub>5</sub>) – водный канал, локализованный в альвеолоцитах 1-го типа, который играет ключевую роль в трансцеллюлярном перемещении воды из интерстиция в альвеолярное пространство (Jung et al., 1994; Wittekindt, Dietl, 2019). Согласно данным литературы, аквапорины играют важную роль в формировании отеков различных органов и тканей (Li et al., 2011; Wittekindt, Dietl, 2019).

Отравление пульмонотоксикантами, обладающими ацилирующим действием (фосген, перфторизобутилен и др.), может произойти вследствие аварийных ситуаций на химически опасных объ-

ектах, при горении фторсодержащих полимеров, например, на пожарах и др. (Толкач и др., 2020). На сегодня патогенез токсического отека легких, вызванный интоксикацией ацилирующими агентами, остается не до конца изученным, более того, отсутствуют средства этиотропной терапии и эффективные подходы к проведению патогенетической терапии отравлений этими токсикантами (Башарин и др., 2019).

Дексмететомидин – высокоселективный полный агонист всех подтипов  $\alpha_2$ -адренорецепторов (Virtanen et al., 1988). Дексмететомидин, как и другие  $\alpha_2$ -адреномиметики, широко используют для седации и премедикации животных в ветери-

нарной анестезиологии (Raekallio et al., 2017). В дозировках, используемых для создания искусственной седации (0.5–10 мкг/кг×ч), дексмететомидин предотвращает воспалительную реакцию в тканях легких, вызванную интоксикацией липополисахаридом (Taniguchi et al., 2008). Тем не менее при использовании дексмететомидина в высоких дозах (в десятки раз превышающих средние эффективные) у животных возникает отек легких, вызванный нарушением тонуса сосудов и перераспределением кровотока (Kastner et al., 2007; Raekallio et al., 2017). Таким образом, введение крысам дексмететомидина в высоких дозах может быть использовано для моделирования отека легких сосудистого генеза.

В ранее проведенных экспериментальных исследованиях было показано, что применение хлорида (II) ртути (0.3 LD<sub>50</sub>) приводило к снижению выраженности токсического отека легких, вызванного интоксикацией фосгеном и перфторизобутиленом (Толкач и др., 2020). С учетом того, что хлорид (II) ртути – неселективный блокатор аквапоринов, ингибирующий перемещение воды через альвеолоциты 1-го типа в альвеолярное пространство (Hirano et al., 2010), его можно использовать в качестве зонда для оценки роли AQP<sub>5</sub> в генезе отека легких различной этиологии.

Данные литературы позволяют сделать предположение о том, что изучение влияния хлорида (II) ртути на динамику содержания внесосудистой воды в легких, а также иммуногистохимическое исследование содержания AQP<sub>5</sub> в альвеолоцитах 1-го типа могут быть целесообразны для оценки роли AQP<sub>5</sub> в формировании отека легких различного генеза.

Цель исследования – оценить роль AQP<sub>5</sub> в формировании у крыс отека легких, вызванного интоксикацией перфторизобутиленом и дексмететомидином.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальное исследование выполнено на крысах-самцах. Животные были разделены на группы (по шесть особей в каждой): ИК – интактный контроль; HgCl<sub>2</sub> – животным вводили хлорид (II) ртути; ПФИБ – животных подвергали интоксикации перфторизобутиленом; ДММ – животным вводили дексмететомидин; ПФИБ + HgCl<sub>2</sub> – животным после воздействия перфторизобутилена вводили хлорид (II) ртути; ДММ + HgCl<sub>2</sub> – животным после воздействия дексмететомидина вводили хлорид (II) ртути. При проведении экспериментов соблюдали требования Правил надлежащей лабораторной практики (ГОСТ 33044–2014 “Межгосударственной стандарт”).

Перфторизобутилен получали путем термодеструкции фторопласта-4 в камере для пиролиза

при температуре 620–680°C. Определение количественного содержания перфторизобутилена в составе продуктов пиролиза фторопласта-4 проводили методом газожидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (Agilent 7890В с масс-селективным детектором Agilent 240 ms, США). Статическую ингаляционную интоксикацию лабораторных животных групп ПФИБ и ПФИБ + HgCl<sub>2</sub> моделировали в герметичной камере объемом 0.1 м<sup>3</sup>. Животных подвергали воздействию перфторизобутилена в концентрации, соответствующей 1.5 LC<sub>50</sub> (экспозиция – 15 мин). По окончании интоксикации животных извлекали из камеры, после чего они дышали атмосферным воздухом.

Дексмететомидина гидрохлорид (Sigma Aldrich, США, CAS-номер: 145108-58-3) вводили животным внутрибрюшинно однократно в дозе 10 мг/кг – данная доза препарата в 1000 раз больше, чем используемая для выполнения седации у животных (Taniguchi et al., 2008).

Хлорид (II) ртути животным групп ПФИБ + HgCl<sub>2</sub> и ДММ + HgCl<sub>2</sub> вводили подкожно (в холку) в дозе, соответствующей 0.3 LD<sub>50</sub> однократно, непосредственно после ингаляционного воздействия перфторизобутилена и внутрибрюшинного введения дексмететомидина.

Животным группы HgCl<sub>2</sub> вводили хлорид (II) ртути подкожно (в холку) в дозе, соответствующей 0.3 LD<sub>50</sub>.

Легкие у выведенных из эксперимента животных извлекали через 1 и 3 ч после воздействия исследуемых веществ. Для косвенной оценки содержания внесосудистой воды в легких определяли легочной коэффициент (ЛК). Легкие фиксировали 10%-ным раствором формалина.

Для выполнения иммуногистохимического исследования из предварительно приготовленных парафиновых блоков при помощи ротационного микротома изготавливали срезы ткани легких толщиной 4 мкм, которые размещали на предметных стеклах, обработанных полилизинном. После высокотемпературной обработки срезов (98°C, 20 мин в цитратном буфере с pH = 6.0) выполняли иммуногистохимическое окрашивание с использованием кроличьих моноклональных антител против AQP<sub>5</sub> (Uniprot ID: P47864, AtaGenix, США), универсальной полимерной системы визуализации UltraVision Quanto (Thermo, США) и автоматического иммуностейнера Autostainer A360 (Thermo, США) в соответствии с рекомендациями производителей реагентов. В качестве оптически плотной метки был использован диаминобензидин.

Относительное содержание AQP<sub>5</sub> определяли на микропрепарате как отношение протяженности апикальной поверхности мембраны альвео-

**Таблица 1.** Влияние хлорида (II) ртути (0.3 LD<sub>50</sub>) на динамику ЛК и относительное содержание AQP<sub>5</sub> у крыс в различные сроки после ингаляционного воздействия перфторизобутилена (1.5 LC<sub>50</sub>), отн. ед., Me [Qн; Qв]

Группа	Величина ЛК		Относительное содержание AQP <sub>5</sub> , %	
	время после воздействия, ч		время после воздействия, ч	
	1	3	1	3
ИК	5.1 [4.5; 5.6]		29 [25; 32]	
ПФИБ	10.6 [9.6; 11.7]*	33.4 [26.4; 40.5]*	50 [41; 56]*	51 [47; 64]*
ПФИБ + HgCl <sub>2</sub>	18.1 [16.9; 19.2]*	17.7 [17.2; 18.2]*&	33 [27; 45]	30 [22; 37]#

Примечание: \* – различия значимы, по сравнению с группой ИК,  $p < 0.05$ ; & – различия значимы, по сравнению с группой ПФИБ, 3 ч,  $p < 0.05$ ; # – различия значимы, по сравнению с группой ПФИБ, 3 ч,  $p < 0.05$ .

лоцита 1-го типа с AQP<sub>5</sub> (измеряли протяженность комплекса антиген/антитело, окрашенного коричневым цветом) в альвеоле к общей протяженности альвеолярной поверхности (в пределах полей зрения микропрепарата). Измерения проводили при помощи программного комплекса Pannogramic Viewer 1.15.14 (3DHitech Ltd.). Относительное содержание AQP<sub>5</sub> в альвеоле выражали в процентах.

Статистический анализ результатов экспериментальных исследований проводили при помощи программы Statistica 10.0. К сравнению полученных данных, распределение которых отличалось от нормального, применяли непараметрические критерии Краскела–Уоллиса и Ньюмана–Кейлса для множественных парных сравнений. Данные в тексте представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей – Me [Qн; Qв]. Вывод о статистической значимости различий между группами принимали при  $p < 0.05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

*Оценка влияния хлорида (II) ртути на величину ЛК и относительное содержание AQP<sub>5</sub> в легких крыс после ингаляционного воздействия перфторизобутилена*

Для моделирования токсического отека легких животных подвергали воздействию перфторизобутилена (1.5 LC<sub>50</sub>). Интоксикация крыс исследуемым пульмоноотоксикантом приводила к значимому увеличению ЛК через 1 ч и еще большему его нарастанию через 3 ч после воздействия, по сравнению с интактными животными (табл. 1). Данные изменения сопровождалось увеличением ( $p < 0.05$ ) относительного содержания AQP<sub>5</sub> на апикальной поверхности альвеолоцитов 1-го типа (рис. 1) после воздействия перфторизобутилена (табл. 1).

В предварительной серии экспериментов было продемонстрировано, что введение крысам хлорида (II) ртути (0.3 LD<sub>50</sub>) не приводило к измене-

нию величины ЛК и относительного содержания AQP<sub>5</sub> через 1 и 3 ч после воздействия (рис. 1).

Применение хлорида (II) ртути (0.3 LD<sub>50</sub>) способствовало значимому снижению ЛК у крыс через 3 ч после воздействия перфторизобутилена. Выявили уменьшение ( $p < 0.05$ ) относительного содержания AQP<sub>5</sub> через 1 и 3 ч после воздействия перфторизобутилена на фоне применения хлорида (II) ртути до уровня интактных животных (рис. 1, табл. 1).

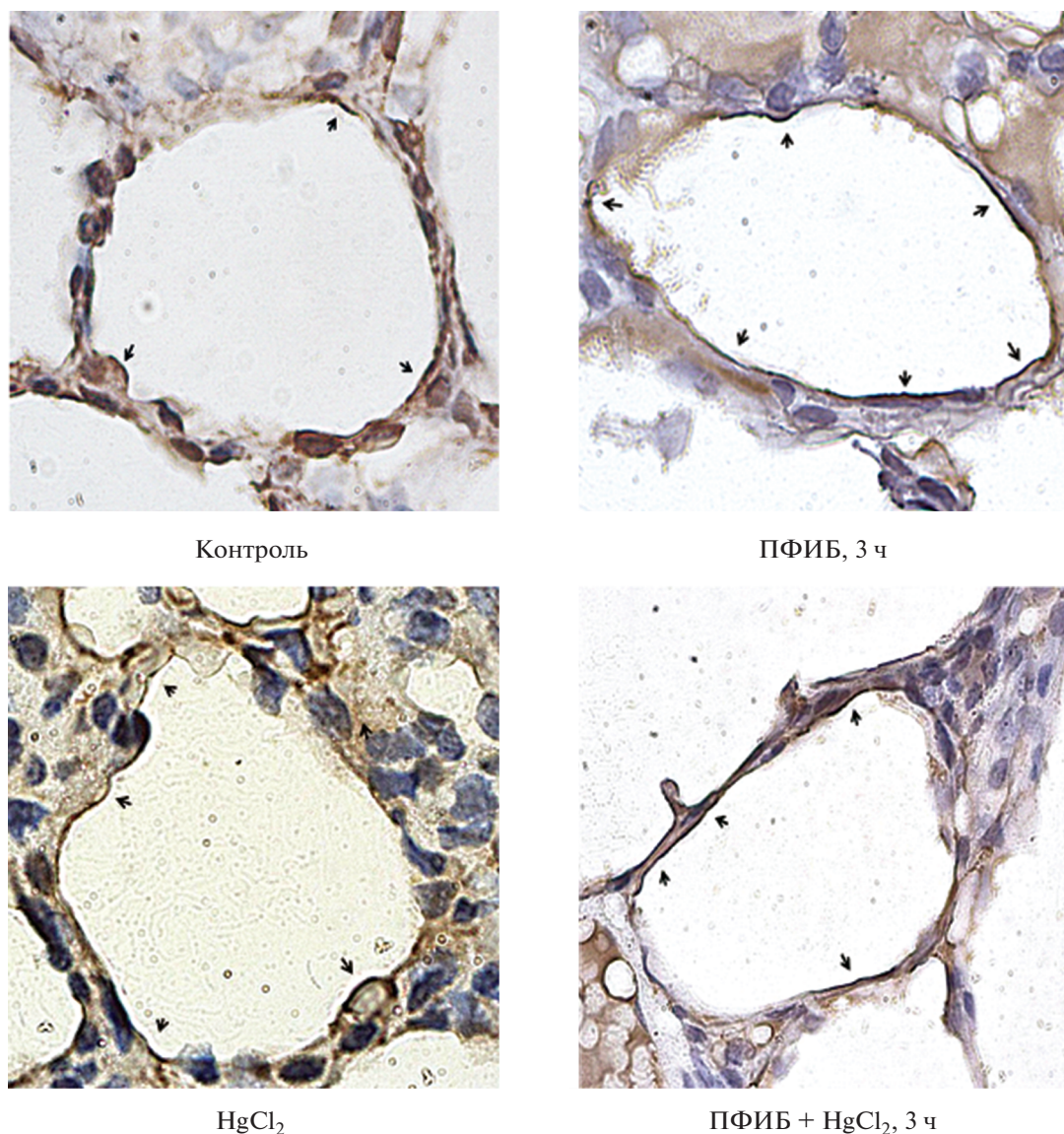
*Оценка влияния хлорида (II) ртути на ЛК и относительное содержание AQP<sub>5</sub> в легких крыс после внутрибрюшинного введения дексмететомидина*

Для моделирования отека легких сосудистого генеза крысам внутрибрюшинно вводили дексмететомидин (10 мг/кг). При анализе ЛК отметили его значимое увеличение через 1 и 3 ч после воздействия, по сравнению с контролем. Выявленное увеличение ЛК не сопровождалось нарастанием относительного содержания AQP<sub>5</sub> в альвеоле (табл. 2).

Применение хлорида (II) ртути (0.3 LD<sub>50</sub>) не способствовало снижению ( $p < 0.05$ ) ЛК у крыс через 1 и 3 ч после введения дексмететомидина (табл. 2). С учетом того, что применение хлорида ртути (II) не способствовало снижению ЛК у животных группы ДММ + HgCl<sub>2</sub>, определение относительного содержания AQP<sub>5</sub> в этой группе не проводили.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

В проведенном экспериментальном исследовании смоделированы два типа отека легких: токсический отек легких, вызванный интоксикацией ацилирующим агентом (перфторизобутилен) и отек легких сосудистого генеза, вызванный интоксикацией α<sub>2</sub>-адреномиметиком (дексмететомидин).



**Рис. 1.** Экспрессия аквапорина-5 клетками альвеолярного эпителия через 3 ч после воздействия перфторизобутилена. Иммуногистохимия, оптически плотная метка – диаминобензидин; ув. об.  $\times 100$ .  
Примечание: введение крысам хлорида (II) ртути ( $0.3 LD_{50}$ ) не приводило к увеличению содержания AQP<sub>5</sub> в легких; интоксикация крыс перфторизобутиленом ( $1.5 LC_{50}$ ) приводила к увеличению содержания AQP<sub>5</sub> в легких крыс через 3 ч после воздействия; применение хлорида (II) ртути ( $0.3 LD_{50}$ ) приводило к снижению содержания AQP<sub>5</sub> в легких через 3 ч после воздействия перфторизобутилена. Стрелками указан комплекс аквапорина-5 с антителом, окрашенный оптически плотной меткой (диаминобензидин).

Внутрибрюшинное введение крысам дексмететомидина в дозе 10 мг/кг приводило к нарастанию ЛК уже через 1 ч после воздействия. Дексмететомидин, воздействуя на  $\alpha_2$ -адренорецепторы (Virtanen et al., 1988), приводит к нарастанию общего периферического сосудистого сопротивления (Raekallio et al., 2017) и к увеличению гидростатического давления в легочных капиллярах, что способствует дезинтеграции аэрогематического барьера и выходу жидкости из системного кровотока в интерстиций и альвеолярное про-

странство с последующей манифестацией отека легких (Kastner et al., 2007). При проведении иммуногистохимического исследования в этом случае не наблюдали нарастания содержания AQP<sub>5</sub> в альвеолах, несмотря на увеличение внесосудистой воды в легких, а применение неселективного блокатора аквапоринов хлорида (II) ртути не способствовало снижению ЛК. Таким образом, можно предположить, что генез отека легких, вызванного  $\alpha_2$ -адреномиметиком (дексмететомидин) не связан с изменением содержания AQP<sub>5</sub> в альвео-

**Таблица 2.** Влияние хлорида (II) ртути ( $0.3 LD_{50}$ ) на динамику ЛК и относительное содержание  $AQP_5$  у крыс в различные сроки после внутрибрюшинного введения дексмететомидина (10 мг/кг), отн. ед., Ме [Qн; Qв]

Группа	Величина ЛК		Относительное содержание $AQP_5$ , %	
	время после воздействия, ч		время после воздействия, ч	
	1	3	1	3
ИК	4.9 [4.1; 5.5]		29 [25; 32]	
ДММ	9.1 [8.2; 10.5]*	14.6 [11.3; 18.9]*#	28 [22; 47]	21 [18; 38]
ДММ + $HgCl_2$	11.6 [10.8; 16.2]*	13.2 [11.4; 18.1]*	Не определяли	

Примечание: \* – различия значимы, по сравнению с ИК,  $p < 0.05$ ; # – различия значимы, по сравнению с группой ДММ, 1 ч,  $p < 0.05$ .

лоцитах I-го типа. Вероятно, выход воды в альвеолярное пространство происходит парацеллюлярно.

Было продемонстрировано, что применение неселективного блокатора аквапоринов хлорида (II) ртути приводило к снижению содержания внесосудистой воды в легких через 1 и 3 ч после воздействия перфторизобутилена. Известно, что хлорид (II) ртути попадает в легкие, где диссоциирует до иона ртути, который формирует ковалентную связь с аминокислотными остатками ( $Cys_{189}$ ,  $Cys_{187}$ ) водного канала  $AQP_5$ . Это приводит к снижению транспорта воды через  $AQP_5$  в альвеолярное пространство (Jung et al., 1994; Nigano et al., 2010). В ранее выполненном исследовании было показано, что применение хлорида (II) ртути приводило к снижению ЛК, к уменьшению гистологических проявлений токсического отека легких, а также к нормализации оксигенации артериальной крови и кислотно-основного состояния через 6 ч после воздействия на животных фосгена ( $1.5 LC_{50}$ ) и перфторизобутилена ( $1.5 LC_{50}$ ) (Толкач и др., 2020).

При проведении иммуногистохимического исследования выявили увеличение относительного содержания  $AQP_5$  через 1 и 3 ч после воздействия перфторизобутилена. Согласно данным литературы,  $AQP_5$  в физиологических условиях находится на внутриклеточной поверхности плазматической мембраны альвеолоцита I-го типа и в ответ на действие вторичных мессенджеров (например, увеличение концентрации внутриклеточного кальция) транслоцируется на наружную поверхность плазматической мембраны (Ishikawa et al., 1998). Помимо этого, активность аквапоринов может регулироваться за счет изменения уровня их экспрессии или процессов рециклизации (Wittekindt, Dietl, 2019). Можно предположить, что перфторизобутилен, воздействуя на альвеолоциты I-го типа, способствует или изменению уровня экспрессии  $AQP_5$ , или транслокации  $AQP_5$  из внутриклеточного компартмента на апикальную поверхность альвеолоцитов I-го типа, что приводит

к избыточному поступлению воды в альвеолярное пространство и к манифестации токсического отека легких. Эти данные подтверждены уменьшением выраженности токсического отека легких, выявленным снижением относительного содержания  $AQP_5$  в легких крыс на фоне введения неселективного блокатора аквапоринов хлорида (II) ртути после воздействия перфторизобутилена.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного экспериментально-го исследования позволяют сделать вывод о важной роли  $AQP_5$  в генезе токсического отека легких, вызванного интоксикацией перфторизобутиленом. На настоящий момент в Российской Федерации фармакологические препараты, блокирующие  $AQP_5$ , не зарегистрированы. Разработка соединений, селективно блокирующих  $AQP_5$ , может быть новым направлением в поиске средств этиотропной и патогенетической терапии отравления пульмонотоксикантами, обладающими ацилирующим действием.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

## СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

При проведении экспериментов были соблюдены все применимые международные, национальные и/или институциональные требования нормативно-правовых актов о порядке экспериментальной работы с использованием животных, в том числе по гуманному отношению к ним.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Башарин В.А., Чепур С.В., Щеголев А.В. и др. Роль и место респираторной поддержки в схемах терапии острого легочного отека, вызванного ингаляцион-

- ным воздействием токсичных веществ // Воен.-мед. журн. 2019. № 11. С. 26–32.
- Толкач П.Г., Башарин В.А., Чепур С.В. и др. Исследование влияния дихлорида ртути на динамику развития токсического отека легких у животных при интоксикации пульмонотоксикантами ацилирующего действия // Мед. акад. журн. 2020. Т. 20 (4). С. 55–61.
- Hirano Y., Okimoto N., Kadohira I. et al. Molecular mechanisms of how mercury inhibits water permeation through aquaporin-1: understanding by molecular dynamics simulation // *Biophys. J.* 2010. V. 98 (8). P. 1512–1519.
- Ishikawa Y., Eguchi T., Skowronski M.T., Ishida H. Acetylcholine acts on M3 muscarinic receptors and induces the translocation of aquaporin5 water channel *via* cytosolic Ca<sup>2+</sup>-elevation in rat parotid glands // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998. V. 245. P. 835–840.
- Jung J., Preston G., Smith B. et al. Molecular structure of the water channel through aquaporin CHIP. The hourglass model // *J. Biol. Chem.* 1994. V. 269 (20). P. 14648–14654.
- Kastner S.B.R., Ohlerth S., Pospischil A. et al. Dexmedetomidine-induced pulmonary alterations in sheep // *Res. Vet. Sci.* 2007. V. 83. P. 217–226.
- Li J., Xu M., Fan Q. et al. Tanshinone IIA ameliorates seawater exposure induced lung injury by inhibiting aquaporins (AQP) 1 and AQP<sub>5</sub> expression in lung // *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2011. V. 176 (1–2). P. 39–49.
- Raekallio M.R., Virtanen M., Happonen I., Vainio O.M. Adverse reactions of  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonists in cats reported in 2003–2013 in Finland // *Vet. Anaesth. Analg.* 2017. V. 44 (4). P. 803–810.
- Taniguchi T., Kurita A., Kobayashi K. et al. Dose- and time-related effects of dexmedetomidine on mortality and inflammatory responses to endotoxin-induced shock in rats // *J. Anesth.* 2008. V. 22 (3). P. 221–228.
- Virtanen R., Savola J., Saano V., Nyman L. Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an alpha 2-adrenoceptor agonist // *Eur. J. Pharmacol.* 1988. V. 150. P. 9–14.
- Wittekindt O.H., Diel P. Aquaporins in the lung // *Eur. J. Physiol.* 2019. V. 471. P. 519–532.

## The Role of Aquaporin-5 in the Formation of Pulmonary Edema of Different Genesis

P. G. Tolkach<sup>a, \*</sup>, D. T. Sizova<sup>a</sup>, V. A. Basharin<sup>a</sup>, S. V. Chepur<sup>b</sup>,  
N. G. Vengerovich<sup>b</sup>, O. I. Aleshina<sup>b</sup>, I. M. Ivanov<sup>b</sup>, and M. A. Chaykina<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg, Russia

<sup>b</sup>State Scientific Research Testing Institute of Military Medicine, Saint-Petersburg, Russia

\*e-mail: pgtolkach@gmail.com

The mechanism of toxic pulmonary edema caused by intoxication with acylating agents (phosgene, perfluoroisobutylene, etc.) is not fully understood. Pulmonary edema can also be caused by selective  $\alpha_2$ -adrenergic agonists (dexmedetomidine) when administered in high doses. An important role in the formation of pulmonary edema of various genesis can be played by aquaporin-5, a selective water channel localized on the apical surface of type 1 alveolocyte membranes. Mercury (II) chloride is considered to be a non-selective inhibitor of aquaporins. Hereupon, the study was to assess the role of aquaporin-5 in the formation of pulmonary edema in rats caused by intoxication with dexmedetomidine (10 mg/kg) and perfluoroisobutylene (1.5 LC<sub>50</sub>). Mercury (II) chloride is administered to animals subcutaneously at a dose of 0.3 LD<sub>50</sub> once immediately after intoxication with perfluoroisobutylene and dexmedetomidine. After 1 and 3 hours after exposure, the lungs were extracted, the value of the pulmonary coefficient was determined, the immunohistochemical detection of aquaporin-5 was performed and the ratio of the apical membranes of type 1 alveolocytes stained and unpainted with diaminobenzidine was evaluated. When animals were intoxicated with perfluoroisobutylene, the relative content of aquaporin-5 increased, in contrast to the effect of dexmedetomidine. The use of mercury (II) chloride contributed to a decrease in the lung coefficient 3 h following exposure to perfluoroisobutylene, a decrease in the relative content of AQP<sub>5</sub>. The use of mercury (II) chloride (0.3 LD<sub>50</sub>) does not lead to a decrease in the lung coefficient in rats following the administration of dexmedetomidine. The increase in the relative content of aquaporin-5 after inhalation exposure to perfluoroisobutylene plays a role in the genesis of toxic pulmonary edema. The development of selective blockers of aquaporin-5 may be a new direction in search for means of treating poisoning with acylating agents.

**Keywords:** toxic lung edema, perfluoroisobutylene, dexmedetomidine, intoxication, aquaporin-5, mercury (II) chloride, mechanism of action