

DOI 10.21292/2078-5658-2017-14-3-44-50

# КЛИНИЧЕСКАЯ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ОТЕКА ГОЛОВНОГО МОЗГА (часть 1)

А. А. ЗАДВОРНОВ<sup>1</sup>, А. В. ГОЛОМИДОВ<sup>1</sup>, Е. В. ГРИГОРЬЕВ<sup>2</sup><sup>1</sup>ГАОУ НО «Областная детская клиническая больница», г. Кемерово, Россия<sup>2</sup>ФГБУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

Головной мозг представлен тканью с высокой метаболической активностью, и его повреждение приводит к нарушению снабжения кислородом и нутриентами, сопровождающемуся тяжелым жизнеугрожающим состоянием – отеком головного мозга. Отек головного мозга протекает через несколько стадий, каждая из которых имеет уникальные патогенетические механизмы. Стадия цитотоксического отека характеризуется перераспределением жидкости во внутриклеточное пространство. Стадия ионного отека характеризуется функциональным нарушением гематоэнцефалического барьера с перераспределением жидкости в интерстиций. Стадии вазогенного отека и геморрагического преобразования характеризуются анатомическим повреждением гематоэнцефалического барьера. Традиционные методы лечения отека головного мозга, такие как применение диуретиков, гиперосмолярных растворов, гипervентиляции, декомпрессионной краниотомии, не показали эффективности. Современные данные о патофизиологии отека мозга способны открыть перспективные направления его лечения.

**Ключевые слова:** отек головного мозга, молекулярные механизмы, лечение отека головного мозга

**Для цитирования:** Задворнов А. А., Голомидов А. В., Григорьев Е. В. Клиническая патофизиология отека головного мозга (часть 1) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 3. – С. 44-50. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-3-44-50

## CLINICAL PATHOPHYSIOLOGY OF CEREBRAL EDEMA (part 1)

A. A. ZADVORNOV<sup>1</sup>, A. V. GOLOMIDOV<sup>1</sup>, E. V. GRIGORIEV<sup>2</sup><sup>1</sup>Regional Pediatric Clinical Hospital, Kemerovo, Russia<sup>2</sup>Kuzbass Cardiology Center, Kemerovo, Russia

The brain tissue manifests high metabolic activity and its damage results in disorders in oxygen and nutrients supply, accompanied by a severe life-threatening condition, i.e. cerebral edema. There are several stages of cerebral edema and each stage has unique pathogenic mechanisms. At the stage of cytotoxic edema, the fluid is redistributed into intracellular compartment. Ionic edema is characterized by functional disorder of blood-brain barrier with redistribution of fluid into interstitium. Stages of vasogenic edema and hemorrhagic conversion are manifested through anatomic lesions of blood-brain barrier. Traditional management of cerebral edema such as use of diuretic agents, hyperosmolar solutions, hyperventilation, decompressive craniotomy proved to be ineffective. Current data on pathophysiology of cerebral edema can promote discovering new promising treatment methods.

**Key words:** cerebral edema, molecular mechanisms, management of cerebral edema

**For citations:** Zadvornov A.A., Golomidov A.V., Grigoriev E.V. Clinical pathophysiology of cerebral edema (part 1). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, Vol. 14, no. 3, P. 44-50. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-3-44-50

Головной мозг представлен тканью с высокой метаболической активностью, для удовлетворения которой этот орган, составляя всего 2% от массы тела, потребляет 20% всего поступающего кислорода и глюкозы [20]. Поражение головного мозга приводит к нарушению поступления кислорода и нутриентов с развитием энергодифицита, сопровождающегося отеком головного мозга (ОГМ) – тяжелого жизнеугрожающего состояния, ухудшающего прогноз заболевания. С середины XX в. по настоящее время используются классические методы коррекции ОГМ, не имеющие серьезной доказательной базы, такие как введение маннитола или гипертонического солевого раствора, гипervентиляция, а в критических случаях – декомпрессионная краниотомия. Прошедшие 30 лет ознаменовались значимыми открытиями в физиологии и патологии обмена жидкости в центральной нервной системе (ЦНС), в том числе сопровождающегося накоплением воды в паренхиме мозга [20]. Это может способствовать пересмотру подходов к терапии ОГМ, основанной на молекулярной биологии транспортных систем воды и электролитов через барьеры головного мозга.

### Жидкостные пространства головного мозга

Жидкостный компонент головного мозга представлен четырьмя обособленными пространствами: внутриклеточным – объемом около 1 100 мл; тремя внеклеточными (внутрисосудистое и интерстициальное – объемом около 100 мл, а также цереброспинальная жидкость с содержимым периваскулярных пространств Вирхова – Робина – объемом 150–170 мл). Данные жидкостные пространства разделены друг от друга барьерными системами, способствующими сохранению своего уникального состава, необходимого для наиболее оптимального функционирования нейрональной ткани [20].

Внутрисосудистое пространство представлено кровью, притекающей по артериальному звену кровотока, осуществляющей гематотканевую обмен на капиллярном уровне и оттекающей по венозному звену. Артериальный приток осуществляется внутренней сонной и позвоночной артериями, соединяющимися у основания черепа в виллизиев круг, от которого отходят три крупных (передняя, средняя и задняя мозговые) и множество мелких артерий, проникающих в головной мозг с его поверхности.

Проникающие артерии находятся в воронкообразном углублении поверхности головного мозга (pial funnel, «пиальная воронка»), выстланным мягкой мозговой оболочкой, плотно прилегающей к поверхности полушарий. При этом формируются периваскулярные пространства Вирхова – Робина (ПВП), сопровождающие артерии до капиллярного уровня и заполненные спинномозговой жидкостью (СМЖ) [9]. На уровне капиллярной сети сосудистая стенка начинает плотно прилегать к пограничному глиальному слою и ПВП исчезает. Капиллярная сеть дренируется в венозную систему, также окруженную ПВП и представленную системой глубоких и поверхностных вен головного мозга. Глубокие вены головного мозга дренируются в большую мозговую вену (Галена), поверхностные – выходят на поверхность полушарий головного мозга, дренируясь посредством мостиковых вен и венозных лакун в синусы головного мозга.

Внутрисосудистое пространство выполняет важную функцию снабжения нейрональной ткани кислородом и нутриентами, а также элиминации продуктов метаболизма из головного мозга. Стоит также отметить, что внутрисосудистое пространство головного мозга является единственным водным сектором, способным, в отличие от внутриклеточного пространства и СМЖ, приносить жидкость в интерстициальное пространство головного мозга извне, что играет важную роль при развитии ОГМ.

Интерстициальное пространство заполнено жидкостью, омывающей клеточные элементы и выполняющей функцию резервуара жидкости, электролитов, нутриентов и нейротрансмиттеров для обеспечения нейрональной ткани. Жидкость, электролиты, нутриенты и прочие вещества поступают в нейроны из межклеточной жидкости. В нее же из нейроцитов поступают продукты метаболизма, нейромедиаторы и электролиты. Поддержание оптимального состава межклеточной жидкости обеспечивают астроциты, глиальные клетки, поддерживающие оптимальный электролитный баланс и элиминирующие из межклеточной жидкости продукты метаболизма и нейромедиаторы. Интерстициальная жидкость не является статичной, она осуществляет движение со скоростью  $0,15-0,29 \text{ мкл} \cdot \text{г}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ , в основном за счет пассивной диффузии. При этом вследствие узких размеров и извилистости межклеточного пространства крупные молекулы, наподобие альбумина, ограничены в скорости распространения и преодолевают 1 мм примерно за 10 ч [24].

Клеточные элементы ЦНС представлены нейронами (нейронами) и глиальными элементами: астроцитами, олигодендроцитами и микроглией. В физиологии обмена жидкости и электролитов головного мозга важны внутриклеточные пространства нейроцитов и астроцитов [21]. Внутриклеточное пространство содержит высокую концентрацию калия, главного внутриклеточного катиона, необходимого для передачи импульса по нейронам,

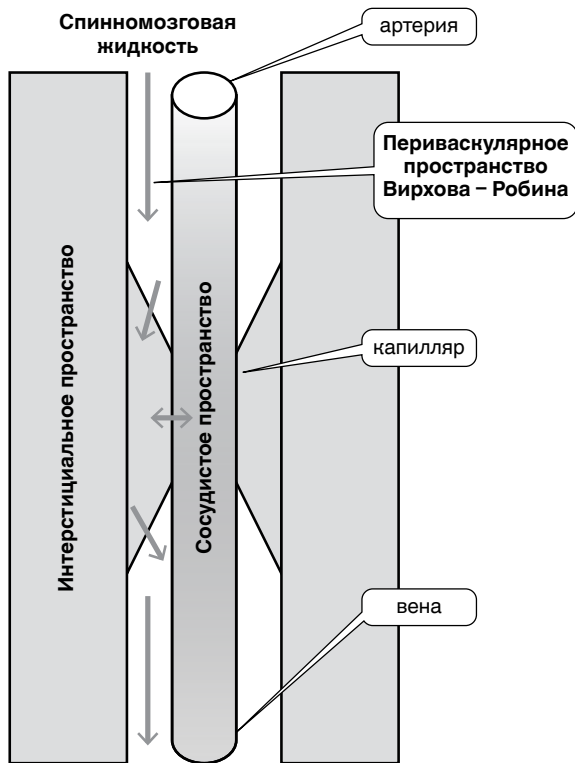
а также являющегося внутриклеточным носителем осмолярности. Сохранность водно-электролитного состава клетки обеспечивается мембранными транспортными системами.

СМЖ заполняет желудочковую систему, цистерны и субарахноидальное пространство головного мозга, а также периваскулярные пространства головного мозга. СМЖ выполняет функцию механической поддержки головного мозга, водно-электролитного гомеостаза, удаления продуктов метаболизма и нейротрансмиттеров из ЦНС.

Традиционно считается, что СМЖ синтезируется в хориоидальных сплетениях желудочковой системы головного мозга. Далее СМЖ через отверстия Монро боковых желудочков проникает в третий желудочек, а из него посредством силъевея водопровода – в четвертый желудочек. Из четвертого желудочка СМЖ через отверстия Можанди и Люшка проникает в цистерны и субарахноидальное пространство спинного и головного мозга. Из субарахноидального пространства СМЖ экскретируется в синусы головного мозга посредством грануляций путинной оболочки либо в лимфатическую систему посредством цервикальных лимфатических сосудов и периневральных субарахноидальных пространств [3]. Несмотря на то что клиническая картина нарушения ликвородинамики в общем подтверждает данную теорию, новые данные предполагают наличие образования и реабсорбции СМЖ на всех уровнях ЦНС, а также в ряде ситуаций – наличие ретроградной ликвородинамики [3].

Ввиду свободного проникновения СМЖ из субарахноидального пространства вдоль хода церебральных сосудов ряд авторов предполагают наличие системы циркуляции по системе ПВП, функционирующей как церебральная лимфатическая система [9]. Считается, что СМЖ под воздействием артериальной пульсации движется в сторону капиллярной сети, на уровне которой проникает в параваскулярное пространство, расположенное между ножкой астроцита и капилляра, а из него – в интерстиций [9]. На венозном конце капиллярной сети интерстициальная жидкость выделяется в венозное ПВП и движется в субарахноидальное пространство (рис.) [9]. Другие данные опровергают однонаправленное артериовенозное движение СМЖ вдоль сосудов головного мозга, оставляя вопрос функционирования параваскулярной циркуляции открытым [19].

Авторы, впервые описавшие наличие циркуляции в ПВП, назвали ее, по аналогии с лимфатической системой, церебральной глимфатической (глиальной лимфатической) системой [9]. Учитывая высокую плотность кровоснабжения головного мозга с интеркапиллярным расстоянием в сером веществе 17–58 мкм, глимфатическая циркуляция способна охватывать все области головного мозга, и предполагается, что она играет важную роль в интрацеребральной циркуляции нутриентов и продуктов метаболизма, сигнальных агентов, иммуноглобули-



**Рис.** Периваскулярное пространство ЦНС и схема движения жидкости

*Fig.* Perivascular space of CNS and fluid circulation chart

нов и иммунных клеток [9]. Также лимфатическая система может являться вторым по значимости местом как секреции (после хориодальных сплетений), так и реабсорбции (после грануляций паутинной оболочки) СМЖ субарахноидального пространства.

#### **Барьеры головного мозга**

Поддержание постоянства интерстициальной жидкости обеспечивает ряд барьеров, отграничивающих ее от других жидкостных пространств ЦНС. Наиболее важная роль принадлежит гематоэнцефалическому барьеру (ГЭБ), контактирующему с более чужеродным внутрисосудистым пространством.

Движение воды через мембраны биологических барьеров осуществляется несколькими путями: простой диффузией, путем котранспорта через транспортеры электролитов и глюкозы, а также аквапоринами (АП) – специфическими системами транспорта воды.

Транспорт путем простой диффузии через билипидный слой клеточной стенки имеет очень малую скорость и мало значим для водного обмена. Котранспорт воды осуществляется посредством ряда транспортных систем, переносящих через мембрану электролиты, возбуждающие аминокислоты и глюкозу. Главной характеристикой котранспортной системы является зависимость водного потока от потока транспортируемого вещества через мембрану.

Специфическая система транспорта воды представлена АП, открытыми в 1991 г. и являющимися

семейством интегральных мембранных протеинов массой около 30 кДа, формирующими селективные мембранные каналы для транспорта воды. У АП – структурная конфигурация по типу песочных часов, имеющих два преддверия по обе стороны мембраны, объединенные в середине узкой частью, являющейся фильтром, ответственным за водоспецифичность. АП являются тетрамерами, причем каждый мономер имеет свой собственный водный канал [2, 7, 12, 13, 15].

АП являются пассивными каналами, они не требуют затрат энергии и пропускают воду в обоих направлениях [12]. Главной движущей силой воды, в физиологических условиях определяющей вектор и темп потока воды через АП, является градиент осмолярности, определяемый преимущественно потоками катионов натрия и калия. Кроме того, темп потока воды через АП может регулироваться плотностью расположения АП на мембране или путем фосфорилирования каналов, изменяющей их пропускную способность [2]. АП обладают высокой пропускной способностью, и считается, что наличие молекул АП способно 50-кратно увеличить водную проницаемость мембраны [2].

Семейство АП представлено 13 типами и разделено на три подгруппы: селективные АП (АП 0, 1, 2, 4, 5, 6, 8), пропускающие только воду, акваглицеропорины (АП 3, 7, 9, 10), наряду с водой, пропускающие молекулы глицерина, мочевины, ионы калия и хлора, кислород, углекислый газ, аммиак и окись азота. Также выделяют подгруппу супераквапоринов (АП 11, 12), расположенных внутриклеточно, роль которых в организме не совсем ясна [2].

В ЦНС широко представлено три АП (АП 1, 4, 9), однако имеются данные о наличии других типов, роль которых в настоящее время мало изучена. АП-1 широко представлен на эпителиоцитах хориодальных сплетений, а также в задних рогах спинного мозга и ганглиях тройничного нерва. АП-9 представлен в астроцитах, эпителии субпиальных сосудов и катехоламинергических нейронов, а участие в процессах транспорта глицерола позволяет предположить его важность в процессах углеводного энергетического обмена [2].

Играющий важную роль в патогенезе ОГМ, АП-4 расположен преимущественно на ножках астроцитов, окружающих капилляры головного мозга, а также отростков астроцитов пограничной глиальной мембраны, клетках эндими и субэндимальных астроцитов [2]. Широкая представленность АП-4 в барьерных структурах головного мозга позволяет предположить его ведущую роль в регулировании водного баланса интерстициальной жидкости. Особо важная роль АП-4 отводится в функционировании ГЭБ, где он представлен на мембране конечной ножки астроцита, прилегающей к базальной мембране капилляра и имеет плотность расположения 100–400/мкм<sup>2</sup>, в отличие от его плотности 10–20/мкм<sup>2</sup> в других участках астроцита. Такое специфичное расположение АП-4 на мембране

астроцита достигается путем его закрепления специфическим якорным протеином  $\alpha$ -синтрофин, ингибирование синтеза которого приводит к нарушению строго апикальной локализации АП. Активность АП регулируется его фосфорилированием, а также воздействием сигнальных протеинов, осуществляющих клеточный осмо- и волюмоконтроль [2].

Учитывая преимущественно пассивное проникновение воды через мембраны барьерных систем, ее движение осуществляется в соответствии с уравнением Старлинга:  $J = K_o(\pi_c - \pi_i) + K_h(P_c - P_i)$ , где отражена зависимость вектора и интенсивности водообмена от ряда факторов. К этим факторам относятся коэффициенты осмотической ( $K_o$ ) и гидростатической ( $K_h$ ) проницаемости, капиллярная ( $\pi_c$ ) и интерстициальная ( $\pi_i$ ) осмолярность, а также капиллярное ( $P_c$ ) и интерстициальное ( $P_i$ ) гидростатическое давление.

В физиологических условиях движущей силой перемещения жидкости через барьеры является преимущественно градиент осмолярности, создаваемый движением катионов и анионов через мембрану. Трансмембранный транспорт электролитов, в первую очередь натрия, и его регулирование осуществляются специфическими транспортными системами (табл.).

**Таблица. Системы транспорта натрия через мембрану**

*Table. System of sodium transport through membrane*

Транспортная система	Движущая сила	Вид и направление транспорта
Na-K – АТФ-аза (АТР1)	АТФ	Антипорт, 3 Na <sup>+</sup> вне клетки на 2 K <sup>+</sup> внутрь клетки
Na-K-2Cl – котранспортер 1-го типа, NKCC1	Градиент натрия	Симпорт, 1 Na <sup>+</sup> , 1 K <sup>+</sup> и 2 Cl <sup>-</sup>
Na-H – обменный насос 1-го типа, NHE1	Внутриклеточный ацидоз	Антипорт 1 Na <sup>+</sup> внутрь клетки и 1 H <sup>+</sup> вне клетки
Na-HCO <sub>3</sub> – котранспорт, sodium bicarbonate neutral transporter number 2, NBCn2	Градиент концентрации бикарбоната	Симпорт внутрь клетки 1 Na <sup>+</sup> и 1 HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>
Na-HCO <sub>3</sub> – котранспорт 2-й тип, sodium bicarbonate electrogenic transporter number 2NBCe2	Градиент концентрации бикарбоната	Симпорт внутрь клетки 1 Na <sup>+</sup> и 3 HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>
Na-Ca – обменный насос, NCX	Градиент натрия	Антипорт 1 Na <sup>+</sup> и 1 Ca <sup>+</sup>

В условиях церебрального повреждения, при нарушении анатомической целостности ГЭБ, к осмотическому градиенту в качестве движущей силы присоединяется градиент гидростатического давления, что ведет к прогрессированию ОГМ.

**Гематоэнцефалический барьер**

Высокая плотность капиллярной сети мозга формирует большую капиллярную поверхность, состав-

ляющую 20 м<sup>2</sup>, что важно для обеспечения высокой потребности мозга в доставке нутриентов и элиминации продуктов метаболизма [14, 26]. Вместе с тем для оптимального функционирования ЦНС капиллярная мембрана должна обладать высокой селективностью для проницаемости растворенных в крови веществ, что обеспечивается ГЭБ.

Уникальность ГЭБ заключается в двухслойном строении, представленном слоем эндотелиоцитов, окруженных перicyтами и базальной мембраной и слоем астроцитарных ножек, плотно охватывающих всю поверхность капилляра [8, 26].

Эндотелиоциты большинства капилляров отделов головного мозга имеют уникальную особенность в виде наличия межклеточных плотных контактов (МПК), исключаящих неконтролируемый парацеллюлярный транспорт веществ. МПК обеспечивается трансмембранными (окклюдины, клаудины) и связанными с ними цитоплазматическими протеинами (зональный окклюдин-1, цингулин и пр.) и обуславливают очень тесный контакт между прилегающими эндотелиоцитами. Выделяют люминальную (просветную, апикальную) и аблюминальную (внепросветную, базолатеральную) поверхность эндотелиоцитов, мембрана которых имеет различные белковые системы для транспорта воды, электролитов и прочих веществ [20]. Перicyты покрывают около 20% капиллярной поверхности и не выполняют барьерной функции. Они плотно прилегают к эндотелиоцитам, образуя синапсовидный контакт с участием N-кадгерина и коннексина, позволяющих обмениваться ионами, метаболитами и медиаторами. Перicyты содержат большое количество актина и выполняют функцию сократительных клеток, регулирующих просвет и кровотоков капилляров. Также имеются данные о фагоцитарной активности перicyтов, их влиянии на целостность ГЭБ, участие в ангиогенезе и, возможно, роли мультипотентных стволовых клеток [18, 20]. Базальная мембрана представлена плотным белковым слоем толщиной 40–50 нм, содержащим коллаген IV типа, гепаринсульфат протеогликан, ламинин, фибронектин и ряд прочих белков. Базальная мембрана покрывает слой эндотелия и перicyтов, отделяя его от астроцитарных ножек.

Второй слой ГЭБ образован астроцитарными ножками, представляющими собой плоские утолщения на концах отростков, массив которых мозаично охватывает 99,7% поверхности сосудов, формируя второй слой ГЭБ. Ножки астроцитов, охватывающие капилляры, имеют более широкие, по сравнению с эпителиоцитами, межклеточные пространства, составляющие 20 нм, что допускает парацеллюлярный транспорт не только жидкости с электролитами, но и макромолекул. Это снижает барьерную ценность астроцитарного слоя, и, таким образом, основная нагрузка по ограничению массообмена лежит на эпителиальном слое ГЭБ [14, 20, 26].

Между эндотелиальным и астроцитарным слоем ГЭБ имеется пространство, которое, по мнению

ряда авторов, может сообщаться с артериальным и венозным ПВП и функционировать как промежуточное звено лимфатической системы мозга [9].

В физиологических условиях ГЭБ ограничивает проникновение как макромолекул, так и ионов. Об ограничении ионной проницаемости ГЭБ свидетельствует исследованное трансэндотелиальное электрическое сопротивление церебрального эпителия, составляющее около 1 500 Ом/см<sup>2</sup>, в отличие от 3–33 Ом/см<sup>2</sup> в других тканях. Также ГЭБ выполняет функцию иммунологического барьера, предотвращая неконтролируемое проникновение в нейрональную ткань иммунокомпетентных клеток, иммуноглобулинов и медиаторов воспаления [14].

Несмотря на высокую изолированность нейрональной ткани, эксперименты с применением диоксида дейтерия и трития показали, что в физиологических условиях через ГЭБ осуществляется интенсивный водообмен. До 70–80% воды, содержащейся в перфузируемой мозг крови, проникает через ГЭБ [25]. То есть при темпе перфузии 680 мл/мин суточный объем жидкости, поступающей в мозг, может составлять 685 л/сут. Несмотря на столь высокий объем поступающей жидкости, накопления ее в ткани головного мозга не происходит за счет столь же высокого темпа выведения жидкости из ткани головного мозга, что обеспечивает нулевой жидкостный баланс интерстициального пространства. При этом метаболическая продукция воды в объеме 60 мл/сут в жидкостном балансе мозга существенной роли не играет [8].

ГЭБ не является функционально статичным образованием. В зависимости от функциональной активности нейроцитов через него динамично меняется скорость кровотока, обмена жидкости и растворенных в ней веществ. Для описания зависимости обеспечения нейроцитов от деятельности других клеток введен термин «нейроваскулярная единица», включающая нейроциты, нейроглию, клетки сосудистого эндотелия и гладкомышечные клетки сосудов. Именно слаженная работа элементов нейроваскулярной единицы позволяет практически моментально увеличивать доставку кислорода и нутриентов и выведение продуктов метаболизма при активизации работы нейронов [10, 14].

Главными носителями осмолярности, определяющими вектор и темп движения воды через ГЭБ, являются катионы натрия, движение которых через мембрану осуществляется рядом транспортных систем. На люминальной мембране транспорт натрия осуществляют Na-C-2Cl-котранспортер (NKCC1) и натрий-водородный обменный насос (NHE1 и NHE2), удаляющий протоны водорода из клетки в обмен на натрий. На аблюминальной мембране главной транспортной системой является Na-K-АТФ-аза, удаляющая натрий из клетки в паравазальное пространство. Также на люминальной и аблюминальной мембранах располагаются котранспортеры натрия и бикарбонатов NBCe1 и NBCn1, роль которых в транспорте натрия, вероятно, менее значима [8].

Транспортировка воды через эпителий, ввиду отсутствия на ней АП, осуществляется, вероятней, несколькими механизмами, включающими пассивную диффузию, котранспорт через транспортеры глюкозы, Na-C-2Cl-котранспортер (NKCC1) и K-Cl-котранспортер (KCC), а также путем транцитоза [8].

### ***Ликворэнцефалический барьер***

Ликворэнцефалический барьер (ЛЭБ) имеет различную структуру в зависимости от анатомической локализации. В желудочковой системе головного мозга ЛЭБ сформирован одним слоем эпендимиоцитов с подлежащим слоем пограничной глии, представленной переплетающимися отростками атипичных волокнистых астроцитов, формирующих сложную двухуровневую сеть [1, 14]. На наружной поверхности головного мозга ЛЭБ представлен мягкой мозговой оболочкой, также имеющей подлежащий слой пограничной глии [14].

Эпендима желудочковой системы мозга представлена эпендимиоцитами, соединенными щелевыми контактами с межклеточным расстоянием 2–4 нм, позволяющим осуществлять парацеллюлярный транспорт протеинов с молекулярной массой до 560 кДа [14, 16]. Трансэпендимальный транспорт воды осуществляется преимущественно АН-4, расположенным преимущественно на базолатеральной мембране эпендимиоцитов [14, 16]. Несмотря на высокую проницаемость, результаты экспериментальных работ показывают, что эпендимальная выстилка желудочков представляет собой барьер, способный регулировать транспорт воды и растворенных в ней веществ в обоих направлениях [14, 16]. Функциональное состояние эпендимы при отеке мозга неизвестно, хотя известно, что при ряде патологических состояний, в частности сопровождающихся формированием внутричерепной гипертензии, эпендимальный слой подвергается апоптозу, обнажая подлежащий слой пограничных астроцитов [16].

### ***Клеточный барьер***

Клеточный барьер принимает активное участие в регулировании клеточного объема при его изменении. Коррекция клеточного объема осуществляется путем активации механизмов регуляторного увеличения или уменьшения жидкости (regulatory volume increase, RVI и regulatory volume decrease, RVD). Данные механизмы основаны на изменении внутриклеточной осмолярности, приводящей к движению воды по градиенту осмолярности.

Регуляторное увеличение жидкости происходит при уменьшении внутриклеточного объема и осуществляется активацией Na/H- и Na/K/2Cl-транспортеров, в частности NHE1 и NKCC1, приводящей к увеличению внутриклеточной концентрации натрия [4–6, 8, 11, 17, 22, 23, 27]. Также возможно участие неселективных, амилорид-чувствительных катионных каналов (NSCCs) [17]. Регуляторное уменьшение жидкости достигается снижением внутриклеточной концентрации калия путем активации калиевых каналов либо K/Cl-котранспортера

с выделением калия во внеклеточное пространство. Данные механизмы актуальны для большинства типов клеток, кроме ряда возбудимых клеток, в том числе и нейроцитов.

Поддержка внутриклеточной изотонности нейроцитов осложнена электрофизиологической активностью в виде генерации и распространения потенциала действия, сопровождающаяся транс-

мембранным потоком электролитов, в первую очередь натрия, внутрь клетки. Это приводит к транзиторному отеку клетки, который быстро купируется активностью Na/K-АТФ-азы, элиминирующей внутриклеточный натрий. В условиях внутриклеточного энергодефицита поддержание внутриклеточного объема становится невозможным и развивается стойкий отек нейрона.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

## REFERENCES

1. Коржевский Д. Э., Сухорукова Е. Г., Кирик О. В., Алексеева О. С. Астроциты субвентрикулярной зоны конечного мозга // *Морфология*. – 2011. – Т. 139, № 3. – С. 77–79.
2. Badaut J, Fukuda A. M., Jullienne A., Petry K. G. Aquaporin and brain diseases. // *Biochim Biophys Acta*. – 2014. – Vol. 1840, № 5. – P. 1554–1565.
3. Brinker T, Stopa E., Morrison J., Klinge P. A new look at cerebrospinal fluid circulation // *Fluids Barriers CNS*. – 2014. – Vol. 11. – P. 10
4. Chen H., Luo J., Kintner D. B., Shull G. E., Sun D. Na<sup>+</sup>-dependent chloride transporter (NKCC1)-null mice exhibit less gray and white matter damage after focal cerebral ischemia // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2005. – Vol. 25, № 1. – P. 54–66.
5. Chen H., Sun D. The role of Na-K-Cl co-transporter in cerebral ischemia // *Neurol Res.* – 2005. – Vol. 27, № 3. – P. 280–286.
6. Ferrazzano P., Shi Y., Manhas N., Wang Y., Hutchinson B., Chen X., Chanana V., Gerdtz J., Meyerand M. E., Sun D. Inhibiting the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger reduces reperfusion injury: a small animal MRI study // *Front Biosci (Elite Ed)*. – 2011. – Vol. 3. – P. 81–88.
7. Hirt L., Price M., Ternon B., Mastour N., Brunet J. F., Badaut J. Early induction of AQP4 contributes the limitation of the edema formation in the brain ischemia // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2009. – Vol. 29. – P. 423–433.
8. Hladky S. B., Barrand M. A. Fluid and ion transfer across the blood-brain and blood-cerebrospinal fluid barriers; a comparative account of mechanisms and roles // *Fluids Barriers CNS*. – 2016. – Vol. 13, № 1. – P. 19.
9. Jessen N. A., Munk A. S., Lundgaard I., Nedergaard M. The glymphatic system: a beginner's guide // *Neurochem res.* – 2015. – Vol. 40, № 12. – P. 2583–2599.
10. Muoio V., Persson P. B., Sendeski M. M. The neurovascular unit – concept review // *Acta Physiol (Oxf)*. – 2014. – Vol. 210, № 4. – P. 790–798.
11. O'Donnell M. E., Tran L., Lam T. I., Liu X. B., Anderson S. E. Bumetanide inhibition of the blood-brain barrier Na-K-Cl cotransporter reduces edema formation in the rat middle cerebral artery occlusion model of stroke // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2004. – Vol. 24, № 9. – P. 1046–1056.
12. Preston G. M., Agre P. Isolation of the cDNA for erythrocyte integral membrane protein of 28 kilodaltons: member of an ancient channel family // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1991. – Vol. 88. – P. 11110–11114.
13. Rao K. V., Reddy P. V., Curtis K. M., Norenberg M. D. Aquaporin-4 expression in cultured astrocytes after fluid percussion injury // *J. Neurotrauma*. – 2011. – Vol. 28, № 3. – P. 371–381.
14. Redzic Z. Molecular biology of the blood-brain and the blood-cerebrospinal fluid barriers: similarities and differences // *Fluids. Barriers CNS*. – 2011. – Vol. 8, № 1. – P. 3.
15. Ren Z., Iliff J. J., Yang L., Yang J., Chen X., Chen M. J., Giese R. N., Wang B., Shi X., Nedergaard M. «Hit & Run» model of closed-skull traumatic brain injury (TBI) reveals complex patterns of post-traumatic AQP4 dysregulation // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2013. – Vol. 33. – P. 834–845.
16. Roales-Buján R., Páez P., Guerra M., Rodríguez S., Vío K., Ho-Plagaro A., García-Bonilla M., Rodríguez-Pérez L. M., Domínguez-Pinos M. D., Rodríguez E. M., Pérez-Figares J. M., Jiménez A. J. Astrocytes acquire morphological and functional characteristics of ependymal cells following disruption of ependyma in hydrocephalus // *Acta Neuropathol.* – 2012. – Vol. 124, № 4. – P. 531–546.
17. Ross S. B., Fuller C. M., Buben J. K., Benos D. J. Amiloride-sensitive Na<sup>+</sup> channels contribute to regulatory volume increases in human glioma cells // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2007. – Vol. 293, № 3. – P. 1181–1185.
1. Korzhevskiy D.E., Sukhorukova E.G., Kirik O.V., Alekseeva O.S. Astrocytes of subventricular area of telencephalon. *Morphologiya*, 2011, vol. 139, no. 3, pp. 77-79. (In Russ.)
2. Badaut J, Fukuda A.M., Jullienne A., Petry K.G. Aquaporin and brain diseases. *Biochim. Biophys. Acta.*, 2014, vol. 1840, no. 5, pp. 1554-1565.
3. Brinker T, Stopa E., Morrison J., Klinge P. A new look at cerebrospinal fluid circulation. *Fluids Barriers CNS*, 2014, vol. 11, pp. 10
4. Chen H., Luo J., Kintner D.B., Shull G.E., Sun D. Na<sup>+</sup>-dependent chloride transporter (NKCC1)-null mice exhibit less gray and white matter damage after focal cerebral ischemia. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2005, vol. 25, no. 1, pp. 54-66.
5. Chen H., Sun D. The role of Na-K-Cl co-transporter in cerebral ischemia. *Neurol Res.*, 2005, vol. 27, no. 3, pp. 280-286.
6. Ferrazzano P., Shi Y., Manhas N., Wang Y., Hutchinson B., Chen X., Chanana V., Gerdtz J., Meyerand M.E., Sun D. Inhibiting the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger reduces reperfusion injury: a small animal MRI study. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2011, vol. 3, pp. 81-88.
7. Hirt L., Price M., Ternon B., Mastour N., Brunet J.F., Badaut J. Early induction of AQP4 contributes the limitation of the edema formation in the brain ischemia. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2009, vol. 29, pp. 423-433.
8. Hladky S.B., Barrand M.A. Fluid and ion transfer across the blood-brain and blood-cerebrospinal fluid barriers; a comparative account of mechanisms and roles. *Fluids Barriers CNS*, 2016, vol. 13, no. 1, pp. 19.
9. Jessen N.A., Munk A.S., Lundgaard I., Nedergaard M. The glymphatic system: a beginner's guide. *Neurochem Res.*, 2015, vol. 40, no. 12, pp. 2583-2599.
10. Muoio V., Persson P.B., Sendeski M.M. The neurovascular unit – concept review. *Acta Physiol (Oxf)*, 2014, vol. 210, no. 4, pp. 790-798.
11. O'Donnell M.E., Tran L., Lam T.I., Liu X.B., Anderson S.E. Bumetanide inhibition of the blood-brain barrier Na-K-Cl cotransporter reduces edema formation in the rat middle cerebral artery occlusion model of stroke. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2004, vol. 24, no. 9, pp. 1046-1056.
12. Preston G.M., Agre P. Isolation of the cDNA for erythrocyte integral membrane protein of 28 kilodaltons: member of an ancient channel family. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 1991, vol. 88, pp. 11110-11114.
13. Rao K.V., Reddy P.V., Curtis K.M., Norenberg M.D. Aquaporin-4 expression in cultured astrocytes after fluid percussion injury. *J. Neurotrauma*, 2011, vol. 28, no. 3, pp. 371-381.
14. Redzic Z. Molecular biology of the blood-brain and the blood-cerebrospinal fluid barriers: similarities and differences. *Fluids. Barriers CNS*, 2011, vol. 8, no. 1, pp. 3.
15. Ren Z., Iliff J.J., Yang L., Yang J., Chen X., Chen M.J., Giese R.N., Wang B., Shi X., Nedergaard M. «Hit & Run» model of closed-skull traumatic brain injury (TBI) reveals complex patterns of post-traumatic AQP4 dysregulation. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2013, vol. 33, pp. 834-845.
16. Roales-Buján R., Páez P., Guerra M., Rodríguez S., Vío K., Ho-Plagaro A., García-Bonilla M., Rodríguez-Pérez L.M., Domínguez-Pinos M.D., Rodríguez E.M., Pérez-Figares J.M., Jiménez A.J. Astrocytes acquire morphological and functional characteristics of ependymal cells following disruption of ependyma in hydrocephalus. *Acta Neuropathol.*, 2012, vol. 124, no. 4, pp. 531-546.
17. Ross S.B., Fuller C.M., Buben J.K., Benos D.J. Amiloride-sensitive Na<sup>+</sup> channels contribute to regulatory volume increases in human glioma cells. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 2007, vol. 293, no. 3, pp. 1181-1185.

18. Sa-Pereira I., Brites D., Brito M. A. Neurovascular unit: a focus on pericytes // *Mol. Neurobiol.* – 2012. – Vol. 45. – P. 327–347.
19. Smith A. J., Jin B.-J., Verkman A. S. Muddying the water in brain edema? // *Trends Neurosci.* – 2015. – Vol. 38. – P. 331–332.
20. Stokum J. A., Gerzanich V., Simard J. M. Molecular pathophysiology of cerebral edema // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2016. – Vol. 36, № 33. – P. 513–538.
21. Stokum J. A., Kurland D. B., Gerzanich V., Simard J. M. Mechanisms of astrocyte-mediated cerebral edema // *Neurochem Res.* – 2015. – Vol. 40, № 2. – P. 317–328.
22. Su G., Kintner D. B., Flagella M., Shull G. E., Sun D. Astrocytes from Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup> cotransporter-null mice exhibit absence of swelling and decrease in EAA release // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2002. – Vol. 282, № 5. – P. 1147–1160.
23. Suzuki Y., Matsumoto Y., Ikeda Y., Kondo K., Ohashi N., Umemura K. SM-20220, a Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger inhibitor: effects on ischemic brain damage through edema and neutrophil accumulation in a rat middle cerebral artery occlusion model // *Brain. Res.* – 2002. – Vol. 945, № 2. – P. 242–248.
24. Syková E., Nicholson C. Diffusion in brain extracellular space // *Physiol. Rev.* – 2008. – Vol. 88, № 4. – P. 1277–1340.
25. Takagi S., Ehara K., Finn R. D. Water extraction fraction and permeability-surface product after intravenous injection in rats // *Stroke.* – 1987. – Vol. 18, № 1. – P. 177–183.
26. Tao-Cheng J. H., Brightman M. W. Development of membrane interactions between brain endothelial cells and astrocytes in vitro // *Int. J. Dev. Neurosci.* – 1988. – Vol. 6, № 1. – P. 25–37.
27. Yan Y., Dempsey R. J., Flemmer A., Forbush B., Sun D. Inhibition of Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup> cotransporter during focal cerebral ischemia decreases edema and neuronal damage // *Brain Res.* – 2003. – Vol. 961, № 1. – P. 22–31.
18. Sa-Pereira I., Brites D., Brito M.A. Neurovascular unit: a focus on pericytes. *Mol. Neurobiol.*, 2012, vol. 45, pp. 327-347.
19. Smith A.J., Jin B.J., Verkman A.S. Muddying the water in brain edema? *Trends Neurosci.*, 2015, vol. 38, pp. 331-332.
20. Stokum J.A., Gerzanich V., Simard J.M. Molecular pathophysiology of cerebral edema. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2016, vol. 36, no. 33, pp. 513-538.
21. Stokum J.A., Kurland D.B., Gerzanich V., Simard J.M. Mechanisms of astrocyte-mediated cerebral edema. *Neurochem Res.*, 2015, vol. 40, no. 2, pp. 317-328.
22. Su G., Kintner D.B., Flagella M., Shull G.E., Sun D. Astrocytes from Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup> cotransporter-null mice exhibit absence of swelling and decrease in EAA release. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 2002, vol. 282, no. 5, pp. 1147-1160.
23. Suzuki Y., Matsumoto Y., Ikeda Y., Kondo K., Ohashi N., Umemura K. SM-20220, a Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger inhibitor: effects on ischemic brain damage through edema and neutrophil accumulation in a rat middle cerebral artery occlusion model. *Brain. Res.*, 2002, vol. 945, no. 2, pp. 242-248.
24. Syková E., Nicholson C. Diffusion in brain extracellular space. *Physiol. Rev.*, 2008, vol. 88, no. 4, pp. 1277-1340.
25. Takagi S., Ehara K., Finn R.D. Water extraction fraction and permeability-surface product after intravenous injection in rats. *Stroke*, 1987, vol. 18, no. 1, pp. 177-183.
26. Tao-Cheng J.H., Brightman M.W. Development of membrane interactions between brain endothelial cells and astrocytes in vitro. *Int. J. Dev. Neurosci.*, 1988, vol. 6, no. 1, pp. 25-37.
27. Yan Y., Dempsey R.J., Flemmer A., Forbush B., Sun D. Inhibition of Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup> cotransporter during focal cerebral ischemia decreases edema and neuronal damage. *Brain Res.*, 2003, vol. 961, no. 1, pp. 22-31.

**ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:**

ГАУЗ КО «Областная детская клиническая больница»,  
650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 21.  
Тел./факс: 8 (3842) 39–68–11, 8 (3842) 39–62–00.

**Задворнов Алексей Анатольевич**

врач анестезиолог-реаниматолог.  
E-mail: air.42@ya.ru

**Голомидов Александр Владимирович**

кандидат медицинских наук, заведующий отделением  
реанимации и интенсивной терапии новорожденных.  
E-mail: alex\_oritn@mail.ru

**Григорьев Евгений Валерьевич**

ФГБУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых  
заболеваний»,  
доктор медицинских наук, профессор,  
заместитель директора по научной и лечебной работе.  
650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6.  
Тел.: 8 (3842) 64–46–24.  
E-mail: grigoriev@mail.ru

**FOR CORRESPONDENCE:**

Regional Pediatric Clinical Hospital,  
21, Vorosholiva St., Kemerovo, 650056  
Phone/Fax: +7 (3842) 39-68-11; +7 (3842) 39-62-00.

**Aleksey A. Zadornov**

Anesthesiologist and Emergency Physician.  
E-mail: air.42@ya.ru

**Aleksander V. Golomidov**

Candidate of Medical Sciences, Head of Anesthesiology  
and Intensive Care Department for Newborns.  
E-mail: alex\_oritn@mail.ru

**Evgeny V. Grigoriev**

Kuzbass Cardiology Center,  
Doctor of Medical Sciences,  
Professor, Deputy Director for Research and Therapy.  
6, Sosnovo Rd,  
Kemerovo, 650002  
Phone: +7 (3842) 64-46-24.  
E-mail: grigoriev@mail.ru