

DOI 10.21292/2078-5658-2017-14-4-52-60

КЛИНИЧЕСКАЯ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ОТЕКА ГОЛОВНОГО МОЗГА (часть 2)

А. А. ЗАДВОРНОВ¹, А. В. ГОЛОМИДОВ¹, Е. В. ГРИГОРЬЕВ²¹ГАУЗ КО «Областная детская клиническая больница», г. Кемерово, Россия²ФГБУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

В статье приведены современные представления о физиологии церебрального жидкостного обмена и патофизиологии отека головного мозга. Первая часть статьи была посвящена описанию механизмов обмена жидкости и электролитов в норме, во второй части дано описание патофизиологических аспектов развития отека головного мозга, протекающего в несколько стадий. Первой стадией является цитотоксический отек, представляющий собой форму перераспределения жидкости между пространствами. Возникающий вслед за этим дефицит натрия в интерстиции приводит к развитию второй стадии – ионного отека, характеризующегося только функциональным нарушением гематоэнцефалического барьера. Последующее анатомическое нарушение гематоэнцефалического барьера приводит к развитию вазогенного отека и переходу к стадии геморрагического преобразования. Понимание механизмов развития отека головного мозга открывает новые перспективы для коррекции данного состояния.

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 2) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 4. – С. 52-60. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-4-52-60

CLINICAL PATHOPHYSIOLOGY OF CEREBRAL EDEMA (part 2)

A. A. ZADVORNOV¹, A. V. GOLOMIDOV¹, E. V. GRIGORIEV²¹Regional Pediatric Clinical Hospital, Kemerovo, Russia²Kuzbass Cardiology Center, Kemerovo, Russia

The article gives the updated understanding of the physiology of cerebral fluid exchange and pathophysiology of cerebral edema. The first part of the article has been devoted to a description of the mechanisms of fluid and electrolyte exchange in health and the second part describes pathophysiological aspects of cerebral edema development, going through certain stages. A cytotoxic edema is the first stage when fluid is redistributed between spaces. It is followed by the sodium deficiency in the interstitium resulting in the development of the second stage - an ionic edema characterized only by functional disorders of hematoencephalic barrier. The consequent anatomic disorder of hematoencephalic barrier results in the development of a vasogenic edema and transfer to the stage of hemorrhagic transformation. Understanding the mechanism of the brain edema development provides new prospectives of the management of this state.

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 2). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, Vol. 14, no. 4, P. 52-60. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-4-52-60

Отек головного мозга (ОГМ) является одной из морфологических форм острого повреждения центральной нервной системы (ЦНС), проявляется накоплением жидкости в интерстиции и увеличением объема ткани мозга.

Данная форма поражения ЦНС впервые описана в середине – конце 1700-х годов в виде варианта увеличения объема ткани головного мозга, не сопровождающегося вентрикулодилатацией [41]. В начале 1800-х годов Александр Монро и Джордж Келли сформулировали концепцию, описывающую зависимость объема внутричерепного содержимого от баланса притекающей и оттекающей из черепа жидкости, что частично объясняло генез ОГМ [21]. В начале XX в. было дано описание неоднородности морфологических проявлений ОГМ, который стали подразделять на «влажную» и «сухую» формы, именуя их набуханием ("brain swelling") и отеком ("cerebral oedema") соответственно [28]. Близкое к современной классификации разделение ОГМ на «цитотоксический», характеризующийся увеличением объема нейронов и нейроглии, и «вазогенный», вызванный увеличением объема интерстиция, было

предложено в 1967 г. на основании микроструктурных изменений, выявленных при проведении электронной микроскопии [18]. Данная концепция сохранилась до настоящего времени, являясь основой современной классификации ОГМ.

Исследовательские данные показали, что в первые минуты после перенесенного нейронального повреждения развивается цитотоксический отек, к которому спустя время присоединяется дисфункция эпителия капилляров ОГМ с накоплением жидкости в интерстициальном пространстве [23, 34, 35, 39]. Эндотелиальная дисфункция протекает в несколько стадий, сопровождающихся сначала функциональной (ионный отек), а затем и анатомической (вазогенный отек и геморрагическое преобразование) недостаточностью гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) (рис. 1). Основным негативным следствием эпителиальной дисфункции является грубое нарушение гомеостаза интерстициального пространства, зачастую не совместимое с жизнедеятельностью нейроцитов.

В результате накопления жидкости в интерстиции мозга происходит увеличение его объема с раз-



Рис. 1. Стадии эндотелиальной дисфункции при развитии отека головного мозга

Fig. 1. Stages of endothelium dysfunction when a cerebral edema develops

витием масс-эффекта, что в условиях ригидного черепа сопровождается развитием внутричерепной гипертензии. Внутричерепная гипертензия, в соответствии с концепцией Монро – Келли, ведет к снижению внутрисосудистого (самого уязвимого) жидкостного компонента и прогрессированию ишемии мозга. В случае развития тяжелой внутричерепной гипертензии масс-эффект приводит к смещению его структур с ущемлением стволовых отделов в наметах мозжечка с нарушением функции жизненно важных центров.

Цитотоксический отек

Первый вид отека, цитотоксический (отек-набухание), развивается в первые минуты после повреждения ткани головного мозга и характеризуется увеличением объема нейроцитов и клеток нейроглии, в первую очередь астроцитов. Известно, что астроциты – единственные клетки ЦНС, способные быстро изменить объем [35]. Учитывая 20-кратное преобладание численности астроцитов над нейроцитами, за развитие цитотоксического отека в первую очередь ответственны увеличение объема и удлинение отростков астроцитов. Это явление также называется реактивным астроглиозом.

Отличительной особенностью данной стадии является отсутствие анатомического и функционального нарушения ГЭБ. Однако при развитии этой стадии формируются условия, в первую очередь в виде снижения концентрации интерстициального натрия, способствующие развитию последующих стадий ОГМ.

В основе патогенеза цитотоксического отека лежит внутриклеточное накопление осмотически активных веществ, которые по градиенту осмолярности способствуют перемещению воды из интерстиция во внутриклеточное пространство. К осмотически активным агентам относят ионы натрия, калия, хлора и молекулы глутамата.

Основным осмотическим первичным агентом является натрий, в физиологических условиях элиминирующийся из клетки посредством Na-K-АТФ-азы. В условиях энергодифицита активность данной транспортной системы резко снижается и натрий накапливается внутри клеток мозга (рис. 2).

Кроме угнетения Na-K-АТФ-азы, в накоплении ионов натрия участвует Na-K-2Cl-котранспортер

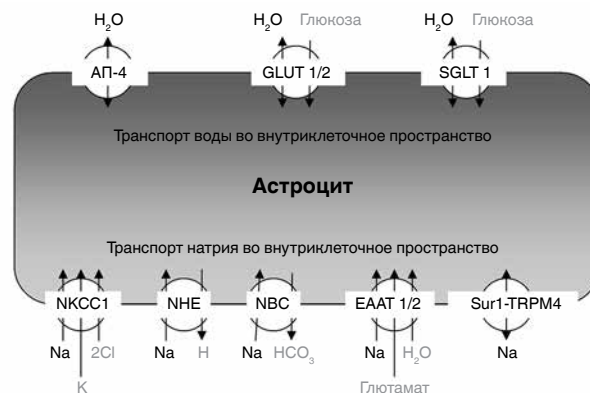


Рис. 2. Системы транспорта натрия и воды внутрь клетки цитотоксической стадии отека головного мозга

Fig. 2. Systems of sodium and water transportation inside the cell during a cytotoxic stage of brain edema

(NKCC1), который в физиологических условиях представлен на мембране астроцитов всех областей головного мозга [5]. Кроме того, после перенесенной ишемии или в условиях острой печеночной недостаточности активность NKCC1 резко возрастает ввиду фосфорилирования и увеличения его экспрессии на мембране астроцитов [5, 35]. В результате проведения экспериментальных работ выявили развитие NKCC1-зависимого отека астроцитов в условиях накопления внеклеточного калия, а также установили, что использование ингибиторов NKCC1 приводит к уменьшению проявления ОГМ [24, 44]. Аналогичным образом исследования NKCC1-нулевых мышей показали их большую резистентность к развитию постгипоксического ОГМ [5].

Также за развитие ОГМ может быть ответственен канал моновалентных катионов SUR1-TRPM4, *de novo* синтезирующийся в ответ на нейрональное повреждение. В физиологических условиях на мембране астроцитов представлен катионный канал с транзитным рецепторным потенциалом (Transient receptor potential cation channel subfamily M member 4) TRPM4, осуществляющий трансмембранный транспорт, в том числе ионов натрия. В условиях нейронального повреждения происходит активный синтез рецептора сульфанилмочевины (SUR1), который, присоединяясь к TRPM4, усиливает его активность в разы [20]. Имеющиеся экспериментальные данные показывают, что ингибирование SUR1-TRPM4 предотвращает развитие ОГМ [31].

Гипоксия сопровождается накоплением лактата с развитием внутриклеточного ацидоза. В разрешении ацидоза принимают участие две транспортные системы, активность которых также сопровождается поступлением натрия в клетку. К первой относится Na-H-обменный насос NHE, обменивающий внутриклеточные ионы H⁺ на внеклеточный натрий. Ко второй относится Na-HCO₃-котранспортер NBCe, осуществляющий котранспорт ионов Na и бикарбоната внутрь клетки [34, 35]. В результате

экспериментальных работ выявили снижение выраженности ОГМ при ингибировании NHE у лабораторных мышей [9, 37].

В фазу реперфузии, при купировании энергодефицита, преобладающим механизмом цитотоксического отека является активизация функции астроцитов, обеспечивающей поддержание оптимального состава интерстициальной жидкости и, в частности, содержания в ней глутамата и калия. Санационная функция астроцитов критична для выживания нейронов, особенно в острой стадии повреждения ЦНС. Длительное же неблагоприятное воздействие на ЦНС приводит к декомпенсации функций астроцитов, их функциональной несостоятельности и потери целостности нейроваскулярной единицы.

Глутамат интерстициальной жидкости в физиологических условиях поддерживается на уровне 10 ммоль/л, а в условиях нейронального повреждения, вследствие синаптического высвобождения и нейронального лизиса, его концентрация возрастает более чем до 200 ммоль/л. Известно, что отек астроцитов развивается при достижении концентрации внеклеточного глутамата в интервале 5–50 ммоль/л. За внутриклеточный транспорт глутамата с котранспортом ионов натрия и воды ответственны транспортеры возбуждающих аминокислот 1-го (EAAT1) и 2-го (EAAT2) типов, которые в физиологических условиях представлены на мембране астроцитов зрелого мозга [15]. Также экстракеллюлярный глутамат активирует глутаминовые рецепторы, активирующие транспортеры NKCC1, что увеличивает проницаемость мембраны астроцитов для натрия. Экспериментальные данные показали редукцию глутамат-опосредованного отека клеток при удалении внеклеточного натрия и хлора, а также при использовании ингибиторов NKCC1 [36].

После перенесенной гипоксии в результате нарушения обратного захвата в интерстициальном пространстве происходит накопление калия до 60 ммоль/л, что также активирует NKCC1 в нейронах и астроцитах [36]. Элиминация калия из интерстициального пространства также является одной из функций астроцитов и осуществляется также Na-K-2Cl-котранспортером NKCC1 [34, 35]. В настоящий момент неясно, что первично активирует NKCC1. Имеются предположения, что первичным пусковым моментом является именно накопление внеклеточного калия [35].

Вслед за формированием осмотического градиента в астроцит начинает устремляться вода, движение которой осуществляется тремя основными механизмами: простой диффузией, трансмембранными водными каналами и посредством симпорта через котранспортные мембранные протеины. Простая диффузия через липидный слой имеет небольшую значимость ввиду своей низкой емкости. Трансмембранные водные каналы легкопроницаемы для воды, которая движется в одну из сторон по градиенту осмолярности. К представителям таких

каналов относятся семейство аквапоринов (АП), а также ряд транспортных мембранных белков, таких как SGLT1, GLUT1 и GLUT2.

Каналы аквапорина-4 (АП-4), в норме полярно экспрессированные на эндотелиально-ориентированной плазмолемме астроцитов, в условиях нейронального повреждения претерпевают ряд изменений, приводящих к увеличению потока воды внутрь клетки [29, 42]. Во-первых, в патологических условиях наблюдается увеличение экспрессии АП-4 на мембране активизирующихся астроцитов, вероятно, за счет активизации их синтеза [42]. Исследования показывают очень высокую, оцениваемую в секунды и минуты, скорость изменения активности АП после перенесенного повреждения нейрональной ткани [27]. Во-вторых, ввиду нарушения синтеза α -синтрофина наблюдается нарушение полярности расположения АП-4 с их миграцией на прочие участки плазмолеммы астроцита, что, возможно, является механизмом предотвращения избыточного поступления воды из кровотока [19]. Эксперимент на α -синтрофин-нулевых мышах выявил снижение экспрессии АП-4 на мембране астроцита и меньшую степень цитотоксического отека после перенесенной ишемии [1]. Альтернативной теорией нарушения полярности АП на мембране астроцитов может послужить важная роль АП-4 в постстрессорном изменении морфологии, миграции и делении астроцитов, важном для выживания нейронов [30]. В этих условиях перераспределение АП-4 на мембране астроцита является значимым адаптационным механизмом.

Важность АП в развитии цитотоксического отека доказывает ряд экспериментальных работ, выявивших снижение водной проницаемости плазмолеммы астроцита в 5–7 раз у АП-4-нулевой популяции мышей [32], уменьшение отека при ингибировании АП-4 или у АП-4-нулевой популяции мышей [13, 25]. Кроме того, известно, что избыточная экспрессия АП у мышей приводит к ускорению развития цитотоксического ОГМ после перенесенной гипоксии [45].

Развитие цитотоксического отека не ведет к увеличению объема ткани мозга и внутричерепной гипертензии ввиду того, что является, по сути, формой перераспределения электролитов и воды между жидкостными пространствами без накопления последней внутри пространства черепа. Однако за счет формирования дефицита натрия в интерстициальном пространстве создается движущая сила для перемещения натрия и воды из внутрисосудистого пространства с формированием последующих стадий церебрального отека. Это сформировало новую парадигму отека мозга, главным условием развития которого является наличие перфузии для снабжения электролитами и жидкостью, и рассматривает его как форму реперфузионного повреждения.

Важность перфузии поврежденной нейрональной ткани в формировании последующих стадий отека мозга подтверждает ряд работ, показывающих,

что в зоне ишемического ядра, лишенного перфузии, преобладает цитотоксическая форма отека, не сопровождающаяся отеком ткани мозга. В области же пенумбры и интактной ткани, окружающей очаг повреждения, отек ткани мозга развивается вследствие накопления жидкости в интерстициальном пространстве [39]. Экспериментальные модели реперфузии также показывают важность наличия перфузии пораженных участков для развития истинного ОГМ [2].

Ионный отек

Фаза ионного отека представляет собой функциональное нарушение проницаемости анатомически сохранного ГЭБ (рис. 2). Фаза ионного отека характеризуется сохранностью межклеточных плотных контактов (МПК) сосудистого эпителия, исключаяющей парацеллюлярный транспорт макромолекул, и, в первую очередь, белков из крови в интерстиций. Отек в эту фазу формируется за счет трансэпителиального потока натрия из сосудистого пространства, вместе с которым для сохранения электронейтральности перемещаются ионы хлора, а для сохранения осмонейтральности – вода (рис. 3).

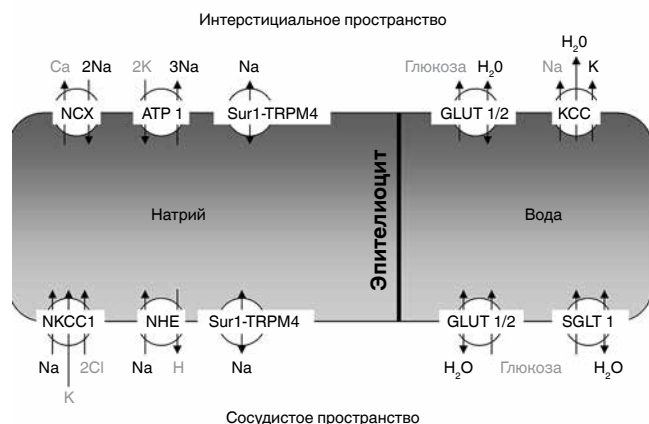


Рис. 3. Системы транспорта натрия и воды через эпителиоциты ионной стадии отека головного мозга

Fig. 3. Systems of sodium and water transportation through epithelial cells during an ionic stage of cerebral edema

Для преодоления эпителиоцита натрий пересекает люминальную и аблюминальную мембрану, каждая из которых имеет свои транспортные системы. На люминальной мембране эпителиоцита основной транспорт натрия осуществляет Na-K-Cl-котранспортер NKCC1, активность которого в условиях ишемии повышается, ингибирование которого в экспериментальных условиях предотвращает развитие ионного отека [44]. Еще одним механизмом захвата натрия эпителиоцитами является ацидоз-зависимая активизация Na-H-обменного насоса NHE1, осуществляющего антипорт внутриклеточного водорода и натрия, и применение ингибиторов которого снижает проявления ионного отека [37].

Выделение натрия на аблюминальной мембране эпителиоцита осуществляет АТФ-зависимый транспортер Na-K-АТФ-аза, однако в условиях постгипоксического энергодефицита его транспортная роль существенно снижается. В этих условиях роль переносчиков натрия начинает играть Na-Ca-обменный насос, в норме экспрессированный на аблюминальной мембране. Также выявлено, что в условиях церебрального повреждения на люминальной и аблюминальной мембране эпителиоцита активируется экспрессия Sur1-Trpm4-канала, осуществляющего транспорт натрия в обоих направлениях.

Ввиду отсутствия АП на эпителиоцитах транспорт эпителиальный транспорт воды осуществляется преимущественно путем котранспорта. На люминальной мембране он осуществляется NKCC1-каналом и KCC-каналом на аблюминальной мембране. Также известно, что трансмембранные транспортеры глюкозы, в частности GLUT1, GLUT2 (расположены как на люминальной, так и на аблюминальной мембранах), SGLT1 (расположен только на люминальной мембране), могут функционировать как водные каналы. При этом трансмембранное движение воды не зависит от потока глюкозы [8, 34]. Несмотря на более низкую водную проницаемость этих транспортных систем, их значимость поддерживается более высокой экспрессией на плазмолемме эпителиоцита. Также транспорт воды в интерстициальное пространство может осуществляться путем транцитоза. Имеются данные о посттравматическом увеличении в капиллярах головного мозга аблюминально ориентированных эндоцитозных пузырьков, захватывающих содержимое сосудистого пространства и переносящих их в интерстициальное. Данный вид транспорта позволяет переносить не только воду и электролиты, но и крупные молекулы, в первую очередь белки. В более поздний период пузырьки меняют направление на люминальное, что позволяет предположить роль данного транспорта в разрешении ОГМ [3].

Открытие глимфатической системы позволило предположить ее важную роль в патогенезе ОГМ. Имеющиеся в настоящий момент данные не подтверждают существенную роль параваскулярного транспорта в развитии ОГМ, однако при этом не исключается важность глимфатической системы в его разрешении [39].

Вазогенный отек

Прогрессирование эндотелиальной дисфункции с ретракцией и округлением эпителиоцитов сопровождается разрушением МПК с формированием парацеллюлярных пространств. Это приводит к формированию парацеллюлярного транспорта жидкости и растворенных в нем веществ, в том числе и протеинов (рис. 1). При этом в стадии вазогенного отека межклеточные пространства имеют размеры, не пропускающие форменные элементы крови в интерстициальные пространства, что является

важным отличием от последней стадии ОГМ – геморрагического преобразования. Вазогенный отек сопровождается грубым нарушением гомеостаза интерстициального пространства, ведущим к нарушению жизнедеятельности нейронов.

Причина, механизм и физиологическая роль развития ретракции и деформации эпителиоцита не совсем ясны. Запускающими факторами могут являться воздействие тромбина, производных арахидоновой кислоты, возбуждающих нейротрансмиттеров, брадикинина, гистамина и свободных радикалов [19, 34].

Сама по себе ретракция эпителиоцитов не сопровождается разрушением МПК, для этого необходимо воздействие ряда факторов. Одним из таких факторов является васкулоэндотелиальный фактор роста, активация которого приводит к снижению синтеза белков МПК [10], воздействию которого в раннюю фазу нейронального повреждения усиливает ОГМ [26]. Интересно, что его воздействие в позднюю стадию приводит к улучшению неврологического исхода у мышей за счет активации ангиогенеза зоны пенумбры. Также ингибировать синтез протеинов МПК могут моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 [33], ангиопоэтин-1 и -2 [23], а также интерлейкин-1 β и оксид азота [43]. Также причиной нарушения структуры МПК может быть дисфункция астроцитов, играющих важную роль в его формировании [38].

Кроме ингибирования синтеза протеинов, вероятно, имеется и разрушение белков МПК и базальной мембраны. Известно, что после церебрального повреждения происходит активация матричных металлопротеиназ (ММП), разрушающих протеины МПК и БМ [11], а использование ингибиторов ММП приводит к регрессу ОГМ [46]. Физиологическая роль ретракции эндотелиоцитов и разрушения их МПК заключается, возможно, в формировании условий для миграции лейкоцитов в паренхиму для очищения ткани от некротизированных элементов, что важно для разрешения ОГМ.

Существует также альтернативная теория вазогенной ОГМ, рассматривающая его как течение параваскулита, сопровождающегося воспалительно-опосредованным открытием ГЭБ. Эта воспалительная теория частично объясняет эффективность противовоспалительной терапии для купирования ОГМ, выявленную в ряде экспериментальных работ [39].

С учетом уравнения Старлинга вазогенный отек характеризуется присоединением к осмотическому гидростатическому компоненту, что в перспективе может иметь важное клиническое значение. Известно, что для поддержания перфузии мозга необходимо поддерживать адекватное церебральное перфузионное давление. Но при этом избыточное перфузионное давление может носить негативный характер за счет нарастания потока жидкости в интерстициальное пространство, что приводит к прогрессированию отека мозга [7]. Эту же точку

зрения подтверждают и наблюдения, что ранняя декомпрессионная краниотомия, выполненная в фазу ионного отека, имеет благоприятное влияние, так как снижение паренхиматозного гидростатического давления не приведет к нарастанию потока жидкости в интерстициальное пространство [22]. Поздняя же декомпрессионная краниотомия, выполненная в фазу вазогенного отека, может привести к прогрессированию ОГМ [17].

Геморрагическое преобразование

Прогрессирование эндотелиальной дисфункции сопровождается некрозом эпителиоцитов с увеличением межклеточного пространства до размеров, достаточных для прохождения клеток крови, и в первую очередь эритроцитов, что приводит к геморрагическому пропитыванию ткани мозга (рис. 1). Геморрагическое пропитывание ведет к тяжелому нарушению гомеостаза интерстициального пространства, не совместимого с жизнью нейроцитов, и развитию геморрагического некроза. В формировании геморрагического преобразования играют роль те же механизмы, что и при развитии вазогенного отека. Однако, вероятно, имеется ряд дополнительных малоизученных механизмов, ведущих к гибели эпителиоцитов и полному анатомическому разрушению ГЭБ. Известно, что гибели эндотелиоцитов могут способствовать избыточная экспрессия Sur1-TRPM4 [12], полное разрушение базальной мембраны, свободнорадикальное повреждение и воспалительные изменения эпителия [14]. Кроме того, данный отек может случиться и первично после тяжелого механического повреждения ткани головного мозга.

Фаза геморрагического преобразования является самым тяжелым проявлением ОГМ и ассоциирована с более тяжелым исходом у данных пациентов.

Разрешение отека головного мозга

Механизмы разрешения ОГМ до конца не изучены. Вероятнее всего, оно достигается восстановлением целостности ГЭБ и удалением избыточной жидкости из интерстициального и внутриклеточных секторов головного мозга. Регенерация ГЭБ требует восстановления доставки кислорода и нутриентов, а также участия клеток, являющихся предшественниками эпителиоцитов капиллярной сети. Удаление носителей осмолярности и воды из интерстиция может осуществляться тремя путями: в сосудистое русло через ГЭБ, через эпендиму в желудочковую систему и посредством параваскулярного транспорта в субарахноидальное пространство. Важность каждого из путей элиминации в настоящий момент не совсем ясна. Элиминация воды через эпендиму, вероятно, имеет низкую емкость ввиду малой площади обмена. Традиционно основным путем удаления воды считается его обратный

перенос через ГЭБ, однако с открытием глимфатической системы его значение в резорбции жидкости пересматривается [39]. Механизмы обратного трансмембранного переноса электролитов и воды, вероятно, аналогичны таковым при его развитии [9]. В них принимает участие в том числе и АП-4, блокирование которого замедляет разрешение отека мозга [40].

Перспективные направления терапии отека головного мозга

Комбинированный механизм ОГМ, включающий трансмембранный и парацеллюлярный перенос воды и носителей осмолярности, позволяет предположить сложность поиска эффективного терапевтического воздействия. Применение маннитола, глюкокортикостероидов, гипервентиляции и декомпрессионной краниотомии до настоящего времени не получило серьезной доказательной базы своей клинической эффективности. Несмотря на способность данных консервативных методик эффективно купировать внутричерепную гипертензию и предотвращать вклинение и ущемление стволовых структур, эти подходы не влияют ни на выживаемость, ни на неврологический исход заболевания. Объяснением этих неудач может быть невозможность сохранения жизнеспособности выживших нейронов, продолжающих страдать в фазу реперфузии-реоксигенации от вторичного (отсроченного) повреждения, а также наличия осложнений со стороны жизненно важных органов.

В свете имеющихся данных о стадийности течения ОГМ, очевидно, что терапия, направленная на предотвращение и разрешение отека, должна зависеть от его фазы. Анатомическое разрушение ГЭБ в фазу вазогенного отека и геморрагического преобразования делает невозможным купирование

ОГМ с помощью какого-либо фармакологического воздействия. В фазу же цитотоксического и ионного отека перспективным направлением может быть применение ингибиторов ионных транспортных систем и АП [9, 24, 37, 44]. Однако их применение вызывает ряд вопросов и должно быть дифференцировано ввиду важности этих транспортных систем и в механизмах выведения жидкости из паренхимы головного мозга.

В этих условиях использование стандартных подходов нейрореанимации, таких как поддержание адекватной доставки кислорода, гликемии и церебральной перфузии, остается единственным действенным средством поддержания жизнеспособности выживших нейронов. Использование терапевтической гипотермии также может быть полезным для терапии ОГМ. В частности, имеются данные о его благоприятном влиянии на течение нейротравмы у взрослых пациентов [6]. Механизм благоприятного влияния терапевтической гипотермии, вероятно, заключается в снижении энергозатрат нейрональной ткани и ингибировании механизмов ее вторичного повреждения.

Заключение

Несмотря на имеющиеся данные о клеточных и субклеточных механизмах ОГМ, в настоящий момент отсутствует какой-либо действенный и высокоэффективный терапевтический подход. Однако эти данные позволяют сформировать новые ориентиры в поиске направлений терапевтического воздействия. Требуется дальнейшее изучение детальных механизмов функционального и анатомического нарушения элементов ГЭБ, так как именно его сохранение лежит в основе предотвращения накопления жидкости в интерстиции с последующим масс-эффekten.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Amiry-Moghaddam M., Otsuka T., Hurn P. D., Traystman R. J., Haug F. M., Froehner S. C., Adams M. E., Neely J. D., Agre P., Ottersen O. P., Bhardwaj A. An alpha-syntrophin-dependent pool of AQP4 in astroglial end-feet confers bidirectional water flow between blood and brain // *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. – 2003. – Vol. 100, № 4. – P. 2106–2111.
2. Bell B. A., Symon L., Branston N. M. CBF and time thresholds for the formation of ischemic cerebral edema, and effect of reperfusion in baboons // *J. Neurosurg.* – 1985. – Vol. 62, № 1. – P. 31–41.
3. Castejón O. J. Increased vesicular and vacuolar transendothelial transport in traumatic human brain oedema. A review // *Folia Neuropathol.* – 2013. – Vol. 51, № 2. – P. 93–102.
4. Chen H., Luo J., Kintner D. B., Shull G. E., Sun D. Na⁺-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.

REFERENCES

1. Amiry-Moghaddam M., Otsuka T., Hurn P.D., Traystman R.J., Haug F.M., Froehner S.C., Adams M.E., Neely J.D., Agre P., Ottersen O.P., Bhardwaj A. An alpha-syntrophin-dependent pool of AQP4 in astroglial end-feet confers bidirectional water flow between blood and brain. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 2003, vol. 100, no. 4, pp. 2106-2111.
2. Bell B.A., Symon L., Branston N.M. CBF and time thresholds for the formation of ischemic cerebral edema, and effect of reperfusion in baboons. *J. Neurosurg.*, 1985, vol. 62, no. 1, pp. 31-41.
3. Castejón O.J. Increased vesicular and vacuolar transendothelial transport in traumatic human brain oedema. A review. *Folia Neuropathol.*, 2013, vol. 51, no. 2, pp. 93-102.
4. Chen H., Luo J., Kintner D.B., Shull G.E., Sun D. Na⁺-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. Crompton E. M., Lubomirova I., Cotlarciuc I., Han T. S., Sharma S. D., Sharma P. Meta-analysis of therapeutic hypothermia for traumatic brain injury in adult and pediatric patients // *Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 45, № 4. – P. 575–583.
7. Durward Q. J., Del Maestro R. F., Amacher A. L., Farrar J. K. The influence of systemic arterial pressure and intracranial pressure on the development of cerebral vasogenic edema // *J. Neurosurg.* – 1983. – Vol. 59, № 5. – P. 803–809.
8. Elfeber K., Köhler A., Lutzenburg M., Osswald C., Galla H. J., Witte O. W., Koepsell H. Localization of the Na⁺-D-glucose cotransporter SGLT1 in the blood-brain barrier // *Histochem Cell Biol.* – 2004. – Vol. 121, № 3. – P. 201–207.
9. Ferrazzano P., Shi Y., Manhas N., Wang Y., Hutchinson B., Chen X., Chanana V., Gerdts J., Meyerand M. E., Sun D. Inhibiting the Na⁺/H⁺ exchanger reduces reperfusion injury: a small animal MRI study // *Front Biosci (Elite Ed)*. – 2011. – Vol. 3. – P. 81–88.
10. Fischer S., Wobben M., Marti H. H., Renz D., Schaper W. Hypoxia-induced hyperpermeability in brain microvessel endothelial cells involves VEGF-mediated changes in the expression of zonula occludens-1 // *Microvasc. Res.* – 2002. – Vol. 63, № 1. – P. 70–80.
11. Fukuda S., Fini C. A., Mabuchi T., Koziol J. A., Eggleston L. L. Jr., del Zoppo G. J. Focal cerebral ischemia induces active proteases that degrade microvascular matrix // *Stroke*. – 2004. – Vol. 35, № 4. – P. 998–1004.
12. Gerzanich V., Woo S. K., Vennekens R., Tsymbalyuk O., Ivanova S., Ivanov A., Geng Z., Chen Z., Nilius B., Flockerzi V., Freichel M., Simard J. M. De novo expression of Trpm4 initiates secondary hemorrhage in spinal cord injury // *Nat. Med.* – 2009. – Vol. 15, № 2. – P. 185–191.
13. Haj-Yasein N. N., Vindedal G. F., Eilert-Olsen M., Gundersen G. A., Skare Ø., Laake P., Klungland A., Thorén A. E., Burkhardt J. M., Ottersen O. P., Nagelhus E. A. Glial-conditional deletion of aquaporin-4 (Aqp4) reduces blood-brain water uptake and confers barrier function on perivascular astrocyte endfeet // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2011. – Vol. 108, № 43. – P. 17815–17820.
14. Hamann G. F., del Zoppo G. J., von Kummer R. Hemorrhagic transformation of cerebral infarction-possible mechanisms // *Thromb Haemost.* – 1999. – Vol. 82 Suppl. 1. – P. 92–94.
15. Hansson E., Muyderman H., Leonova J., Allansson L., Sinclair J., Blomstrand F., Thorlin T., Nilsson M., Rönnbäck L. Astroglia and glutamate in physiology and pathology: aspects on glutamate transport, glutamate-induced cell swelling and gap-junction communication // *Neurochem. Int.* – 2000. – Vol. 37, № 2–3. – P. 317–329.
16. 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.
17. Hofmeijer J., Schepers J., Veldhuis W. B., Nicolay K., Kappelle L. J., Bär P. R., van der Worp H. B. Delayed decompressive surgery increases apparent diffusion coefficient and improves peri-infarct perfusion in rats with space-occupying cerebral infarction // *Stroke*. – 2004. – Vol. 35, № 6. – P. 1476–1481.
18. Klatzo I. Presidential address. Neuropathological aspects of brain edema // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* – 1967. – Vol. 26, № 1. – P. 1–14.
19. Laposata M., Dohnarsky D. K., Shin H. S. Thrombin-induced gap formation in confluent endothelial cell monolayers in vitro // *Blood*. – 1983. – Vol. 62, № 3. – P. 549–556.
20. Lu K. T., Huang T. C., Tsai Y. H., Yang Y. L. Transient receptor potential vanilloid type 4 channels mediate Na-K-Cl-co-transporter-induced brain edema after traumatic brain injury // *J. Neurochem.* – 2017. – Vol. 140, № 5. – P. 718–727.
21. Monro S. A. Observations on the structure and function of the nervous system. Edinburgh: W Creech, – 1783. – P. 2–8.
22. Mori K., Nakao Y., Yamamoto T., Maeda M. Early external decompressive craniectomy with duroplasty improves functional recovery in patients with massive hemispheric embolic infarction: timing and indication of decompressive surgery for malignant cerebral infarction // *Surg. Neurol.* – 2004. – Vol. 62, № 5. – P. 420–429.
23. Nag S., Kapadia A., Stewart D. J. Review: molecular pathogenesis of blood-brain barrier breakdown in acute brain injury // *Neuropathol Appl. Neurobiol.* – 2011. – Vol. 37, № 1. – P. 3–23.
24. 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.
25. Papadopoulos M. C., Verkman A. S. Aquaporin-4 gene disruption in mice reduces brain swelling and mortality in pneumococcal meningitis // *J. Biol. Chem.* – 2005. – Vol. 280, № 14. – P. 13906–13912.
26. Piazza M., Munasinghe J., Murayi R., Edwards N., Montgomery B., Walbridge S., Merrill M., Chittiboina P. Simulating vasogenic brain edema using chronic VEGF infusion // *J. Neurosurg.* – 2017. – Vol. 6. – P. 1–12.
6. Crompton E.M., Lubomirova I., Cotlarciuc I., Han T.S., Sharma S.D., Sharma P. Meta-analysis of therapeutic hypothermia for traumatic brain injury in adult and pediatric patients. *Crit. Care Med.*, 2017, vol. 45, no. 4, pp. 575-583.
7. Durward Q.J., Del Maestro R.F., Amacher A.L., Farrar J.K. The influence of systemic arterial pressure and intracranial pressure on the development of cerebral vasogenic edema. *J. Neurosurg.*, 1983, vol. 59, no. 5, pp. 803-809.
8. Elfeber K., Köhler A., Lutzenburg M., Osswald C., Galla H.J., Witte O.W., Koepsell H. Localization of the Na⁺-D-glucose cotransporter SGLT1 in the blood-brain barrier. *Histochem Cell Biol.*, 2004, vol. 121, no. 3, pp. 201-207.
9. Ferrazzano P., Shi Y., Manhas N., Wang Y., Hutchinson B., Chen X., Chanana V., Gerdts J., Meyerand M.E., Sun D. Inhibiting the Na⁺/H⁺ exchanger reduces reperfusion injury: a small animal MRI study. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2011, vol. 3, pp. 81-88.
10. Fischer S., Wobben M., Marti H.H., Renz D., Schaper W. Hypoxia-induced hyperpermeability in brain microvessel endothelial cells involves VEGF-mediated changes in the expression of zonula occludens-1. *Microvasc. Res.*, 2002, vol. 63, no. 1, pp. 70-80.
11. Fukuda S., Fini C.A., Mabuchi T., Koziol J.A., Eggleston L.L.Jr., del Zoppo G.J. Focal cerebral ischemia induces active proteases that degrade microvascular matrix. *Stroke*, 2004, vol. 35, no. 4, pp. 998-1004.
12. Gerzanich V., Woo S.K., Vennekens R., Tsymbalyuk O., Ivanova S., Ivanov A., Geng Z., Chen Z., Nilius B., Flockerzi V., Freichel M., Simard J.M. De novo expression of Trpm4 initiates secondary hemorrhage in spinal cord injury. *Nat. Med.*, 2009, vol. 15, no. 2, pp. 185-191.
13. Haj-Yasein N.N., Vindedal G.F., Eilert-Olsen M., Gundersen G.A., Skare Ø., Laake P., Klungland A., Thorén A.E., Burkhardt J.M., Ottersen O.P., Nagelhus E.A. Glial-conditional deletion of aquaporin-4 (Aqp4) reduces blood-brain water uptake and confers barrier function on perivascular astrocyte endfeet. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011, vol. 108, no. 43, pp. 17815-17820.
14. Hamann G.F., del Zoppo G.J., von Kummer R. Hemorrhagic transformation of cerebral infarction-possible mechanisms. *Thromb Haemost.*, 1999, vol. 82, suppl. 1, pp. 92-94.
15. Hansson E., Muyderman H., Leonova J., Allansson L., Sinclair J., Blomstrand F., Thorlin T., Nilsson M., Rönnbäck L. Astroglia and glutamate in physiology and pathology: aspects on glutamate transport, glutamate-induced cell swelling and gap-junction communication. *Neurochem. Int.*, 2000, vol. 37, no. 2-3, pp. 317-329.
16. 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.
17. Hofmeijer J., Schepers J., Veldhuis W.B., Nicolay K., Kappelle L.J., Bär P.R., van der Worp H.B. Delayed decompressive surgery increases apparent diffusion coefficient and improves peri-infarct perfusion in rats with space-occupying cerebral infarction. *Stroke*, 2004, vol. 35, no. 6, pp. 1476-1481.
18. Klatzo I. Presidential address. Neuropathological aspects of brain edema. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 1967, vol. 26, no. 1, pp. 1-14.
19. Laposata M., Dohnarsky D.K., Shin H.S. Thrombin-induced gap formation in confluent endothelial cell monolayers in vitro. *Blood*, 1983, vol. 62, no. 3, pp. 549-556.
20. Lu K.T., Huang T.C., Tsai Y.H., Yang Y.L. Transient receptor potential vanilloid type 4 channels mediate Na-K-Cl-co-transporter-induced brain edema after traumatic brain injury. *J. Neurochem.*, 2017, vol. 140, no. 5, pp. 718-727.
21. Monro S.A. Observations on the structure and function of the nervous system. Edinburgh, W Creech, 1783, pp. 2-8.
22. Mori K., Nakao Y., Yamamoto T., Maeda M. Early external decompressive craniectomy with duroplasty improves functional recovery in patients with massive hemispheric embolic infarction: timing and indication of decompressive surgery for malignant cerebral infarction. *Surg. Neurol.*, 2004, vol. 62, no. 5, pp. 420-429.
23. Nag S., Kapadia A., Stewart D.J. Review: molecular pathogenesis of blood-brain barrier breakdown in acute brain injury. *Neuropathol Appl. Neurobiol.*, 2011, vol. 37, no. 1, pp. 3-23.
24. 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.
25. Papadopoulos M. C., Verkman A. S. Aquaporin-4 gene disruption in mice reduces brain swelling and mortality in pneumococcal meningitis. *J. Biol. Chem.*, 2005, vol. 280, no. 14, pp. 13906-13912.
26. Piazza M., Munasinghe J., Murayi R., Edwards N., Montgomery B., Walbridge S., Merrill M., Chittiboina P. Simulating vasogenic brain edema using chronic VEGF infusion. *J. Neurosurg.*, 2017, vol. 6, pp. 1-12.

27. 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.
28. Reichardt M. Hirnschwellung // *Allg. Z. Psychiatr.* – 1919. – Vol. 75. – P. 34–103.
29. 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.
30. Saadoun S., Papadopoulos M.C., Watanabe H., Yan D., Manley G.T., Verkman A.S. Involvement of aquaporin-4 in astroglial cell migration and glial scar formation // *J. Cell. Sci.* – 2005. – Vol. 118. – P. 5691–5698.
31. Simard J.M., Yurovsky V., Tsymbalyuk N., Melnichenko L., Ivanova S., Gerzanich V. Protective effect of delayed treatment with low-dose glibenclamide in three models of ischemic stroke // *Stroke*. – 2009. – Vol. 40, № 2. – P. 604–609.
32. Solenov E., Watanabe H., Manley G.T., Verkman A.S. Sevenfold-reduced osmotic water permeability in primary astrocyte cultures from AQP-4-deficient mice, measured by a fluorescence quenching method // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* – 2004. – Vol. 286, № 2. – P. 426–432.
33. Song L., Pachter J.S. Monocyte chemoattractant protein-1 alters expression of tight junction-associated proteins in brain microvascular endothelial cells // *Microvasc. Res.* – 2004. – Vol. 67, № 1. – P. 78–89.
34. Stokum J.A., Gerzanich V., Simard J.M. Molecular pathophysiology of cerebral edema // *J. Cereb. Blood. Flow Metab.* – 2016. – Vol. 36, № 3. – P. 513–538.
35. 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.
36. Su G., Kintner D.B., Flagella M., Shull G.E., Sun D. Astrocytes from Na⁺-K⁺-Cl⁻ cotransporter-null mice exhibit absence of swelling and decrease in EAA release // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* – 2002. – Vol. 282, № 5. – P. 1147–1160.
37. Suzuki Y., Matsumoto Y., Ikeda Y., Kondo K., Ohashi N., Umemura K. SM-20220, a Na⁺/H⁺ 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.
38. 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.
39. Thrane A.S., Rangroo Thrane V., Nedergaard M. Drowning stars: reassessing the role of astrocytes in brain edema // *Trends Neurosci.* – 2014. – Vol. 37, № 11. – P. 620–628.
40. Tourdias T., Mori N., Dragonu I., Cassagno N., Boiziau C., Aussudre J., Brochet B., Moonen C., Petry K.G., Dousset V. Differential aquaporin 4 expression during edema build-up and resolution phases of brain inflammation // *J. Neuroinflammation*. – 2011. – Vol. 8. – P. 143.
41. Whytt R. Observations on the Dropsy in the brain. Edinburgh: J. Balfour, 1768. P. 49–95.
42. Xu M., Su W., Xu Q.P. Aquaporin-4 and traumatic brain edema // *Clin J. Traumatol.* – 2010. – Vol. 13, № 2. – P. 103–110.
43. Yamagata K., Tagami M., Takenaga F., Yamori Y., Itoh S. Hypoxia-induced changes in tight junction permeability of brain capillary endothelial cells are associated with IL-1beta and nitric oxide // *Neurobiol. Dis.* – 2004. – Vol. 17, № 3. – P. 491–499.
44. Yan Y., Dempsey R.J., Flemmer A., Forbush B., Sun D. Inhibition of Na⁺-K⁺-Cl⁻ cotransporter during focal cerebral ischemia decreases edema and neuronal damage // *Brain. Res.* – 2003. – Vol. 961, № 1. – P. 22–31.
45. Yang B., Zador Z., Verkman A.S. Glial cell aquaporin-4 overexpression in transgenic mice accelerates cytotoxic brain swelling // *J. Biol. Chem.* – 2008. – Vol. 283. – P. 15280–15286.
46. Yang Y., Estrada E.Y., Thompson J.F., Liu W., Rosenberg G.A. Matrix metalloproteinase-mediated disruption of tight junction proteins in cerebral vessels is reversed by synthetic matrix metalloproteinase inhibitor in focal ischemia in rat // *J. Cereb. Blood. Flow Metab.* – 2007. – Vol. 27, № 4. – P. 697–709.
27. 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.
28. Reichardt M. Hirnschwellung. *Allg. Z. Psychiatr.*, 1919, vol. 75, pp. 34–103.
29. 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.
30. Saadoun S., Papadopoulos M.C., Watanabe H., Yan D., Manley G.T., Verkman A.S. Involvement of aquaporin-4 in astroglial cell migration and glial scar formation. *J. Cell. Sci.*, 2005, vol. 118, pp. 5691–5698.
31. Simard J.M., Yurovsky V., Tsymbalyuk N., Melnichenko L., Ivanova S., Gerzanich V. Protective effect of delayed treatment with low-dose glibenclamide in three models of ischemic stroke. *Stroke*, 2009, vol. 40, no. 2, pp. 604–609.
32. Solenov E., Watanabe H., Manley G.T., Verkman A.S. Sevenfold-reduced osmotic water permeability in primary astrocyte cultures from AQP-4-deficient mice, measured by a fluorescence quenching method. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.*, 2004, vol. 286, no. 2, pp. 426–432.
33. Song L., Pachter J.S. Monocyte chemoattractant protein-1 alters expression of tight junction-associated proteins in brain microvascular endothelial cells. *Microvasc. Res.*, 2004, vol. 67, no. 1, pp. 78–89.
34. Stokum J.A., Gerzanich V., Simard J.M. Molecular pathophysiology of cerebral edema. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2016, vol. 36, no. 3, pp. 513–538.
35. 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.
36. Su G., Kintner D.B., Flagella M., Shull G.E., Sun D. Astrocytes from Na⁺-K⁺-Cl⁻ 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.
37. Suzuki Y., Matsumoto Y., Ikeda Y., Kondo K., Ohashi N., Umemura K. SM-20220, a Na⁺/H⁺ 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.
38. 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.
39. Thrane A.S., Rangroo Thrane V., Nedergaard M. Drowning stars: reassessing the role of astrocytes in brain edema. *Trends Neurosci.*, 2014, vol. 37, no. 11, pp. 620–628.
40. Tourdias T., Mori N., Dragonu I., Cassagno N., Boiziau C., Aussudre J., Brochet B., Moonen C., Petry K.G., Dousset V. Differential aquaporin 4 expression during edema build-up and resolution phases of brain inflammation. *J. Neuroinflammation*, 2011, vol. 8, pp. 143.
41. Whytt R. Observations on the Dropsy in the brain. Edinburgh, J. Balfour, 1768, pp. 49–95.
42. Xu M., Su W., Xu Q.P. Aquaporin-4 and traumatic brain edema. *Clin. J. Traumatol.*, 2010, vol. 13, no. 2, pp. 103–110.
43. Yamagata K., Tagami M., Takenaga F., Yamori Y., Itoh S. Hypoxia-induced changes in tight junction permeability of brain capillary endothelial cells are associated with IL-1beta and nitric oxide. *Neurobiol. Dis.*, 2004, vol. 17, no. 3, pp. 491–499.
44. Yan Y., Dempsey R.J., Flemmer A., Forbush B., Sun D. Inhibition of Na⁺-K⁺-Cl⁻ cotransporter during focal cerebral ischemia decreases edema and neuronal damage. *Brain. Res.*, 2003, vol. 961, no. 1, pp. 22–31.
45. Yang B., Zador Z., Verkman A.S. Glial cell aquaporin-4 overexpression in transgenic mice accelerates cytotoxic brain swelling. *J. Biol. Chem.*, 2008, vol. 283, pp. 15280–15286.
46. Yang Y., Estrada E.Y., Thompson J.F., Liu W., Rosenberg G.A. Matrix metalloproteinase-mediated disruption of tight junction proteins in cerebral vessels is reversed by synthetic matrix metalloproteinase inhibitor in focal ischemia in rat. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2007, vol. 27, no. 4, pp. 697–709.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГАОУЗ 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

Пригорьев 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, Kemerovo, Russia
21, Voroshilova St., Kemerovo, 650056.
Phone/Fax: +7 (3842) 39-68-11; +7 (3842) 39-62-00.

Aleksey A. Zadvornov

Anesthesiologist and Emergency Physician.
Email: air.42@ya.ru

Aleksander V. Golomidov

Candidate of Medical Sciences, Head of Anesthesiology
and Intensive Care Department for Newborns.
Email: alex_oritn@mail.ru

Evgeny V. Grigoriev

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