

УДК 616.831-005.1-092:612.825.5

Переосмысление патогенеза отёка головного мозга: молекулярные механизмы за пределами классических моделей

Быков Ю.В.^{1,2}

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

355017, Ставрополь, ул. Мира, д. 310

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ставропольского края «Краевая детская клиническая больница»

355029, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3

В представленной статье рассмотрены современные аспекты патогенеза отёка головного мозга (ОГМ) с акцентом на новые молекулярные и клеточные механизмы, выходящие за пределы классических моделей, основанных лишь на разграничении цитотоксического и вазогенного вариантов. Подробно анализируется роль аквапоринов, в частности AQP4, как ключевых регуляторов водного обмена в мозговой ткани, а также нарушение работы глимфатической системы, что приводит к замедлению клиренса интерстициальной жидкости и накоплению патологических метаболитов. Рассматривается митохондриальная дисфункция как источник энергетического дефицита и генерации свободных радикалов, усиливающих клеточное повреждение. Особое внимание уделено цитокиновому воспалению, которое формирует неблагоприятный фон для поддержания целостности нейронов и эндотелия.

Иммунные механизмы представлены в виде данных об участии аутоантител к компонентам гематоэнцефалического барьера и к AQP4, что способствует моделированию хронического отёчного компонента и поддерживает длительное течение патологического процесса.

Ключевые слова: отёк головного мозга; AQP4; глимфатическая система; митохондриальная дисфункция; нейровоспаление; гематоэнцефалический барьер; цитокины; церебральная гипергидратация.

Для цитирования: Быков Ю.В. Переосмысление патогенеза отёка головного мозга: молекулярные механизмы за пределами классических моделей. Патогенез. 2025; 23(4): 14–24.

DOI: 10.48612/path/2310-0435.2025.04.14-24

Для корреспонденции: Быков Юрий Витальевич, e-mail: yubykov@gmail.com

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

Поступила: 21.10.2025.

Rethinking the pathogenesis of cerebral edema: molecular mechanisms beyond classical models

Bykov Yu.V.^{1,2}

¹Stavropol State Medical University

Mira Str. 310, Stavropol 355017, Russian Federation

²Regional Children's Clinical Hospital

Semashko Str. 3, Stavropol 355029, Russian Federation

The present article addresses modern aspects of the pathogenesis of cerebral edema (CE), with a focus on novel molecular and cellular mechanisms that extend beyond the classical dichotomy of cytotoxic and vasogenic types. Particular attention is paid to aquaporins, especially AQP4, as key regulators of water exchange in brain tissue, as well as to dysfunction of the glymphatic system, which leads to impaired clearance of interstitial fluid and the accumulation of pathological metabolites. Mitochondrial dysfunction is analyzed as a critical source of energy deficit and free radical generation, further aggravating cellular damage. In addition, cytokine-driven inflammation is highlighted as a background factor that compromises the integrity of neurons and vascular endothelium.

Immune mechanisms are discussed in the context of experimental and clinical data on the involvement of autoantibodies targeting both components of the blood-brain barrier and AQP4, which may contribute to modeling a chronic edematous component and sustain long-term disease progression.

Keywords: cerebral edema; AQP4; glymphatic system; mitochondrial dysfunction; neuroinflammation; blood-brain barrier; cytokines; cerebral hyperhydration.

For citation: Bykov Yu.V. [Rethinking the pathogenesis of cerebral edema: molecular mechanisms beyond classical models]. Patogenez [Pathogenesis]. 2025; 23(4): 14–24 (in Russian).

DOI: 10.48612/path/2310-0435.2025.04.14-24

For correspondence: Bykov Yuri Vitalevich, e-mail: yubykov@gmail.com

Funding: The study has no sponsorship.

Conflict of interest: The author declares that there are no conflicts of interest.

Received: 21.10.2025.

Введение

Отек головного мозга (ОГМ) представляет собой критическое и потенциально фатальное патологическое состояние, возникающее как универсальный ответ на широкий спектр повреждающих воздействий, включая ишемические, травматические, инфекционные и воспалительные агенты. Независимо от этиологии, ключевым последствием ОГМ становится увеличение объема мозговой ткани, сопровождающееся ростом внутричерепного давления и снижением мозговой перфузии, что резко усугубляет течение основного заболевания и увеличивает риск неблагоприятного исхода [1].

Клинические ситуации, сопровождающиеся развитием ОГМ, охватывают значительный массив патологий, регулярно встречающихся в практике отделений реанимации и интенсивной терапии. К их числу относятся инсульты различной этиологии, черепно-мозговые травмы (ЧМТ), воспалительные заболевания центральной нервной системы (ЦНС), такие как менингоэнцефалиты, а также метаболические энцефалопатии (например, печеночная). Без своевременной диагностики и патогенетически обоснованного вмешательства прогрессирование ОГМ способно привести к компрессии и смещению структур головного мозга, развитию синдрома вклинения и, как следствие, к летальному исходу [2].

В традиционной классификации ОГМ выделяют четыре основных морфофункциональных типа: цитотоксический, вазогенный, осмотический и интерстициальный. Каждый из них обладает собственной патогенетической основой и сопровождается характерными молекулярными и морфологическими изменениями в ткани мозга [3, 4]. Цитотоксический отек ассоциирован с энергетической недостаточностью и нарушением работы ионных насосов, в первую очередь Na^+/K^+ АТФазы, что ведет к внутриклеточной аккумуляции ионов и воды [5]. Вазогенный тип формируется в результате повреждения структуры гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), что облегчает транскапиллярную фильтрацию плазменных белков и жидкости в интерстициальное пространство, нарушая гомеостаз внеклеточной среды [4]. Нарастание ОГМ сопровождается активацией глиальных клеток и выбросом провоспалительных медиаторов, в том числе интерлейкина- 1β (IL- 1β) и фактора некроза опухоли- α (TNF- α), которые, воздействуя на элементы ГЭБ, дополнительно усиливают его проницаемость и разобщают межэндотелиальные контакты [6]. Эти процессы приобретают особую выраженность при системных воспалительных реакциях и септических состояниях, когда системный воспалительный каскад затрагивает целостность и функцию нейроваскулярной единицы [6].

В последние годы научное сообщество сосредоточило внимание на неклассических механизмах формирования ОГМ, выходящих за рамки традиционной патогенетической модели. Существенный интерес вызывает участие аквапорина-4 (Aquaporin-4 — AQP4), локализованного преимущественно в периваскулярных отростках астроцитов, где он регулирует двусторонний транспорт воды между мозговым интерстицием и сосудистым руслом [7]. Дисрегуляция экспрессии AQP4, а также его пространственная

дезорганизация ассоциированы с нарушением водного обмена и усилением отечных изменений [7].

Значимым патогенетическим фактором также признано нарушение работы лимфатической системы, ответственной за выведение интерстициальной жидкости и продуктов метаболизма. Блокировка её функционирования способствует застою жидкости и накоплению нейротоксических соединений, что усугубляет отек [8]. Дополнительно в формировании ОГМ важную роль играет митохондриальная дисфункция, обуславливающая усиленное образование активных форм кислорода, снижение клеточной энергии и ионный дисбаланс [9].

Особый интерес вызывает изучение аутоиммунных механизмов ОГМ, в том числе образования аутоантител к AQP4 и структурам ГЭБ, что во многом повторяет иммуннопатогенез оптического невритомелита и может свидетельствовать о вовлечении иммунной системы в хронизацию или генерализацию отечных процессов [10]. Совокупность представленных данных свидетельствует о необходимости пересмотра классических патофизиологических подходов к ОГМ и внедрения в научный оборот новых концептуальных моделей с учетом молекулярных и иммунологических факторов [11].

Цель статьи — обобщить и проанализировать современные представления о молекулярно-клеточных механизмах, участвующих в формировании ОГМ, с акцентом на роль AQP4, лимфатической системы, митохондриальной дисфункции и иммуновоспалительных процессов.

Классические механизмы развития отека головного мозга

Нарушение энергетического метаболизма и ионных насосов (Na^+/K^+ -АТФаза)

Одним из фундаментальных механизмов цитотоксического ОГМ является энергетическая недостаточность, приводящая к дисфункции мембранных ионных насосов, прежде всего Na^+/K^+ АТФазы. При ишемических повреждениях или ЧМТ снижение выработки аденозинтрифосфата (АТФ) нарушает транспорт ионов через клеточную мембрану, способствуя внутриклеточному накоплению натрия, вторичному осмотическому притоку воды и набуханию нейронов и астроцитов [12]. Аналогичные изменения выявлены при гипоксических состояниях, где рост внутриклеточной концентрации ионов натрия сопровождается характерными структурными изменениями мембранных белков (это подтверждено экспериментами *in vitro* на культурах нейронов и глиальных клеток) [13].

Повышенная проницаемость гематоэнцефалического барьера

Повреждение структурной целостности ГЭБ служит ключевым патофизиологическим фактором, запускающим вазогенную форму ОГМ. Развитие этого процесса наиболее выражено в течение первых 24–48 часов после острого повреждения, включая инсульт или ЧМТ [2, 3]. Нарушение

барьерной функции сопровождается активацией матриксной металлопротеиназы-9 (ММР-9), способствующей деградации компонентов базальной мембраны и межклеточных соединений, а также снижением экспрессии белков плотных контактов (tight junctions), таких как клаудин 5 и окклюдин [14]. В моделях липополисахарид-индуцированного воспаления установлено, что окислительный стресс и высвобождение провоспалительных цитокинов, включая IL-1 β и TNF- α , усугубляют дисфункцию эндотелия, усиливая проницаемость капилляров и прогрессирование ОГМ [15].

Осмотический дисбаланс и накопление жидкости

Осмотическая форма ОГМ формируется преимущественно в условиях системных нарушений водно-солевого баланса — гипернатриемии, гипергликемии или при снижении онкотического давления крови, например на фоне гипоальбуминемии [16]. Повышение плазменной осмоляльности вызывает пассивную диффузию воды в мозговую ткань, особенно выраженную в участках с повышенной проницаемостью сосудов и структурной уязвимостью, таких как белое вещество полушарий [16]. Эффективный контроль осмотического гомеостаза, в частности с использованием гипертонических растворов или альбумина, остаётся одной из ключевых стратегий терапии ОГМ. Этот подход подтверждён результатами клинических наблюдений, в том числе у пациентов после трансплантации почек, у которых отёчные изменения напрямую коррелировали с уровнем осмоляльности [17].

Роль глутамат-опосредованной эксайтотоксичности

Одним из важнейших нейромедиаторных факторов в патогенезе цитотоксического ОГМ является глутамат, избыточное накопление которого в синаптической щели наблюдается при гипоксии, ишемии и других патологических состояниях [18]. Воздействие глутамата на N-метил-D-аспартатные (NMDA)-рецепторы приводит к неконтролируемому входу ионов натрия и кальция в клетки, активации каскадов внутриклеточных ферментов, митохондриальной перегрузке и последующему осмотическому отёку [18]. Экспериментальные модели ишемии *in vitro* демонстрируют не только рост концентрации глутамата, но и активацию сигнального пути митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК), сопровождающуюся митохондриальной дисфункцией и нарушением клеточного водного гомеостаза [19]. На доклиническом уровне повышение уровня глутамата в ликворе ассоциировано с тяжёлым течением ОГМ, увеличением объёма поражения и неблагоприятным прогнозом, что делает этот медиатор важной терапевтической мишенью [20].

Современные представления и новые патогенетические гипотезы развития ОГМ

Роль глиальных клеток и аквапоринов

Современные исследования всё более подчёркивают значимость глиальных клеток, прежде всего астроцитов,

в патогенезе ОГМ, рассматривая их не только как пассивный компонент нейроваскулярной единицы, но как активных регуляторов водного и ионного обмена в мозговой ткани. Одним из ключевых молекулярных элементов, обеспечивающих трансмембранный транспорт воды в астроцитах, выступает AQP4 — белок, локализованный преимущественно в периваскулярных ножках астроцитов, формирующих функциональные интерфейсы между капиллярами и паренхимой (рис. 1) [21]. Благодаря такой локализации AQP4 обеспечивает направленный и быстрый водный обмен, играя важнейшую роль в поддержании тканевого гидробаланса и участвуя в формировании различных форм ОГМ [7].

По данным экспериментальных моделей ишемии установлено, что повышенная экспрессия AQP4 на ранних стадиях повреждения способствует прогрессированию цитотоксического ОГМ через набухание астроцитов и перераспределение жидкости в мозговой паренхиме [22]. В то же время в условиях вазогенного отёка активация тех же каналов может носить адаптивный характер, способствуя резорбции лишней жидкости и частичному восстановлению тканевого гомеостаза, что подчёркивает контекст-зависи-

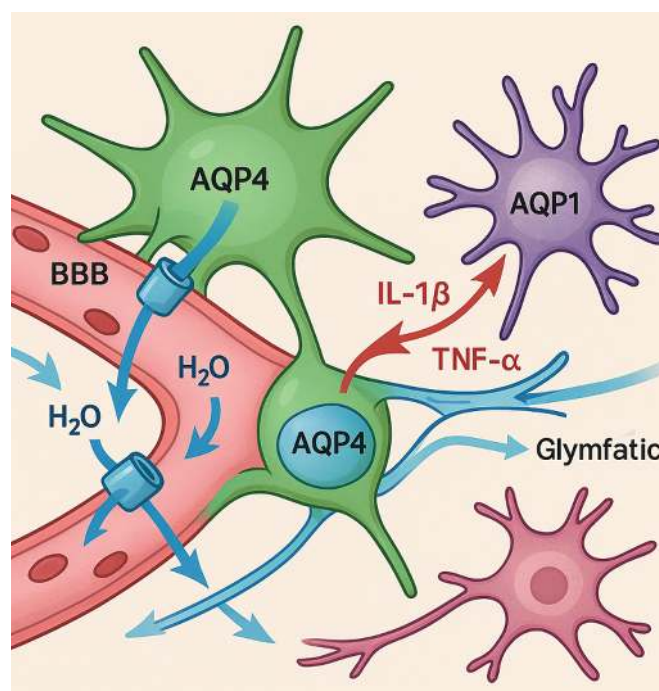


Рис. 1. Патогенетическая роль глиальных клеток и аквапоринов (AQP4, AQP1) при ОГМ. Обозначения: AQP4 — Aquaporin-4, аквапорин-4; AQP1 — Aquaporin-1, аквапорин-1; BBB — Blood–Brain Barrier, Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ); CE — Cerebral Edema, отёк головного мозга; IL-1 β — Interleukin-1 β , интерлейкин-1 β ; TNF- α — Tumor Necrosis Factor- α , фактор некроза опухоли- α ; Glymfatic — глимфатическая система.

мую функциональность AQP4 [23]. Нарушение полярности распределения AQP4 на мембране астроцитов, наблюдаемое при инсульте и воспалении, дезорганизует работу глимфатической системы, нарушая отток интерстициаль-

ной жидкости, способствуя её застою накоплению и, как следствие, усилению ОГМ (рис. 1) [24].

В некоторых доклинических исследованиях показано, что фармакологическое ингибирование AQP4, например, с использованием селективного блокатора TGN 020, приводит к выраженному уменьшению степени отёка, снижению объёма поражения и улучшению неврологического исхода, что делает данный канал перспективной фармакологической мишенью при ОГМ [25]. Наряду с этим внимание привлекает модулирующая роль эндоканнабиноидной системы, способной снижать патологическую гиперактивацию AQP4 в остром периоде инсульта, открывая тем самым дополнительные терапевтические векторы воздействия [26].

Не только астроциты, но и другие глиальные элементы, в частности микроглия, участвуют в регуляции водного обмена при повреждении головного мозга. Установлено, что аквапорин-1 (Aquaporin-1 — AQP1), экспрессируемый в активированной микроглии, способствует усилению провоспалительной поляризации, повышению продукции цитокинов и нарушению проницаемости ГЭБ (рис. 1), тем самым внося вклад в формирование отёка на фоне ЧМТ [27]. Таким образом, участие аквапоринов выходит за рамки сугубо астроцитарной локализации и распространяется на широкий спектр клеток, вовлечённых в нейровоспаление.

Особый интерес представляет так называемая «двойственная» роль AQP4 в патогенезе отёка: на ранних этапах развития заболевания он может способствовать удалению избыточной воды и оказывать защитное действие, тогда как при его гиперэкспрессии или дезорганизации возникает парадоксальный эффект — ускоренное развитие цитотоксического отёка и усугубление тканевого повреждения [27]. Такая бимодальная функция AQP4 делает его высокообещающей, но одновременно сложной мишенью для терапии, требующей строгого учёта стадии и типа отёчного процесса.

На этом фоне, модуляция активности AQP4 с потенциалом как стимуляции, так и ингибирования в зависимости от патогенетической фазы, становится одним из наиболее перспективных направлений в лечении ОГМ. Не менее актуально исследование роли AQP1 в микроглиальной активации и воспалительной реактивности, что расширяет концептуальные рамки участия водных каналов в нейропатологии. Всё это требует дальнейших, в том числе клинических, исследований с целью внедрения таргетной терапии в практику лечения церебрального отёка.

Нейровоспаление и цитокиновый каскад

ОГМ представляет собой не только следствие механического или метаболического повреждения головного мозга, но и важнейшее проявление нейровоспалительного ответа, активирующегося при ишемии, травме и других патологических состояниях [28]. Одним из ключевых пусковых звеньев этого процесса служит активация микроглии — резидентных иммунокомпетентных клеток ЦНС, которые при получении сигнала опасности переходят в проинфламаторный фенотип и начинают интенсивную продукцию медиаторов воспаления, включая IL-1 β и TNF- α (рис. 2) [28].

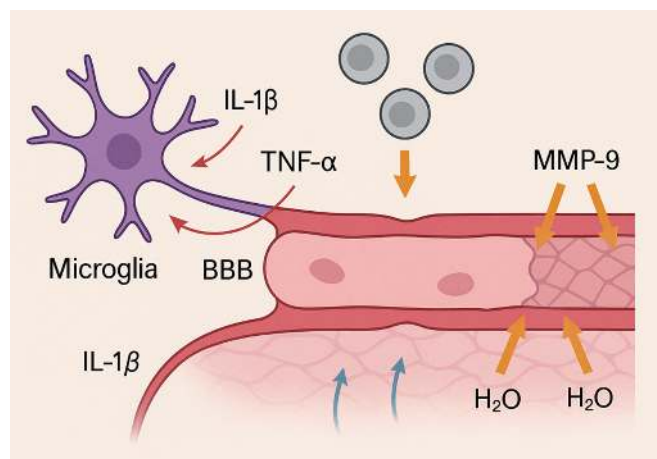


Рис. 2. Нейровоспаление и цитокиновый каскад при ОГМ. Обозначения: BBB — Blood–Brain Barrier, гематоэнцефалический барьер (ГЭБ); IL-1 β — Interleukin-1 β , интерлейкин-1 β ; TNF- α — Tumor Necrosis Factor- α , фактор некроза опухоли- α ; MMP-9 — Matrix Metalloproteinase-9, матриксная металлопротеиназа-9.

IL-1 β играет многоплановую роль в индукции и поддержании воспалительного каскада: он способствует экспрессии молекул адгезии на поверхности эндотелиальных клеток, что облегчает трансэндотелиальную миграцию лейкоцитов и увеличивает проницаемость ГЭБ, способствуя формированию вазогенного компонента ОГМ [29].

TNF- α , действуя параллельно с IL-1 β , запускает каскад некроптоза эндотелиальных клеток, приводит к деградации компонентов базальной мембраны и активирует MMP, в том числе матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9), что способствует эскалации отёка с переходом от вазогенного к интерстициальному типу [30].

Особую роль в патогенезе ОГМ играет MMP-9 — фермент, участвующий в ремоделировании внеклеточного матрикса и активно экспрессирующийся под действием IL-1 β и TNF- α [31]. MMP-9 разрушает коллагеновые и ламининовые компоненты базальной мембраны, тем самым усиливая трансвазальную утечку жидкости, инфильтрацию воспалительных клеток и прогрессирование отёка (рис. 2) [32]. Уровень MMP-9, как показано в экспериментальных моделях, коррелирует с объёмом мозгового отёка и неврологическим дефицитом [31].

Блокирование действия ключевых цитокинов представляется эффективной стратегией для снижения отёчных явлений. В доклинических исследованиях использование антагонистов IL-1 β , таких как анакинра, или ингибиторов TNF- α демонстрировало выраженное снижение проницаемости ГЭБ и уменьшение объёма ОГМ [33].

Наряду с острым воспалением всё большее внимание уделяется роли хронического нейровоспаления, которое может сохраняться длительное время после первоначального повреждающего события [34].

Можно резюмировать, что микроглиально-опосредованный цитокиновый каскад рассматривается как центральный механизм формирования и хронизации ОГМ. Его активация

не только запускает острый отёк, но и формирует длительный патофизиологический фон, способствующий углублению неврологического дефицита. В этой связи терапевтическая модуляция провоспалительных цитокинов приобретает высокую значимость как перспективное направление патогенетически ориентированной терапии при ОГМ.

Глимфатическая система и нарушение выведения межклеточной жидкости

Глимфатическая система морфологически представлена периваскулярными (пространствами Вирхова-Робина) каналами, формируемыми базальной мембраной сосудов, перичитами и перизендотелиальными ножками астроцитов с высокой экспрессией AQP4, обеспечивающими направленный ток ликвора и интерстициальной жидкости.

Глимфатическая система представляет собой специализированную функциональную структуру, обеспечивающую эффективный дренаж цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и выведение межклеточной жидкости из мозгового интерстиция посредством направленного тока через аквапорины, преимущественно AQP4, локализованные на астроцитарных отростках [35]. Этот механизм обеспечивает не только водный гомеостаз, но и детоксикацию ткани головного мозга за счёт удаления метаболитов, в том числе продуктов окислительного стресса и белковых агрегатов (рис. 3) [35].

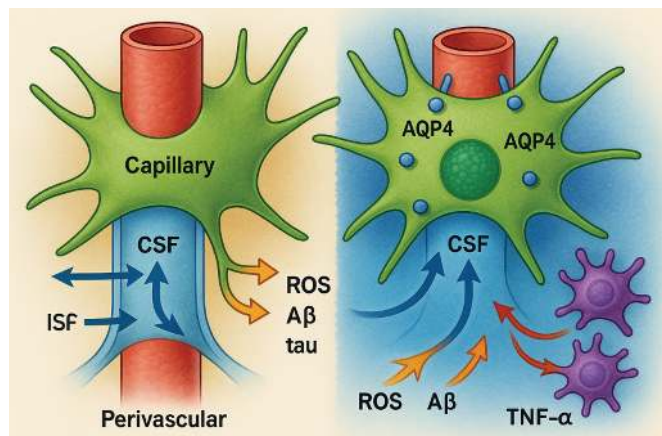


Рис. 3. Глимфатическая система и нарушение выведения межклеточной жидкости при ОГМ. Обозначения: AQP4 — Aquaporin-4, аквапорин-4; CSF — Cerebrospinal Fluid, цереброспинальная жидкость; ISF — Interstitial Fluid, межклеточная жидкость; ROS — Reactive Oxygen Species, активные формы кислорода; Aβ — Amyloid-beta, β-амилоид; tau — Tau protein, тау-белок; TNF-α — Tumor Necrosis Factor-α, фактор некроза опухоли-α.

Нарушение работы глимфатического дренажа, особенно в условиях локального повреждения, сопровождается резким снижением скорости ликворо интерстициального обмена. Повышение тканевого давления вследствие очагового повреждения, например при ишемии или ЧМТ, нарушает градиенты тока ЦСЖ, что способствует застою жидкости, формированию интерстициального отёка и на-

коплению продуктов клеточного метаболизма в паренхиме головного мозга [36]. Это приводит к ухудшению клинической картины и снижению эффективности терапии, направленной на снижение внутричерепного давления [36].

Экспериментальные модели ишемического инсульта подтверждают ключевую роль глимфатического компонента в управлении объёмом межклеточной жидкости. В частности, блокада AQP4 или фармакологическое подавление глимфатической активности сопровождаются усилением интерстициальной задержки жидкости, замедлением резорбции ЦСЖ и усугублением неврологического дефицита [37]. Такие данные подчёркивают необходимость учитывать функциональное состояние глимфатических путей при оценке тяжести ОГМ и выборе тактики лечения.

Дисфункция глимфатической системы при ОГМ может быть связана с несколькими патофизиологическими факторами. С возрастом нарушается архитектура периваскулярных пространств, снижается полярность экспрессии AQP4, что ослабляет эффективность выведения ЦСЖ и интерстициального содержимого (рис. 3) [38]. Кроме того, микроглиальное воспаление и цитокиновый каскад могут дестабилизировать астроцитарные соединения, блокируя глимфатические каналы и усиливая отёчные изменения [39]. Эти механизмы приобретают особую значимость у пациентов пожилого возраста, страдающих нейровоспалительными и сосудистыми заболеваниями головного мозга.

Нарушения глимфатического тока описаны и при хронических нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Альцгеймера, постишемическая энцефалопатия и болезнь Паркинсона. В этих состояниях доказано, что снижение дренажной функции ведёт к накоплению β-амилоида, тау-белков и других метаболитических остатков, что, в свою очередь, увеличивает объём межклеточной жидкости, повышает внутримозговое давление и ускоряет прогрессирование нейродегенерации (рис. 3) [40].

С учётом описанных механизмов очевидна перспективность терапевтической активации глимфатической системы. К числу возможных подходов относятся: нормализация структуры сна, при котором усиливается лимфодренаж; фармакологическая модуляция активности AQP4; использование физических методов, направленных на стимуляцию ликвородинамики и расширение периваскулярных пространств [41, 42]. Такая стратегия может стать эффективным дополнением к терапии ОГМ, обеспечивая улучшенное выведение избытка жидкости и метаболитов из мозга, снижая риск стойких отёчных и нейродеструктивных последствий.

Митохондриальная дисфункция и метаболический отёк

Митохондриальная дисфункция рассматривается как один из центральных патогенетических механизмов цитотоксического отёка головного мозга, формирующегося в ответ на ишемическое повреждение, ЧМТ и другие острые поражения ЦНС [9]. При нарушении целостности митохондриальной мембраны угнетается процесс окисли-

тельного фосфорилирования, резко снижается синтез АТФ, что влечёт за собой энергетический коллапс клетки и приводит к инактивности Na^+/K^+ АТФазы (рис. 4) [9]. В результате нарушается ионный гомеостаз, наблюдается внутриклеточное накопление ионов натрия и воды, что приводит к осмотическому набуханию нейронов и астроцитов и формированию выраженного отёка [9].

Особое значение в развитии митохондриально-опосредованного отёка имеет открытие mPTP — митохондриального переходного порового комплекса. Его открытие сопровождается потерей мембранного потенциала, выходом цитохрома С в цитозоль, активацией каспаз и запуском апоптоза и некроза, которые дополняются прогрессирующей отёчной трансформацией тканей головного мозга [43]. Эти процессы тесно ассоциированы с активацией внутриклеточного сигнального каскада и нарушением работы антиоксидантной системы, особенно в условиях острой гипоксии и реперфузии [43].

Не менее значимым фактором является гиперпродукция активных форм кислорода (АФК), сопровождающая митохондриальную дисфункцию. АФК повреждают липиды мембран, митохондриальные белки и ДНК, усугубляя энергетическую недостаточность и усиливая водную нагрузку на клетку (рис. 4) [44]. Таким образом, возникает патологический «порочный круг»: митохондриальное повреждение приводит к нарушению энергетики, а энергетический дефицит способствует прогрессированию отёка и дальнейшему повреждению органелл.

Положительные результаты в доклинических исследованиях получены при применении митохондриально-таргетированных антиоксидантов, таких как MitoQ, который восстанавливает митохондриальную функцию, снижает уровень АФК и способствует стабилизации энергетического и ионного баланса [45]. Это приводит к уменьшению объёма цитотоксического ОГМ и улучшению неврологических

исходов, что делает MitoQ перспективным кандидатом для патогенетической терапии [45].

Интересной альтернативой является трансплантация митохондрий, изолированных из здоровых клеток: в экспериментальных моделях этот подход приводил к улучшению выживаемости клеток, восстановлению метаболизма и снижению выраженности церебрального отёка [46]. Такой эффект связан с восстановлением нормального уровня АТФ и восстановлением функций ионных каналов, в том числе Na^+/K^+ АТФазы [46].

Дополнительным фактором, влияющим на развитие митохондриального компонента отёка, выступает дисбаланс между процессами митохондриального слияния и деления. При ЧМТ наблюдается нарушение этих процессов, способствующее митохондриальной фрагментации, ухудшению биоэнергетики и нарастанию клеточного отёка. Восстановление равновесия между этими механизмами способствует снижению водной перегрузки и восстановлению клеточной структуры [47].

Таким образом, митохондриальная дисфункция не только служит одним из ключевых триггеров формирования метаболического и цитотоксического отёка, но и представляет собой важнейшую точку терапевтического вмешательства. Направленные подходы, обеспечивающие сохранность митохондриальной структуры и функции, обладают потенциалом для снижения выраженности ОГМ за счёт восстановления клеточной энергетики, антиоксидантной защиты и нормализации ионного гомеостаза.

Иммуноглобулины и аутоиммунные механизмы

Современные научные данные всё чаще указывают на то, что аутоиммунные процессы могут принимать активное участие в патогенезе церебрального отёка, особенно в его хронических и устойчивых формах [48]. Особую роль в этом контексте отводят аутоантителам, направленным против структурных компонентов ГЭБ и белков астроцитарных мембран, таких как AQP4, которые выполняют ключевую роль в поддержании водного баланса головного мозга [48].

Иммуноглобулины, специфические к AQP4, обладают способностью индуцировать цитотоксическое повреждение астроцитов, что приводит к разрыву клеточных связей, потере полярности и нарушению целостности ГЭБ, с последующим формированием вазогенного отёка [49]. Этот механизм активируется через комплемент-зависимые пути, особенно через компонент C1q, который инициирует каскад повреждений клеточной мембраны, усугубляя утечку жидкости из сосудистого русла [49].

Кроме прямого цитолиза, активация иммунного ответа сопровождается высвобождением провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 (IL-6), TNF- α и IL-1 β , которые дополнительно повышают проницаемость капилляров и усиливают транссудацию жидкости в межклеточное пространство [50]. Это создаёт самоподдерживающийся воспалительный фон, способствующий хронизации отёка и ухудшению прогноза при острых поражениях ЦНС.

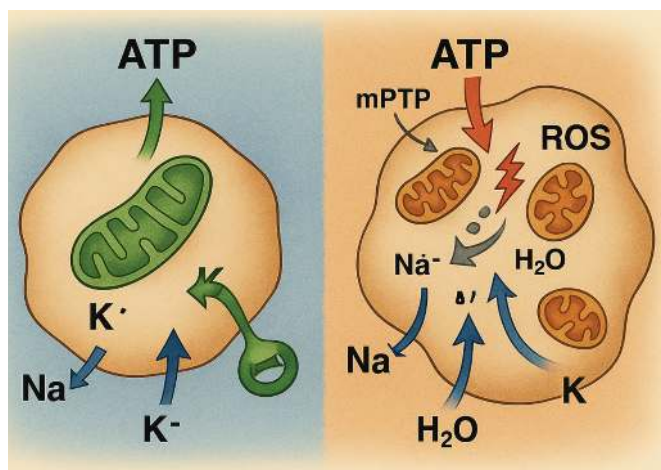


Рис. 4. Митохондриальная дисфункция и метаболический отёк. Обозначения: АТФ — Adenosine Triphosphate, аденозинтрифосфат; Na — Sodium, натрий; K — Potassium, калий; ROS — Reactive Oxygen Species, активные формы кислорода; mPTP — Mitochondrial Permeability Transition Pore, митохондриальный переходный поровый комплекс.

Значительное сходство наблюдается с патогенезом оптического невритомелита (болезнь Девика) — заболевания, при котором антитела к AQP4 играют основополагающую роль, вызывая иммунное разрушение астроцитов и тяжёлые отёчные повреждения спинного и головного мозга [51]. Это делает модель оптического невритомелита важным патофизиологическим аналогом для понимания аутоиммунного компонента ОГМ [51].

В экспериментальных исследованиях на животных установлено, что экзогенное введение анти-AQP4 антител индуцирует формирование очагового церебрального отёка, сопровождающегося разрушением ГЭБ по C1q-зависимому механизму. Эти изменения сопровождаются снижением экспрессии плотных межэндотелиальных контактов и активацией микроглии [52]. Клинические данные подтверждают эти находки: у пациентов с острыми повреждениями ЦНС выявляются циркулирующие антитела к AQP4, уровень которых коррелирует с выраженностью отёка и неблагоприятным неврологическим прогнозом [53].

Таким образом, аутоиммунные механизмы, связанные с антителами к AQP4 и компонентам ГЭБ, становятся важным звеном в патогенезе как острого, так и хронического церебрального отёка. Их выявление и модуляция представляют собой новое направление патогенетической терапии, особенно у пациентов с подозрением на аутоиммунную составляющую неврологических синдромов.

Заключение

Современные представления о патогенезе ОГМ претерпевают существенную трансформацию. Помимо хорошо изученных классических механизмов, таких как энергетическая недостаточность, дисфункция Na⁺/K⁺ АТФазы, вазогенная диссоциация ГЭБ и осмотический дисбаланс, всё более убедительно формируются представления о роли неклассических патофизиологических звеньев. Ведущими из них становятся: глимфатическая дисфункция, активация

AQP4, митохондриальные нарушения, аутоиммунные реакции и цитокин-опосредованное воспаление. Многофакторное взаимодействие этих механизмов не только обуславливает выраженность и тип ОГМ, но и определяет клинический исход при острых и хронических поражениях ЦНС.

Экспериментальные и клинические исследования последних лет позволили подтвердить роль AQP4 как ключевого регулятора водного гомеостаза, вовлечённого в формирование как цитотоксического, так и вазогенного компонентов ОГМ. Нарушения в работе глимфатической системы, дестабилизация митохондриальной функции, активация провоспалительных каскадов и аутоиммунные атаки на элементы нейроваскулярной единицы формируют новый вектор патогенетического взгляда на ОГМ. Эти находки открывают перспективные направления для таргетной терапии, направленной на модуляцию водных каналов, улучшение дренажной функции и контроль нейровоспаления.

Тем не менее, несмотря на прогресс в понимании отдельных звеньев этих процессов, проблема остаётся недостаточно раскрытой. Современная клиническая практика пока не располагает валидированными биомаркерами или протоколами, учитывающими участие AQP4, глимфатического тока и иммунных факторов в патогенезе отёка. Отсутствуют стандартизированные подходы к модификации этих мишеней в условиях нейрореанимации. Сложность многокомпонентных взаимодействий требует комплексных, междисциплинарных исследований с использованием интегративных моделей и продвинутых методов молекулярной визуализации.

Таким образом, дальнейшее глубокое изучение неклассических механизмов ОГМ — одна из актуальнейших задач современной патологической физиологии и клинической неврологии. Только понимание этих тонких молекулярных взаимосвязей откроет путь к созданию эффективных и персонализированных стратегий патогенетического вмешательства.

Список литературы

1. Fu P., Yang X.F., Deng W.W., Yu J.N., Xu X.M. Advances in cerebral edema research and targeted drug delivery systems. *Eur. J. Pharmacol.* 2025; 1000: 177744. DOI: 10.1016/j.ejphar.2025.177744
2. Liotta E.M. Management of Cerebral Edema, Brain Compression, and Intracranial Pressure. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*. 2021; 27(5): 1172–1200. DOI: 10.1212/CON.0000000000000988
3. Yang S., Yang Y., Zhou Y. Non-Invasive Monitoring of Cerebral Edema Using Ultrasonic Echo Signal Features and Machine Learning. *Brain Sci.* 2024; 14(12): 1175. DOI: 10.3390/brainsci14121175
4. Быков Ю.В., Батулин В.А. Патофизиологические механизмы отека головного мозга при диабетическом кетоацидозе в детской практике. *Медицина.* 2021; 9(1): 116–127. DOI: 10.29234/2308-9113-2021-9-1-116-127
5. Aleksandrowicz M., Wencel P., Kciuk M., Popek M., Przykaza Ł. Effect of experimental hyposmolar hyponatremia on the blood brain barrier and brain edema formation. *Sci Rep.* 2025; 15(1): 23361. DOI: 10.1038/s41598-025-06320-2
6. Weiss A., Ding Y. Beyond Reperfusion: Adjunctive Therapies Targeting Inflammation, Edema, and Blood-Brain Barrier Dysfunction in Ischemic Stroke. *Cerebrovasc. Dis.* 2025; 3: 1–10. DOI: 10.1159/000547092
7. Li Y., Wang Y., Huang X., Zhang H., Guan Y., Zhang X. Role of aquaporins in brain water transport and edema. *Front. Neurosci.* 2025; 19: 1518967. DOI: 10.3389/fnins.2025.1518967
8. Chen S., Shao L., Ma L. Front Cell Neurosci. *Cerebral Edema Formation After Stroke: Emphasis on Blood-Brain Barrier and the Lymphatic Drainage System of the Brain.* *Front. Cell Neurosci.* 2021; 15: 716825. DOI: 10.3389/fncel.2021.716825.
9. Kumar Saini S., Singh D. Mitochondrial mechanisms in Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury: Unravelling the intricacies. *Mitochondrion.* 2024; 77: 101883. DOI: 10.1016/j.mito.2024.101883
10. Hinson S.R., McKeon A., Lennon V.A. Neurological autoimmunity targeting aquaporin-4. *Neuroscience.* 2010; 168(4): 1009–1018. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2009.08.032

11. Shang P., Zheng R., Wu K., Yuan C., Pan S. New Insights on Mechanisms and Therapeutic Targets of Cerebral Edema. *Curr. Neuropharmacol.* 2024; 22(14): 2330–2352. DOI: 10.2174/1570159X22666240528160237
12. Cotinat M., Messaoudi N., Robinet E., Suissa L., Doche E., Guye M., Audoin B., Bensoussan L., Ranjeva J.P., Zaaraoui W. Dynamics of Ionic and Cytotoxic Edema During Acute and Subacute Stages of Patients with Ischemic Stroke: Complementarity of ²³Na MRI and Diffusion MRI. *NMR Biomed.* 2025; 38(5): e70028. DOI: 10.1002/nbm.70028
13. Mahajan R., Shehjar F., Qureshi A.I., Shah Z.A. Hyperchloremia and Hyponatremia Decreased Microglial and Neuronal Survival during Oxygen-Glucose Deprivation/Reperfusion. *Biomedicines.* 2024; 12(3): 551. DOI: 10.3390/biomedicines12030551
14. Zhao Y., Chen C., Xiao X., Fang L., Cheng X., Chang Y., Peng F., Wang J., Shen S., Wu S., Huang Y., Cai W., Zhou L., Qiu W. Teriflunomide Promotes Blood-Brain Barrier Integrity by Upregulating Claudin-1 via the Wnt/ β -catenin Signaling Pathway in Multiple Sclerosis. *Mol. Neurobiol.* 2024; 61(4): 1936–1952. DOI: 10.1007/s12035-023-03655-7
15. Savran M., Aslankoc R., Ozmen O., Erzurumlu Y., Savas H.B., Temel E.N., Kosar P.A., Boztepe S. Agomelatine could prevent brain and cerebellum injury against LPS-induced neuroinflammation in rats. *Cytokine.* 2020; 127: 154957. DOI: 10.1016/j.cyt.2019.154957
16. Stokum J.A., Gerzanich V., Simard J.M. Molecular pathophysiology of cerebral edema. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2016; 36(3): 513–538. DOI: 10.1177/0271678X15617172
17. Feraille E., Sassi A., Olivier V., Arnoux G., Martin P.Y. Renal water transport in health and disease. *Pflugers Arch.* 2022; 474(8): 841–852. DOI: 10.1007/s00424-022-02712-9
18. Dabrowska K., Skowronska K., Popek M., Obara-Michlewska M., Albrecht J., Zielinska M. Roles of Glutamate and Glutamine Transport in Ammonia Neurotoxicity: State of the Art and Question Marks. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets.* 2018; 18(4): 306–315. DOI: 10.2174/1871520618666171219124427
19. Cao G., Jiang N., Hu Y., Zhang Y., Wang G., Yin M., Ma X., Zhou K., Qi J., Yu B., Kou J. Ruscogenin Attenuates Cerebral Ischemia-Induced Blood-Brain Barrier Dysfunction by Suppressing TXNIP/NLRP3 Inflammasome Activation and the MAPK Pathway. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17(9): 1418. DOI: 10.3390/ijms17091418
20. Stover J.F., Unterberg A.W. Increased cerebrospinal fluid glutamate and taurine concentrations are associated with traumatic brain edema formation in rats. *Brain Res.* 2020; 875(1–2): 51–55. DOI: 10.1016/S0006-8993(00)02597-X
21. Colombo E., Bacigaluppi M., Bartocetti M., Triolo D., Bassani C., Bergamaschi A., Descamps H.C., Gullotta G.S., Henley M., Piccoli M., Anastasia L., Pitt D., Newcombe J., Martino G., Farina C. Astrocyte TrkB promotes brain injury and edema formation in ischemic stroke. *Neurobiol. Dis.* 2024; 201: 106670. DOI: 10.1016/j.nbd.2024.106670
22. Sugimoto K., Yang C., Ono M., Shirazaki M., Katada R., Matsumoto H. Neutrophils induce astrocytic AQP4 expression via IL-1 α and TNF, contributing to cerebral oedema in ischaemic stroke rats. *Sci. Rep.* 2025; 15(1): 13923. DOI: 10.1038/s41598-025-98758-7
23. Lee A.H., Tai S.H., Huang S.Y., Chang L.D., Chen L.Y., Chen Y.N., Hsu H.H., Lee E.J. Melatonin Improves Vasogenic Edema via Inhibition to Water Channel Aquaporin-4 (AQP4) and Metalloproteinase-9 (MMP-9) Following Permanent Focal Cerebral Ischemia. *Biomedicines.* 2024; 12(10): 2184. DOI: 10.3390/biomedicines12102184
24. Zhang H., Wang J., Zhang S., Yan D., Dong Y., Zhang P., Sun W., Liu X. Aquaporin 4 and its isoforms regulation ameliorate AQP4 Mislocalization-induced glymphatic dysfunction in ischemic stroke. *J. Adv. Res.* 2025; S2090–1232(25)00316-9. DOI: 10.1016/j.jare.2025.05.022
25. Kong J., Zhang Q., Zheng H., Tang D., Fang L., An S., Li J., Fan Z. TGN-020 ameliorates motor dysfunction post-spinal cord injury via enhancing astrocyte autophagy and mitigating inflammation by activating AQP4/PPAR- γ /mTOR pathway. *Exp. Neurol.* 2024; 382: 114975. DOI: 10.1016/j.expneurol.2024.114975
26. Martínez-Torres A.M., Morán J. Aquaporin 4 and the endocannabinoid system: a potential therapeutic target in brain injury. *Exp. Brain Res.* 2024; 242(9): 2041–2058. DOI: 10.1007/s00221-024-06896-7
27. Kokkoris S., Vrettou C.S., Lotsios N.S., Issaris V., Keskinidou C., Papavassiliou K.A., Papavassiliou A.G., Kotanidou A., Dimopoulou I., Vassiliou A.G. Aquaporins in Acute Brain Injury: Insights from Clinical and Experimental Studies. *Biomedicines.* 2025; 13(6): 1406. DOI: 10.3390/biomedicines13061406
28. Jurcau A., Simion A. Neuroinflammation in Cerebral Ischemia and Ischemia/Reperfusion Injuries: From Pathophysiology to Therapeutic Strategies. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 23(1): 14. DOI: 10.3390/ijms23010014
29. Versele R., Sevin E., Gosselet F., Fenart L., Candela P. TNF- α and IL-1 β Modulate Blood-Brain Barrier Permeability and Decrease Amyloid- β Peptide Efflux in a Human Blood-Brain Barrier Model. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(18): 10235. DOI: 10.3390/ijms231810235
30. Wumier W., Abulizi A., Wu P., Jinsihan N., Wang Y., Duysenbi S., Wang Z. Expression of TNF- α , VEGF-A and Microvessel Density in Cerebral Alveolar Echinococcosis and Their Correlation with Perilesional Brain Edema. *Acta Parasitol.* 2025; 70(1): 33. DOI: 10.1007/s11686-024-00943-7
31. Shadman J., Panahpour H., Alipour M.R., Salimi A., Shahabi P., Azar S.S. Investigating the therapeutic effects of nimodipine on vasogenic cerebral edema and blood-brain barrier impairment in an ischemic stroke rat model. *Neuropharmacology.* 2024; 257: 110054. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2024.110054
32. Cheng H., Men Y., An Y., Yu J., Zhang G., Li J., Wang X., Sun G., Wu Y. Overexpression of endothelial S1pr2 promotes blood-brain barrier disruption via JNK/c-Jun/MMP-9 pathway after traumatic brain injury in both in vivo and in vitro models. *Front. Pharmacol.* 2024; 15: 1448570. DOI: 10.3389/fphar.2024.1448570
33. Chaparro-Cabanillas N., Aliena-Valero A., Pedragosa J., Pedrosa L., Honores M., Rossinyol-Boladeres M., Salom J.B., Chamorro A., Arostegui J.I., Urra X., Justicia C., Plana A.M. Protective Effects of Interleukin-1 Inhibition with Anakinra in Mouse Models of Ischemic Stroke with and without Reperfusion. *J. Am. Heart Assoc.* 2025; 14(9): e040474. DOI: 10.1161/JAHA.124.040474
34. Fang Y., Liu Y., Chen L., Wang J., Zhang J., Zhang H., Tian S., Zhang A., Zhang J., Zhang J.H., Wang X., Yu J., Chen S. Cerebrospinal fluid markers of neuroinflammation and coagulation in severe cerebral edema and chronic hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage: a prospective study. *J. Neuroinflammation.* 2024; 21(1): 237. DOI: 10.1186/s12974-024-03236-y
35. Ghanizada H., Nedergaard M. The glymphatic system. *Handb. Clin. Neurol.* 2025; 209: 161–170. DOI: 10.1016/B978-0-443-19104-6.00006-1
36. Yang Z., Li P., Wei J. Perceiving traumatic brain injury from glymphatic system. *Mol. Psychiatry.* 2025; 30(11): 5546–5562. DOI: 10.1038/s41380-025-03126-6
37. Chu H., Huang C., Gao Z., Dong J., Tang Y., Dong Q. Reduction of Ischemic Brain Edema by Combined use of Paeoniflorin and Astragaloside IV via Down-Regulating Connexin 43. *Phytother Res.* 2017; 31(9): 1410–1418. DOI: 10.1002/ptr.5868
38. Meng S., Qiao M., Lin L., Del Bigio M.R., Tomanek B., Tuor U.I. Obesity and Age-Related Changes in the Brain of the Zucker Lepr fa/fa Rats. *Nutrients.* 2020; 12(5): 1356. DOI: 10.3390/nu12051356
39. Gordleeva S., Kanakov O., Ivanchenko M., Zaikin A., Franceschi C. Brain aging and garbage cleaning: Modelling the role of sleep, glymphatic system, and microglia senescence in the propagation of inflammaging. *Semin. Immunopathol.* 2020; 42(5): 647–665. DOI: 10.1007/s00281-020-00816-x

40. Huang S.Y., Zhang Y.R., Guo Y., Du J., Ren P., Wu B.S., Feng J.F. Glymphatic system dysfunction predicts amyloid deposition, neurodegeneration, and clinical progression in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2024; 20(5): 3251–3269. DOI: 10.1002/alz.13789
41. Rasmussen M.K., Mestre H., Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders. *Lancet Neurol.* 2018; 17(11): 1016–1024. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30318-1
42. Plog B.A., Nedergaard M. The Glymphatic System in Central Nervous System Health and Disease: Past, Present, and Future. *Annu. Rev. Pathol.* 2018; 13: 379–394. DOI: 10.1146/annurev-pathol-051217-111018
43. Wang J.K., Wu H.F., Zhou H., Yang B., Liu X.Z. Postconditioning with sevoflurane protects against focal cerebral ischemia and reperfusion injury involving mitochondrial ATP-dependent potassium channel and mitochondrial permeability transition pore. *Neurol. Res.* 2015; 37(1): 77–83. DOI: 10.1179/1743132814Y.00000000410
44. Lochhead J.J., Ronaldson P.T., Davis T.P. The role of oxidative stress in blood-brain barrier disruption during ischemic stroke: Antioxidants in clinical trials. *Biochem. Pharmacol.* 2024; 228: 116186. DOI: 10.1016/j.bcp.2024.116186
45. Zhou J., Wang H., Shen R., Fang J., Yang Y., Dai W., Zhu Y., Zhou M. Mitochondrial-targeted antioxidant MitoQ provides neuroprotection and reduces neuronal apoptosis in experimental traumatic brain injury possibly via the Nrf2-ARE pathway. *Am. J. Transl. Res.* 2018; 10(6): 1887–1899.
46. Hayashida K., Takegawa R., Endo Y., Yin T., Choudhary R.C., Aoki T., Nishikimi M., Murao A., Nakamura E., Shoaib M., Kuschner C., Miyara S.J., Kim J., Shinozaki K., Wang P., Becker L.B. Exogenous mitochondrial transplantation improves survival and neurological outcomes after resuscitation from cardiac arrest. *BMC Med.* 2023; 21(1): 56. DOI: 10.1186/s12916-023-02759-0
47. Swinter K., Salah D., Rathnayake R., Gunawardena S. PolyQ-Expansion Causes Mitochondria Fragmentation Independent of Huntingtin and Is Distinct from Traumatic Brain Injury (TBI)/Mechanical Stress-Mediated Fragmentation Which Results from Cell Death. *Cells.* 2023; 12(19): 2406. DOI: 10.3390/cells12192406
48. Soroush A., Dunn J.F. A Hypoxia-Inflammation Cycle and Multiple Sclerosis: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Curr. Treat Options Neurol.* 2025; 27(1): 6. DOI: 10.1007/s11940-024-00816-4
49. Xiong A., Li J., Xiong R., Xia Y., Jiang X., Cao F., Lu H., Xu J., Shan F. Inhibition of HIF-1 α -AQP4 axis ameliorates brain edema and neurological functional deficits in a rat controlled cortical injury (CCI) model. *Sci. Rep.* 2022; 12(1): 2701. DOI: 10.1038/s41598-022-06773-9
50. Cáceres E., Olivella J.C., Di Napoli M., Raihane A.S., Divani A.A. Immune Response in Traumatic Brain Injury. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2024; 24(12): 593–609. DOI: 10.1007/s11910-024-01382-7
51. Uzawa A., Oertel F.C., Mori M., Paul F., Kuwabara S. NMOSD and MOGAD: an evolving disease spectrum. *Nat. Rev. Neurol.* 2024; 20(10): 602–619. DOI: 10.1038/s41582-024-01014-1
52. Shenaq M., Kassem H., Peng C., Schafer S., Ding J.Y., Fredrickson V., Guthikonda M., Kreipke C.W., Rafols J.A., Ding Y. Neuronal damage and functional deficits are ameliorated by inhibition of aquaporin and HIF1 α after traumatic brain injury (TBI). *J. Neurol. Sci.* 2012; 323(1–2): 134–140. DOI: 10.1016/j.jns.2012.08.036
53. Alexopoulos H., Kampylafka E.I., Fouka P., Tatouli I., Akrivou S., Politis P.K., Moutsopoulos H.M., Tzioufas A.G., Dalakas M.C. Anti-aquaporin-4 autoantibodies in systemic lupus erythematosus persist for years and induce astrocytic cytotoxicity but not CNS disease. *J. Neuroimmunol.* 2015; 289: 8–11. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2015.10.007

References

1. Fu P., Yang X.F., Deng W.W., Yu J.N., Xu X.M. Advances in cerebral edema research and targeted drug delivery systems. *Eur. J. Pharmacol.* 2025; 1000: 177744. DOI: 10.1016/j.ejphar.2025.177744
2. Liotta E.M. Management of Cerebral Edema, Brain Compression, and Intracranial Pressure. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*. 2021; 27(5): 1172–1200. DOI: 10.1212/CON.0000000000000988
3. Yang S., Yang Y., Zhou Y. Non-Invasive Monitoring of Cerebral Edema Using Ultrasonic Echo Signal Features and Machine Learning. *Brain Sci.* 2024; 14(12): 1175. DOI: 10.3390/brainsci14121175
4. Bykov Yu.V., Baturin V.A. [Pathophysiological mechanisms of cerebral edema in diabetic ketoacidosis in children's food]. *Meditina [Medicine]*. 2021; 9(1): 116–127. DOI: 10.29234/2308-9113-2021-9-1-116-127 (in Russian)
5. Aleksandrowicz M., Wencel P., Kciuk M., Popek M., Przykaza Ł. Effect of experimental hyposmolar hyponatremia on the blood brain barrier and brain edema formation. *Sci Rep.* 2025; 15(1): 23361. DOI: 10.1038/s41598-025-06320-2
6. Weiss A., Ding Y. Beyond Reperfusion: Adjunctive Therapies Targeting Inflammation, Edema, and Blood-Brain Barrier Dysfunction in Ischemic Stroke. *Cerebrovasc. Dis.* 2025; 3: 1–10. DOI: 10.1159/000547092
7. Li Y., Wang Y., Huang X., Zhang H., Guan Y., Zhang X. Role of aquaporins in brain water transport and edema. *Front. Neurosci.* 2025; 19: 1518967. DOI: 10.3389/fnins.2025.1518967
8. Chen S., Shao L., Ma L. Front Cell Neurosci. *Cerebral Edema Formation After Stroke: Emphasis on Blood-Brain Barrier and the Lymphatic Drainage System of the Brain. Front. Cell Neurosci.* 2021; 15: 716825. DOI: 10.3389/fncel.2021.716825.
9. Kumar Saini S., Singh D. Mitochondrial mechanisms in Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury: Unravelling the intricacies. *Mitochondrion.* 2024; 77: 101883. DOI: 10.1016/j.mito.2024.101883
10. Hinson S.R., McKeon A., Lennon V.A. Neurological autoimmunity targeting aquaporin-4. *Neuroscience.* 2010; 168(4): 1009–1018. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2009.08.032
11. Shang P., Zheng R., Wu K., Yuan C., Pan S. New Insights on Mechanisms and Therapeutic Targets of Cerebral Edema. *Curr. Neuropharmacol.* 2024; 22(14): 2330–2352. DOI: 10.2174/1570159X22666240528160237
12. Cotinat M., Messaoudi N., Robinet E., Suissa L., Doche E., Guye M., Audoin B., Bensoussan L., Ranjeva J.P., Zaaraoui W. Dynamics of Ionic and Cytotoxic Edema During Acute and Subacute Stages of Patients with Ischemic Stroke: Complementarity of 23Na MRI and Diffusion MRI. *NMR Biomed.* 2025; 38(5): e70028. DOI: 10.1002/nbm.70028
13. Mahajan R., Shehjar F., Qureshi A.I., Shah Z.A. Hyperchloremia and Hyponatremia Decreased Microglial and Neuronal Survival during Oxygen-Glucose Deprivation/Reperfusion. *Biomedicine.* 2024; 12(3): 551. DOI: 10.3390/biomedicine12030551
14. Zhao Y., Chen C., Xiao X., Fang L., Cheng X., Chang Y., Peng F., Wang J., Shen S., Wu S., Huang Y., Cai W., Zhou L., Qiu W. Teriflunomide Promotes Blood-Brain Barrier Integrity by Upregulating Claudin-1 via the Wnt/ β -catenin Signaling Pathway in Multiple Sclerosis. *Mol. Neurobiol.* 2024; 61(4): 1936–1952. DOI: 10.1007/s12035-023-03655-7
15. Savran M., Aslankoc R., Ozmen O., Erzurumlu Y., Savas H.B., Temel E.N., Kosar P.A., Boztepe S. Agomelatine could prevent brain and cerebellum injury against LPS-induced neuroinflammation in rats. *Cytokine.* 2020; 127: 154957. DOI: 10.1016/j.cyt.2019.154957
16. Stokum J.A., Gerzanich V., Simard J.M. Molecular pathophysiology of cerebral edema. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2016; 36(3): 513–538. DOI: 10.1177/0271678X15617172

17. Feraille E., Sassi A., Olivier V., Arnoux G., Martin P.Y. Renal water transport in health and disease. *Pflugers Arch.* 2022; 474(8): 841–852. DOI: 10.1007/s00424-022-02712-9
18. Dabrowska K., Skowronska K., Popek M., Obara-Michlewska M., Albrecht J., Zielinska M. Roles of Glutamate and Glutamine Transport in Ammonia Neurotoxicity: State of the Art and Question Marks. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets.* 2018; 18(4): 306–315. DOI: 10.2174/1871520618666171219124427
19. Cao G., Jiang N., Hu Y., Zhang Y., Wang G., Yin M., Ma X., Zhou K., Qi J., Yu B., Kou J. Ruscogenin Attenuates Cerebral Ischemia-Induced Blood-Brain Barrier Dysfunction by Suppressing TXNIP/NLRP3 Inflammasome Activation and the MAPK Pathway. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17(9): 1418. DOI: 10.3390/ijms17091418
20. Stover J.F., Unterberg A.W. Increased cerebrospinal fluid glutamate and taurine concentrations are associated with traumatic brain edema formation in rats. *Brain Res.* 2020; 875(1–2): 51–55. DOI: 10.1016/S0006-8993(00)02597-x
21. Colombo E., Bacigaluppi M., Bartocetti M., Triolo D., Bassani C., Bergamaschi A., Descamps H.C., Gullotta G.S., Henley M., Piccoli M., Anastasia L., Pitt D., Newcombe J., Martino G., Farina C. Astrocyte TrkB promotes brain injury and edema formation in ischemic stroke. *Neurobiol. Dis.* 2024; 201: 106670. DOI: 10.1016/j.nbd.2024.106670
22. Sugimoto K., Yang C., Ono M., Shirazaki M., Katada R., Matsumoto H. Neutrophils induce astrocytic AQP4 expression via IL-1 α and TNF, contributing to cerebral oedema in ischaemic stroke rats. *Sci. Rep.* 2025; 15(1): 13923. DOI: 10.1038/s41598-025-98758-7
23. Lee A.H., Tai S.H., Huang S.Y., Chang L.D., Chen L.Y., Chen Y.N., Hsu H.H., Lee E.J. Melatonin Improves Vasogenic Edema via Inhibition to Water Channel Aquaporin-4 (AQP4) and Metalloproteinase-9 (MMP-9) Following Permanent Focal Cerebral Ischemia. *Biomedicines.* 2024; 12(10): 2184. DOI: 10.3390/biomedicines12102184
24. Zhang H., Wang J., Zhang S., Yan D., Dong Y., Zhang P., Sun W., Liu X. Aquaporin 4 and its isoforms regulation ameliorate AQP4 Mislocalization-induced glymphatic dysfunction in ischemic stroke. *J. Adv. Res.* 2025; S2090–1232(25)00316-9. DOI: 10.1016/j.jare.2025.05.022
25. Kong J., Zhang Q., Zheng H., Tang D., Fang L., An S., Li J., Fan Z. TGN-020 ameliorates motor dysfunction post-spinal cord injury via enhancing astrocyte autophagy and mitigating inflammation by activating zAQP4/PPAR- γ /mTOR pathway. *Exp. Neurol.* 2024; 382: 114975. DOI: 10.1016/j.expneurol.2024.114975
26. Martínez-Torres A.M., Morán J. Aquaporin 4 and the endocannabinoid system: a potential therapeutic target in brain injury. *Exp. Brain Res.* 2024; 242(9): 2041–2058. DOI: 10.1007/s00221-024-06896-7
27. Kokkoris S., Vrettou C.S., Lotsios N.S., Issaris V., Keskinidou C., Papavassiliou K.A., Papavassiliou A.G., Kotanidou A., Dimopoulou I., Vassiliou A.G. Aquaporins in Acute Brain Injury: Insights from Clinical and Experimental Studies. *Biomedicines.* 2025; 13(6): 1406. DOI: 10.3390/biomedicines13061406
28. Jurcau A., Simion A. Neuroinflammation in Cerebral Ischemia and Ischemia/Reperfusion Injuries: From Pathophysiology to Therapeutic Strategies. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 23(1): 14. DOI: 10.3390/ijms23010014
29. Versele R., Sevin E., Gosselet F., Fenart L., Candela P. TNF- α and IL-1 β Modulate Blood-Brain Barrier Permeability and Decrease Amyloid- β Peptide Efflux in a Human Blood-Brain Barrier Model. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(18): 10235. DOI: 10.3390/ijms231810235
30. Wumier W., Abulizi A., Wu P., Jinsihan N., Wang Y., Duysenbi S., Wang Z. Expression of TNF- α , VEGF-A and Microvessel Density in Cerebral Alveolar Echinococcosis and Their Correlation with Perilesional Brain Edema. *Acta Parasitol.* 2025; 70(1): 33. DOI: 10.1007/s11686-024-00943-7
31. Shadman J., Panahpour H., Alipour M.R., Salimi A., Shahabi P., Azar S.S. Investigating the therapeutic effects of nimodipine on vasogenic cerebral edema and blood-brain barrier impairment in an ischemic stroke rat model. *Neuropharmacology.* 2024; 257: 110054. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2024.110054
32. Cheng H., Men Y., An Y., Yu J., Zhang G., Li J., Wang X., Sun G., Wu Y. Overexpression of endothelial S1pr2 promotes blood-brain barrier disruption via JNK/c-Jun/MMP-9 pathway after traumatic brain injury in both in vivo and in vitro models. *Front. Pharmacol.* 2024; 15: 1448570. DOI: 10.3389/fphar.2024.1448570
33. Chaparro-Cabanillas N., Aliena-Valero A., Pedragosa J., Pedrosa L., Honores M., Rossinyol-Boladeres M., Salom J.B., Chamorro A., Arostegui J.I., Urrea X., Justicia C., Plana A.M. Protective Effects of Interleukin-1 Inhibition with Anakinra in Mouse Models of Ischemic Stroke with and without Reperfusion. *J. Am. Heart Assoc.* 2025; 14(9): e040474. DOI: 10.1161/JAHA.124.040474
34. Fang Y., Liu Y., Chen L., Wang J., Zhang J., Zhang H., Tian S., Zhang A., Zhang J., Zhang J.H., Wang X., Yu J., Chen S. Cerebrospinal fluid markers of neuroinflammation and coagulation in severe cerebral edema and chronic hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage: a prospective study. *J. Neuroinflammation.* 2024; 21(1): 237. DOI: 10.1186/s12974-024-03236-y
35. Ghanizada H., Nedergaard M. The glymphatic system. *Handb. Clin. Neurol.* 2025; 209: 161–170. DOI: 10.1016/B978-0-443-19104-6.00006-1
36. Yang Z., Li P., Wei J. Perceiving traumatic brain injury from glymphatic system. *Mol. Psychiatry.* 2025; 30(11): 5546–5562. DOI: 10.1038/s41380-025-03126-6
37. Chu H., Huang C., Gao Z., Dong J., Tang Y., Dong Q. Reduction of Ischemic Brain Edema by Combined use of Paeoniflorin and Astragaloside IV via Down-Regulating Connexin 43. *Phytother Res.* 2017; 31(9): 1410–1418. DOI: 10.1002/ptr.5868
38. Meng S., Qiao M., Lin L., Del Bigio M.R., Tomanek B., Tuor U.I. Obesity and Age-Related Changes in the Brain of the Zucker Lepr fa/fa Rats. *Nutrients.* 2020; 12(5): 1356. DOI: 10.3390/nu12051356
39. Gordileva S., Kanakov O., Ivanchenko M., Zaikin A., Franceschi C. Brain aging and garbage cleaning: Modelling the role of sleep, glymphatic system, and microglia senescence in the propagation of inflammaging. *Semin. Immunopathol.* 2020; 42(5): 647–665. DOI: 10.1007/s00281-020-00816-x
40. Huang S.Y., Zhang Y.R., Guo Y., Du J., Ren P., Wu B.S., Feng J.F. Glymphatic system dysfunction predicts amyloid deposition, neurodegeneration, and clinical progression in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2024; 20(5): 3251–3269. DOI: 10.1002/alz.13789
41. Rasmussen M.K., Mestre H., Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders. *Lancet Neurol.* 2018; 17(11): 1016–1024. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30318-1
42. Plog B.A., Nedergaard M. The Glymphatic System in Central Nervous System Health and Disease: Past, Present, and Future. *Annu. Rev. Pathol.* 2018; 13: 379–394. DOI: 10.1146/annurev-pathol-051217-111018
43. Wang J.K., Wu H.F., Zhou H., Yang B., Liu X.Z. Postconditioning with sevoflurane protects against focal cerebral ischemia and reperfusion injury involving mitochondrial ATP-dependent potassium channel and mitochondrial permeability transition pore. *Neurol. Res.* 2015; 37(1): 77–83. DOI: 10.1179/1743132814Y.0000000410
44. Lochhead J.J., Ronaldson P.T., Davis T.P. The role of oxidative stress in blood-brain barrier disruption during ischemic stroke: Antioxidants in clinical trials. *Biochem. Pharmacol.* 2024; 228: 116186. DOI: 10.1016/j.bcp.2024.116186
45. Zhou J., Wang H., Shen R., Fang J., Yang Y., Dai W., Zhu Y., Zhou M. Mitochondrial-targeted antioxidant MitoQ provides neuroprotection and reduces neuronal apoptosis in experimental traumatic brain injury possibly via the Nrf2-ARE pathway. *Am. J. Transl. Res.* 2018; 10(6): 1887–1899.
46. Hayashida K., Takegawa R., Endo Y., Yin T., Choudhary R.C., Aoki T., Nishikimi M., Murao A., Nakamura E., Shoaib M., Kushner C., Miyara S.J., Kim J., Shinozaki K., Wang P., Becker L.B. Exogenous mitochondrial transplantation improves survival and neurological outcomes after resuscitation from cardiac arrest. *BMC Med.* 2023; 21(1): 56. DOI: 10.1186/s12916-023-02759-0

-
47. Swinter K., Salah D., Rathnayake R., Gunawardena S. PolyQ-Expansion Causes Mitochondria Fragmentation Independent of Huntingtin and Is Distinct from Traumatic Brain Injury (TBI)/Mechanical Stress-Mediated Fragmentation Which Results from Cell Death. *Cells*. 2023; 12(19): 2406. DOI: 10.3390/cells12192406
48. Soroush A., Dunn J.F. A Hypoxia-Inflammation Cycle and Multiple Sclerosis: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Curr. Treat Options Neurol.* 2025; 27(1): 6. DOI: 10.1007/s11940-024-00816-4
49. Xiong A., Li J., Xiong R., Xia Y., Jiang X., Cao F., Lu H., Xu J., Shan F. Inhibition of HIF-1 α -AQP4 axis ameliorates brain edema and neurological functional deficits in a rat controlled cortical injury (CCI) model. *Sci. Rep.* 2022; 12(1): 2701. DOI: 10.1038/s41598-022-06773-9
50. Cáceres E., Olivella J.C., Di Napoli M., Raihane A.S., Divani A.A. Immune Response in Traumatic Brain Injury. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2024; 24(12): 593–609. DOI: 10.1007/s11910-024-01382-7
51. Uzawa A., Oertel F.C., Mori M., Paul F., Kuwabara S. NMOSD and MOGAD: an evolving disease spectrum. *Nat. Rev. Neurol.* 2024; 20(10): 602–619. DOI: 10.1038/s41582-024-01014-1
52. Shenaq M., Kassem H., Peng C., Schafer S., Ding J.Y., Fredrickson V., Guthikonda M., Kreipke C.W., Rafols J.A., Ding Y. Neuronal damage and functional deficits are ameliorated by inhibition of aquaporin and HIF1 α after traumatic brain injury (TBI). *J. Neurol. Sci.* 2012; 323(1–2): 134–140. DOI: 10.1016/j.jns.2012.08.036
53. Alexopoulos H., Kampylafka E.I., Fouka P., Tatouli I., Akrivou S., Politis P.K., Moutsopoulos H.M., Tzioufas A.G., Dalakas M.C. Anti-aquaporin-4 autoantibodies in systemic lupus erythematosus persist for years and induce astrocytic cytotoxicity but not CNS disease. *J. Neuroimmunol.* 2015; 289: 8–11. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2015.10.007

Сведения об авторе:

Быков Юрий Витальевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач анестезиолог-реаниматолог государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ставропольского края «Краевая детская клиническая больница»; <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>