

ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ И МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ОТЕКА ГОЛОВНОГО МОЗГА

Туманова У.Н.¹, Савва О.В.^{1,2}, Щеголев А.И.¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва;

²ГБУ РО «Бюро судебно-медицинской экспертизы имени Д.И. Масмбаума», Рязань, e-mail: patan777@gmail.com

Отек головного мозга характеризует локальное или диффузное увеличение содержания внеклеточной воды в его ткани и представляет собой неспецифическую реакцию на различные поражения и заболевания. Проведен анализ работ, посвященных изучению причин и механизмов развития отека головного мозга. Отмечено, что развитие отека обусловлено особенностями строения головного мозга: наличием четырех жидкостных компартментов, специфических барьеров между ними, отсутствием фенестр в эндотелиоцитах капилляров. Существовавшее ранее подразделение отека головного мозга на различные типы в настоящее время рассматривается как фазы единого процесса: ранняя фаза – цитотоксический отек, последующая фаза – ионный отек и затем наиболее тяжелая фаза – вазогенный отек. Цитотоксический (клеточный) отек отражает внутриклеточное накопление жидкости в результате перераспределения имеющейся водной массы, что не является отеком в строгой трактовке определения. Ионный и вазогенный отек характеризуются накоплением воды в паренхиме головного мозга: ионный отек – при сохранной целостности гематоэнцефалического барьера, вазогенный отек – при его нарушениях. Развиваясь как осложнение, отек головного мозга существенным образом утяжеляет течение основного (первоначального) заболевания и может приводить к гибели больного в результате увеличения размеров мозга, повышения внутричерепного давления и, соответственно, сдавления его структур.

Ключевые слова: головной мозг, отек, цитотоксический отек, вазогенный отек, патогенез.

MAIN CAUSES AND MECHANISMS OF BRAIN EDEMA DEVELOPMENT

Tumanova U.N.¹, Savva O.V.^{1,2}, Shchegolev A.I.¹

¹Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow;

²D.I. Mastbaum Bureau of Forensic Medicine, Ryazan, e-mail: patan777@gmail.com

Cerebral edema characterizes a local or diffuse increase in the content of extracellular water in its tissue and is a nonspecific reaction to various lesions and diseases. The analysis of literature data on the causes and mechanisms of development of cerebral edema is carried out. It is noted that the development of edema is due to the peculiarities of the structure of the brain: the presence of four fluid compartments, specific barriers between them and the absence of fenestras in capillary endotheliocytes. The previously existing division of cerebral edema into various types is currently considered as phases of a single process: the early phase is cytotoxic edema, the subsequent phase is ionic edema and then the most severe phase is vasogenic edema. Cytotoxic (cellular) edema reflects the intracellular accumulation of fluid as a result of the redistribution of the available water mass, which is not edema in the strict interpretation of the definition. Ionic and vasogenic edema are characterized by the accumulation of water in the parenchyma of the brain: ionic at the integrity of the hematoencephalic barrier, vasogenic – at its violations. Developing as a complication, cerebral edema significantly aggravates the course of the main (initial) disease. It can lead to the death of the patient as a result of an increase in the size of the brain, an increase in intracranial pressure and, accordingly, compression of its structures.

Keywords: brain, edema, cytotoxic edema, vasogenic edema, pathogenesis.

Отек головного мозга определяется как локальное или диффузное увеличение содержания внеклеточной воды в его ткани вследствие различных поражений и заболеваний. При этом, развиваясь как осложнение, выраженный отек головного мозга существенным образом утяжеляет течение основного (первоначального) заболевания в результате увеличения размеров мозга, повышения внутричерепного давления и, соответственно, сдавления ткани мозга, в том числе в области ствола [1]. Последнее состояние может

приводить к гибели больного, что указывает на актуальность выяснения причин и механизмов развития отека головного мозга.

Цель работы: анализ данных литературы о причинах и механизмах развития отека головного мозга.

Материалы и методы исследования

В основу работы положен анализ научных публикаций, представленных в базах данных eLIBRARY и National Center for Biotechnology Information (PubMed и PubMed Central) за период с января 2014 г. по июнь 2022 г. Поиск осуществляли по терминам «головной мозг» (brain), «отек» (edema), «механизм развития» (mechanism of development). Отдельные дополнительные источники были выбраны из списков литературы анализируемых статей. В обзоре представлены основные данные о классификации, причинах и механизмах развития отека головного мозга, полученные из 32 проанализированных литературных источников.

Результаты исследования и их обсуждение

Залогом сохранения водного гомеостаза ткани головного мозга является нормальное взаимодействие его жидкостных компартментов. Так, в головном мозге наряду с тремя типичными для внутренних органов жидкостными компартментами (внутриклеточным, интерстициальным и внутрисосудистым) имеется еще один – компартмент спинномозговой жидкости. Наиболее большим, составляющим порядка 70% от общего объема мозга, является внутриклеточный компартмент (объемом 1,1 л), затем ликворное (объемом 100–160 мл), интерстициальное (100 мл) и внутрисосудистое пространство (100 мл) [2].

При этом согласно данным анатомо-морфологических исследований головной мозг отличается от других органов и строением своих жидкостных барьеров. В нормальных условиях структуры головного мозга четко отделены от системного кровотока физическими и химическими барьерами, что обеспечивает постоянную внутреннюю среду, оптимальную для функционирования нейронов. Выделяют следующие виды барьеров: гематоэнцефалический, гематоликворный и наружный мозговой.

Основным фактором, определяющим развитие отека головного мозга, считается состояние гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), отделяющего интерстиций мозга от системного кровотока. Основными компонентами ГЭБ являются эндотелиальные клетки кровеносных капилляров, контактирующие с кровью, базальная мембрана, перicytes и астроциты.

В отличие от других органов, эндотелиальные клетки сосудов головного мозга имеют меньшее количество caveolae и соединены плотными контактами, образуя тем самым непрерывную преграду и ограничивая пассивный обмен между кровью и тканью. Подобное строение эндотелиального слоя, в котором различают внутрипросветную (сосудистую) и

аблюминальную поверхности, лежит в основе полярной локализации транспортеров и каналов этих клеток [3].

Следует также отметить, что внутрипросветная поверхность эндотелия покрыта гликокаликсом, представляющим собой двухслойную волоконную матрицу [4]. Наружный, люминальный, динамический слой, толщиной 460 нм – 1 мкм, контактирует с кровью и является пористым гелеобразным образованием, состоящим на 90% из гликозаминогликанов, в частности гепарансульфата, гиалуроновой кислоты, хондроитинсульфата, дерматансульфата и кератинсульфата. Данные гликозаминогликаны ковалентно связаны с протеогликанами, такими как синдеканы, которые образуют более плотный и стабильный сетчатый эндотелиальный слой толщиной 200–300 нм. В свою очередь, протеогликаны соединяются с эндотелиальными клетками посредством трансмембранного домена для синдеканов или с помощью гликозилфосфатидилинозитольного якоря для глипиканов [5]. Динамическое взаимодействие между двумя слоями гликокаликса и определяет его механические свойства и функционирование, в том числе уровень кровотока в сосудах и проницаемость ГЭБ [6].

За эндотелием следует базальная мембрана, представленная соединительной тканью, состоящей из белков внеклеточного матрикса, включая коллагены, ламинины, протеогликаны гепарина сульфата, фибронектин, витронектин, нидогены, перлекан и агрин [7].

Перициты, относящиеся к мезенхимальным клеткам и расположенные с различными промежутками друг от друга вдоль базальной мембраны, повышают герметичность ГЭБ. Посредством изменения экспрессии ряда специфических для ГЭБ генов и белков перициты участвуют в регуляции сосудистого тонуса, а также обеспечивают функциональную интеграцию эндотелия и астроцитов [8]. Являясь богатым источником факторов роста, перициты через родственные рецепторы способны передавать сигналы эндотелию, изменяя тем самым их проницаемость [9].

В мелких артериях и артериолах снаружи базальной мембраны имеется так называемое периваскулярное пространство Вирхова–Робина (Virchow–Robin), представляющее собой заполненное ликвором субарахноидальное пространство. Соответственно внутренняя его граница представлена эндотелиальной (сосудистой) базальной мембраной, а наружная – глиальной базальной мембраной. Вблизи капилляров данное пространство Вирхова–Робина становится фенестрированным, а на уровне капилляров исчезает, вследствие чего концевые отростки астроцитов непосредственно контактируют с сосудистой стенкой [10].

Астроциты, представляющие собой глиальные клетки, расцениваются как вспомогательные клетки и подразделяются на два подтипа: фиброзный и протоплазматический. Протоплазматические астроциты локализуются в сером веществе мозга, их тело имеет крупные размеры (15–25 мкм) и многочисленные ветвистые отростки.

Фиброзные астроциты, расположенные в белом веществе мозга, характеризуются небольшим телом (7–11 мкм) и длинными малоразветвленными отростками [11]. Именно астроциты своими лучеобразно отходящими длинными отростками контактируют с наружной поверхностью кровеносных сосудов путем образования синапсов и таким способом составляют самый внешний слой ГЭБ на всех уровнях сосудистой сети, включая капилляры. Установлено, что астроциты посредством своих отростков покрывают более 99% поверхности кровеносных сосудов, вследствие чего рассматриваются в качестве ключевых регуляторов развития и ликвидации отека головного мозга [12].

Установлено, что астроциты участвуют в поддержании водно-солевого баланса головного мозга, секреции аргинин-вазопрессина, а также сохранении гомеостаза мозга за счет экспрессии аквапоринов [13]. Последние, являясь мембранными белками водных каналов, обеспечивают двунаправленное перемещение молекул воды через фосфолипидный бислой плазматической мембраны. Различают 14 различных аквапоринов, хотя в головном мозге экспрессируются только четыре: аквапорин 1, 4, 9 и 11 [14]. Наибольшую роль в двунаправленном транспорте воды и участии как в формировании, так и устранении отека головного мозга отводят аквапорину 4 [15]. Регуляция внутриклеточного перемещения жидкости осуществляется в основном посредством концевых отростков астроцитов, в зонах контакта которых с кровеносными сосудами определяется аквапорин 4. Помимо аквапоринов, на мембранах отростков астроцитов выявлены также Na^+/H^+ -обменник, бикарбонатный транспортер, Na^+/K^+ -АТФаза и $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ котранспортер [15].

Таким образом, ГЭБ характеризуется особой структурой с наличием рецепторов, транспортеров, соединительных белков, обеспечивающей низкую пара- и трансклеточную проницаемость. Однако, несмотря на такую сложную специфическую организацию ГЭБ, одним из неспецифических типовых патологических процессов является развитие отека головного мозга, осложняющего течение большого ряда заболеваний и состояний, включая расстройства кровообращения, инфекции, новообразования, травмы.

В зависимости от механизмов развития и морфологических изменений предложено выделять несколько типов отека головного мозга. Так, в 1952 г. I. Klatzo [16] использовал термин «цитотоксический отек» при описании нарушений клеточной осморегуляции, приводящих к патологическому накоплению жидкости в цитоплазме клеток. Чаще всего причиной развития цитотоксического отека является ишемия головного мозга, реже – эндотоксикозы и различные экзогенные интоксикации (метионинсульфоксимином, купризоном, изониазидом, триэтилтином, гексахлорфеном), заражение трансмиссивными вирусами, болезнь Рейе [17, 18].

Наиболее распространенным типом отека головного мозга считается вазогенный отек, развивающийся вследствие повышенной проницаемости капилляров головного мозга и соответственно являющийся осложнением ряда нарушений мозгового кровообращения, травмы головы, опухолей, инфекционных и воспалительных поражений. Вазогенный отек может также развиваться при болезни Аддисона и отмене глюкокортикоидной терапии [17].

Выделяют также осмотический и интерстициальный отек головного мозга [17]. Осмотический (ионный) отек развивается при неповрежденном ГЭБ вследствие снижения осмолярности плазмы крови или повышения осмолярности ткани [18]. Развитие гипоосмолярных состояний отмечается при неправильном введении внутривенных жидкостей, компульсивном употреблении алкоголя психиатрическими пациентами, неадекватной секреции антидиуретического гормона, чрезмерном гемодиализе. Интерстициальный отек возникает в результате увеличения трансэпендимного проникновения жидкости из просвета желудочков в паренхиму головного мозга, обычно такие изменения развиваются при обструктивной гидроцефалии [19].

Возвращаясь к термину «отек головного мозга», следует отметить, что еще в 1905 г. М. Reichardt на основании вида ткани головного мозга при аутопсийном исследовании ввел понятия «Hirnödem» (отек мозга) и «Hirnschwellung» (набухание мозга) [20]. В дальнейшем данные понятия являлись предметом постоянного обсуждения и дискуссий. Одни исследователи указывали на их различия, другие отмечали трудности их четкой дифференцировки в связи с отнесением к стадиям одного и того же процесса. Последнее явилось основанием для использования таких терминов, как «отек-набухание» и «отек и набухание» головного мозга [21]. Необходимо также уточнить, что не всякое аномальное скопление жидкости в ткани головного мозга, приводящее к увеличению его объема, обозначается как отек мозга. Так, увеличение объема головного мозга, обусловленное и проявляющееся только застойным полнокровием в его сосудах, не следует относить к наблюдениям отека мозга [21].

В литературе наиболее употребительным является подразделение отека головного мозга на вазогенный, цитотоксический и интерстициальный [19]. Однако по современным представлениям следует говорить не о типах, а фазах развития отека головного мозга: ранней фазе – цитотоксическом отеке, последующей фазе – ионном отеке и затем наиболее тяжелой фазе – вазогенном отеке [22].

Установлено, что цитотоксический отек проявляется через несколько минут после острого повреждения центральной нервной системы. Ионный отек, развивающийся при сохранном ГЭБ, образуется сразу после цитотоксического отека. Вазогенный (внеклеточный)

отек, включающий экстравазацию белков плазмы крови, проявляется обычно через несколько часов после поражения, например после инсульта [7].

Справедливости ради необходимо также отметить, что термин «цитотоксический (клеточный) отек» используется только по историческим мотивам, поскольку при нем происходит внутриклеточное, а не внеклеточное накопление жидкости, то есть имеет место перераспределение имеющейся водной массы, а не добавление новой жидкости в ткань мозга. В связи с этим цитотоксический отек целесообразнее рассматривать как преморбидный этап внеклеточного ионного отека. Действительно, цитотоксический (онкотический) отек представляет собой процесс, при котором клетки набухают из-за поступления осмолитов, главным образом Na^+ и Cl^- , и воды из интерстициальных пространств во внутриклеточный компартмент. Подобные изменения характерны для всех типов клеток центральной нервной системы после ее повреждения, но особенно заметны в астроцитах. Набухание астроцитов считается неспецифической ответной их реакцией на различные повреждения и начальным этапом формирования отека мозга, поскольку создает основу для последующего развития ионного и вазогенного отека [7].

Клеточный приток осмолитов может происходить из-за первичного или вторичного активного транспорта. Для первичного активного транспорта необходима аденозинтрифосфата (АТФ) для обеспечения энергией так называемых насосов, в частности Na^+/K^+ -АТФ-азы и Ca^{2+} -АТФ-азы. Вторичный транспорт использует потенциальную энергию, образовавшуюся в трансмембранных ионных градиентах при помощи первичного активного транспорта. При этом к вторичным активным переносчикам относят ионные каналы и котранспортеры ($\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ - котранспортер и $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обменник [7].

Другой неспецифической реакцией на повреждение центральной нервной системы считается нарушение сосудисто-нервных единиц, характеризующееся образованием проницаемых пор в эндотелиальных клетках сосудов с последующим нарушением целостности ГЭБ. В зависимости от вида трансапикалярно проникающего элемента выделяют три фазы прогрессирующей эндотелиальной дисфункции: ионный отек, вазогенный отек и геморрагическая трансформация. Данные фазы нарушения сосудистой проницаемости происходят последовательно, хотя скорость перехода между ними зависит от вида и тяжести повреждения [7].

Первоначально в паренхиме головного мозга происходит накопление ионов Na^+ в результате их трансэндотелиального перемещения по градиенту концентрации. Затем вслед за Na^+ для поддержания электрического и осмотического равновесия перемещаются ионы Cl^- и вода, формируя тем самым ионный отек [23]. Считается, что образование ионного отека происходит в основном за счет капилляров из-за относительно тонких их стенок и большой

площади поверхности капиллярного русла. Важно, что развитие ионного отека происходит за счет притока ионов, опосредованного состоянием эндотелиальных ионных каналов и транспортеров, при сохранной целостности ГЭБ. При этом формирование ионного отека происходит в виде двух этапов. Первоначально ионы Na^+ и Cl^- должны транспортироваться через внутрипросветную мембрану эндотелиоцитов, а затем – через аблюминальную. Соответственно, эндотелиальные каналы и транспортеры мозга характеризуются поляризованной локализацией и различаются во внутрипросветной и аблюминальной мембранах. Каналы на просветной мембране обеспечивают проникновение внутрисосудистых ионов и воды, что проявляется в виде набухания эндотелиальных клеток. Каналы аблюминальной мембраны приводят к оттоку ионов и воды в интерстиций головного мозга, уменьшая тем самым набухание эндотелиоцитов и завершая транкапиллярный поток ионов и воды [23].

В основе развития вазогенного отека лежит нарушение целостности ГЭБ, приводящее к экстравазации сывороточных белков в интерстициальное пространство. Нарушения ГЭБ могут быть вызваны различными причинами, включая артериальную гипертензию, гипертонический криз, воспаление, инфекцию, ишемию, новообразования [24]. Любое острое повреждение ЦНС, сопровождающееся цитотоксическим отеком, может привести к появлению пор в эндотелиоцитах и затем к нарушениям ГЭБ [25]. Считается, что первоначально формируется трансклеточный (везикулярный) путь переноса жидкости и белков, а затем в результате нарушения плотных контактов – параклеточный путь [22]. Важная роль в прогрессировании отека мозга принадлежит каналам аквапорина 4 в астроцитах, через которые происходят перемещение молекул воды из крови, а также выведение внеклеточной жидкости из ткани головного мозга при вазогенном отеке [25]. Снижение скорости выведения жидкости из ткани мозга может усугубляться и нарушениями G лимфатической системы головного мозга [26].

В литературе также имеются указания, что эндотелин-рецептор В (ETB-R) индуцирует реактивное состояние астроцитов, приводящее к усилению экспрессии матриксных металлопротеиназ, разрушающих внеклеточный матрикс, и сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF), разрушающего белки плотных контактов на эндотелиальных клетках [27]. Следовательно, данные медиаторы, вызывающие прогрессирование повреждений ГЭБ и развитие отека мозга, могут выступать в качестве мишеней для разработки патогенетической терапии.

Примечательно, что более выраженный отек развивается в белом веществе головного мозга, что обусловлено его строением в виде отдельных волокон с наличием промежуточного рыхлого внеклеточного пространства. Серое же вещество мозга, характеризующееся более

высокой плотностью клеток и меньшими размерами внеклеточных пространств, в меньшей степени подвергается отеку. Именно данные особенности строения и степени выраженности отека белого и серого вещества лежат в основе лучевой прижизненной и посмертной диагностики отека головного мозга путем оценки выраженности борозд и градиента плотности (интенсивности сигнала) серого и белого вещества [28–30].

Грозным итогом выраженного отека является увеличение объема головного мозга, которому препятствуют кости черепа, лимитирующие дальнейшее увеличение размеров. В свою очередь, набухание ткани мозга сопровождается механическим давлением на внутренние структуры мозга и, соответственно, увеличением внутричерепного давления. Следовательно, формируются порочные круги дальнейшего развития отека мозга и повышения давления на ткань мозга, включая жизненно важные пути и центры, что может привести к гибели больного. Посмертная диагностика отека головного мозга основана на макроскопической оценке во время аутопсии и микроскопическом исследовании гистологических препаратов. Однако следует учитывать, что морфологические признаки отека головного мозга во многом сходны с посмертными неспецифическими изменениями его ткани [31, 32].

Заключение

Имеющиеся в литературе научные данные свидетельствуют, что отек головного мозга характеризует локальное или диффузное увеличение содержания внеклеточной воды в его ткани и представляет собой неспецифическую реакцию на различные поражения и заболевания. Развитие отека обусловлено особенностями строения головного мозга: наличием четырех жидкостных компартментов, специфических барьеров между ними, отсутствием фенестр в эндотелиоцитах капилляров. Существовавшее ранее подразделение отека головного мозга на различные типы в настоящее время рассматривается как фазы единого процесса: ранняя фаза – цитотоксический отек, последующая фаза – ионный отек и затем наиболее тяжелая фаза – вазогенный отек. Цитотоксический (клеточный) отек отражает внутриклеточное накопление жидкости в результате перераспределения имеющейся водной массы, что не является отеком в строгой трактовке определения. Ионный и вазогенный отек характеризуются накоплением воды в паренхиме головного мозга: ионный при сохранной целостности ГЭБ барьера, вазогенный – при его нарушениях.

Список литературы

1. Fishman R.A. Brain edema. N. Engl. J. Med. 1975. vol. 293. no. 14. P. 706-711. DOI: 10.1056/NEJM197510022931407.

2. 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. P. 620-628. DOI: 10.1016/j.tins.2014.08.010.
3. Cornford E.M., Hyman S. Localization of brain endothelial luminal and abluminal transporters with immunogold electron microscopy. *NeuroRx.* 2005. vol. 2. no. 1. P. 27-43. DOI: 10.1602/neurorx.2.1.27.
4. Stoddart P., Satchell S.C., Ramnath R. Cerebral microvascular endothelial glycocalyx damage, its implications on the blood–brain barrier and a possible contributor to cognitive impairment. *Brain Research.* 2022. vol. 1780. P. 147804. DOI: 10.1016/j.brainres.2022.147804.
5. Curry F.E., Michel C.C. The endothelial glycocalyx: Barrier functions versus red cell hemodynamics: a model of steady state ultrafiltration through a bi-layer formed by a porous outer layer and more selective membrane-associated inner layer. *Biorheology.* 2019. vol. 56. no. 2-3. P. 113-130. DOI: 10.3233/BIR-180198.
6. Cosgun Z.C., Fels B., Kusche-Vihrog K. Nanomechanics of the endothelial glycocalyx: from structure to function. *Am. J. Pathol.* 2020. vol. 190. no. 4. 732-741. DOI: 10.1016/j.ajpath.2019.07.021.
7. Stokum J.A., Gerzanich V., Simard J.M. Molecular pathophysiology of cerebral edema. *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* 2016. vol. 36. no. 3. P. 513-538. DOI: 10.1177/0271678X15617172.
8. Gundersen G.A., Vindedal G.F., Skare O., Nagelhus E.A. Evidence that pericytes regulate aquaporin-4 polarization in mouse cortical astrocytes. *Brain Struct. Funct.* 2014. vol. 219. no. 6. P. 2181-2186. DOI: 10.1007/s00429-013-0629-0.
9. Yang S., Jin H., Zhu Y., Wan Y., Opoku E.N., Zhu L., Hu B. Diverse functions and mechanisms of pericytes in ischemic stroke. *Curr. Neuropharmacol.* 2017. vol. 15. no. 6. P. 892-905. DOI: 10.2174/1570159X15666170112170226.
10. Ferrara M., Bertozzi G., Volonnino G., Di Fazio N., Frati P., Cipolloni L., La Russa R., Fineschi V. Glymphatic system a window on TBI pathophysiology: A systematic review. *Int. J. Mol. Sci.* 2022. vol. 23. no. 16. P. 9138. DOI: 10.3390/ijms23169138.
11. Zhou Z., Zhan J., Cai Q., Xu F., Chai R., Lam K., Luan Z., Zhou G., Tsang S., Kipp M., Han W., Zhang R., Yu ACH. The water transport system in astrocytes-aquaporins. *Cells.* 2022. vol. 11. no. 16. P. 2564. DOI: 10.3390/cells11162564.
12. Ochoa-de la Paz L.D., Guliás-Cañizo R. Glia as a key factor in cell volume regulation processes of the central nervous system. *Front. Cell Neurosci.* 2022. vol. 25. no.16. P. 967496. DOI: 10.3389/fncel.2022.967496.

13. Day R.E., Kitchen P., Owen D.S., Bland C., Marshall L., Conner A.C., Bill R.M., Conner M.T. Human aquaporins: Regulators of transcellular water flow. *Biochim. Biophys. Acta*. 2014. vol. 1840. no. 5. P. 1492-1506. DOI: 10.1016/j.bbagen.2013.09.033.
14. Vella J., Zammit C., Di Giovanni G., Muscat R., and Valentino M. The central role of aquaporins in the pathophysiology of ischemic stroke. *Front. Cell Neurosci*. 2015. vol. 9. P. 108. DOI: 10.3389/fncel.2015.00108 =из 2022 Gu.
15. Stokum J.A., Kurland D.B., Gerzanich V., Simard J.M. Mechanisms of astrocyte-mediated cerebral edema. *Neurochem. Res*. 2015. vol. 40. no. 2. P. 317-328. DOI: 10.1007/s11064-014-1374-3 = из 2022 Gu.
16. Klatzo I. Neuropathological aspects of brain edema. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1967. vol. 26. no. 1. P. 1-14. DOI: 10.1097/00005072-196701000-00001.
17. Milhorat T.H. Classification of the cerebral edemas with reference to hydrocephalus and pseudotumor cerebri. *Child's Nerv. Syst*. 1992. vol. 8. no. 6. P. 301-306. DOI: 10.1007/BF00296558.
18. MacAulay N. Molecular mechanisms of brain water transport. *Nat. Rev. Neurosci*. 2021. vol. 22. no. 6. P. 326-344. DOI: 10.1038/s41583-021-00454-8.
19. Rabinstein A.A. Treatment of cerebral edema. *The Neurologist*. 2006. vol. 12. no. 2. P. 59-73. DOI: 10.1097/01.nrl.0000186810.62736.f0.
20. Reichardt M. Zur Entstehung des Hirndrucks. *Dtsch. Z. Nervenheilkunde*. 1905. vol. 28. P. 306-355.
21. Гулевская Т.С., Моргунов В.А. Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения при атеросклерозе и артериальной гипертонии. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2009. 296 с.
22. Chen S., Shao L., Ma L. Cerebral edema formation after stroke: emphasis on blood–brain barrier and the lymphatic drainage system of the brain. *Front. Cell. Neurosci*. 2021. vol. 15. P. 716825. DOI: 10.3389/fncel.2021.716825.
23. Hu H.J., Song M. Disrupted ionic homeostasis in ischemic stroke and new therapeutic targets. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis*. 2017. vol. 26. no. 12. P. 2706-2719. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.09.011.
24. Michinaga S., Koyama Y. Dual roles of astrocyte-derived factors in regulation of blood-brain barrier function after brain damage. *Int. J. Mol. Sci*. 2019. vol. 20. no. 3. P. 571. DOI: 10.3390/ijms20030571.
25. Salman M.M., Kitchen P., Halsey A., Wang M.X., Törnroth-Horsefield S., Conner A.C., Badaut J., Iliff J.J., Bill R.M. Emerging roles for dynamic aquaporin-4 subcellular relocalization in CNS water homeostasis. *Brain*. 2022; vol. 145. no. 1. P. 64-75. DOI: 10.1093/brain/awab311.

26. Николенко В.Н., Оганесян М.В., Яхно Н.Н., Орлов Е.А., Порубаева Э.Э., Попова Е.Ю. Глимфатическая система головного мозга: функциональная анатомия и клинические перспективы. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018. № 4. С. 94-100. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-4-94-100.
27. Michinaga S., Koyama Y. Pathogenesis of brain edema and investigation into anti-edema drugs. Int. J. Mol. Sci. 2015. Vol. 16. No.5. P. 9949-9975. DOI: 10.3390/ijms16059949 =19 из2021 Dalby.
28. Nishiyama Y., Kanayama H., Mori H., Tada K., Yamamoto Y., Katsube T., Takeshita H., Kawakami K., Kitagaki H. Whole brain analysis of postmortem density changes of grey and white matter on computed tomography by statistical parametric mapping. Eur. Radiol. 2017. vol. 27. no. 6. P. 2317-2325. DOI: 10.1007/s00330-016-4633-7.
29. Туманова У.Н., Серова Н.С., Щеголев А.И. Применение посмертной МРТ для диагностики поражений головного мозга у плодов и новорожденных. REJR. 2017. № 3. С. 8-22. DOI: 10.21569/2222-7415-2017-7-3-8-22.
30. Неврология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, А.Б. Гехт. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 688 с.
31. Туманова У.Н., Савва О.В., Быченко В.Г., Намлылар И.Х., Серова Н.С., Щеголев А.И. Посмертная лучевая характеристика динамики развития неспецифических посмертных изменений тела новорожденного. REJR. 2022. № 2. С. 35-54. DOI: 10.21569/2222-7415-2022-12-2-35-54.
32. Савва О.В., Туманова У.Н., Услонцев Д.Н., Щеголев А.И. Перспективы использования посмертной МРТ новорожденных для установления давности наступления смерти. Перспективы междисциплинарного взаимодействия для развития патологической анатомии и судебной медицины. Под ред. А.И. Щеголева, У.Н. Тумановой. М.: МОО «МТО», 2021. С. 122-141. DOI: 10.54182/9785988116707_2021_122.