

РОЛЬ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОТЕКА ГОЛОВНОГО МОЗГА И ГЕМОМРАГИЧЕСКОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ: МЕХАНИЗМЫ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МИШЕНИ

Шиленко Л. А.^{1,2}, Карпов А. А.^{1,4}, Веретенникова Е. И.³,
Галагудза М. М.^{1,2}

Контактная информация:

Шиленко Леонид Алексеевич,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: shilenko.leo@yandex.ru

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени
В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет имени академика
И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский
государственный педиатрический медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

⁴ Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский
государственный электротехнический университет «ЛЭТИ»
им. В. И. Ульянова (Ленина)» Санкт-Петербург, Россия

Статья поступила в редакцию 17.05.2023
и принята к печати 21.08.2023.

Резюме

Острое нарушение мозгового кровообращения является одной из ведущих причин инвалидизации и смертности во всем мире. Учитывая значительное увеличение продолжительности жизни населения, инсульт в ближайшие несколько десятилетий будет оставаться серьезной медико-социальной проблемой. Среди различных причин инсульта преобладает ишемическое повреждение головного мозга. В основе ишемического инсульта лежит снижение интенсивности кровоснабжения тканей головного мозга, в результате которого уменьшается доставка к нейронам необходимого количества глюкозы и кислорода, которые требуются для обеспечения нормальной функции этого органа. В то же время во многих случаях спонтанное либо медикаментозное восстановление кровотока после периода ишемии сопровождается парадоксальным нарастанием повреждения, в связи с чем процесс повреждения ткани головного мозга при нарушениях кровообращения целесообразно рассматривать в контексте ишемического-реперфузионного повреждения (ИРП). Одним из ключевых механизмов ИРП головного мозга является воспалительная реакция. В процессе вторичного иммунного повреждения головного мозга принимают участие как механизмы врожденного иммунитета, проявляющиеся лейкоцитарной инфильтрацией поврежденного участка головного мозга, так и антиген-зависимые реакции адаптивного иммунитета. Одним из

важнейших проявлений нейровоспаления при ИРП головного мозга является повышение транс- и парацеллюлярной проницаемости гематоэнцефалического барьера, которое лежит в основе развития вазогенного отека головного мозга и геморрагической трансформации очага. В настоящем обзоре рассмотрены современные представления о молекулярных механизмах, связывающих асептическое воспаление, отек и геморрагическую трансформацию.

Ключевые слова: головной мозг, ишемический инсульт, ишемическое-реперфузионное повреждение, нейровоспаление.

Для цитирования: Шиленко Л.А., Карпов А.А., Веретенникова Е.И., Галагудза М.М. Роль нейровоспаления в патогенезе отека головного мозга и геморрагической трансформации при ишемическом инсульте: механизмы и терапевтические мишени. Трансляционная медицина. 2023;10(6):566-580. DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-6-566-580. EDN: NYMEXY

THE ROLE OF NEURO-INFLAMMATORY IN THE PATHOGENESIS OF BRAIN EDEMA AND HEMORRHAGIC TRANSFORMATION IN ISCHEMIC STROKE: MECHANISMS AND THERAPEUTIC TARGETS

Leonid A. Shilenko^{1,2}, Andrei A. Karpov^{1,4},
Elizaveta I. Veretennikova³, Michael M. Galagudza^{1,2}

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

⁴ Saint Petersburg Electrotechnical University "LETI", Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Leonid A. Shilenko,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.

E-mail: shilenko.leo@yandex.ru

Received 17 May 2023; accepted 21 August 2023.

Abstract

Acute cerebrovascular accident is one of the leading causes of disability and death worldwide. Given the significant increase in life expectancy of the population, stroke will remain a serious medical and social problem in the next few decades. Among the various causes of stroke, ischemic brain damage predominates. Ischemic stroke is based on a decrease in the intensity of blood supply to the brain tissues, as a result of which there is a decrease in the delivery to neurons of the required amount of glucose and oxygen, which are required to ensure the normal function of this organ. At the same time, in many cases, spontaneous or medical restoration of blood flow after a period of ischemia is accompanied by a paradoxical increase in damage, and therefore it is advisable to consider the process of damage to brain tissue during circulatory disorders in the context of ischemic-reperfusion injury (IRI). One of the key mechanisms of brain IRI is the inflammatory response. In the process of secondary immune damage to the brain, both mechanisms of innate immunity, manifested by leukocyte infiltration of the damaged brain area, and antigen-dependent reactions of adaptive immunity are involved. One of the most important manifestations of neuroinflammation in cerebral IRI is an increase in trans- and paracellular permeability of the blood-brain barrier, which underlies the development of vasogenic cerebral edema and hemorrhagic transformation of the focus. This review considers current ideas about the molecular mechanisms that link aseptic inflammation, edema, and hemorrhagic transformation.

Key words: brain, ischemia-reperfusion injury, ischemic stroke, neuroinflammation.

For citation: Shilenko LA, Karpov AA, Veretennikova EI, Galagudza MM. The role of neuro-inflammatory in the pathogenesis of brain edema and hemorrhagic transformation in ischemic stroke: mechanisms and therapeutic targets. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2023;10(6):566-580 (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-6-566-580. EDN: NYMEXY

Список сокращений: АПК — антиген-презентирующие клетки, АТФ — аденозинтрифосфат, АФК — активные формы кислорода, ГМ — головной мозг, ГТ — геморрагическая трансформация, ГЭБ — гематоэнцефалический барьер, ИЛ — интерлейкин, ИРП — ишемическое-реперфузионное повреждение, ММП — матриксные металлопротеиназы, НВЛ — нейтрофильные внеклеточные ловушки, AP-1 — активаторный белок-1, EAAT1 — транспортер возбуждающих аминокислот 1, HMGBl — белок высокомолекулярной группы белков бокс-1, МНС II — главный комплекс гистосовместимости II класса, NFκB — ядерный транскрипционный фактор κB, NKCC1 — трансмембранные ионные котранспортеры катионов и хлора, TNF-α — фактор некроза опухоли-альфа, tPA — тканевой активатор плазминогена, VEGF — сосудистый эндотелиальный фактор роста.

Введение

Нарушение мозгового кровообращения — одна из ведущих причин инвалидизации и смертности во всем мире. В связи со значительным увеличением продолжительности жизни населения и изменяющейся демографической ситуацией инсульт будет оставаться серьезной медико-социальной проблемой в течение ближайших 30 лет. Среди различных причин инсульта преобладает ишемическое повреждение головного мозга (ГМ). Доля ишемических инсультов составляет 87 % от общего числа инсультов, тогда как 10 % составляют геморрагические инсульты и около 3 % — инсульты, связанные с кровоизлиянием в субарахноидальное пространство. Согласно современным представлениям, ишемический инсульт — это снижение интенсивности кровоснабжения тканей ГМ, в результате которого уменьшается доставка к нейронам необходимого количества глюкозы и кислорода, которые требуются для обеспечения нормальной функции ГМ. Применение тромболитической терапии кардинальным образом улучшило прогноз у пациентов с атеротромбозом мозговых артерий. В то же время во многих случаях спонтанное либо медикаментозное восстановление кровотока после периода ишемии сопровождается парадоксальным

нарастанием повреждения, в связи с чем процесс повреждения ткани ГМ при нарушениях кровообращения целесообразно рассматривать в контексте ишемического-реперфузионного повреждения (ИРП). Одним из ключевых механизмов ИРП ГМ является воспалительная реакция, индуцированная повреждением клеток ГМ. Воспаление и активация иммунной системы посредством различных механизмов приводят к повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), которое, в свою очередь, является основным патогенетическим фактором при развитии таких грозных осложнений ишемического инсульта, как вазогенный отек ГМ и геморрагическая трансформация (ГТ) очага. В настоящем обзоре рассмотрены современные представления о молекулярных механизмах, связывающих асептическое воспаление, отек и ГТ.

Воспаление и иммунный ответ при ишемии головного мозга

Фокальная ишемия ГМ, вызывающая необратимое повреждение нервной ткани, всегда сопровождается выраженным воспалительным ответом. Начальные признаки асептического воспаления при ишемическом инсульте в виде усиления адгезии нейтрофилов к эндотелию микрососудов в зоне повреждения регистрируются в эксперименте через 1–2 часа после начала ишемии [1], тогда как в целом процесс воспаления продолжается до 2–3 недель. При этом последние данные показывают, что нейровоспаление после инсульта может быть значительно более продолжительным [2]. Таким образом, процессы нейровоспаления захватывают центральную и заключительную части ишемического каскада, причем более ранние проявления острого воспаления рассматриваются преимущественно в контексте вторичного повреждения ткани ГМ и расширения зоны инфаркта, тогда как отсроченное воспаление имеет более благоприятную роль, способствуя репарации ткани ГМ [3]. Поскольку воспаление представляет собой реакцию иммунной системы организма на повреждение собственных клеток, целесообразно рассматривать данный процесс как последовательную активацию врожденного, а затем адаптивного иммунитета.

В обоих случаях имеют место как локальные, так и системные проявления, рассмотренные ниже.

Активация врожденного иммунитета

Система врожденного иммунитета обеспечивает более быстрый ответ иммунной системы на повреждение, который не специфичен в отношении антигена. Важнейшая роль в запуске воспаления в данном случае принадлежит сигнальным молекулам, высвобождающимся из поврежденных нейронов и астроцитов (рис. 1). Такие молекулы, называемые аларминами или повреждение-ассоциированными молекулярными паттернами, в норме содержатся только во внутриклеточном компартменте, поэтому их появление во внеклеточной среде автоматически выполняет роль «сигнала опасности». К ним относятся белки теплового шока, белок высокомолекулярной группы белков бокс-1 (HMBG1), белок S100, некоторые липопептиды, аденозинтрифосфат (АТФ) и др. [4, 5]. Алармины паракринным путем воздействуют на различные типы паттерн-распознающих рецепторов, локализованных на резидентных иммунных клетках ГМ, к которым относятся клетки микроглии, дендритные клетки, менингеальные и периваскулярные макрофаги. Основными семействами паттерн-распознающих рецепторов (или рецепторов врожденного иммунитета) являются толл-подобные рецепторы, внутриклеточные NOD-рецепторы, рецепторы конечных продуктов гликирования, пуриnergические P2Y₄ рецепторы и др. Связывание лиганда с соответствующим рецептором врожденного иммунитета вызывает в клетке активацию двух важнейших транскрипционных факторов — ядерного транскрипционного фактора κ B (NF κ B) и активаторного белка-1 (AP-1) [6]. Активированные транскрипционные факторы NF κ B и AP-1 транслируются в ядро клетки, связываются с ДНК и разблокируют экспрессию большого количества генов, которые кодируют белки, участвующие в воспалении. В частности, под контролем NF κ B находятся такие группы генов, как гены провоспалительных цитокинов, адгезионных молекул, белков острой фазы и др. Рассмотренный путь запуска воспаления требует активации экспрессии генов, что занимает существенное время. Между тем, известно, что проявления воспаления при ишемическом инсульте могут возникать существенно быстрее. Это заставило исследователей искать механизм «экстренного» восприятия сигналов повреждения. В настоящее время такой механизм связывают со сборкой под влиянием целого ряда факторов мультипротеинового комплекса, называемого

инфламмасомой. Активированная инфламماسома содержит активный фермент каспазу-1. Данный фермент осуществляет ограниченный протеолиз неактивных предшественников (пробелков) двух мощных провоспалительных цитокинов — проинтерлейкина-1 β и проинтерлейкина-18. Превращение их в активный интерлейкин (ИЛ)-1 β и ИЛ-18 делает возможным провоспалительный цитокиновый сигналинг уже через несколько минут после повреждения. В зависимости от белкового состава, выделяют несколько вариантов инфламماسом. В последние годы появляются данные о том, что при ишемии ГМ происходит сборка и активация инфламماسом NLRP1, NLRP2 и NLRC4, что позволяет рассматривать их в качестве терапевтических мишеней для лечения инсульта [7, 8].

Независимо от источника, увеличение локальной продукции в поврежденной зоне ГМ таких активных провоспалительных цитокинов, как ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-18, фактор некроза опухолей- α (TNF- α) и др., приводит к активации эндотелиоцитов и экспрессии на их мембране адгезионных молекул, относящихся к селектинам (P- и E-селектины) и суперсемейству иммуноглобулинов (ICAM-1, VCAM-1). В результате начинается важнейший этап воспаления — адгезия лейкоцитов к эндотелию, их эмиграция и накопление в зоне повреждения. Существует определенная последовательность выхода лейкоцитов в очаг повреждения. Так, эмиграция нейтрофилов начинается уже спустя 1–2 часа после начала ишемии, причем их максимальное количество в ткани ГМ отмечается на 1–3 сутки [9]. Нейтрофилам традиционно отводится негативная роль, заключающаяся в стимуляции вторичного повреждения за счет высвобождения агрессивных медиаторов воспаления — эластазы, матриксных металлопротеаз (ММП), активных форм кислорода (АФК), TNF- α , Fas лиганда и др. Это положение подтверждается результатами экспериментов, в которых снижение количества нейтрофилов в крови либо ингибирование их выхода в ткань ГМ приводит к уменьшению повреждения ГМ и улучшению исходов [10, 11].

Отдельным механизмом повреждения выступают нейтрофильные внеклеточные ловушки (НВЛ), представляющие собой нити ДНК, несущие на себе антимикробные пептиды. Усиленная адгезия нейтрофилов наряду с НВЛ и микротромбами была отмечена в микрососудах ГМ в периоде реперфузии, в связи с чем предполагается участие этих механизмов в возникновении феномена постишемического невосстановления кровотока (no-reflow), который заключается в отсутствии полноценной перфузии ткани на уровне микроциркуляторного

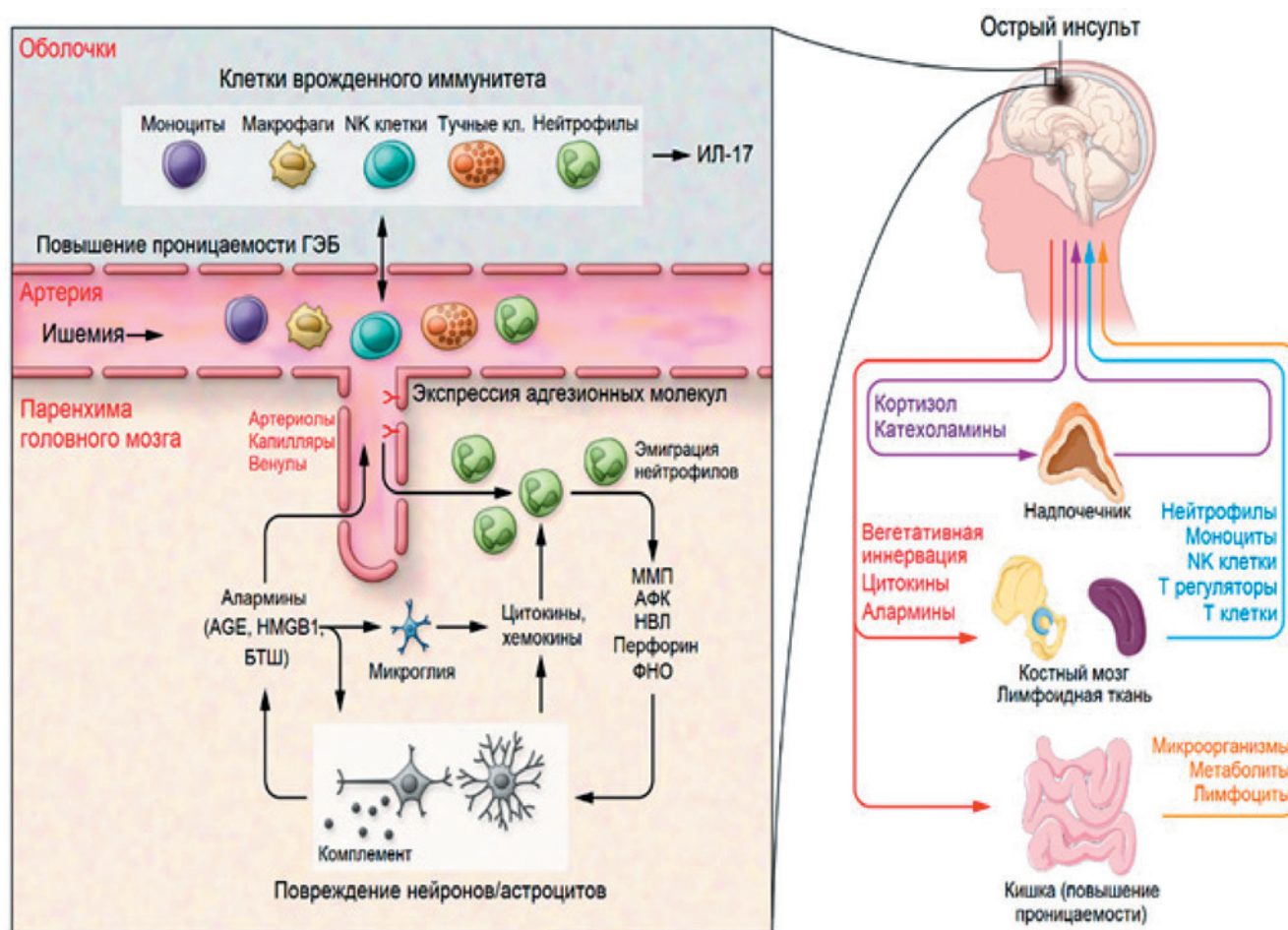


Рис. 1. Локальные и общие проявления активации системы врожденного иммунитета в острой стадии ишемического инсульта (Iadecola C, et al. (2020) [3])

Примечание: ИЛ-17 — интерлейкин-17, ГЭБ — гематоэнцефалический барьер, AGE — конечные продукты гликирования, БТШ — белки теплового шока, HMGB1 — высокомолекулярная группа белков бокс-1, MMP — матричные металлопротеиназы, АФК — активные формы кислорода, НВЛ — нейтрофильные внеклеточные ловушки, ФНО — фактор некроза опухолей.

Активация врожденного иммунитета происходит на локальном и системном уровне. На местном уровне в результате ишемического повреждения нейронов и глиальных клеток из них высвобождаются повреждение-ассоциированные молекулярные паттерны или алармины, которые через рецепторы врожденного иммунитета активируют микроглию и другие клетки, что приводит к синтезу и высвобождению провоспалительных цитокинов и хемокинов. Параллельно происходит активация системы комплемента. Цитокины стимулируют увеличение экспрессии в эндотелии адгезионных молекул, которые обеспечивают адгезию нейтрофилов и их эмиграцию. Нейтрофилы преимущественно оказывают повреждающее действие за счет продукции АФК, MMP, перфорина, цитокинов и внеклеточных ловушек. Костный мозг черепных костей может служить непосредственным источником клеток воспаления, локализованных в оболочках ГМ. На системном уровне повреждение ГМ запускает нейрогуморальный стрессорный ответ, который сопровождается усилением продукции катехоламинов и глюкокортикоидов в надпочечниках. Поступающие в системный кровоток алармины и цитокины стимулируют иммунную систему и мобилизуют клетки из костного мозга, лимфоидной ткани и кишки. Повышение проницаемости кишечного барьера сопровождается транслокацией бактерий, патоген-ассоциированных молекулярных паттернов и метаболитов в кровь.

Figure 1. Local and systemic manifestations of innate immune system activation in the acute stage of ischemic stroke (Iadecola C, et al. (2020) [3])

Note: IL-17 — interleukin-17, BBB — blood-brain barrier, AGE — advanced glycation end products, HSP — heat shock proteins, HMGB1 — high mobility group box-1 proteins, MMP — matrix metalloproteinases, ROS — reactive oxygen species, NETs — neutrophil extracellular traps, TNF — tumor necrosis factor.

русла, несмотря на восстановление проходимости магистральной артерии [12, 13]. Вместе с тем, роль нейтрофилов в процессе постишемического воспаления более неоднозначна, чем предполагалось ранее, о чем свидетельствуют неудачные попытки применения ингибиторов адгезии нейтрофилов в клинике [14]. Объяснение может заключаться в том, что популяция нейтрофилов является гетерогенной. Подобно макрофагам, нейтрофилы подразделяются на две фенотипические группы: N1, содержащие большие количества TNF- α , Fas, ICAM-1 и обладающие усиленной способностью к генерации АФК, и N2, экспрессирующие аргиназу, сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и рецепторы хемокинов [15]. При этом имеются данные о том, что N2 нейтрофилы играют важную роль в репарации после ишемического повреждения ГМ, стимулируя процессы ангиогенеза и нейропластичности [16]. Вслед за нейтрофилами в поврежденную ткань ГМ выходят моноциты, которые трансформируются в макрофаги. Одной из важнейших функций нейтрофилов и макрофагов в очаге повреждения является фагоцитоз фрагментов погибших клеток. Поступление моноцитов в зону инфаркта регулируется хемокинами (CCL2/CCR2), а блокирование эмиграции моноцитов приводит к усугублению проявления ИРП ГМ [17]. Последними в очаг ишемии эмигрируют лимфоциты. Этот процесс начинается через 24–48 часов после начала ишемии. Т-клетки, также натуральные киллеры, сразу после эмиграции опосредуют вторичное повреждение ткани ГМ, о чем свидетельствует уменьшение зоны инфаркта у мышей с лимфопенией [18]. Механизм повреждения в данном случае не связан с распознаванием антигена Т-клеточным рецептором, а опосредован цитотоксичностью лимфоцитов врожденного иммунитета [19]. В противоположность эффекторным лимфоцитам, оказывающим вторичное повреждение, Т-регуляторы, появляющиеся в ишемическом очаге последними, обладают протективными эффектами за счет подавления нейровоспаления, в том числе путем секреции противовоспалительных цитокинов — ИЛ-10 и трансформирующего фактора роста- β [20].

Большой интерес представляют пути проникновения лейкоцитов в очаг ишемии. Наиболее очевидным способом их поступления является прохождение через ГЭБ в зоне повреждения. Хорошо известно, что повышение проницаемости ГЭБ при ишемическом повреждении ГМ имеет двухфазный характер. Первая фаза возникает через 2–3 часа после начала ишемии и характеризуется увеличением транцитоза [21]. Вторая фаза начинается через 24–48 часов и связана с протеолизом белков

плотных контактов между соседними эндотелиоцитами, а также белков базальной мембраны [22]. Также при этом происходит потеря эндотелиоцитов, перицитов и отростков астроцитов [23]. Именно поздняя фаза повышения проницаемости ГЭБ сопровождается массивной инфильтрацией ткани ГМ лейкоцитами. Примечательно, что даже в этом случае нейтрофилы нередко скапливаются вокруг мелких сосудов в виде периваскулярных муфт и не продвигаются вглубь паренхимы, что связывают с барьерной функцией пограничной глиальной мембраны или латентным периодом, необходимым для активации новой транскрипционной программы, обеспечивающей активную миграцию [24]. Помимо прохождения через ГЭБ, в качестве возможных путей поступления нейтрофилов в очаг повреждения рассматривается их выход из лептоменингеальных сосудов и даже из костного мозга черепных костей [25], а также прохождение через сосудистое сплетение ГМ [26].

Система комплемента представляет собой важнейший механизм гуморального врожденного иммунитета. Активация системы комплемента, проявляющаяся увеличением продукции опсоинов (C3b) и анафилотоксинов (C5a, C3a), сопряжена с неблагоприятными исходами ишемического инсульта [27]. Снижение уровня маннозосвязывающего лектина в эксперименте и у пациентов с ишемическим инсультом сопровождается улучшением исходов [28, 29].

В последние годы внимание исследователей привлекают не только местные проявления активации врожденного иммунитета при инсульте, но и возникающие системные изменения. Образующиеся в ишемическом очаге алармины, цитокины и хемокины проникают в кровь через поврежденный ГЭБ и индуцируют системное воспаление путем активации иммунного ответа в лимфоидной ткани [30]. Отражением системного иммунного ответа является повышение в крови в первые 24 часа после возникновения ишемии ГМ основных провоспалительных цитокинов — ИЛ-6 и TNF- α [31]. Данная системная активация иммунитета сменяется противоположной реакцией — иммуносупрессией, которая является основной причиной инфекционных осложнений у пациентов, перенесших инсульт [32]. В роли основных механизмов иммуносупрессии и повышенного риска инфекционных осложнений выступают: 1) воздействие на иммунную систему повышенных уровней глюкокортикоидов; 2) действие активированной симпатoadrenalовой системы, проявляющееся в атрофии селезенки, апоптозе Т-клеток и NK-клеток [33]; 3) повышение проницаемости

кишечного эпителия, сопровождающееся транслокацией бактерий [34].

Активация адаптивного иммунитета

Данные экспериментальных и клинических исследований показывают, что ишемическое повреждение ГМ сопровождается также активацией

системы адаптивного иммунитета, реагирующей на специфические антигены. Вскоре после ишемической гибели клеток ГМ их фрагменты фагоцитируются клетками активированной микроглии, дендритными клетками, а также вышедшими из кровеносных сосудов фагоцитами. Поскольку эти типы клеток экспрессируют на своей поверхности

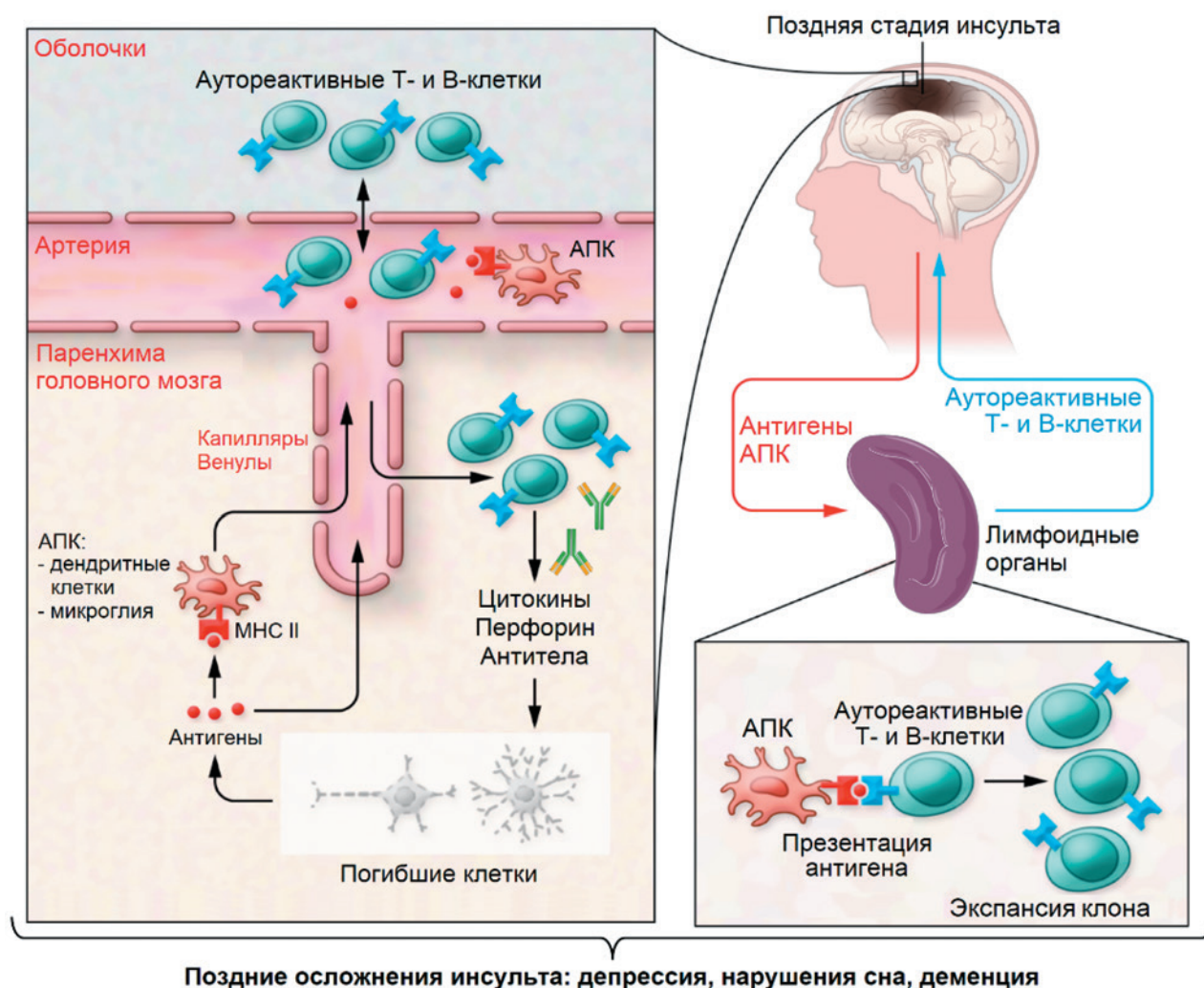


Рис. 2. Локальные и общие проявления активации системы адаптивного иммунитета в хронической стадии ишемического инсульта (Iadecola C, et al. (2020) [3])

Примечание: АПК — антиген-презентирующие клетки, МНС II — главный комплекс гистосовместимости II класса.

Погибшие в результате ИРП клетки высвобождают антигены, которые распознаются АПК в ткани ГМ. АПК и сами антигены могут также поступать в системный кровоток. В результате происходит распознавание антигенов или задержка АПК в органах лимфоидной системы, где сигнал от АПК передается Т-хелперам 0, а затем Т-хелперам 1 или 2. В результате происходит созревание клонов аутореактивных Т- или В-клеток, вырабатывающих аутоантитела. Аутореактивные цитотоксические Т-клетки или аутоантитела могут проникать в ЦНС и вызывать хроническое воспаление, а также отдаленные неблагоприятные последствия инсульта.

Figure 2. Local and systemic manifestations of adaptive immune system activation in the chronic stage of ischemic stroke (Iadecola C, et al. (2020) [3])

Note: APC — antigen-presenting cells, MHC II — major histocompatibility complex class II.

антигены главного комплекса гистосовместимости II класса (МНС II), они способны презентировать антигены Т-хелперам 0 (рис. 2). Презентация антигенов может происходить как в ткани ГМ, так и в регионарных лимфоузлах и селезенке, куда мигрируют активированные антиген-презентирующие клетки (АПК). В результате формируются клоны аутореактивных Т- и В-лимфоцитов, которые способны повреждать ткань ГМ в процессе антиген-зависимой аутоиммунной реакции [35]. Показано, что у пациентов с инсультом периферические лимфоциты на второй неделе после заболевания оказывают более выраженное повреждающее действие на миелин, чем у лиц контрольной группы и даже у больных рассеянным склерозом [36]. После инсульта показано также увеличение образования антител против антигенов ЦНС [37]. В настоящее время в литературе активно обсуждается гипотеза, в соответствии с которой активация врожденного и адаптивного иммунитета в форме нейровоспаления в позднем периоде инсульта может играть патогенетическую роль в развитии таких его осложнений, как деменция, депрессия и утомляемость [38].

Таким образом, асептическое воспаление представляет собой важнейший этап патогенеза ИРП ГМ при ишемическом инсульте. Биологическое значение воспаления зависит от реактивности организма и сроков после начала ишемии. Ранняя фаза воспаления в основном представляет собой механизм вторичного повреждения ГМ. Поздняя фаза воспаления, возникающая после завершения удаления фрагментов погибших клеток в процессе фагоцитоза и изменения профиля цитокинов с провоспалительного на противовоспалительный, может иметь саногенетическое значение, поскольку сопряжена со стимуляцией ангиогенеза, нейрогенеза и нейропластичности.

Механизмы развития отека при ишемии головного мозга

Отек ГМ представляет собой опасное осложнение ишемического инсульта. Летальность при прогрессирующем отеке ГМ может достигать 80 % [39]. Показано, что смещение срединных структур ГМ более чем на 3 мм является независимым предиктором неблагоприятных исходов при ишемическом инсульте [40]. В зависимости от механизма развития отека ГМ его подразделяют на три типа, которые сменяют друг друга соответственно сроку с момента начала ишемии: цитотоксический, ионный и вазогенный [41] (рис. 3). Наиболее ранним вариантом отека, который начинает формироваться уже спустя несколько минут после насту-

пления ишемии, является цитотоксический.

Важнейшим механизмом формирования цитотоксического отека выступают нарушения ионного гомеостаза клеток ГМ в зоне ишемии. Вследствие дисфункции Na^+/K^+ -АТФазы в клетках увеличивается содержание Na^+ , воды и Cl^- , что сопровождается набуханием клеток и их дисфункцией. Показано, что наиболее ранние и выраженные изменения при этом происходят в астроцитах. Существуют три способа проникновения воды в астроциты, которые активируются при цитотоксическом отеке [43]. Во-первых, возможна простая диффузия воды через билипидный слой [44]. Во-вторых, вода может поступать в астроциты через специфические каналы, важнейшими из которых являются аквапорины. Известно, что усиление экспрессии аквапорина 4 при ишемическом инсульте ассоциировано с развитием отека ГМ [45]. Помимо аквапоринов, молекулы воды могут проникать в клетку через такие каналы, как натрий-глюкозный котранспортер-1 и транспортеры глюкозы 1 и 2 [46, 47]. В-третьих, возможен котранспорт воды вместе с ионами натрия, которые поступают в клетку путем активного энергозависимого транспорта через мембранные насосы. Примерами таких конститутивно экспрессирующихся в астроцитах насосов являются транспортер возбуждающих аминокислот 1 (EAAT1) и трансмембранные ионные котранспортеры катионов и хлора (NKCC1). Существуют также каналы этого рода, экспрессия которых активируется только при повреждении ГМ. Примером может служить канал моновалентных катионов SUR1-TRPM4, обеспечивающий при ишемии поступление натрия в астроциты и нейроны для компенсации кальциевой перегрузки. При тяжелом повреждении ГМ активность SUR1-TRPM4 может иметь патогенетическое значение за счет стимуляции внутриклеточного отека [48]. Фармакологическая блокада данного канала предотвращает цитотоксический отек [49].

Цитотоксический отек сменяется ионным отеком, при котором в процесс транспорта воды в интерстиций ГМ вовлекаются эндотелиоциты (рис. 3). Ионный отек характеризуется активизацией транспорта воды через ГЭБ и условно проходит две фазы: а) поступление электролитов и воды из просвета сосудов в эндотелиоциты и б) выход жидкости из эндотелиоцитов в периваскулярное пространство и интерстиций. Иными словами, речь идет о трансэндотелиальном переносе жидкости при сохранном, но дисфункциональном эндотелии. Астроциты также участвуют в формировании ионного отека. Механизмы прохождения воды через люминальную и аблюминальную

мембрану эндотелиоцитов сходны с ранее рассмотренными тремя механизмами поступления воды в астроциты, хотя при этом и имеются некоторые отличия в задействованных в процессе трансмембранных белках. Так, вторичный котранспорт воды осуществляется на люминальной мембране эндотелиоцита за счет NKCC1 [50], а на аблюминальной мембране — за счет K^+/Cl^- -котранспортера [51]. Пассивный транспорт воды обеспечивается транспортерами глюкозы 1 и 2, которые присутствуют и на люминальной, и на аблюминальной мембране эндотелиоцита, и натрий-глюкозным котранспортером-1, который экспрессируется только на люминальной мембране. Среди индуцируемых транспортеров определенная роль может принадлежать каналу моновалентных катионов SUR1-TRPM4 [42].

Вазогенный отек ГМ возникает в более позднем периоде после наступления ишемии и характеризуется повреждением и увеличением проницаемости ГЭБ [52]. Повышение проницаемости ГЭБ при прогрессирующей ишемии ГМ связано со следующими механизмами. Во-первых, отмечается увеличение трансцеллюлярного транспорта жидкости через эндотелиальную выстилку в составе мембранных везикул. Данный процесс, называемый транцитозом, является энергозависимым и активируется при ишемии ГМ [53]. Во-вторых, отмечается сборка сократительных белков и сокращение эндотелиоцитов, в результате чего увеличивается расстояние между соседними эндотелиоцитами [54]. Несколько позже происходит повреждение белков плотных контактов между эндотелиоцитами и белков базальной мем-

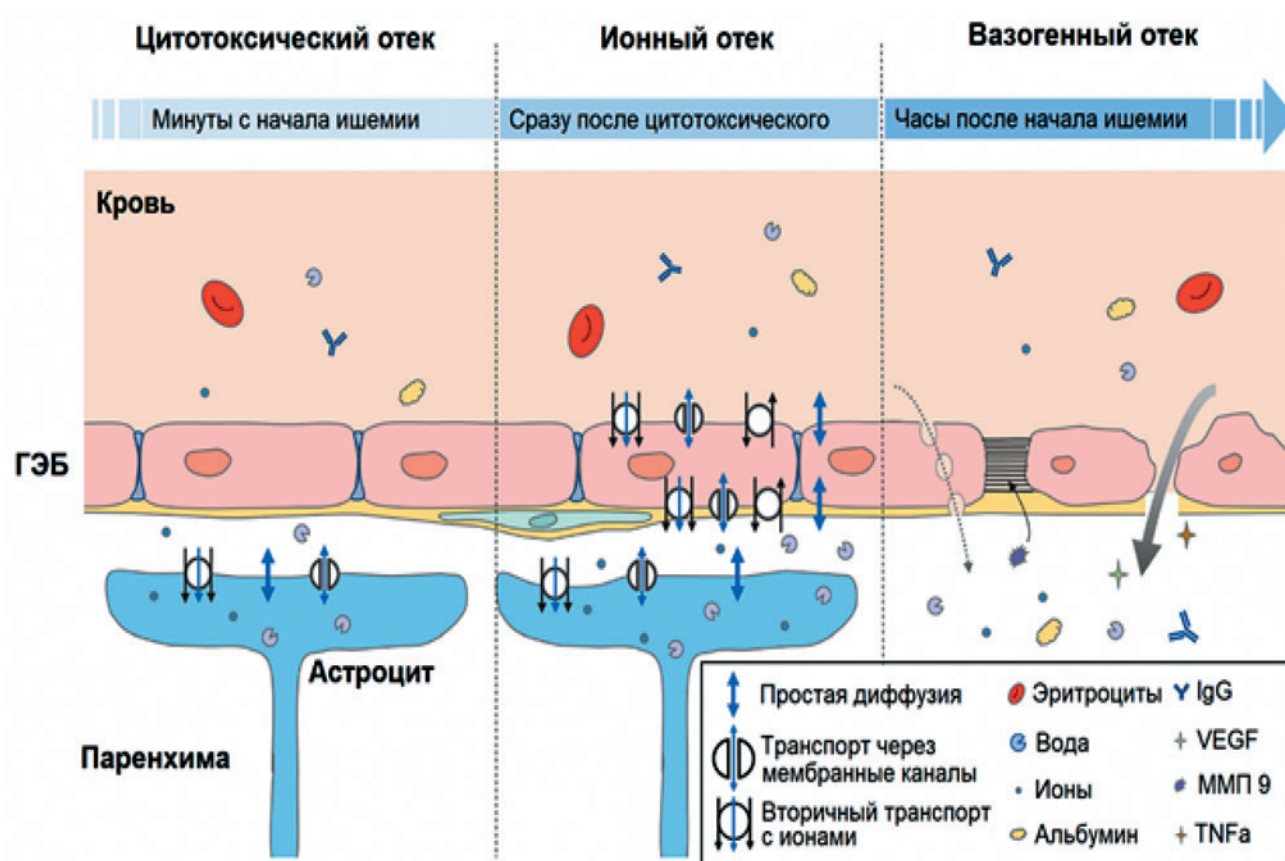


Рис. 3. Механизмы формирования отека головного мозга при ишемическом инсульте (Gu Y, et al. (2022) [42])

Примечание: ГЭБ — гематоэнцефалический барьер, IgG — иммуноглобулины класса G, VEGF — сосудистый эндотелиальный фактор роста, ММП 9 — матриксные металлопротеиназы 9, TNF- α — фактор некроза опухоли-альфа.

Figure 3. Mechanisms of brain edema formation in ischemic stroke (Gu Y, et al. (2022) [42])

Note: BBB — blood-brain barrier, IgG — immunoglobulin G, VEGF — vascular endothelial growth factor, MMP 9 — matrix metalloproteinase 9, TNF- α — tumor necrosis factor-alpha.

браны протеолитическими ферментами, высвобождающимися из эмигрирующих нейтрофилов. Наиболее изучено воздействие на белки плотных контактов ферментов из семейства ММП, которые активируются при ишемии ГМ активными формами кислорода и провоспалительными цитокинами. Повышение парацеллюлярной проницаемости может происходить и на более тонком уровне — за счет уменьшения экспрессии белков плотных контактов под действием VEGF [55]. Известно, что раннее введение рекомбинантного VEGF усиливает формирование отека при экспериментальном инсульте [56]. Дополнительным фактором, способствующим возникновению вазогенного отека, является реперфузионное повреждение ГМ, связанное в первую очередь с усилением продукции активных форм кислорода и активацией процесса воспаления [57]. Предотвращение свободнорадикального повреждения, сопряженного с восстановлением кровотока, приводит к уменьшению выраженности отека на модели окклюзии средней мозговой артерии у крыс [58].

Механизмы, лежащие в основе вазогенного отека, во многом сходны с механизмами развития другого серьезного осложнения инсульта — ГТ. Некоторые авторы рассматривают вазогенный отек и ГТ как последовательные звенья одной патогенетической цепочки.

Механизмы геморрагической трансформации очага

ГТ очага является одним из наиболее тяжелых осложнений ишемического инсульта [59]. Ее возникновение ассоциировано с повышением летальности в остром периоде и ухудшением восстановления после перенесенного инсульта. Хотя ГТ может проявляться и при отсутствии каких-либо лечебных мероприятий [60], риск ее возникновения увеличивается при выполнении тромболитической терапии [61]. При этом риск ГТ особенно высок, если с момента начала симптомов проходит более 4,5 часа. Именно этот факт ограничивает продолжительность терапевтического окна тромболитического периода в 4,5 часа. Важнейшим механизмом развития ГТ является ИРП ГЭБ, сопровождающееся повышением его проницаемости. При этом восстановление кровотока в зону повреждения приводит к разрыву микрососудов и вторичному кровоизлиянию. В более легких случаях кровоизлияние происходит путем диапедеза эритроцитов. Степень выраженности ГТ может существенно варьировать от бессимптомной петехиальной ГТ до паренхиматозной гематомы, занимающей более 30 % участка инфаркта и обладающей масс-эффек-

том [62]. На вероятность развития ГТ и степень ее выраженности оказывают влияние многие факторы, которые можно подразделить на клинические особенности пациента (возраст, получаемая терапия, сопутствующие заболевания), характеристики инсульта (локализация, размер ядра инфаркта, длительность наблюдения), способ ревааскуляризации (тромболизис, тромбоэкстракция или сочетание этих методов), генетические факторы (дефицит прокоагулянтов, гиперактивация системы фибринолиза). Некоторые авторы выделяют раннюю ГТ, которая возникает в первые 24 часа после наступления инсульта, и позднюю ГТ, которая возникает в более позднем периоде [63]. Важнейшим механизмом развития как ранней, так и поздней ГТ является повреждение ГЭБ с повышением его проницаемости на уровне нейроваскулярной единицы (рис. 4). В составе ГЭБ существуют две основные мишени, повреждение которых приводит к повышению проницаемости — это белки плотных контактов между соседними эндотелиоцитами (клаудин-5 и окклюдин) и волокна коллагена IV типа в базальной мембране. В процессе ИРП ГМ данные белки подвергаются частичному протеолизу, выраженность которого и определяет вероятность развития ГТ. В настоящее время ведущая роль в протеолитической деградации белков плотных контактов и базальной мембраны отводится двум протеолитическим системам — ММП и тканевому активатору плазминогена (tPA). ММП представляют собой большое семейство цинковых эндопептидаз, обладающих способностью к лизису белков матрикса, в том числе в ГМ [64]. Имеющиеся экспериментальные и клинические данные свидетельствуют, что в процессе формирования ГТ играют важную роль такие представители семейства ММП, как ММП-2, ММП-3 и ММП-9 [65]. Генетическая делеция ММП-2 и ММП-9 предотвращает деградацию коллагена и окклюдина, что уменьшает выраженность ГТ после ишемии-реперфузии ГМ у мышей [66]. Назначение ингибитора ММП-9 миноциклина пациентам с ишемическим инсультом, получавшим тромболитическую терапию, сопровождалось улучшением клинических исходов [67].

Основным источником ММП-9 при ИРП ГМ являются нейтрофилы и клетки микроглии. При этом ММП-3 преимущественно экспрессируется в эндотелиоцитах, а ММП-2 — в астроцитах. Вторая протеолитическая система, ответственная за повышение проницаемости ГЭБ — это система tPA. Помимо прямого повреждающего действия на белки плотных контактов, tPA обладает способностью запускать апоптоз и активировать другие протеазы, в частности, ММП-9 и ММП-3 [68]. Не-

обходимо отметить, что tPA при ишемическом инсульте может иметь двойное происхождение — экзогенное в результате введения рекомбинантного tPA при тромболитической терапии и эндогенное, поскольку tPA активно синтезируется в нейронах

и микроглии [69]. Поэтому считается, что экзогенно вводимый tPA может играть более важную роль в возникновении ранней ГТ, тогда как поздняя ГТ в большей степени опосредована усилением экспрессии и высвобождением эндогенного

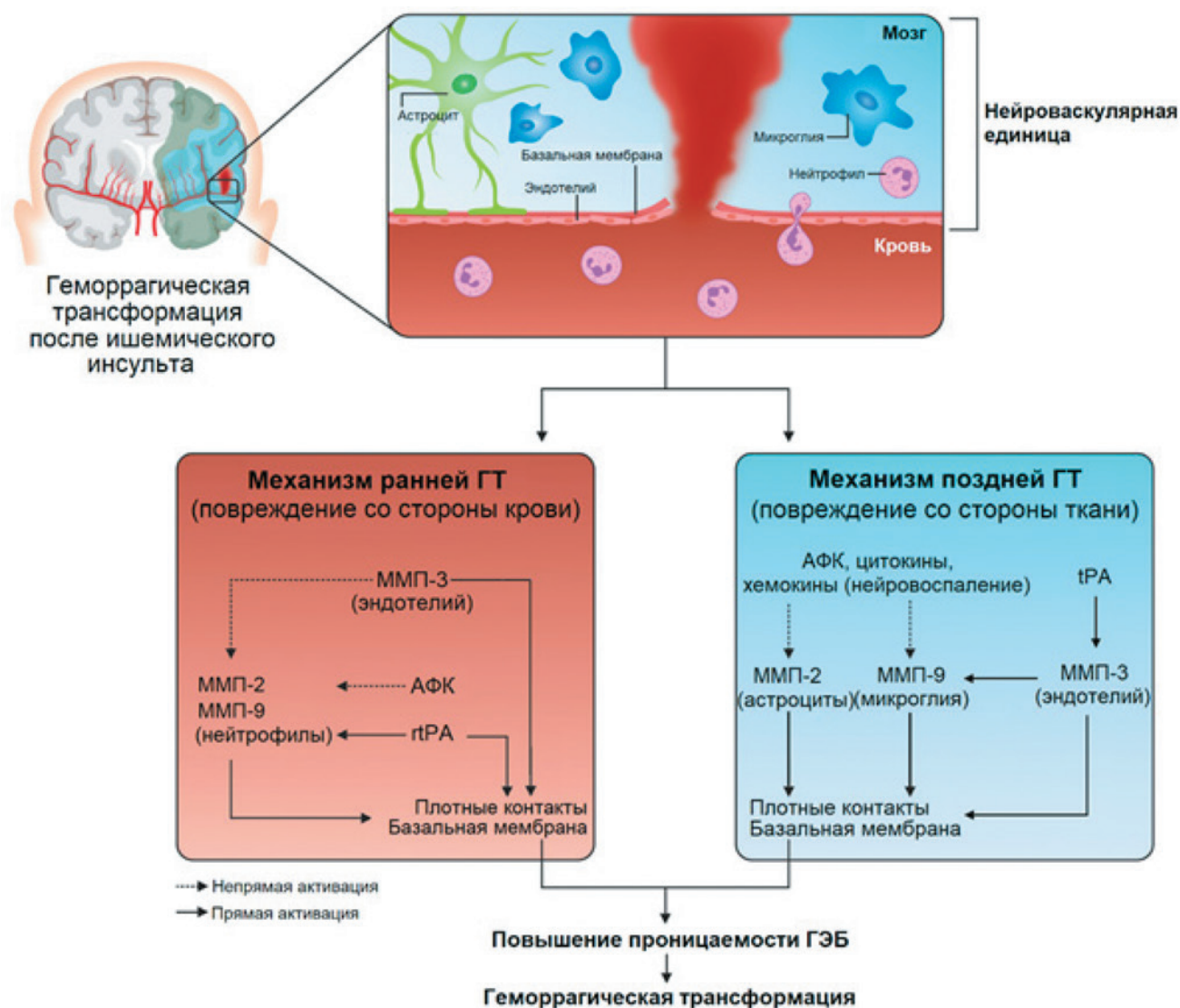


Рис. 4. Механизмы ранней и поздней геморрагической трансформации очага при ишемическом инсульте (Hong JM, et al. (2021), с дополнениями [63])

Примечание: ГТ — геморрагическая трансформация, ММП — матриксные металлопротеиназы, АФК — активные формы кислорода, rtPA — рекомбинантный тканевой активатор плазминогена, tPA — тканевой активатор плазминогена, ГЭБ — гематоэнцефалический барьер.

Ранняя ГТ возникает преимущественно за счет повреждения ГЭБ, индуцированного со стороны просвета церебральных сосудов, что связано с воздействием на плотные контакты и базальную мембрану рекомбинантного tPA, ММП-3 из эндотелия, а также ММП-2 и ММП-9 из адгезированных и мигрирующих нейтрофилов. Поздняя ГТ возникает в результате повреждения ГЭБ, спровоцированного тканевыми факторами, включая эндогенный tPA, при нейровоспалении.

Figure 4. Mechanisms of early and late hemorrhagic transformation in the ischemic stroke lesion (Hong JM, et al. (2021), with additions [63])

Note: HT — hemorrhagic transformation, MMP — matrix metalloproteinases, ROS — reactive oxygen species, rtPA — recombinant plasminogen activator, tPA — tissue plasminogen activator, BBB — blood-brain barrier.

tPA из клеток ГМ, а также механизмами нейровоспаления с инфильтрацией ткани лейкоцитами, высвобождающими ММП и другие протеазы. Определенное значение в формировании ранней ГТ придается и развивающейся под действием tPA коагулопатии, которая сама по себе может сопровождаться геморрагическими осложнениями, самым опасным из которых является субарахноидальное кровоизлияние. Важнейшим механизмом активации ММП при ИРП ГМ являются активные формы кислорода, которые, наряду с провоспалительными цитокинами, усиливают экспрессию ММП в клетке [70]. Не менее важная роль в патологическом увеличении проницаемости ГЭБ при ишемическом инсульте принадлежит хемокинам CCL-2 и CXCL-8 [71].

Заключение

Нейрональное повреждение при ишемическом инсульте посредством высвобождения аларминов и сборки инфламмосомы запускает классический воспалительный каскад. В процессе вторичного иммунного повреждения ГМ принимают участие как механизмы врожденного иммунитета, проявляющиеся лейкоцитарной инфильтрацией поврежденного участка ГМ, так и антиген-зависимые реакции адаптивного иммунитета. Активация иммунной системы приводит не только к локальным, но и к системным изменениям в организме. Одним из важнейших проявлений нейровоспаления при ИРП ГМ является повышение транс- и парацеллюлярной проницаемости ГЭБ, которое лежит в основе развития вазогенного отека ГМ после инсульта. При резком, неизбирательном повышении проницаемости ГЭБ, патогенетически связанном с реперфузией ГМ, и возникающей под действием рекомбинантного tPA и эндогенных ММП деградацией белков плотных контактов между эндотелиоцитами и коллагена базальной мембраны капилляров, увеличивается риск ГТ очага при инсульте. Защита нейроваскулярной единицы от ИРП, сопровождающегося критическим повышением проницаемости ГЭБ и увеличением вероятности ГТ, представляет собой одну из важнейших нерешенных задач в области нейропротекции. Ее решение может способствовать расширению рамок терапевтического окна при тромболизисе, а, следовательно, улучшению прогноза у 80–85 % пациентов с ишемическим инсультом.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Благодарности / Acknowledgments

Исследование выполнено в рамках приоритетного государственного задания ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России «Разработка универсального метода мультиорганной консервации донорских органов» / The study was carried out within the framework of the priority state task of the Almazov National Medical Research Centre «Development of a universal method of multi-organ preservation of donor organs».

Список литературы / References

1. Garcia JH, Liu KF, Yoshida Y, et al. Influx of leukocytes and platelets in an evolving brain infarct (Wistar rat). *Am J Pathol.* 1994; 144(1):188–199.
2. Mena H, Cadavid D, Rushing EJ. Human cerebral infarct: a proposed histopathologic classification based on 137 cases. *Acta Neuropathol.* 2004; 108(6):524–530.
3. Iadecola C, Buckwalter MS, Anrather J. Immune responses to stroke: mechanisms, modulation, and therapeutic potential. *J Clin Invest.* 2020; 130(6):2777–2788.
4. Nakamura K, Shichita T. Cellular and molecular mechanisms of sterile inflammation in ischaemic stroke. *J Biochem.* 2019; 165(6):459–464.
5. Koyama R, Shichita T. Glial roles in sterile inflammation after ischemic stroke. *Neurosci Res.* 2023; 187:67–71.
6. Zhao D, Zeng Z, Mo H, et al. Orexin-A inhibits cerebral ischaemic inflammatory injury mediated by the nuclear factor- κ B signalling pathway and alleviates stroke-induced immunodepression in mice. *Brain Res Bull.* 2021; 174:296–304.
7. Puleo MG, Miceli S, Di Chiara T, et al. Molecular Mechanisms of Inflammasome in Ischemic Stroke Pathogenesis. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022; 15(10):1168.
8. Gao L, Dong Q, Song Z, et al. NLRP3 inflammasome: a promising target in ischemic stroke. *Inflamm Res.* 2017; 66(1):17–24.
9. Gronberg NV, Johansen FF, Kristiansen U, et al. Leukocyte infiltration in experimental stroke. *J Neuroinflammation.* 2013; 10:115.
10. Herz J, Sabellek P, Lane TE, et al. Role of neutrophils in exacerbation of brain injury after focal cerebral ischemia in hyperlipidemic mice. *Stroke.* 2015; 46(10):2916–2925.
11. Wang C, Börger V, Sardari M, et al. Mesenchymal stromal cell-derived small extracellular vesicles induce ischemic neuroprotection by modulating leukocytes and specifically neutrophils. *Stroke.* 2020; 51(6):1825–1834.
12. El Amki M, Glück C, Binder N, et al. Neutrophils obstructing brain capillaries are a major cause of no-reflow in ischemic stroke. *Cell Rep.* 2020; 33(2):108260.

13. De Meyer SF, Langhauser F, Haupeltshofer S, et al. Thromboinflammation in brain ischemia: recent updates and future perspectives. *Stroke*. 2022; 53(5):1487–1499.
14. Elkind MSV, Veltkamp R, Montaner J, et al. Natalizumab in acute ischemic stroke (ACTION II): a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology*. 2020; 95(8):e1091–e1104.
15. Mohamud Yusuf A, Hagemann N, Ludewig P, et al. Roles of polymorphonuclear neutrophils in ischemic brain injury and post-ischemic brain remodeling. *Front Immunol*. 2022; 12:825572.
16. García-Culebras A, Durán-Laforet V, Peña-Martínez C, et al. Role of TLR4 (Toll-Like Receptor 4) in N1/N2 neutrophil programming after stroke. *Stroke*. 2019; 50(10):2922–2932.
17. Garcia-Bonilla L, Faraco G, Moore J, et al. Spatio-temporal profile, phenotypic diversity, and fate of recruited monocytes into the post-ischemic brain. *J Neuroinflammation*. 2016; 13(1):285.
18. Hurn PD, Subramanian S, Parker SM, et al. T- and B-cell-deficient mice with experimental stroke have reduced lesion size and inflammation. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2007; 27(11):1798–1805.
19. Kleinschnitz C, Schwab N, Kraft P, et al. Early detrimental T-cell effects in experimental cerebral ischemia are neither related to adaptive immunity nor thrombus formation. *Blood*. 2010; 115(18):3835–3842.
20. Liesz A, Suri-Payer E, Veltkamp C, et al. Regulatory T cells are key cerebroprotective immunomodulators in acute experimental stroke. *Nat Med*. 2009; 15(2):192–199.
21. Knowland D, Arac A, Sekiguchi KJ, et al. Stepwise recruitment of transcellular and paracellular pathways underlies blood-brain barrier breakdown in stroke. *Neuron*. 2014; 82(3):603–617.
22. Yang C, Hawkins KE, Doré S, et al. Neuroinflammatory mechanisms of blood-brain barrier damage in ischemic stroke. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2019; 316(2):C135–C153.
23. Yang Y, Rosenberg GA. Blood-brain barrier breakdown in acute and chronic cerebrovascular disease. *Stroke*. 2011; 42(11):3323–3328.
24. Allen C, Thornton P, Denes A, et al. Neutrophil cerebrovascular transmigration triggers rapid neurotoxicity through release of proteases associated with decondensed DNA. *J Immunol*. 2012; 189(1):381–392.
25. Herisson F, Frodermann V, Courties G, et al. Direct vascular channels connect skull bone marrow and the brain surface enabling myeloid cell migration. *Nat Neurosci*. 2018; 21(9):1209–1217.
26. Engelhardt B, Wolburg-Buchholz K, Wolburg H. Involvement of the choroid plexus in central nervous system inflammation. *Microsc Res Tech*. 2001; 52(1):112–129.
27. Széplaki G, Szegedi R, Hirschberg K, et al. Strong complement activation after acute ischemic stroke is associated with unfavorable outcomes. *Atherosclerosis*. 2009; 204(1):315–320.
28. Orsini F, Fumagalli S, Császár E, et al. Mannose-Binding Lectin Drives Platelet Inflammatory Phenotype and Vascular Damage After Cerebral Ischemia in Mice via IL (Interleukin)-1α. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018; 38(11):2678–2690.
29. Osthoff M, Katan M, Fluri F, et al. Mannose-binding lectin deficiency is associated with smaller infarction size and favorable outcome in ischemic stroke patients. *PLoS One*. 2011; 6(6):e21338.
30. Bower NI, Hogan BM. Brain drains: new insights into brain clearance pathways from lymphatic biology. *J Mol Med (Berl)*. 2018; 96(5):383–390.
31. Chapman KZ, Dale VQ, Dénes A, et al. A rapid and transient peripheral inflammatory response precedes brain inflammation after experimental stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2009; 29(11):1764–1768.
32. Langhorne P, Stott DJ, Robertson L, et al. Medical complications after stroke: a multicenter study. *Stroke*. 2000; 31(6):1223–1229.
33. Prass K, Meisel C, Höflich C, et al. Stroke-induced immunodeficiency promotes spontaneous bacterial infections and is mediated by sympathetic activation reversal by poststroke T helper cell type 1-like immunostimulation. *J Exp Med*. 2003; 198(5):725–736.
34. Singh V, Roth S, Llovera G, et al. Microbiota Dysbiosis Controls the Neuroinflammatory Response after Stroke. *J Neurosci*. 2016; 36(28):7428–7440.
35. Ortega SB, Noorbhai I, Poinatte K, et al. Stroke induces a rapid adaptive autoimmune response to novel neuronal antigens. *Discov Med*. 2015; 19(106):381–392.
36. Youngchaiyud U, Coates AS, Whittingham S, et al. Cellular-immune response to myelin protein: absence in multiple sclerosis and presence in cerebrovascular accidents. *Aust N Z J Med*. 1974; 4(6):535–538.
37. Prüss H, Iggena D, Baldinger T, et al. Evidence of intrathecal immunoglobulin synthesis in stroke: a cohort study. *Arch Neurol*. 2012; 69(6):714–717.
38. Kliper E, Bashat DB, Bornstein NM, et al. Cognitive decline after stroke: relation to inflammatory biomarkers and hippocampal volume. *Stroke*. 2013; 44(5):1433–1435.
39. Nawabi J, Flottmann F, Hanning U, et al. Futile Recanalization With Poor Clinical Outcome Is Associated With Increased Edema Volume After Ischemic Stroke. *Invest Radiol*. 2019; 54(5):282–287.
40. McKeown ME, Prasad A, Kobsa J, et al. Midline Shift Greater than 3 mm Independently Predicts Outcome After Ischemic Stroke. *Neurocrit Care*. 2022; 36(1):46–51.
41. Zadvornov AA, Golomidov AV, Grigoriev EV. Clinical pathophysiology of cerebral edema (part 2). Messenger of Anesthesiology and Resuscitation. 2017; 14(4):52–60. In Russian [Задворнов А.А., Голомидов А.В.,

- Григорьев Е.В. Клиническая патофизиология отека головного мозга (часть 2). Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2017; 14(4):52–60].
42. Gu Y, Zhou C, Piao Z, et al. Cerebral edema after ischemic stroke: Pathophysiology and underlying mechanisms. *Front Neurosci*. 2022; 16:988283.
 43. Stokum JA, Gerzanich V, Simard JM. Molecular pathophysiology of cerebral edema. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016; 36(3):513–538.
 44. MacAulay N. Molecular mechanisms of brain water transport. *Nat Rev Neurosci*. 2021; 22(6):326–344.
 45. Kitchen P, Salman MM, Halsey AM, et al. Targeting Aquaporin-4 Subcellular Localization to Treat Central Nervous System Edema. *Cell*. 2020; 181(4):784–799.e19.
 46. Zeuthen T, Meinild AK, Klaerke DA, et al. Water transport by the Na⁺/glucose cotransporter under isotonic conditions. *Biol Cell*. 1997; 89(5-6):307–312.
 47. MacAulay N, Zeuthen T. Water transport between CNS compartments: contributions of aquaporins and cotransporters. *Neuroscience*. 2010; 168(4):941–956.
 48. Chen M, Dong Y, Simard JM. Functional coupling between sulfonylurea receptor type 1 and a nonselective cation channel in reactive astrocytes from adult rat brain. *J Neurosci*. 2003; 23(24):8568–8577.
 49. Simard JM, Yurovsky V, Tsybalyuk N, et al. Protective effect of delayed treatment with low-dose glibenclamide in three models of ischemic stroke. *Stroke*. 2009; 40(2):604–609.
 50. Hamann S, Herrera-Perez JJ, Zeuthen T, et al. Cotransport of water by the Na⁺-K⁺-2Cl⁻ cotransporter NKCC1 in mammalian epithelial cells. *J Physiol*. 2010; 588:4089–4101.
 51. Zeuthen T. Cotransport of K⁺, Cl⁻ and H₂O by membrane proteins from choroid plexus epithelium of *Necturus maculosus*. *J Physiol*. 1994; 478:203–219.
 52. 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; 15:716825.
 53. Zhang C, Jiang M, Wang WQ, et al. Selective mGluR1 Negative Allosteric Modulator Reduces Blood-Brain Barrier Permeability and Cerebral Edema After Experimental Subarachnoid Hemorrhage. *Transl Stroke Res*. 2020; 11(4):799–811.
 54. Moy AB, Van Engelenhoven J, Bodmer J, et al. Histamine and thrombin modulate endothelial focal adhesion through centripetal and centrifugal forces. *J Clin Invest*. 1996; 97(4):1020–1027.
 55. Dore-Duffy P, Wang X, Mehedi A, et al. Differential expression of capillary VEGF isoforms following traumatic brain injury. *Neurol Res*. 2007; 29(4):395–403.
 56. Zhang ZG, Zhang L, Jiang Q, et al. VEGF enhances angiogenesis and promotes blood-brain barrier leakage in the ischemic brain. *J Clin Invest*. 2000; 106(7):829–838.
 57. Winkler L, Blasig R, Breitzkreuz-Korff O, et al. Tight junctions in the blood-brain barrier promote edema formation and infarct size in stroke - Ambivalent effects of sealing proteins. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2021; 41(1):132–145.
 58. Xing L, Wang B, Li J, et al. A Fluorogenic ONOO⁻-Triggered Carbon Monoxide Donor for Mitigating Brain Ischemic Damage. *J Am Chem Soc*. 2022; 144(5):2114–2119.
 59. Wang W, Li M, Chen Q, et al. Hemorrhagic Transformation after Tissue Plasminogen Activator Reperfusion Therapy for Ischemic Stroke: Mechanisms, Models, and Biomarkers. *Mol Neurobiol*. 2015; 52(3):1572–1579.
 60. Campos F, Qin T, Castillo J, et al. Fingolimod reduces hemorrhagic transformation associated with delayed tissue plasminogen activator treatment in a mouse thromboembolic model. *Stroke*. 2013; 44(2):505–511.
 61. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008; 359(13):1317–1329.
 62. Laszlo JM, Hortobágyi T. Hemorrhagic transformation of ischemic stroke. *Vasc Dis Therap*. 2017; 2:1–25.
 63. Hong JM, Kim DS, Kim M. Hemorrhagic Transformation After Ischemic Stroke: Mechanisms and Management. *Front Neurol*. 2021; 12:703258.
 64. Rosenberg GA. Matrix metalloproteinases in neuroinflammation. *Glia*. 2002; 39(3):279–291.
 65. Rosell A, Ortega-Aznar A, Alvarez-Sabín J, et al. Increased brain expression of matrix metalloproteinase-9 after ischemic and hemorrhagic human stroke. *Stroke*. 2006; 37(6):1399–1406.
 66. Suofu Y, Clark JF, Broderick JP, et al. Matrix metalloproteinase-2 or -9 deletions protect against hemorrhagic transformation during early stage of cerebral ischemia and reperfusion. *Neuroscience*. 2012; 212:180–189.
 67. Switzer JA, Hess DC, Ergul A, et al. Matrix metalloproteinase-9 in an exploratory trial of intravenous minocycline for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2011; 42(9):2633–2635.
 68. Wang X, Lee SR, Arai K, et al. Lipoprotein receptor-mediated induction of matrix metalloproteinase by tissue plasminogen activator. *Nat Med*. 2003; 9(10):1313–1317.
 69. Tsirka SE, Rogove AD, Bugge TH, et al. An extracellular proteolytic cascade promotes neuronal degeneration in the mouse hippocampus. *J Neurosci*. 1997; 17(2):543–552.
 70. Krizanac-Bengez L, Hossain M, Fazio V, et al. Loss of flow induces leukocyte-mediated MMP/TIMP imbalance in dynamic in vitro blood-brain barrier model: role of pro-inflammatory cytokines. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2006; 291(4):C740–C749.

71. Dimitrijevic OB, Stamatovic SM, Keep RF, et al. Absence of the chemokine receptor CCR2 protects against cerebral ischemia/reperfusion injury in mice. *Stroke*. 2007; 38(4):1345–1353.

Информация об авторах:

Шиленко Леонид Алексеевич, лаборант-исследователь НИЛ патологии малого круга кровообращения ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; студент ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Карпов Андрей Александрович, к.м.н., заведующий НИЛ патологии малого круга кровообращения, доцент кафедры патологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; ведущий научный сотрудник отдела «Технологии сильного искусственного интеллекта в физиологии и медицине» СПбГЭТУ «ЛЭТИ»;

Веретенникова Елизавета Ивановна, клинический ординатор 2-го года кафедры факультетской терапии им. профессора В. А. Вальдмана, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России;

Галагудза Михаил Михайлович, д.м.н., профессор и член-корреспондент РАН, директор Института экспериментальной медицины, заведующий кафедрой патологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; профессор кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

Authors information:

Leonid A. Shilenko, Laboratory Assistant of Laboratory of Pulmonary Vascular Disease, Almazov National Medical Research Centre; Student of the Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Andrei A. Karpov, PhD, Head of Laboratory of Pulmonary Vascular Disease, Associate Professor of the Department of Pathology, Almazov National Medical Research Centre; Leading Researcher of the Department of “Strong Artificial Intelligence Technologies in Physiology and Medicine”, Saint Petersburg Electrotechnical University “LETI”;

Elizaveta I. Veretennikova, 2nd year Resident Physician at the Department of Faculty Therapy named after Professor V. A. Valdman, Saint Petersburg State Pediatric Medical University;

Michael M. Galagudza, MD, DSc, Director of Institute of Experimental Medicine, Head of the Department of Pathology, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, Professor and Corresponding Member of the Russian Academy of Science; Professor at the Department of Pathophysiology, Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.