

Николенко В.Н.<sup>1,2</sup>, Оганесян М.В.<sup>1</sup>, Яхно Н.Н.<sup>3</sup>, Орлов Е.А.<sup>1</sup>, Порубаева Э.Э.<sup>1</sup>, Попова Е.Ю.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра анатомии человека, <sup>2</sup>кафедра нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия; <sup>3</sup>кафедра нормальной и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

<sup>1</sup>119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; <sup>2</sup>119021 Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; <sup>3</sup>119234, Москва, Ленинские горы, 1

## Глимфатическая система головного мозга: функциональная анатомия и клинические перспективы

Недавно открытая глимфатическая система (ГС) обеспечивает эффективный клиренс интерстициальной жидкости и растворимых соединений из ЦНС в цереброспинальную жидкость (ЦСЖ), что компенсирует отсутствие классических лимфатических сосудов в паренхиме головного мозга. До 2012 г. этот уникальный анатомический и физиологический феномен был неизвестен. В ГС нет присущих только ей полноценных сосудов – ток ЦСЖ и интерстициальной жидкости осуществляется непосредственно внутри стенок артерий (периваскулярный путь) или около стенки артерий и вен головного мозга (параваскулярный путь). С помощью современных биореологических технологий удалось установить особую роль аквапорина-4 в фильтрации ЦСЖ и интерстициальной жидкости. Тесная связь ГС с системой циркуляции ЦСЖ позволяет пересмотреть устоявшиеся взгляды на динамику жидкости в пределах головного мозга. Открытие ГС может способствовать пониманию патогенеза повышения внутричерепного давления и нейродегенеративных заболеваний, а также развитию новых терапевтических подходов к их лечению.

**Ключевые слова:** глимфатическая система; функциональная анатомия; отток интерстициальной жидкости от головного мозга; аквапорин-4; нейродегенеративные заболевания; внутричерепная гипертензия.

**Контакты:** Екатерина Юрьевна Попова; [popova.letter@gmail.com](mailto:popova.letter@gmail.com)

**Для ссылки:** Николенко ВН, Оганесян МВ, Яхно НН и др. Глимфатическая система головного мозга: функциональная анатомия и клинические перспективы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(4):94–100.

### *The brain's glymphatic system: physiological anatomy and clinical perspectives*

Nikolenko V.N.<sup>1,2</sup>, Oganessian M.V.<sup>1</sup>, Yakhno N.N.<sup>3</sup>, Orlov E.A.<sup>1</sup>, Porubayeva E.E.<sup>1</sup>, Popova E.Yu.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Human Anatomy and <sup>2</sup>Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Faculty of General Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow Russia; <sup>3</sup>Department of Normal and Topographic Anatomy, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

<sup>1</sup>8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991; <sup>2</sup>11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021; <sup>3</sup>1, Leninskie Gory, Moscow 119234

The recently discovered glymphatic system (GS) ensures the efficient clearance of interstitial fluid and soluble compounds from the central nervous system into cerebrospinal fluid (CSF), which compensates for the lack of conventional lymphatic vessels in the brain parenchyma. This unique anatomical and physiological phenomenon had been unknown until 2012. GS lacks inherent proper vessels. The current of CSF and interstitial fluid is carried out directly inside the arterial walls (the perivascular pathway) or near the walls of the cerebral arteries and veins (the paravascular pathway). Current biorheological technologies could establish a special role of aquaporin-4 in the filtration of CSF and interstitial fluid. The close link between GS and the CSF circulatory system allows the established views on fluid dynamics within the brain to be reconsidered. The discovery of GS can contribute to our understanding of the pathogenesis of increased intracranial pressure and neurodegenerative diseases, as well as to the elaboration of new therapeutic approaches to their treatment.

**Keywords:** glymphatic system; physiological anatomy; brain interstitial fluid drainage; aquaporin-4; neurodegenerative diseases; intracranial hypertension.

**Contact:** Ekaterina Yuryevna Popova; [popova.letter@gmail.com](mailto:popova.letter@gmail.com)

**For reference:** Nikolenko VN, Oganessian MV, Yakhno NN, et al. The brain's glymphatic system: physiological anatomy and clinical perspectives. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4):94–100.

**DOI:** 10.14412/2074-2711-2018-4-94-100

Лимфатическая система представлена практически во всех тканях и органах и осуществляет транспорт лимфы от места ее формирования к месту слияния внутренней яремной и подключичной вен для возвращения очищенной тканевой жидкости в кровь и удаления продуктов обмена. Она выполняет дренажную функцию, т. е. регулирует водный гомеостаз организма за счет поддержания оптимального объема межклеточной жидкости. В периферических органах

лимфатическая система обеспечивает важные иммунные функции, а также вторичную циркуляцию интерстициальной жидкости, содержащей белки и метаболиты, из подавляющего большинства тканей [1].

Ранее считалось, что головной мозг лишен лимфатической системы. Однако в 2015 г. A. Louveau и соавт. и A. Aspelund и соавт. [2, 3] указали на наличие менингеальных лимфатических сосудов вдоль венозных синусов у мышей и в твер-

дой оболочке головного мозга человека, а также продемонстрировали их функциональную взаимосвязь с периферической лимфатической системой. Существует предположение, что менингеальные лимфатические сосуды вовлекаются также в механизмы выведения цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) в периферическую лимфатическую систему, однако роль этой системы в очищении мозга от токсинов и продуктов обмена еще предстоит раскрыть [4].

Первой попыткой объяснить, каким образом происходит удаление метаболитов из ЦНС в отсутствие церебральной лимфатической системы, явилась гипотеза лимфатической системы (ГС), которая получила развитие в последние 5 лет.

### **ГС – функциональный путь фильтрации ЦСЖ через паренхиму мозга и удаления продуктов метаболизма клеток из ЦНС**

Церебральные артерии подходят к мозгу со стороны основания черепа [5]. На всем протяжении они располагаются в просветах подпаутинных цистерн и каналов, заполненных ЦСЖ [6]. На границе с ЦСЖ артерии покрыты пиальным влагищем, сформированным лептоменингеальными (арахноидэндотелиальными, по Г.Ф. Добровольскому [6]) клетками [7]. Далее, на поверхности коры, артерии переходят в артерии мягкой мозговой оболочки. Входя в паренхиму мозга, они формируют пенетрирующие артериолы, окруженные параваскулярным пространством (пространство Вирхова–Робена, названное так в честь впервые описавших его исследователей) [8]. Параваскулярное пространство артерий и вен окружено пиальным влагищем внутри и базальной мембраной астроцитарных ножек снаружи, представляющей собой глиальную пограничную мембрану [3, 7, 9].

Предполагается, что астроцитарные ножки, составляющие наружную границу параваскулярного пространства, могут иметь важное значение для дренирования ЦНС. С учетом зависимости этого пути дренирования интерстициальной жидкости от глиальных клеток и сходства его функций с функциями периферической лимфатической системы для его обозначения предложен термин «лимфатическая система» [10]. Наличие плотных контактов в эндотелии капилляров головного мозга является одной из причин того, что интерстициальное и внутрикапиллярное пространства его сосудов обособлены друг от друга [11]. Движение жидкости в интерстициальное пространство из капилляров организма обеспечивается гидростатическим давлением, создаваемым систолической силой сердца, в то время как на капилляры головного мозга такая сила не действует. В связи с этим механизмы циркуляции интерстициальной жидкости в головном мозге и периферической лимфатической системе различны. Предполагается, что именно аквапорин-4-каналы обеспечивают избирательную проницаемость для воды и некоторых растворенных в ней веществ, способствуют созданию градиента плотности воды и тем самым осуществляют циркуляцию жидкости по параваскулярным пространствам головного мозга [11].

Так, J.J. Piff и соавт. [10] обнаружили, что декстраны как с малой (3 кДа), так и с очень большой (2000 кДа) молекулярной массой быстро транспортируются через параваскулярное пространство путем конвективного тока и только декстраны с еще меньшей массой покидают параваскулярное пространство для доступа к паренхиме мозга. Это позво-

лило предположить их способность к прохождению через узкие щели между астроцитарными ножками, которые почти полностью покрывают микроциркуляторную часть сосудистого русла головного мозга. Участие аквапорина-4 астроцитов, расположенного на астроцитарных ножках, в прохождении маркера в венозную часть церебрального кровотока также не доказано. Данная гипотеза основана на косвенных данных, полученных при введении флюоресцентного бета-амилоида и его накоплении в мозге у мышей в условиях отсутствия аквапоринов или подавления их активности [10].

На основании этих наблюдений T. Nakada и I.L. Kwee [12] выдвинули совершенно новую концепцию циркуляции ЦСЖ. Они обратили внимание на пространства Вирхова–Робена, которые в каком-то смысле можно сравнить с лимфатическими сосудами в других органах. ЦСЖ, поступая при участии аквапорина-4 в паренхиму головного мозга, смешивается с интерстициальной жидкостью, а затем фильтрат проходит через слой эпендимных клеток. Дальнейший транспорт ЦСЖ осуществляется по классическому пути, и цикл замыкается. При этом авторы считают, что по такой схеме происходит циркуляция практически всего объема ЦСЖ, и лишь небольшая его часть реабсорбируется в пахионовых грануляциях венозных синусов мозга и вновь продуцируется эпендимоцитами хориоидальных сплетений желудочков.

### **Параваскулярная и периваскулярная гипотезы притока ЦСЖ и оттока интерстициальной жидкости из паренхимы головного мозга**

Гипотеза параваскулярного пути циркуляции ЦСЖ, подразумевающая ее смешивание с интерстициальной жидкостью и отток из мозга по параваскулярному пространству вен, была ранее выдвинута M.L. Rennels и соавт. [13] в 1985 г. Авторы зарегистрировали быстрое (в течение 4–10 мин) параартериальное поступление пероксидазы хрена в мозг кошке при ее введении в субарахноидальное пространство. Кроме того, исследователи отметили особую роль артериальных пульсаций в регуляции транспорта ЦСЖ.

В работе, опубликованной в 2012 г., J.J. Piff и соавт. [10] использовали метод двухфотонной микроскопии малых флюоресцентных индикаторов *in vivo* на мышах для мониторинга тока субарахноидальной ЦСЖ через паренхиму головного мозга. Флюоресцентные маркеры, введенные в большую цистерну головного мозга, сначала появлялись в артериях мягкой мозговой оболочки (пиальные артерии), через 20 мин – в паренхиме мозга и далее выводились через параваскулярные пространства вен головного мозга. Пространство с наблюдаемым маркером находилось вдоль стенок артерий, но его точное анатомическое расположение осталось неизвестным [7]. Авторы предположили, что такой путь оттока возможен по пространствам между окружающими стенку артерии мягкой мозговой оболочкой и глиальной пограничной мембраной, которые и были названы параваскулярными.

J.J. Piff и соавт. [10] сформулировали три последовательных этапа лимфатического клиренса:

- 1) первоначальный конвективный ток субарахноидальной ЦСЖ в мозг по параартериальным пространствам;
- 2) опосредованный аквапорином-4 ток воды и введенных веществ из параартериального в паравенозное пространство («транспаренхимальная конвекция»);

3) отток жидкости, переносящей гидрофильные и липофильные [14] молекулы, по паравенозным пространствам в субарахноидальное пространство. Было продемонстрировано участие этого процесса и в удалении из паренхимы таких нерастворимых пептидов, как бета-амилоид.

Однако другая группа исследователей [15] продемонстрировала альтернативный путь тока жидкости вдоль кровеносных сосудов в направлении, противоположном току крови, — периваскулярный путь. Периваскулярный путь в субарахноидальном пространстве образован средними слоями базальной мембраны артерий, находящейся между спирально расположенными слоями гладких миоцитов [9]. По мере перехода артерий в пенетрирующие артериолы, а затем в капилляры в паренхиме мозга слой гладкомышечных клеток истончается и внутренней границей периваскулярного пространства становятся эндотелиальные клетки с их базальной мембраной и перициты [16].

Чтобы определить путь конвективного тока интерстициальной жидкости и растворенных веществ из паренхимы мозга, флюоресцентный декстран (3 кДа) и овальбумин (49 кДа) были введены в дорсолатеральный отдел полосатого тела мыши [15]. Спустя 5 мин после инъекции индикаторы диффузно распространились по межклеточным пространствам и были обнаружены в базальных мембранах капилляров и средней оболочке артерий. Распределение индикаторов в базальных мембранах было очень специфичным, поскольку они проникли только между гладкомышечными клетками, но не в эндотелий или во внешние базальные мембраны артерий [7]. Через 30 мин после инъекции индикатор исчез из межклеточных пространств и стенок кровеносных сосудов, но остался в резидентных периваскулярных макрофагах. Концентрация индикатора снижалась по мере его разбавления межклеточной жидкостью. Тем не менее декстран и овальбумин определялись в периваскулярных макрофагах даже через 24 ч, причем не только вокруг артерий паренхимы мозга, но и вокруг артерий лептоменинга. Это дало основание предположить, что некоторое количество индикатора спирально (в соответствии с ходом базальных мембран) распространилось через стенки артерий до периферии сосуда и было поглощено периваскулярными макрофагами. Таким образом, исследование показало, что растворенные вещества удалялись из мозга в два этапа: первоначально путем диффузии по межклеточным пространствам и затем путем периваскулярного оттока вдоль базальных мембран капилляров и артерий.

Доказательства периартериального пути очищения мозга были продемонстрированы еще в 1984 г. I. Szentistvanyi и соавт. [17]. В этом исследовании было показано, что введение индикатора в паренхиму мозга мыши сопровождалось его появлением в периартериальном пространстве церебральных артерий и далее — в глубоких шейных лимфатических узлах. При этом концентрация индикатора была намного выше внутри периартериального пространства, чем в окружающей ЦСЖ, и критически мала в венах. Присутствие индикатора в стенках внутричерепных артерий и его отсутствие в стенках шейного сегмента внутренней сонной артерии подтверждает предположение о том, что отток интерстициальной жидкости и ЦСЖ осуществляется в глубокие шейные лимфатические узлы [18].

Результаты приведенных исследований были дополнены более поздними экспериментами [19]. При введении

флюоресцентных индикаторов в паренхиму мозга мыши под давлением они быстро (через 2 мин после введения) поступали в артериальные базальные мембраны и заполняли периваскулярные пространства. В последующие 30 мин флюоресцентные метки выводились из периваскулярных пространств артерий (но не вен) путем конвективного тока, при этом отток по периваскулярному пространству веществ с массой >2000 кДа не выявлен [19].

Таким образом, существует две модели устройства ГС головного мозга: параваскулярная и периваскулярная. Согласно первой гипотезе, ЦСЖ следует по параартериальным пространствам, смешивается с интерстициальной жидкостью и растворенными в ней веществами и удаляется из мозга по паравенозным пространствам [10]. Этот путь основан на движении жидкости посредством аквапорин-4-каналов, расположенных на астроцитарных ножках, окружающих кровеносную сеть паренхимы. Вторая гипотеза гласит, что отток межтканевой жидкости и растворенных веществ происходит вдоль средних слоев базальной мембраны артериальных гладкомышечных клеток в направлении, противоположном току веществ в параваскулярном пути [15].

Противоречивые взгляды на направление тока жидкости в очистительном пути в какой-то мере могут быть объяснены различными методологическими подходами к осуществлению эксперимента: введение индикатора в ЦСЖ сопровождалось параваскулярным оттоком, а непосредственно в паренхиму мозга — периваскулярным оттоком [9]. Существует точка зрения, что две эти предполагаемые системы работают совместно [20] или каждая из них функционирует в определенных условиях в локальной среде внутри мозга [21]. Более того, в одном из недавних экспериментальных исследований у мышей вообще не обнаружено пинального влагиалища, разделяющего параваскулярное и периваскулярное пространства, что, возможно, предполагает их непрерывность в функциональном отношении [22].

#### **Участие менингеальной лимфатической системы в дренаже головного мозга и ее взаимосвязь с ГС**

Следующим вопросом, требующим подробного рассмотрения, является роль менингеальных лимфатических сосудов в очищении мозга и их взаимодействие с ГС. Функции менингеальной лимфатической системы были продемонстрированы путем введения индикаторного красителя в желудочки головного мозга [2]. Последующее обнаружение индикатора в лимфатических сосудах мозговых оболочек доказало участие лимфатических сосудов в оттоке ЦСЖ. В дальнейшем было выявлено, что индикатор проникал из менингеальной лимфатической системы в глубокие шейные лимфатические узлы. Одновременно с этим открытием A. Aspeland и соавт. [3] обнаружили разветвленную сеть лимфатических сосудов и в области основания черепа. Результаты этих исследований показали, что после инъекции индикатора в паренхиму мозга он транспортировался из мозга по паравенозным пространствам в составе ЦСЖ и появлялся в лимфатических сосудах твердой мозговой оболочки. Это доказывает, что твердая мозговая оболочка участвует в абсорбции интерстициальной жидкости мозга и ЦСЖ из субарахноидального пространства [23].

Предполагается, что менингеальная лимфатическая система является своего рода продолжением лимфатиче-

ского оттока [23]. Это подтверждается следующим обстоятельством. Развитие лимфатических сосудов регулируется VEGFC/VEGFR3-сигнальным каскадом, который необходим для лимфоангиогенеза. Было показано, что у трансгенных мышей при нарушении VEGFC/VEGFR3-сигнального каскада наблюдалось отсутствие менингеальных лимфатических сосудов или нарушение их функционирования, ухудшался глимфатический клиренс ЦНС. Таким образом, можно предполагать формирование очистительного пути мозга при взаимодействии глимфатической и менингеальной лимфатической систем.

Менингеальные лимфатические сосуды у мышей находятся в непосредственной близости к мозговым синусам и средней менингеальной артерии, но их точное расположение еще не определено вследствие малого размера мозговых оболочек мыши [23]. Предполагаются три возможные локализации лимфатических сосудов в пределах черепной коробки: в субарахноидальном пространстве, на поверхности или внутри твердой мозговой оболочки. Уточнение расположения лимфатических сосудов будет иметь важное значение для определения функций менингеальной лимфатической системы и ее взаимосвязи с ГС.

Недавнее повторное открытие лимфатических сосудов в мозговых оболочках с помощью современных технологий прижизненной визуализации клеток способствовало отказу от устоявшихся взглядов на иммунопrivилегированный статус ЦНС. В обзоре В. Engelhardt и соавт. [24] указано, что для понимания иммунных привилегий ЦНС необходимы глубокие знания ее уникальной анатомии. Эндотелиальный, эпителиальный и глиальный барьеры головного мозга образуют в ЦНС отсеки, сильно отличающиеся друг от друга по степени проницаемости для разных популяций клеток иммунной системы. Так, в эксперименте на мышцах было выяснено, что циркулирующие в кровотоке активированные Т-лимфоциты могут проникать через гематоэнцефалический барьер в отсутствие нейровоспаления и что тканевые трансплантаты отторгаются при пересадке именно в желудочки, а не в паренхиму мозга. Само определение понятия «глимфатическая система» подразумевает способ эффективного клиренса растворимых соединений из паренхимы ЦНС в ЦСЖ. Так же и повторное открытие описанных еще в XVIII в. лимфатических сосудов твердой мозговой оболочки дало почву для предположения, что небольшое количество межклеточной жидкости паренхимы мозга все же может поступать в лимфоидные ткани, смешиваясь с ЦСЖ.

В настоящее время наиболее убедительные доказательства визуализации ГС *in vivo* представлены лишь в экспериментах на мышцах [10, 13, 15, 17, 19]. Тем не менее нельзя отрицать, что С. Nicholson и S. Hrabetova [25] внесли большой вклад в разработку наиболее эффективных методов визуализации тока ЦСЖ и интерстициальной жидкости в мозге человека в состоянии сна и бодрствования.

#### Клинические перспективы открытия новых дренажных систем мозга

С открытием ГС возникают новые методы потенциального воздействия на патологические процессы в головном мозге. Первыми специалистами, которые предположительно стали использовать эти возможности, были мануальные терапевты [26–28]. Появилось такое понятие, как «мануальный лимфатический мэппинг» [29]. Методика базиру-

ется на способности мануальных техник усиливать лимфообращение и дренаж жидкости и метаболитов из головного мозга различными путями, в том числе и через ГС и лимфатическую систему мозга [29].

Избыточное накопление различных веществ в головном мозге может являться патологическим звеном нейродегенеративных заболеваний. Одними из самых актуальных и активно обсуждаемых «патологий накопления» являются болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона. В результате накопления соответственно бета-амилоида и альфа-синуклеинов происходит нарушение в работе нервной системы с проградентно развивающимся неврологическим дефицитом [30, 31]. Высказывается гипотеза, что важным патогенетическим фактором в развитии этих нейродегенеративных заболеваний является сбой в работе ГС и лимфатической системы мозга [30, 32]. В результате нарушения выведения и разрушения данных соединений и развивается цепь патологических реакций. Стоит также учитывать, что ГС участвует не только в выведении метаболитов, но и в распределении в мозге глюкозы, липидов, аминокислот, различных факторов роста и нейромодуляторов [32].

На примере нескольких клинических случаев было доказано, что после серьезных черепно-мозговых травм глимфатический отток серьезно уменьшался [33]. Сниженное выведение медиаторов нейровоспаления могло стать ключевым фактором в накоплении агрегатов тау-белка в поврежденной области и, следовательно, процессов запоминания и хранения информации [34–37].

Еще одним выводом из данной анатомической находки является возможность объяснения одного из факторов риска при данных заболеваниях. Так, в эксперименте установлено, что расстройства сна, как и пребывание под общей анестезией [38], нарушают работу ГС и лимфатической системы головного мозга [39, 40]. Существует мнение, что во время сна активируется ГС [41]. Таким образом, улучшение качества сна, а значит, и лимфоциркуляции, позволит добиться некоторого снижения риска развития нейродегенеративных заболеваний [42]. При использовании комбинации методов диффузионного ионофореза, впервые предложенных С. Nicholson и S. Hrabetova [25], двухфотонной визуализации *in vivo* и электроэнцефалографии для подтверждения состояния сна и бодрствования L. Xie и соавт. [42] продемонстрировали, что изменения в эффективности обмена между ЦСЖ и интерстициальной жидкостью в бодрствующем и спящем мозге у экспериментальных животных были вызваны значительным расширением внеклеточного пространства во время сна, чтобы способствовать очистке интерстициальных отходов, таких как бета-амилоид. Исходя из этих данных, авторы предположили, что восстановительные свойства сна могут быть связаны с увеличением глимфатического клиренса метаболитических отходов, производимых нервной тканью в бодрствующем мозге.

Помимо методик лечения, открытие ГС и лимфатической системы позволяет во многом понять лимфогенное распространение метастазов в головной мозг [32].

В некоторых исследованиях ставится вопрос о возможности глимфатического оттока в компенсации внутричерепной гипертензии. В современной неврологии и нейрохирургии господствует доктрина Монро–Келли, в соответствии с которой в ригидной полости черепа находится три компонента: мозг, ЦСЖ и кровь. Все они участ-

*Сравнительная характеристика ГС головного мозга, лимфатической системы мозговых оболочек и системы циркуляции ЦСЖ*

Показатель	ГС	Лимфатическая система	Система циркуляции ЦСЖ
Первоначальный фильтрат	Интерстициальная (межклеточная) жидкость паренхимы головного мозга [10]	Лимфа – фильтрат интерстициальной жидкости адвентиции сосудов твердой мозговой оболочки [23]	ЦСЖ – фильтрат плазмы крови, вырабатывающийся эпендимоцитами хориоидальных сплетений желудочков мозга [6]
Путь оттока фильтрата	Параваскулярный (между пиальным влагалищем внутри и базальной мембраной астроцитарных ножек снаружи) [10] и периваскулярный (между спирально расположенными базальными мембранами в среднем слое крупных мозговых артерий) [15]	Полноценные лимфатические сосуды, оплетающие сосуды твердой мозговой оболочки [23]	Желудочки, цистерны и наружное субарахноидальное пространство головного мозга, краниальные и периферические нервы [6]
Объемная скорость тока фильтрата	Очень малая. В качестве основной движущей силы рассматривают конвекцию и простую диффузию растворенных в интерстициальной жидкости веществ [50]	Около 1–2 мл/мин. Не отличается от средней величины в лимфатической системе [23]	Около 0,2 – 0,8 мл/мин. Зависит в первую очередь от скорости образования ликвора эпендимоцитами хориоидальных сплетений желудочков мозга [6]

вуют в поддержании постоянного внутричерепного давления (ВЧД). Так, при увеличении одного из компонентов или возникновении какого-либо патологического образования должно происходить компенсаторное уменьшение другого для поддержания ВЧД на нормальном уровне [43, 44]. В первую очередь компенсаторными возможностями обладает ЦСЖ, далее происходит редукция мозгового кровообращения. Считается, что мозг, являясь упругой субстанцией, использует свои буферные свойства в последнюю очередь. Однако, как было сказано выше, интерстициальная жидкость способна к миграции, поэтому можно предположить, что в случае повышения ВЧД этот механизм может являться частью компенсаторной реакции [44, 45]. Данный процесс имеет принципиальное клиническое значение, поскольку может быть задействован в компенсации идиопатической внутричерепной гипертензии [46]. Так, в одной из работ при изучении материала 18 биопсий, выполненных у пациентов с идиопатической гипертензией, установлены астроглиоз с гипертрофированными астроцитами и увеличение экспрессии аквапорина-4, что может указывать на компенсаторную роль ГС [47]. Однако до сих пор не решен вопрос, с какой скоростью будут разви-

ваться компенсаторные изменения, обусловленные миграцией интерстициальной жидкости.

Совсем недавно в области клинической офтальмологии появилось понятие «лимфатическая система зрительного анализатора» – медленный ток интерстициальной жидкости с красителем был обнаружен в стенках артерий сетчатки и сосудов, питающих зрительный нерв. Бельгийские исследователи Р. Wostyn и соавт. [48] считают, что именно локальные нарушения функции ГС могут стать решающим фактором, обуславливающим резкий градиент между внутричерепным и внутриглазным давлением, усугубляющим течение глаукомы. А. Petzold и соавт. [49] предположили, что именно сбой в работе ГС является причиной долгое время считавшегося идиопатическим временного изменения объема сетчатки.

### Заключение

В заключение представляем сравнительную характеристику ГС головного мозга, лимфатической системы мозговых оболочек и системы циркуляции ЦСЖ (см. таблицу).

Таким образом, открытие ГС расширяет понимание физиологии головного мозга в норме и при патологии и открывает перспективы для дальнейших исследований.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Холл ДЭ. Медицинская физиология по Гайтону и Холлу. Кобрин ВИ, Галагудза ММ, Умрюхин АЕ, редакторы. Москва: Логосфера; 2018. [Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. 13th ed. Elsevier Science; 2015]
2. Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatics. *Nature*. 2015 Jul 16;523(7560):337–41. doi: 10.1038/nature14432. Epub 2015 Jun 1.
3. Aspelund A, Antila S, Proulx ST, et al. A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules. *J Exp Med*. 2015 Jun 29;212(7):991–9. doi: 10.1084/jem.20142290. Epub 2015 Jun 15.
4. Семячкина-Глушкова ОВ. Лимфатическая система в оболочках мозга: новые открытия в нейрофизиологии. Сибирское медицинское обозрение. 2017;(6):39–50. [Semyachkina-Glushkovskaya OV. Lymphatic system in brain tunics: new discoveries in neurophysiology. *Sibirskoe Meditsinskoe Obozrenie*. 2017;(6):39–50. (In Russ.).] doi: 10.20333/2500136-2017-6-39-50
5. Никитюк ДБ, Николенко ВН, Чавя СВ. Анатомия человека: учебник в двух томах. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2012. [Nikitjuk DB, Nikolenko VN, Chava SV. *Anatomiya cheloveka: uchebnik v dvukh tomakh* [Human anatomy: textbook in two volumes]. Moscow: GEOTAR-Media; 2012.]
6. Добровольский ГФ. Ультраструктура оболочек и паравасальных структур артерий головного мозга. Москва: Спутник+; 2014. [Dobrovolskii GF. *Ul'trastruktura obolochek i paravazal'nykh struktur arterii golovnogo mozga* [Ultrastructure of membranes and paravascular structures of cerebral arteries]. Moscow: Sputnik+; 2014.]
7. Bakker EN, Bacskaï BJ, Arbel-Ornath M, et al. Lymphatic Clearance of the Brain: Perivascular, Paravascular and Significance for Neurodegenerative Diseases. *Cell Mol Neurobiol*. 2016 Mar;36(2):181–94. doi: 10.1007/s10571-

- 015-0273-8. Epub 2016 Mar 18.
8. Zhang ET, Inman CB, Weller RO. Interrelationships of the pia mater and the perivascular (Virchow-Robin) spaces in the human cerebrum. *J Anat.* 1990 Jun;170:111-23.
9. Bacyinski A, Xu M, Wang W, Hu J. The Paravascular Pathway for Brain Waste Clearance: Current Understanding, Significance and Controversy. *Front Neuroanat.* 2017 Nov 7;11:101. doi: 10.3389/fnana.2017.00101. eCollection 2017.
10. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, et al. A Paravascular Pathway Facilitates CSF Flow Through the Brain Parenchyma and the Clearance of Interstitial Solutes, Including Amyloid  $\beta$ . *Sci Transl Med.* 2012 Aug 15; 4(147):147ra111. doi: 10.1126/scitranslmed.3003748.
11. Nakada T, Kwee I, Igarashi H, Suzuki Y. Aquaporin-4 Functionality and Virchow-Robin Space Water Dynamics: Physiological Model for Neurovascular Coupling and Glymphatic Flow. *Int J Mol Sci.* 2017 Aug 18;18(8). pii: E1798. doi: 10.3390/ijms18081798.
12. Nakada T, Kwee IL. Fluid Dynamics Inside the Brain Barrier: Current Concept of Interstitial Flow, Glymphatic Flow, and Cerebrospinal Fluid Circulation in the Brain. *Neuroscientist.* 2018 May 1:1073858418775027. doi: 10.1177/1073858418775027. [Epub ahead of print]
13. Rennels ML, Gregory TF, Blaumanis OR, et al. Evidence for a 'Paravascular' fluid circulation in the mammalian central nervous system, provided by the rapid distribution of tracer protein throughout the brain from the subarachnoid space. *Brain Res.* 1985 Feb 4;326(1):47-63. doi: 10.1073/pnas.1706942114
14. Thrane VR, Thrane AS, Plog BA, et al. Paravascular microcirculation facilitates rapid lipid transport and astrocyte signaling in the brain. *Sci Rep.* 2013;3:2582. doi: 10.1038/srep02582.
15. Carare RO, Bernardes-Silva M, Newman TA, et al. Solutes, but not cells, drain from the brain parenchyma along basement membranes of capillaries and arteries: significance for cerebral amyloid angiopathy and neuroimmunology. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2008 Apr;34(2):131-44. doi: 10.1111/j.1365-2990.2007.00926.x. Epub 2008 Jan 16.
16. Abbott NJ, Pizzo ME, Preston JE, et al. The role of brain barriers in fluid movement in the CNS: is there a 'glymphatic' system? *Acta Neuropathol.* 2018 Mar;135(3):387-407. doi: 10.1007/s00401-018-1812-4. Epub 2018 Feb 10.
17. Szentistivanyi I, Patlak CS, Ellis RA, Cserr HF. Drainage of interstitial fluid from different regions of rat brain. *Am J Physiol.* 1984 Jun;246(6 Pt 2):F835-44.
18. Weller RO, Djuanda E, Yow HY, Carare RO. Lymphatic drainage of the brain and the pathophysiology of neurological disease. *Acta Neuropathol.* 2009 Jan;117(1):1-14. doi: 10.1007/s00401-008-0457-0. Epub 2008 Nov 11.
19. Arbel-Ornath M, Hudry E, Eikermann-Haerter K, et al. Interstitial fluid drainage is impaired in ischemic stroke and Alzheimer's disease mouse models. *Acta Neuropathol.* 2013 Sep;126(3):353-64. doi: 10.1007/s00401-013-1145-2. Epub 2013 Jul 2.
20. Morris AW, Sharp MM, Albargothy NJ, et al. Vascular basement membranes as pathways for the passage of fluid into and out of the brain. *Acta Neuropathol.* 2016 May;131(5):725-36. doi: 10.1007/s00401-016-1555-z. Epub 2016 Mar 14.
21. Hladky SB, Barrand MA. Mechanisms of fluid movement into, through and out of the brain: evaluation of the evidence. *Fluids Barriers CNS.* 2014 Dec 2;11(1):26. doi: 10.1186/2045-8118-11-26. eCollection 2014.
22. Bedussi B, Van der Wel NN, De Vos J, et al. Paravascular channels, cisterns, and the sub-arachnoid space in the rat brain: A single compartment with preferential pathways. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2017 Apr;37(4):1374-1385. doi: 10.1177/0271678X16655550. Epub 2016 Jan 1.
23. Bower NI, Hogan BM. Brain drains: new insights into brain clearance pathways from lymphatic biology. *J Mol Med (Berl).* 2018 May; 96(5):383-390. doi: 10.1007/s00109-018-1634-9. Epub 2018 Apr 2.
24. Engelhardt B, Vajkoczy P, Weller RO. The movers and shapers in immune privilege of the CNS. *Nat Immunol.* 2017 Feb;18(2):123-131. doi: 10.1038/ni.3666. Epub 2017 Jan 16.
25. Nicholson C, Hrabetova S. Brain Extracellular Space: The Final Frontier of Neuroscience. *Biophys J.* 2017 Nov 21;113(10):2133-2142. doi: 10.1016/j.bpj.2017.06.052. Epub 2017 Jul 26.
26. Liem T. Update zur Drainage des Gehirns und osteopathische Behandlungsansätze. *Osteopat Med.* 2017;18(3):19-25. [https://doi.org/10.1016/S1615-9071\(17\)30080-1](https://doi.org/10.1016/S1615-9071(17)30080-1)
27. Liem T. Osteopathic treatment of the dura. In: Liem T, Tozzi P, Chila A, editors. Fascia in the osteopathic field. Edinburgh: Handspring; 2017. 598 p.
28. Liem T. Treatment Principles. In: Liem T, Heede P, editors. Foundations of morphodynamics in osteopathy. Edingburgh: Handspring; 2017. 720 p.
29. Liem T. Update zur Liquorforschung und Drainage des Gehirns. *Osteopat Med.* 2017; 18(2):22-7. doi: 10.1016/S1615-9071(17)30049-7
30. Ramanan VK, Risacher SL, Nho K, et al. GWAS of longitudinal amyloid accumulation on 18F-florbetapir PET in Alzheimer's disease implicates microglial activation gene IL1RAP. *Brain.* 2015 Oct;138(Pt 10):3076-88. doi: 10.1093/brain/awv231. Epub 2015 Aug 11.
31. Козин СА, Польшаков ВИ, Мезенцев ЮВ и др. Эналаприлат ингибирует цинкзависимую олигомеризацию металлсвязывающего домена изоформ бета-амилоида и защищает клетки нейробластомы человека от их токсического действия. Молекулярная биология. 2018;52(4):683-91. [Kozin SA, Pol'shakov VI, Mezentsev YuV, et al. Enalaprilat Inhibits Zinc-Dependent Oligomerization of Metal-Binding Domain of Amyloid-beta Isoforms and Protects Human Neuroblastoma Cells from Toxic Action of these Isoforms. *Molekulyarnaya biologiya.* 2018;52(4):683-91 (In Russ.)].
32. Breyman CS. Die lymphatischen Abflusswege von Gehirn und Hypophyse im Mausmodell Inaugural (Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades für Zahnheilkunde der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität zu Göttingen). 2016.
33. Xiong Y, Mahmood A, Chopp M. Current understanding of neuroinflammation after traumatic brain injury and cell-based therapeutic opportunities. *Chin J Traumatol.* 2018 Jun; 21(3):137-151. doi: 10.1016/j.cjtee.2018.02.003. Epub 2018 Apr 24.
34. Sundman MH, Hall EE, Chen NK. Examining the relationship between head trauma and neurodegenerative disease: A review of epidemiology, pathology and neuroimaging techniques. *J Alzheimers Dis Parkinsonism.* 2014 Jan 31;4. pii: 137.
35. Sullan MJ, Asken BM, Jaffee MS, et al. Glymphatic system disruption as a mediator of brain trauma and chronic traumatic encephalopathy. *Neurosci Neurosci Biobehav Rev.* 2018 Jan;84:316-324. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.08.016. Epub 2017 Aug 30.
36. Chiu CC, Liao YE, Yang LY, et al. Neuroinflammation in animal models of traumatic brain injury. *J Neurosci Methods.* 2016 Oct 15;272:38-49. doi: 10.1016/j.jneumeth.2016.06.018. Epub 2016 Jul 2.
37. Engelhardt B, Carare RO, Bechmann I, et al. Vascular, glial, and lymphatic immune gateways of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2016 Sep;132(3):317-38. doi: 10.1007/s00401-016-1606-5. Epub 2016 Aug 13.
38. Gakuba C, Gaberel T, Goursaud S, et al. General Anesthesia Inhibits the Activity of the "Glymphatic System". *Theranostics.* 2018 Jan 1; 8(3):710-722. doi: 10.7150/thno.19154. eCollection 2018.
39. Shokri-Kojori E, Wang GJ, Wiers CE, et al.  $\beta$ -Amyloid accumulation in the human brain after one night of sleep deprivation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018 Apr 24;115(17):4483-4488. doi: 10.1073/pnas.1721694115. Epub 2018 Apr 9.
40. Boespflug EL, Iliff JJ. The Emerging Relationship Between Interstitial Fluid-Cerebrospinal Fluid Exchange, Amyloid- $\beta$ , and Sleep. *Biol Psychiatry.* 2018 Feb 15;83(4):328-336. doi: 10.1016/j.biopsych.2017.11.031. Epub 2017 Dec 7.
41. Brzecka A, Leszek J, Ashraf GM, Ejma M, Avila-Rodriguez MF, Yarla NS, Tarasov VV, Chubarev VN, Samsonova AN, Barreto GE, Aliev G. Sleep Disorders Associated With Alzheimer's Disease: A Perspective. *Front Neurosci.* 2018 May 31;12:330. doi: 10.3389/fnins.2018.00330. eCollection 2018.
42. Xie L, Kang H, Xu Q, et al. Sleep Drives Metabolite Clearance from the Adult Brain. *Science.* 2013 Oct 18;342(6156):373-7. doi: 10.1126/science.1241224.

43. Linninger AA, Xu C, Tangen K, Hartung G. Starling forces drive intracranial water exchange during normal and pathological states. *Croat Med J.* 2017;58(6):384-94. doi: 10.3325/cmj.2017.58.384
44. Roth C, Stitz H, Roth C, et al. Craniocervical manual lymphatic drainage and its impact on intracranial pressure – a pilot study. *Eur J Neurol.* 2016 Sep;23(9):1441-6. doi: 10.1111/ene.13055. Epub 2016 May 30.
45. Chikly B, Chikly A. Verbindung von Gehirn und Lymphsystem: neue Erkenntnisse und ihre Bedeutung für die Therapie. *Osteopat Med.* 2016; 17(4):4-9. doi: 10.1016/s1615-9071(16)30080-6
46. Benveniste H, Liu X, Koundal S, et al. The Glymphatic System and Waste Clearance with Brain Aging: A Review. *Gerontology.* 2018 Jul 11:1-14. doi: 10.1159/000490349. [Epub ahead of print]
47. Eide PK, Eidsvaag VA, Nagelhus EA, Hansson HA. Cortical astroglia and increased perivascular aquaporin-4 in idiopathic intracranial hypertension. *Brain Res.* 2016 Aug 1; 1644:161-75. doi: 10.1016/j.brainres.2016.05.024. Epub 2016 May 14.
48. Wostyn P, Van Dam D, De Deyn PP. Intracranial pressure and glaucoma: Is there a new therapeutic perspective on the horizon? *Med Hypotheses.* 2018 Sep;118:98-102. doi: 10.1016/j.mehy.2018.06.026. Epub 2018 Jun 28.
49. Petzold A. Retinal glymphatic system: an explanation for transient retinal layer volume changes? *Brain.* 2016 Nov 1;139(11):2816-2819. doi: 10.1093/brain/aww239.
50. Holter KE, Kehlet B, Devor A, Sejnowski TJ, Dale AM, Omholt SW, Ottersen OP, Nagelhus EA, Mardal K-A, Pettersen KH. Interstitial solute transport in 3D reconstructed neuropil occurs by diffusion rather than bulk flow. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017 Sep 12;114(37):9894-9899. doi: 10.1073/pnas.1706942114. Epub 2017 Aug 28.

Поступила 6.10.2018

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.