Анестезиология и реаниматология
2019, №6, с. 72-80
https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201906172

Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology
2019, №6, pp. 72-80
https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201906172

Глимфатическая система мозга: строение и практическая значимость

© А.Н. КОНДРАТЬЕВ, Л.М. ЦЕНЦИПЕР

Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Глимфатическая система (ГС) — это одно из недостающих звеньев для понимания сопряженного функционирования всех составляющих центральной нервной системы (внутричерепной объем крови, ликвор, клеточная масса, интерстициальное пространство) в норме и при патологии. Морфофункциональными составляющими ГС являются: пространства Вирхова—Робина; периваскулярные пространства между базальной мембраной, перицитами, ножками астроцитов; система аквапориновых рецепторов астроцитов; структуры, продуцирующие и резорбирующие ликвор; интерстициальное пространство головного мозга; пространство ликвороциркуляции. ГС выполняет целый ряд функций, наиболее важной из которых в настоящее время считают «очистительную», то есть выведение продуктов метаболизма, токсических веществ за пределы центральной нервной системы. Получены статистически значимые данные о роли ГС в развитии различных заболеваний, в том числе болезней накопления (болезнь Альцгеймера), а также о влиянии различных препаратов, в том числе анестетиков, на функцию ГС. В перспективе, когда появится возможность получить более полные данные о функции ГС у людей, целью исследований будет определение методов влияния на ее работу. Оценка активности ГС после острого нарушения мозгового кровообращения или черепно-мозговой травмы может определить, коррелирует ли ее работа с неврологическим восстановлением. Новое понимание того, как поведение, генетическая предрасположенность, лекарственные препараты влияют на функцию ГС и как эта функция декомпенсируется при различных патологиях, должно привести к разработке новых профилактических и диагностических инструментов и новых терапевтических целей.

Ключевые слова: глимфатическая система, головной мозг, патология центральной нервной системы, анестетики.

Информация об авторах:
Кондратьев А.Н. — https://orcid.org/0000-0002-7648-2208
Ценципер Л.М. — e-mail: lmt1971@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0001-7527-7707

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Кондратьев А.Н., Ценципер Л.М. Глимфатическая система мозга: строение и практическая значимость. *Анестезиология и реаниматология*. 2019;6:72-80. https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201906172

Glymphatic system of the brain: structure and practical significance

© A.N. KONDRATYEV, L.M. TSENTSIPER

Polenov National Research Neurosurgical Institute — Branch of the Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Glymphatic system (GS) is an extremely important aspect to understand conjugate function of all components of the central nervous system (CNS) including cerebral blood flow, cerebrospinal fluid (CSF), cellular mass and interstitial space under normal and pathological conditions. Morphofunctional components of the GS are Virchow-Robin spaces, perivascular spaces between the basement membrane, pericytes, astrocyte legs; astrocytes' aquaporin receptor system, structures producing and resorbing CSF, interstitial space of the brain, CSF circulation spaces. GS performs various functions. The most important one is elimination of metabolic products and toxic substances outside the central nervous system. There are reliable data on the role of GS in the development of various diseases including accumulation diseases (Alzheimer's disease) and effect of various drugs and anesthetics on the function of GS. Further goal of research will be analysis of certain methods to influence function of GS. Assessment of GS activity after stroke or traumatic brain injury can determine whether its function correlates with neurological recovery. A new understanding of the role of behavior, genetics and drugs in the function of GS and features of its decompensation in patients with various diseases may be useful to develop new preventive and diagnostic tools and new therapeutic goals.

Keywords: glymphatic system, brain, central nervous system pathology, anesthetics.

Information about authors:
Kondratyev A.N. — https://orcid.org/0000-0002-7648-2208
Tsentsiper L.M. — e-mail: lmt1971@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0001-7527-7707

TO CITE THIS ARTICLE:
Kondratyev AN, Tsentsiper LM. Glymphatic system of the brain: structure and practical significance. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2019;6:72-80. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201906172

Автор, ответственный за переписку: Ценципер Л.М. — e-mail: lmt1971@yandex.ru

Corresponding author: Tsentsiper L.M. — e-mail: lmt1971@yandex.ru

В настоящее время отсутствует целостная картина сопряженности мозгового кровотока, ликвороциркуляции и интерстициального пространства головного мозга (ГМ). Данный обзор литературы посвящен концепции единой «очистительной» сети ГМ — глимфатической системе (ГС). Основные положения этой концепции сформулированы в первом десятилетии XXI века группой ученых медицинского центра Рочестерского университета под руководством M. Nedergaard [1].

Морфофункциональными составляющими ГС являются: пространства Вирхова—Робина (ПВР); периваскулярные пространства между базальной мембраной, перицитами, ножками астроцитов; система аквапориновых рецепторов астроцитов; структуры, продуцирующие и резорбирующие цереброспинальную жидкость (ЦСЖ); интерстициальное пространство ГМ; пространство ликвороциркуляции [1, 2].

Каждый из этих элементов играет определенную самостоятельную роль как в норме, так и при различных заболеваниях и нарушениях жизнедеятельности ГМ. Поэтому в данном обзоре мы приводим сведения о некоторых из перечисленных выше составляющих вне концепции ГС.

Пространства, окружающие небольшие проникающие артерии, — ПВР (синонимы Робена—Вирхова пространства, Гиса—Робена периваскулярные пространства, *spatia perivascularia*, интраадвентициальные пространства, криблюры), отделяют сосуды от паренхимы мозга. Они описаны еще в конце XIX века. ПВР — это полости, которые содержат ликвороподобную жидкость и ограничены стенкой сосуда на внутренней границе и астроцитарными концевыми ножками и мягкой мозговой оболочкой на внешней стороне. Они являются функциональными расширениями субарахноидальных пространств. По мере того как сосуды погружаются в паренхиму, их пиальное покрытие постепенно исчезает, уступая место астроглиальной оболочке, которая становится наружной стенкой ПВР и покрывает большую часть микроциркуляторного русла мозга. Конечные ножки астроцитов покрывают 95—99% площади поперечного сечения капилляра, однако последние оценки, использующие криофиксацию, приближают это число к 63%. Это уменьшенное астроцитарное покрытие капиллярного русла обеспечило бы еще больший доступ к молекулам, входящим из ПВР в паренхиму. Когда проникающие артерии разветвляются на артериолы и капилляры, ПВР исчезают, но ЦСЖ продолжает поступать в периваскулярные пространства вокруг артериол. В капиллярах внеклеточный матрикс базальной пластинки состоит в основном из ламинина, фибронектина, коллагена типа IV, гепарансульфата протеогликана. Помимо периваскулярного артериолярного пространства, базальная пластинка обеспечивает следующее жидкое пространство с низким сопротивлением, из которого ЦСЖ перемещается в паренхиму [3—6].

Существует мнение, что венозное русло лишено ПВР. Расходятся мнения и об участии мягкой и паутинной мозговых оболочек в формировании ПВР [7].

Основные функции ПВР следующие: регуляция ликвороциркуляции (дренаж ликвора); участие в работе гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), в иммунорегуляции (в ПВР обнаружены иммунокомпетентные клетки); регуляция артериального давления и частоты сердечных сокращений за счет содержащихся в ПВР нейропептидов [8—13].

ПВР микроскопичны, и в норме современные средства нейровизуализации их не выявляют. С возрастом ПВР расширяются, особенно у основания мозга, и становятся видны при магнитно-резонансной томографии (МРТ). Расширение ПВР некоторые авторы связывают с нарушением когнитивных функций. Если расширение ПВР происходит в области семиовального центра, высока вероятность церебральной амилоидной ангиопатии, если в базальных ганглиях — гипертензионной ангиопатии. Дилатация ПВР является типичной для ряда заболеваний. К ним относятся метаболические и генетические нарушения, такие как маннозидоз, миотоническая дистрофия, синдром Lowe, синдром Coffin—Lowry; различные сосудистые патологии, в том числе CADASIL (церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией), наследственный детский гемипарез, ретинальная артериолярная извилистость и лейкоэнцефалопатия, мигрени, аутизм у детей, мегалэнцефалопатия, вторичная болезнь Паркинсона, рассеянный склероз и хронический алкоголизм. Поскольку дилатация может быть вариантом нормы, например у пожилых людей, или быть связана с различными заболеваниями, при оценке ПВР всегда важно изучать ткани вокруг дилатации с помощью МРТ и учитывать клинический контекст. Резкое расширение ПВР (1—5 мм) с четко ограниченными стенками и без выраженных изменений окружающих тканей называют криблюрами. Если криблюр в разных отделах мозга много, то это — криблюрное состояние (*status cribluris*) [6, 14, 15].

Астроциты играют важную роль в удалении метаболитов. Они экспрессируют водные каналы — аквапорины. Однако до недавнего времени не было идентифицировано ни одной физиологической функции, объясняющей их присутствие в астроцитах центральной нервной системы (ЦНС) млекопитающих. Аквапорины — семейство белков, которые состоят из шести мембранных доменов и имеют молекулярную массу 30 кДа. Они избирательно пропускают молекулы воды, позволяя ей поступать в клетку и покидать ее, в то же время препятствуют протоку ионов и других растворимых веществ. По сравнению с простой диффузией присутствие аквапоринов в биологических мембранах способствует увеличению проницаемости воды в 3—10 раз. За открытие аквапоринов Питер Эгр совместно с Родериком Маккинноном получили в 2003 г. Нобелевскую премию по химии. В ЦНС присутствуют два типа аквапоринов: аквапорин-1 (AQP1), который экспрессируется специализированными эпителиальными клетками сосудистого сплетения, и аквапорин-4 (AQP4), который экспрессируется астроцитами преимущественно на плазматической мембране астроцитов, концентрируясь в тех ее частях, которые обращены к базальной мембране эндотелиальных клеток («end feet»). До 50% поверхности «end-feet» занимают ортогональные матрицы AQP4. В 2012 г. показано, что AQP4 необходим для параваскулярного обмена между ЦСЖ и интерстициальной жидкостью (ИСЖ). Выделение растворимых белков, метаболитов и избытка внеклеточной жидкости осуществляется через конвективный объемный поток ЦСЖ, которому также способствуют каналы астроцитарного AQP4. AQP4 участвует в устранении избытка воды в мозге при вазогенном и интерстициальном отеке. Анализ генетически модифицированных мышей, у которых отсутствовал ген AQP4, показал, что в отсутствие AQP4 объемно-зависимый клиренс интерстициальных растворенных веществ уменьшается на 70% [16—19].

ЦСЖ выполняет много функций: снижение веса мозга, создание «жидкостной подушки» («плавучести»), пи-

тание и удаление метаболитов. ЦСЖ секретируется в сосудистых сплетениях — выступах эпендимальной выстилки бокового, III и IV желудочков ГМ. Отсутствие плотных соединений между эндотелиальными клетками делает хориоидальные сплетения одними из немногих мест в ЦНС, лишенных ГЭБ, и это позволяет перемещаться кристаллоидам, коллоидам и жидкости из крови по градиенту гидростатического и осмотического давления. Секреция ЦСЖ селективна и регулируется благодаря наличию плотных контактов между эпителиальными клетками, предотвращающих парацеллюлярное движение большинства растворенных веществ в просвет желудочка и обеспечивающих разделение мембраны эпителиальной клетки на апикальную и базолатеральную части. У взрослого человека продукция ликвора составляет примерно 500—600 мл в сутки. Из боковых желудочков ЦСЖ проходит в III желудочек через отверстия Монро, затем через сильвиев водопровод в IV желудочек и в конечном итоге попадет в субарахноидальное пространство и цистерны через срединное отверстие Мажанди и два боковых отверстия Люшка. Чтобы выполнить лимфатическую функцию, субарахноидальная ЦСЖ должна проникать в мозг и обмениваться содержимым с ИСЖ, а затем возвращаться обратно в ликворопроводящие пространства. Исследование этих путей и механизмов стало предметом интенсивного изучения в течение последних нескольких десятилетий [20—25].

Мозг находится в состоянии постоянной высокой метаболической активности и нуждается в эффективной системе удаления его метаболитов, в том числе и крупного размера. Расстояния между ИСЖ и ЦСЖ в желудочках и субарахноидальном пространстве слишком велики для эффективного удаления интерстициальных макромолекул и отходов одной лишь простой диффузией. H. Cserr подсчитал, что среднее время диффузии для больших молекул, таких как альбумин, будет превышать 100 часов для прохождения 1 см ткани мозга — скорость, несовместимая с интенсивными метаболическими потребностями мозговой ткани [26]. Кроме того, системе очистки, основанной на простой диффузии, не хватает чувствительности для быстрого реагирования на отклонения от гомеостатических условий. Доказательства периартериального пути очищения мозга продемонстрированы еще в 1984 г. I. Szentistvanyi и соавт. [27].

Эксперименты, проведенные в Университете Мэриленда в 80-х годах прошлого века, показали существование обмена растворенного вещества между ИСЖ паренхимы мозга и ЦСЖ через параваскулярные пространства. В 1985 г. P. Grady и соавт. показали, что ЦСЖ и ИСЖ обмениваются по определенным анатомическим путям, при этом ЦСЖ перемещается в мозг вдоль кровеносных сосудов. Зарегистрировано быстрое (в течение 4—10 мин) параартериальное поступление пероксидазы хрена в мозг кошек при ее введении в субарахноидальное пространство. Кроме того, исследователи отметили особую роль артериальных пульсаций в регуляции транспорта ЦСЖ. Группа P. Grady предположила, что эти параваскулярные каналы, способствующие удалению интерстициальных отходов из мозга, функционально аналогичны периферическим лимфатическим сосудам [28, 29]. Церебральные артерии подходят к мозгу со стороны основания черепа. На всем протяжении они располагаются в просветах подпаутинных цистерн и каналов, заполненных ЦСЖ. На границе с ЦСЖ артерии покрыты пиальным влагалищем, сформированным лептоменингеальными (арахноидэндотелиальными) клетками. Далее, на поверхности коры, артерии переходят в артерии мягкой мозговой оболочки. Входя в паренхиму мозга, они формируют пенетрирующие артериолы, окруженные ПВР. Параваскулярное пространство артерий и вен окружено пиальным влагалищем внутри и базальной мембраной астроцитарных ножек («end feet») снаружи, представляющей собой глиальную пограничную мембрану [30—32].

В 2012 г. J. Iliff и соавт. использовали метод двухфотонной микроскопии малых флюоресцентных индикаторов *in vivo* на мышах для мониторинга тока субарахноидальной ЦСЖ через паренхиму ГМ. Флюоресцентные маркеры, введенные в большую цистерну ГМ, сначала появлялись в артериях мягкой мозговой оболочки (пиальные артерии), через 20 мин — в паренхиме мозга и далее выводились через параваскулярные пространства вен ГМ. Пространство с наблюдаемым маркером находилось вдоль стенок артерий, но его точное анатомическое расположение осталось неизвестным. Авторы предположили, что такой путь оттока возможен по пространствам между окружающими стенку артерии мягкой мозговой оболочкой и глиальной пограничной мембраной, которые и названы параваскулярными [1].

T. Nakada и I. Kwee выдвинули совершенно новую концепцию циркуляции ЦСЖ. Они обратили внимание на ПВР, которые в каком-то смысле можно сравнить с лимфатическими сосудами в других органах. ЦСЖ, поступая при участии AQP4 в паренхиму ГМ, смешивается с ИСЖ, 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 эпендимными клетками хориоидальных сплетений желудочков [33].

Строение глимфатической системы

Согласно результатам исследования, проведенного в Университете Рочестера, субарахноидальная ЦСЖ быстро проникает в мозг по параваскулярным пространствам, окружающим проникающие артерии, а затем обменивается с окружающей ИСЖ. Точно так же ИСЖ очищается от продуктов метаболизма паренхимы мозга через параваскулярные пространства, окружающие большие дренирующие вены [1]. Там, где ПВР заканчивается в паренхиме ГМ, ЦСЖ может продолжать движение вдоль базальных мембран, окружающих артериальные сосудистые гладкие мышцы, чтобы достичь базальной пластинки, окружающей мозговые капилляры. Название «glymphatic system» придумано датским ученым M. Nedergaard в знак признания зависимости ГС от глиальных клеток и сходства ее функций с функциями периферической лимфатической системы [1].

J. Iliff и соавт. сформулировали три последовательных этапа глимфатического клиренса: 1) первоначальный конвективный ток субарахноидальной ЦСЖ в мозг по параартериальным пространствам; 2) опосредованный AQP4 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. Продемонстрировано участие этого процесса и в удалении из паренхимы таких нерастворимых пептидов, как бета-амилоид (Aβ) [1, 34—36]. Многочисленные исследования, проведенные на мышах и крысах, подтверждают, что как приток, так и отток в ГС сильно зависят от экспрессии AQP4 [37, 38].

В 2015 г. рядом исследователей сделано предположение, что в конечном счете интерстициальные растворенные вещества выходят из мозга через менингеальные лимфатические сосуды, фланкирующие венозные пазухи, вдоль оболочек черепных и спинномозговых нервов [39, 40].

Однако остаются вопросы относительно того, расположены ли эти сосуды внутри твердой мозговой оболочки или, вероятнее, лежат на границе раздела между твердой мозговой оболочкой и субарахноидальным пространством. Кроме того, механизм, с помощью которого ЦСЖ и растворенное вещество могут пересекать твердую мозговую оболочку и стенку этих сосудов, чтобы попасть в просвет, еще предстоит выяснить [41].

Ряд исследователей продемонстрировали альтернативный путь тока жидкости вдоль кровеносных сосудов в направлении, противоположном току крови. Этот путь в субарахноидальном пространстве образован средними слоями базальной мембраны артерий, расположенной между спиральными слоями гладких миоцитов. 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 [42—44]. Таким образом, согласно первой гипотезе, ЦСЖ следует по параартериальным пространствам, смешивается с ИСЖ и растворенными в ней веществами и удаляется из мозга по паравенозным пространствам [1]. Этот путь основан на движении жидкости посредством AQP4-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 [43].

Обмен растворенными веществами между ЦСЖ и ИСЖ обусловлен главным образом артериальной пульсацией и регулируется во время сна расширением и сокращением внеклеточного пространства мозга. В исследовании, опубликованном в 2013 г., J. Iliff и соавт. продемонстрировали это напрямую. Используя *in vivo* двухфотонную микроскопию, авторы сообщили, что когда пульсация мозговых артерий либо увеличивалась, либо уменьшалась, скорость паравакулярного потока ЦСЖ, в свою очередь, увеличивалась или уменьшалась соответственно [45].

Функции глимфатической системы

ГС выполняет целый ряд функций, наиболее важной из них в настоящее время считается «очистительная», то есть выведение продуктов метаболизма, распада, токсических веществ из ЦНС. У мышей со сниженной функцией AQP4 и соответственно ГС клиренс растворенных веществ, включая маннит и Aβ, значительно ухудшается. Кроме того, обнаружено, что усиление глимфатического клиренса отвечает за снижение уровня лактата в мозге, которое сопровождает переход от бодрствования ко сну [1]. Ингибирование глимфатического клиренса наблюдалось у мышей, подвергнутых анестезии, у особей с делецией AQP4, получающих терапию ацетазоламидом, при пункции цистерны или изменении положения головы, что приводило к повышению уровня лактата в ГМ и в нижних шейных лимфатических узлах [46]. Помимо клиренса, этот путь, как показано, имеет решающее значение для распределения питательных веществ, таких как глюкоза, по всему мозгу [47]. Кроме того, объемный поток через глимфатический путь способствует объемной и паракринной передаче сигналов. Обнаружено, что подавление глимфатического тока с помощью пункции цистерны нарушало периваскулярный липидный транспорт и, как следствие, спонтанная астроцитарная передача сигналов Ca^{2+} в пробужденной коре ГМ была более частой, но с уменьшенной синхронизацией [34]. Изменения периваскулярного движения ЦСЖ и ИСЖ, вызванные стрессом, способны механически открывать NMDA-рецепторы на культивируемых астроцитах, вызывая повышенный ток Ca^{2+} [48].

ГС участвует не только в выведении метаболитов, но и в распределении в мозге глюкозы, липидов, аминокислот, различных факторов роста и нейромодуляторов [49].

Снижение или повышение уровня внутричерепного давления (ВЧД) обусловлено в основном изменениями объемов внутричерепного содержимого, в первую очередь крови и ЦСЖ. Однако, как сказано выше, ИСЖ способна к миграции, поэтому можно предположить, что в случае повышения уровня ВЧД этот механизм может являться частью компенсаторной реакции [50, 51]. Так, в одном из исследований изучен материал 18 биопсий, выполненных у пациентов с идиопатической внутричерепной гипертензией. Установлены астроглиоз, гипертрофия астроцитов и увеличение экспрессии AQP4, что может указывать на компенсаторную роль ГС при повышении уровня ВЧД [52].

Некоторые факторы, влияющие на функцию глимфатической системы в норме и при различной патологии

В норме на физиологическую регуляцию функций ГС влияют самые разнообразные факторы. J. Iliff и соавт. продемонстрировали, что перевязка внутренней сонной артерии, подавляющая пульсацию кортикальных артерий, приводила к нарушению проникновения глимфатического индикатора из ЦСЖ в ткани ГМ. В то же время введение мышам добутамина связано со значительно большей проницаемостью индикатора из ЦСЖ в мозг. Авторы пришли к выводу, что повышение амплитуды и частоты артериальной пульсации положительно связано с притоком ЦСЖ в ГС [45]. Частичная окклюзия брахиоцефальной артерии с целью устранения пульсации при поддержании кровотока в сонной артерии также приводила к нарушению движения субарахноидальной ЦСЖ в мозг [28]. Эти результаты подтверждены в более поздней работе с использованием сверхбыстрой магнитно-резонансной энцефалографии. В этом же исследовании выявлена роль дыхательного цикла в центростремительных движениях перивенозной жидкости, а также в динамике жидкости, связанной с вазомоторными колебаниями очень низкой частоты [53].

L. Xie и соавт. в 2013 г. исследовали эффективность ГС во время медленного сна и представили первые прямые доказательства того, что выведение продуктов, содержащихся в интерстиции, увеличивается в состоянии покоя. Изменения в эффективности обмена ЦСЖ—ИСЖ между бодрствующим и спящим мозгом вызваны расширением и сокращением внеклеточного пространства, которое увеличилось примерно на 60% во время сна, способствуя лучшей очистке от интерстициальных отходов [54]. На основании этих результатов выдвинута гипотеза о том, что восстановительные свойства сна могут быть связаны с повышенным глимфатическим клиренсом продуктов метаболизма, образующихся в результате нервной деятельности в активном мозге.

На функцию ГС также влияют физические упражнения [55], накопление Аβ и его острая токсичность [56], омега-3-жирные кислоты [57], осмолярность плазмы [38] и старение [58].

Глимфатическая дисфункция, характеризующаяся отсутствием интерстициального клиренса растворенных веществ, является центральной особенностью естественного старения мозга, а также широкого сегмента заболеваний ЦНС, включая болезни накопления (Альцгеймера, Паркинсона), черепно-мозговые травмы, ишемический и геморрагический инсульт [56, 58—61]. Кроме того, при сахарном диабете 2-го типа существует дисбаланс, при котором наблюдается увеличение притока ЦСЖ без сопутствующего увеличения оттока ИСЖ, что приводит к накоплению внеклеточного растворенного вещества и снижению когнитивных функций [62].

Возрастное снижение притока ЦСЖ, а также клиренса растворенных веществ в организме, включая Аβ, по-видимому, связано со снижением пульсирующей проникающей артериальной активности в ГМ пожилых людей [58].

В 2014 г. группа исследователей из французского Института здоровья и медицинских исследований (INSERM) с помощью МРТ продемонстрировала, что после субарахноидального кровоизлияния деятельность ГС нарушается из-за присутствия коагулированной крови в параваскулярных пространствах. Введение тканевого активатора плазминогена в ЦСЖ улучшало глимфатическую функцию. В параллельном исследовании продемонстрировано, что после ишемического инсульта глимфатический дренаж нарушался в пораженном полушарии, хотя патофизиологическая основа этого явления остается неясной. Примечательно, что реканализация окклюзированной артерии восстановила работу ГС [59]. При астроглиозе, который измеряется по повышенной экспрессии глиального фибриллярного кислого белка (GFAP)2p, нарушается активность периваскулярного AQP4 [56, 58—61].

Хронический стресс может нарушать опосредованный AQP4 глимфатический транспорт в ГМ за счет блокирования каналов глюкокортикоидами. Антагонисты центральных глюкокортикоидных рецепторов могут быть полезны для восстановления функции ГС, подавленной хроническим стрессом [63].

Нейровоспаление снижает глимфатический клиренс [64]. Неадекватная экспрессия дефенсинов (дефенсины — пептиды, которые высвобождаются как часть иммунного ответа для защиты мозга от патогенных микроорганизмов) [65] приводит к проникновению в ЦНС Т-лимфоцитов, вирусов и медиаторов, нарушению целостности ГЭБ и накоплению Аβ [37].

У людей МРТ-исследования с использованием введенного интратекально контрастного вещества показывают, что ЦСЖ протекает по путям, которые очень похожи на ГС грызунов. Кроме того, позитронно-эмиссионная томография показала, что Аβ накапливается в здоровом мозге после одной ночи лишения сна. Это позволило предположить, что человеческий глимфатический путь также может быть активным в первую очередь во время сна. Другие ПЭТ исследования показали, что клиренс ЦСЖ от Аβ и таутрейсеров снижается у пациентов с болезнью Альцгеймера по сравнению со здоровыми добровольцами. Наблюдаемое снижение клиренса ЦСЖ связано с повышением концентрации Аβ в сером веществе мозга человека, что согласуется с результатами, полученными на мышах. Измененная экспрессия астроцитарного AQP4 также выявляется у пациентов с болезнью Альцгеймера или нормотензивной гидроцефалией. МРТ-исследования ГС пациентов с нормотензивной гидроцефалией при нормальном давлении показывают снижение уровня проникновения и клиренса ЦСЖ [66].

Биомаркеры повреждения головного мозга и глимфатической системы

Именно нарушение целостности ГЭБ рассматривалось ранее как обязательное условие появления большинства биомаркеров в крови, однако после открытия ГС показано, что часть веществ, в том числе протеин S100β, нейрон-специфическая енолаза (NSE) и GFAP могут поступать в кровь через глимфатический дренаж. В то же время уменьшение клиренса различных веществ, поступающих в ИСЖ после повреждения ткани мозга, приводит к снижению их содержания в плазме [67, 68].

Практическая значимость глимфатической системы

Повышенный приток ЦСЖ, не соответствующий оттоку, нарушение функции аквапориновых каналов, затруднения элиминации жидкости приводят к развитию различных патологических симптомов и заболеваний. Трудности с наступлением и поддержанием сна являются одними из наиболее часто встречающихся посттравматических симптомов, а также симптомом хронического стресса. Нарушение сна связано с повышенным накоплением Аβ и фосфорилированного тау-белка в интерстициальном пространстве. Этим же эффектом можно частично объяснить связь повторяющихся ЧМТ с более поздней нейродегенерацией [69].

Сон регулирует иммунный ответ, нарушение сна приводит к воспалительному ответу, повышению проницаемости ГЭБ и усугублению глимфатической дисфункции [70—73].

Избыточное накопление различных веществ в ГМ может являться патологическим звеном нейродегенеративных заболеваний. К самым актуальным и активно обсуждаемым «патологиям накопления» относятся болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона, при которых происходит накопление Аβ и альфа-синуклеинов соответственно [74]. Высказывается гипотеза, что важным патогенетическим фактором в развитии этих нейродегенеративных заболеваний является сбой в работе ГС [49, 74].

На примере нескольких клинических случаев доказано, что после тяжелых ЧМТ глимфатический отток существенно уменьшался [75]. Сниженное выведение медиаторов нейровоспаления могло стать ключевым фактором в накоплении агрегатов тау-белка в поврежденной области и, следовательно, процессов запоминания и хранения информации [69, 76—78].

С открытием ГС возникают новые методы потенциального воздействия на патологические процессы в ГМ. Первыми специалистами, которые предположительно стали использовать эти возможности, были мануальные терапевты. Появилось такое понятие, как «мануальный лимфатический мэппинг». Методика базируется на способности мануальных техник усиливать лимфообращение и дренаж жидкости и метаболитов из ГМ различными путями, в том числе и через ГС и лимфатическую систему мозга [79, 80].

Положение головы во время сна также влияет на скорость глимфатического потока. МРТ с динамическим контрастированием показала, что более низкий клиренс в ГС наблюдался, когда мышам поворачивали голову на бок [54, 81].

Уровень возбуждения играет важную роль в управлении динамикой ЦСЖ и ИСЖ. Естественный сон связан с увеличением периартериального притока ЦСЖ и улучшенным клиренсом растворенных веществ в интерстиции, включая растворимый Аβ. Те же результаты получены у мышей, подвергнутых анестезии; это позволило предположить, что изменения в глимфатическом транспорте связаны с состоянием сознания, а не с циркадными ритмами. Улучшение функции ГС в состоянии сна является результатом увеличения объемной доли интерстициального пространства, и это, в свою очередь, происходит вследствие снижения норадренергического тонуса, поддерживаемого *locus coeruleus*. При переходе от бодрствования ко сну, когда уровень норадреналина в ЦНС снижается, внеклеточное пространство расширяется и результирующее снижение сопротивляемости тканей приводит к более быстрому притоку ЦСЖ и интерстициальному оттоку растворенного вещества [54]. Изменение скорости секреции ИСЖ головного мозга путем фармакологического воздействия может быть эффективным подходом как к повышению, так и к понижению функции ГС. Во время бодрствования повышенный уровень норадреналина приводит к сокращению фракции объема внеклеточного пространства, и, как результат, повышенная интерстициальная резистентность снижает как приток ЦСЖ и ИСЖ, так и отток растворенного вещества из мозга [54]. Кроме того, норадреналин, полученный из *locus coeruleus*, повышает проницаемость воды через ГЭБ за счет увеличения активности эндотелиальной аблюминальной Na^+/K^+-АТФазы [82, 83], эффективно повышая секрецию ИСЖ, что еще больше затрудняет работу ГС. Следовательно, центральные адренергические агонисты и антагонисты могут влиять на продукцию ИСЖ, опосредованную норадреналином, и размеры интерстициального пространства, модулируя глимфатическую функцию.

Анестезия у мышей с использованием ксилазина — агониста α_2-адренергических рецепторов улучшала глимфатический клиренс. Важность анестезирующего средства в данном контексте впервые подчеркнута D. Groothuis и соавт., которые сообщили, что отток паренхимного растворенного вещества был в 100 раз медленнее у крыс, подвергнутых анестезии пентобарбиталом, чем у получавших кетамин/ксилазин [84]. Зависимые от анестезии эффекты также отмечены H. Benveniste и соавт., которые указали на заметную разницу в притоке контрастных веществ у животных, подвергнутых анестезии изофлураном, по сравнению с животными, получившими низкие дозы изофлурана и дексмедетомидина [85].

Аргинин-вазопрессин (AVP) увеличивает проницаемость ГЭБ для воды [86, 87], а антагонисты цереброваскулярного рецептора V1a снижают церебральный отек после ЧМТ [88]. Интересно, что системное введение AVP не воспроизводило эти результаты; это позволило предположить, что эндотелий ГЭБ имеет особенности, свойственные другим чувствительным к вазопрессину мембранам [86]. AVP может представлять собой еще один мощный инструмент контроля секреции ИСЖ головного мозга и кровотока в пределах ГС. Кроме того, фармакологическая модуляция секреции ИСЖ потенциально позволяет оценить влияние высокого или низкого глимфатического потока на клеточную и молекулярную нейробиологию, включая нейровоспалительные процессы, а также на поведенческую функцию.

Нейромодулирующие и гормональные системы также могут играть роль в патологии ЦНС вследствие их влияния на секрецию ЦСЖ и ИСЖ. Например, дегенерация *locus coeruleus* является характерной чертой болезни Альцгеймера [89]. Казалось бы, это должно привести к снижению уровня норадреналина в ГМ, но на самом деле норадренергический тонус повышается [90], что позволяет предположить, что дегенерация может непропорционально влиять на ингибирующие интернейроны. Повышение уровня центрального норадреналина затрудняет глимфатический клиренс.

Современные исследования ГС и лимфатических сосудов способствовали отказу от устоявшихся взглядов на иммунопривилегированный статус ЦНС. B. Engelhardt и соавт. [91] показали, что для понимания иммунных привилегий ЦНС необходимы глубокие знания ее уникальной анатомии. Эндотелиальный, эпителиальный и глиальный барьеры ГМ образуют в ЦНС отсеки, сильно отличающиеся друг от друга по степени проницаемости для разных популяций клеток иммунной системы. Так, в эксперименте на мышах показано, что циркулирующие в кровотоке активированные Т-лимфоциты могут проникать через ГЭБ в отсутствие нейровоспаления, и что тканевые трансплантаты отторгаются при пересадке именно в желудочки, а не в паренхиму мозга.

Заключение

В настоящее время целостная картина сопряженности мозгового кровотока, ликвороциркуляции, внеклеточного пространства головного мозга начинает приобретать конкретные морфологические и функциональные черты, и сведения, приведенные в данном обзоре литературы, на наш взгляд, являются этому убедительным доказательством. Сформулировать концепцию единой «очистительной» глимфатической системы головного мозга чрезвычайно сложно. Наряду с продуктами энергетического метаболизма, общими для различных тканей и органов, в головном мозге находятся в высокой концентрации биологически активные вещества, которые не должны поступать в общий кровоток. Понятие «синаптический мозг» включает в себя систему очень точной электробиологической передачи информации. Сигнальные молекулы (нейромедиаторы, нейротрансмиттеры) присутствуют в огромном количестве синапсов. Взаимодействие «синаптического» биохимического объема с системой доставки и выделения нельзя считать исчерпывающе изученным как на системном уровне, так и на регионарных, локальных уровнях. Пептидергический контроль экспрессии генов, регулирующих синтез собственных нейротрофических факторов (мозговой нейротрофический фактор BDNF, фактор роста нервов NGF, виментин, серотонин, кальмодулин и др.) характеризуется не меньшей точностью передачи информации, чем синаптическая система. Системный и локальный обмен сигнальными молекулами нуждается в не менее точной организации дренажных функций. Существующий в других органах довольно прямолинейный путь доставки субстратов, их метаболизма и удаления «продуктов жизнедеятельности» в головном мозге будет неэффективен. Выделительная система мозга не может быть проще, чем сложнейшие, разнесенные во времени и пространстве превращения биохимических субстратов. Активность этой системы зависит от функционального состояния как отдельных участков головного мозга, так и от «больших биоритмов», например сна и бодрствования.

В то время как уже многое известно о физиологической регуляции функции глимфатической системы, вклю-

чая роль пульсации церебральных артерий, уровень бодрствования и даже положения головы, в настоящее время не существует терапии, направленно воздействующей на активность глимфатической системы.

Исследования, связанные с влиянием анестетиков на центральную норадренергическую систему, имеют большое значение для анестезиологов-реаниматологов. Положительные эффекты от введения центрального агониста альфа2-адренорецепторов клонидина как во время операции, так и в комплексе терапии острого тяжелого повреждения мозга могут объясняться не только его вегетостабилизирующим действием, но и функцией улучшения глимфатического клиренса [92—94]. Расширение интерстициальных пространств, повышение клиренса улучшают выведение метаболитов, продуктов распада и дегенерации нервной ткани, медиаторов воспаления, а также способствуют снижению внутричерепного давления.

Выводы

В перспективе, когда появится возможность получить более полные данные о функции глимфатической системы у человека, целью исследований будет определение методов для повышения или понижения регуляции обмена цереброспинальной жидкости — интерстициальной жидкости в пределах глимфатического пути.

Оценка активности глимфатической системы после острого нарушения мозгового кровообращения или черепно-мозговой травмы может определить, коррелирует ли ее работа с неврологическим восстановлением. Новое понимание того, как поведение и генетика изменяют функцию глимфатической системы и как эта функция декомпенсируется при различной патологии, должно привести к разработке новых профилактических и диагностических инструментов и новых терапевтических целей.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, Plogg BA, Peng W, Gundersen GA, Benveniste H, Vates GE, Deane R, Goldman SA, Nagelhus EA, Nedergaard M. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β. *Science Translational Medicine.* 2012;4(147):147ra111. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003748
2. Nakada T. Virchow-Robin space and aquaporin-4: new insights on an old friend. *Croatian Medical Journal.* 2014;55(4):328-336. https://doi.org/10.3325/cmj.2014.55.328
3. Braffman BH, Zimmerman RA, Trojanowski JQ, Gonatas NK, Hickey WF, Schlaepfer WW. Brain MR: pathologic correlation with gross and histopathology. 1. Lacunar infarction and Virchow-Robin spaces. *American Journal of Roentgenology.* 1988;151(3):551-558.
4. Pollock H, Hutchings M, Weller RO, Zhang ET. Perivascular spaces in the basal ganglia of the human brain: their relationship to lacunes. *Journal of Anatomy.* 1997;191(Pt 3):337-346.
5. Mathiisen TM, Lehre KP, Danbolt NC, Ottersen OP. The perivascular astroglial sheath provides a complete covering of the brain microvessels: an electron microscopic 3D reconstruction. *Glia.* 2010;58 (9):1094-1103.
6. Mestre H, Kostrikov S, Mehta RI, Nedergaard M. Perivascular Spaces, Glymphatic Dysfunction, and Small Vessel Disease. *Clinical Science.* 2017;131(17):2257-2274.
7. Gross PM, Weindl A. Peering through the windows of the brain (Review). *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism.* 1987;7(6):663-672. https://doi.org/10.1038/jcbfm.1987.120
8. Esiri MM, Gay D. Immunological and neuropathological significance of the Virchow—Robin space. *Journal of the Neurological Sciences.* 1990;100(1-2):3-8. https://doi.org/10.1016/0022-510X(90)90004-7
9. Agnati LF, Genedani S, Lenzi PL, Leo G, Mora F, Ferré S, Fuxe K. Energy gradients for the homeostatic control of brain ECF composition and for VT signal migration: introduction of the tide hypothesis. *Journal of Neural Transmission.* 2005;112(1):45-63. https://doi.org/10.1007/s00702-004-0180-5
10. Bechmann I, Galea I, Perry VH. What is the blood-brain barrier (not)? *Trends in Immunology.* 2007;28(1):5-11. https://doi.org/10.1016/j.it.2006.11.007
11. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurology.* 2010;9(7):689-701. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70104-6
12. Groeschel S, Chong WK, Surtees R, Hanefeld F. Virchow—Robin spaces on magnetic resonance images: normative data, their dilatation, and a review of the literature. *Neuroradiology.* 2006;48(10):745-754. https://doi.org/10.1007/s00234-006-0112-1
13. Staines DR, Brenu EW, Marshall-Gradisnik S. Postulated role of vasoactive neuropeptide-related immunopathology of the blood brain barrier and Virchow—Robin spaces in the aetiology of neurological-related conditions. *Mediators of Inflammation.* 2008:ID 792428. https://doi.org/10.1155/2008/792428
14. Mills S, Cain J, Purandare N, Jackson A. Biomarkers of cerebrovascular disease in dementia. *British Journal of Radiology.* 2007;80:S128-S145. https://doi.org/10.1259/bjr/79217686
15. Cherian I, Beltran M, Kasper EM, Bhattarai B, Munokami S, Grasso G. Exploring the Virchow—Robin spaces function: A unified theory of brain diseases. *Surgical Neurology International.* 2016;7(Suppl 26):S711-S714. https://doi.org/10.4103/2152-7806.192486
16. Yuhas D. How the brain cleans itself. *Nature.* 2012. Available at: https://www.nature.com/news/how-the-brain-cleans-itself-1.11216. Accessed August 30, 2019. https://doi.org/10.1038/nature.2012.11216
17. Amiry-Moghaddam M, Ottersen OP. The molecular basis of water transport in the brain. *Nature Reviews Neuroscience.* 2003;4(12):991-1001. https://doi.org/10.1038/nrn1252
18. Verkman AS, Mitra AK. Structure and function of aquaporin water channels. *American Journal of Physiology-Renal Physiology.* 2000;278(1):F13-28.
19. Verkman AS, Binder DK, Bloch O, Auguste K, Papadopoulos MC. Three distinct roles of aquaporin-4 in brain function revealed by knockout mice. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2006;1758(8):1085-1093. https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2006.02.018
20. Keep R, Jones H. A morphometric study on the development of the lateral ventricle choroid plexus, choroid plexus capillaries and ventricular ependyma in the rat. *Brain Research. Developmental Brain Research.* 1990;56(1):47-53.
21. Damkier HH, Brown PD, Praetorius J. Cerebrospinal fluid secretion by the choroid plexus. *Physiological Reviews.* 2013;93(4):1847-1892.
22. Brightman MW, Reese TS. Junctions between intimately apposed cell membranes in the vertebrate brain. *Journal of Cell Biology.* 1969;40(3):648-677.
23. Kratzer I, Vasiljevic A, Rey C, Fevre-Montange M, Saunders N, Strazielle N, Ghersi-Egea JF. Complexity and developmental changes in the expression pattern of claudins at the blood-CSI barrier. *Histochemistry and Cell Biology.* 2012;138(6):861-879.
24. Hladky SB, Barrand MA. Fluid and ion transfer across the blood-brain and blood-cerebrospinal fluid barriers; a comparative account of mechanisms and roles. *Fluids and Barriers of the CNS.* 2016;13(19):1-69.
25. Praetorius J, Nielsen S. Distribution of sodium transporters and aquaporin-1 in the human choroid plexus. *American Journal of Physiology — Cell Physiology.* 2006;291(1):59-67.

26. Cserr HF. Physiology of the choroid plexus. *Physiological Reviews*. 1971;51(2):273-311.
27. Szentistvanyi I, Patlak CS, Ellis RA, Cserr HF. Drainage of interstitial fluid from different regions of rat brain. *American Journal of Physiology*. 1984;246 (6 Pt 2):F835-844.
28. Rennels ML, Gregory TF, Blaumanis OR, Fujimoto K, Grady PA. 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 Research*. 1985;326(1):47-63. https://doi.org/10.1016/0006-8993(85)91383-6
29. Rennels ML, Blaumanis OR, Grady PA. Rapid solute transport throughout the brain via paravascular fluid pathways. *Advances in Neurology*. 1990;52:431-439.
30. Никитюк Д.Б., Николенко В.Н., Чава С.В. *Анатомия человека*: Учебник в 2 томах. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012.
Nikityuk DB, Nikolenko VN, Chava SV. *Anatomiya cheloveka*: Uchebnik v 2 tomakh. M.: GEOTAR-Media; 2012. (In Russ.).
31. Добровольский ГФ. *Ультраструктура оболочек и паравазальных структур артерий головного мозга*. М.: Спутник+; 2014.
Dobrovol'skij GF. *Ul'trastruktura obolochek i paravazal'nyh struktur arterij golovnogo mozga*. M.: Sputnik+; 2014. (In Russ.).
32. Bakker EN, Bacskai BJ, Arbel-Ornath M, Aldea R, Bedussi B, Morris AW, Weller RO, Carare RO. Lymphatic clearance of the brain: rivascular, paravascular and significance for neurodegenerative diseases. *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2016;36(2):181-194. https://doi.org/10.1007/s10571-015-0273-8
33. 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*. 2018:25(2):155-166. https://doi.org/10.1177/1073858418775027
34. Rangroo Thrane V, Thrane AS, Plog BA, Thiyagarajan M, Iliff JJ, Deane R, Nagelhus EA, Nedergaard M. Paravascular microcirculation facilitates rapid lipid transport and astrocyte signaling in the brain. *Scientific Reports*. 2013;3:2582. https://doi.org/10.1038/srep02582
35. Jessen NA, Munk ASF, Lundgaard I, Nedergaard M. The glymphatic system: A beginner's guide. *Neurochemical Research*. 2015:40:2583-2599. https://doi.org/10.1007/s11064-015-1581-6
36. Nedergaard M. Garbage truck of the brain. *Science*. 2013;340:1529-1530. https://doi.org/10.1126/science.1240514
37. Verheggen ICM, Van Boxtel MPJ, Verhey FRJ, Jansen JFA, Backes WH. Interaction between blood-brain barrier and glymphatic system in solute clearance. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2018;90:26-33.
38. Plog BA, Nedergaard M. The glymphatic system in CNS health and disease: past, present and future. *Annual Review of Pathology*. 2018;13:379-394. https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-051217-111018
39. Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, Eccles JD, Rouhani SJ, Peske JD, Derecki NC, Castle D, Mandell JW, Lee KS, Harris TH, Kipnis J. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature*. 2015;523(7560):337-341.
40. Aspelund A, Antila S, Proulx ST, Karlsen TV, Karaman S, Detmar M, Wiig H, Alitalo K. A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules. *Journal of Experimental Medicine*. 2015;212(7):991-999.
41. Raper D, Louveau A, Kipnis J. How do meningeal lymphatic vessels drain the CNS? *Trends in Neuroscience*. 2016;39(9):581-586.
42. Bacyinski A, Xu M, Wang W, Hu J. The Paravascular Pathway for Brain Waste Clearance: Current Understanding, Significance and Controversy. *Frontiers in Neuroanatomy*. 2017;11:101. https://doi.org/10.3389/fnana.2017.00101
43. Carare RO, Bernardes-Silva M, Newman TA, Page AM, Nicoll JA, Perry VH, Weller RO. Solutes, but not cells, drain from the brain parenchyma along basement membranes of capillaries and arteries: significance for cerebral amyloid angiopathy and neuroimmunology. *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 2008;34(2):131-144. https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2007.00926.x
44. Abbott NJ, Pizzo ME, Preston JE, Janigro D, Thorne RG. The role of brain barriers in fluid movement in the CNS: is there a «glymphatic» system? *Acta Neuropathologica*. 2018;135(3):387-407. https://doi.org/10.1007/s00401-018-1812-4
45. Iliff JJ, Wang M, Zeppenfeld DM, Venkataraman A, Plog BA, Liao Y, Deane R, Nedergaard M. Cerebral arterial pulsation drives paravascular CSF-interstitial fluid exchange in the murine brain. *Journal of Neuroscience*. 2013;33(46):18190-18199.
46. Lundgaard I, Lu ML, Yang E, Peng W, Mestre H, Hitomi E, Deane R, Nedergaard M. Glymphatic clearance controls state-dependent changes in brain lactate concentration. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2016;37(6):2112-2124.
47. Lundgaard I, Li B, Xie L, Kang H, Sanggaard S, Haswell JD, Sun W, Goldman S, Blekot S, Nielsen M, Takano T, Deane R, Nedergaard M. Direct neuronal glucose uptake heralds activity-dependent increases in cerebral metabolism. *Nature Communications*. 2015;6:6807.
48. Maneshi MM, Maki B, Gnanasambandam R, Belin S, Popescu GK, Sachs F, Hua SZ. Mechanical stress activates NMDA receptors in the absence of agonists. *Scientific Reports*. 2017;7(39):6-10.
49. Breymann CS. *Die lymphatischen Abflusswege von Gehirn und Hypophyse im Mausmodell Inaugural* (Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades fur Zahnheilkunde der Medizinischen FakultKt der Georg-August-Universitat zu Gottingen); 2016.
50. Roth C, Stitz H, Roth C, Ferbert A, Deinsberger W, Pahl R, Engel H, Kleffmann J. Craniocervical manual lymphatic drainage and its impact on intracranial pressure — a pilot study. *European Journal of Neurology*. 2016;23(9):1441-1446. https://doi.org/10.1111/ene.13055
51. Chikly B, Chikly A. Verbindung von Gehirn und Lymphsystem: neue Erkenntnisse und ihre Bedeutung fur die Therapie. *Osteopathische Medizin*. 2016;17(4):4-9. https://doi.org/10.1016/s1615-9071(16)30080-6
52. Eide PK, Eidsvaag VA, Nagelhus EA, Hansson HA. Cortical astrogliosis and increased perivascular aquaporin-4 in idiopathic intracranial hypertension. *Brain Research*. 2016;1644:161-175. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.05.024
53. Kiviniemi V, Wang X, Korhonen V, Keinänen T, Tuovinen T, Autio J, LeVan P, Keilholz S, Zang YF, Hennig J, Nedergaard M. Ultra-fast magnetic resonance encephalography of physiological brain activity — Glymphatic pulsation mechanisms? *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2015;36(6):1033-1045. https://doi.org/10.1177/0271678X15622047
54. Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M, O'Donnell J, Christensen DJ, Nicholson C, Iliff JJ, Takano T, Deane R, Nedergaard M. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*. 2013;342(6156):373-377. https://doi.org/10.1126/science.1241224
55. Von Holstein-Rathlou S, Petersen NC, Nedergaard M. Voluntary running enhances glymphatic influx in awake behaving, young mice. *Neuroscience Letters*. 2018;662:253-258. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.10.035
56. Peng W, Achariyar TM, Li B, Liao Y, Mestre H, Hitomi E, Regan S, Kasper T, Peng S, Ding F, Benveniste H, Nedergaard M, Deane R. Suppression of glymphatic fluid transport in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Disease*. 2016;93:215-225. https://doi.org/10.1016/j.nbd.2016.05.015
57. Ren H, Luo C, Feng Y, Yao X, Shi Z, Liang F, Kang JX, Wan JB, Pei Z, Su H. Omega-3 polyunsaturated fatty acids promote amyloid-β clearance from the brain through mediating the function of the glymphatic system. *Federation of American Societies for Experimental Biology Journal*. 2017;31(1):282-293. https://doi.org/10.1096/fj.201600896
58. Kress BT, Iliff JJ, Xia M, Wang M, Wei HS, Zeppenfeld D, Xie L, Kang H, Xu Q, Liew JA, Plog BA, Ding F, Deane R, Nedergaard M. Impairment of paravascular clearance pathways in the aging brain. *Annals of Neurology*. 2014;76(6):845-861. https://doi.org/10.1002/ana.24271
59. Gaberel T, Gakuba C, Goulay R, Martinez De Lizarrondo S, Hanouz JL, Emery E, Touze E, Vivien D, Gauberti M. Impaired glymphatic perfusion after strokes revealed by contrast-enhanced MRI: A new target for fibrinolysis? *Stroke*. 2014;45(10):3092-3096. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.006617
60. Wang M, Ding F, Deng S, Guo X, Wang W, Iliff JJ, Nedergaard M. Focal solute trapping and global glymphatic pathway impairment in a murine model of multiple microinfarcts. *Journal of Neuroscience*. 2017;37(11):2870-2877. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2112-16.2017
61. Iliff JJ, Chen MJ, Plog BA, Zeppenfeld DM, Soltero M, Yang L, Singh I, Deane R, Nedergaard M. Impairment of glymphatic pathway function promotes tau pathology after traumatic brain injury. *Journal of Neuroscience*. 2014;34(49):16180-16193. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3020-14.2014
62. Jiang Q, Zhang L, Ding G, Davoodi-Bojd E, Li Q, Li L, Sadry N, Nedergaard M, Chopp M, Zhang Z. Impairment of the glymphatic system after

diabetes. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2017;37(4):1326-1337.
https://doi.org/10.1177/0271678X16654702

63. Wei F, Song J, Zhang C, Lin J, Xue R, Shan LD, Gong S, Zhang GX, Qin ZH, Xu GY, Wang LH. Chronic stress impairs the aquaporin-4-mediated glymphatic transport through glucocorticoid signaling less. *Psychopharmacology*. 2019;236(4):1367-1384.
https://doi.org/10.1007/s00213-018-5147-6

64. Erickson MA, Hartvigson PE, Morofuji Y, Owen JB, Butterfield DA, Banks WA. Lipopolysaccharide impairs amyloid beta efflux from brain: altered vascular sequestration, cerebrospinal fluid reabsorption, peripheral clearance and transporter function at the blood-brain barrier. *Journal of Neuroinflammation*. 2012;9(1):150.

65. Kazakos EI, Kountouras J, Polyzos SA, Deretzi G. Novel aspects of defensins'involvement in virus-induced autoimmunity in the central nervous system. *Medical Hypotheses*. 2017;102(Suppl. C):33-36.
https://doi.org/10.1016/j.mehy.2017.02.020

66. Rasmussen MK, Mestre H, Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders. *Lancet Neurology*. 2018;17(11):1016-1024.
https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30318-1

67. Thelin EP, Nelson DW, Bo-Michael Bellander. A review of the clinical utility of serum S100B protein levels in the assessment of traumatic brain injury. *Acta Neurochirurgica*. 2017;159(2):209-225.
https://doi.org/10.1007/s00701-016-3046-3

68. Plog BA, Dashnaw ML, Hitomi E, Peng W, Liao Y, Lou N, Deane R, Nedergaard M. Biomarkers of traumatic injury are transported from brain to blood via the glymphatic system. *Journal of Neuroscience*. 2015;35:518-526.
https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3742-14.2015

69. Sullan MJ, Asken BM, Jaffee MS, DeKosky ST, Bauer RM. Glymphatic system disruption as a mediator of brain trauma and chronic traumatic encephalopathy. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2018;84:316-324.
https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.08.016

70. He J, Hsuchou H, He Y, Kastin AJ, Wang Y, Pan W. Sleep restriction impairs blood-brain barrier function. *Journal of Neuroscience*. 2014;34(44):14697-14706.

71. Aguirre CC. Sleep deprivation: a mind-body approach. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2016;22(6):583-588.
https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000323

72. Pelluru D, Konadhode RR, Bhat NR, Shiromani PJ. Optogenetic stimulation of astrocytes in the posterior hypothalamus increases sleep at night in C57BL/6J mice. *European Journal of Neuroscience*. 2016;43(10):1298-1306.
https://doi.org/10.1111/ejn.13074

73. Harding A, Robinson S, Crean S, Singhrao SK. Can better management of Periodontal disease delay the onset and progression of Alzheimer's disease? *Journal of Alzheimer's Disease*. 2017;58(2):337-348.
https://doi.org/10.3233/JAD-170046

74. Ramanan VK, Risacher SL, Nho K, Kim S, Shen L, McDonald BC, Yoder KK, Hutchins GD, West JD, Tallman EF, Gao S, Foroud TM, Farlow MR, De Jager PL, Bennett DA, Aisen PS, Petersen RC, Jack CR Jr, Toga AW, Green RC, Jagust WJ, Weiner MW, Saykin AJ; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). GWAS of longitudinal amyloid accumulation on 18F-florbetapir PET in Alzheimer's disease implicates microglial activation gene IL1RAP. *Brain*. 2015;138(Pt 10):3076-3088.
https://doi.org/10.1093/brain/awv231

75. Xiong Y, Mahmood A, Chopp M. Current understanding of neuroinflammation after traumatic brain injury and cell-based therapeutic opportunities. *Chinese Journal of Traumatology*. 2018;21(3):137-151.
https://doi.org/10.1016/j.cjtee.2018.02.003

76. Sundman MH, Hall EE, Chen NK. Examining the relationship between head trauma and neurodegenerative disease: A review of epidemiology, pathology and neuroimaging techniques. *Journal of Alzheimers Disease and Parkinsonism*. 2014;4:137.

77. Chiu CC, Liao YE, Yang LY, Wang JY, Tweedie D, Karnati HK, Greig NH, Wang JY. Neuroinflammation in animal models of traumatic brain injury. *Journal of Neuroscience Methods*. 2016;272:38-49.
https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2016.06.018

78. Engelhardt B, Carare RO, Bechmann I, Flügel A, Laman JD, Weller RO. Vascular, glial, and lymphatic immune gateways of the central nervous system. *Acta Neuropathologica*. 2016;132(3):317-338.
https://doi.org/10.1007/s00401-016-1606-5

79. Liem T. Osteopathic treatment of the dura. In: Liem T, Tozzi P, Chila A, eds. *Fascia in the osteopathic field*. Edinburgh: Handspring; 2017.

80. Liem T. Treatment Principles. In: Liem T, Heede P, eds. *Foundations of morphodynamics in osteopathy*. Edingburgh: Handspring; 2017.

81. Lee H, Xie L, Yu M, Kang H, Feng T, Deane R, Logan J, Nedergaard M, Benveniste H. The effect of body posture on brain glymphatic transport. *Journal of Neuroscience*. 2015;35(31):11034-11044.
https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1625-15.2015

82. Raichle ME, Hartman BK, Eichling JO, Sharpe LG. Central noradrenergic regulation of cerebral blood flow and vascular permeability. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1975;72(9):3726-3730.

83. Harik SI. Blood-brain barrier sodium/potassium pump: Modulation by central noradrenergic innervation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1986;83(11):4067-4070.

84. Groothuis DR, Vavra MW, Schlageter KE, Kang EW, Itskovich AC, Hertzler S, Allen CV, Lipton HL. Efflux of drugs and solutes from brain: the interactive roles of diffusional transcapillary transport, bulk flow and capillary transporters. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2007;27(1):43-56.
https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600315

85. Benveniste H, Lee H, Ding F, Sun Q. Anesthesia with dexmedetomidine and low-dose isoflurane increases solute transport via the glymphatic pathway in rat brain when compared with high-dose isoflurane. *Anesthesiology*. 2017;127:976-988.
https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001888

86. Raichle ME, Grubb RL. Regulation of brain water permeability by centrally-released vasopressin. *Brain Research*. 1978;143(1):191-194.

87. Doczi T, Szerdahelyi P, Gulya K, Kiss J. Brain water accumulation after the central administration of vasopressin. *Neurosurgery*. 1982;11(3):402-407.

88. Krieg SM, Sonanini S, Plesnila N, Trabold R. Effect of small molecule vasopressin V1a and V2 receptor antagonists on brain edema formation and secondary brain damage following traumatic brain injury in mice. *Journal of Neurotrauma*. 2015;32(4):221-227.
https://doi.org/10.1089/neu.2013.3274

89. Zarow C, Lyness Sa, Mortimer Ja, Chui HC. Neuronal loss is greater in the locus coeruleus than nucleus basalis and substantia nigra in Alzheimer and Parkinson diseases. *Archives of Neurology*. 2003;60(3):337-341.

90. Raskind MA, Peskind ER, Halter JB, Jimerson DC. Norepinephrine and MHPG levels in CSF and plasma in Alzheimer's disease. *Archives of General Psychiatry*. 1984;41(4):343-346.

91. Engelhardt B, Vajkoczy P, Weller RO. The movers and shapers in immune privilege of the CNS. *Nature Immunology*. 2017;18(2):123-131.
https://doi.org/10.1038/ni.3666

92. Кондратьев А.Н. *Сочетанное воздействие на опиоидную и адренергическую антиноцицептивные системы в анестезиологическом обеспечении нейроонкологических операций*. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 1992.
Kondrat'ev AN. *Sochetannoe vozdejstvie na opioidnuyu i adrenergicheskuyu antinociceptivnye sistemy v anesteziologicheskom obespechenii neĭroonkologicheskih operacij*. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. SPb.; 1992. (In Russ.).

93. Kondratyev AN. Usage of alpha-2 Agonists and Opioids in Neuroanesthesia: Twenty Years of Experience. *Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain*. 2004;23(3):192-195.

94. Кондратьев А.Н., Ценципер Л.М., Кондратьева Е.А., Назаров Р.В. Нейровегетативная стабилизация как патогенетическая терапия повреждения головного мозга. *Анестезиология и реаниматология*. 2014;1:82-84.
Kondratyev AN, Tsentsiper LM, Kondrat'eva EA, Nazarov RV. Neurovegetative stabilization as pathogenetic therapy of brain damage. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2014;1:82-84. (In Russ.).

Поступила 10.04.19
Received 10.04.19
Принята к печати 29.08.19
Accepted 29.08.19