Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2023, т. 123, №5, с. 13–19
https://doi.org/10.17116/jnevro202312305113

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2023, vol. 123, no. 5, pp. 13–19
https://doi.org/10.17116/jnevro202312305113

Глимфатическая система мозга — нейробиология и клиническая патология

© А.И. ФЕДИН

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

В статье приведены новые сведения о функционировании механизмов удаления продуктов жизнедеятельности головного мозга, включающих лимфатические сосуды оболочек и глиально-лимфатическую (глимфатическую) систему (ГЛС). Подчеркивается роль астроцитов и расположенных на них проводящих воду каналов в клеточных мембранах, образованных белком аквапорин-4. Обсуждается связь функционирования ГЛС с медленной фазой сна. Показаны возможные механизмы развития когнитивных нарушений при нарушении функции ГЛС и задержке элиминации β-амилоида; рассматриваются направления их патогенетической терапии.

Ключевые слова: *глимфатическая система мозга, белок аквапорин-4, β-амилоид, когнитивные нарушения, Кортексин.*

Информация об авторе:
Федин А.И. — https://orcid.org/0000-0002-6996-2828
Автор, ответственный за переписку: Федин А.И. — e-mail: fedin.anatoly@gmail.com

Как цитировать:
Федин А.И. Глимфатическая система мозга — нейробиология и клиническая патология. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(5):13–19. https://doi.org/10.17116/jnevro202312305113

The glymphatic system in the brain — neurobiology and clinical pathology

© A.I. FEDIN

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Given new information about the neurobiology of the processes of removal of waste products of the brain, consisting of the lymphatic vessels into the dura and the glial-lymphatic (glymphatic) system. The role of astrocytes and water-conducting channels located on them in cell membranes formed by the protein aquaporin-4 is emphasized. The connection between the functioning of the glymphatic system and the slow phase of sleep is discussed. Possible mechanisms for the development of cognitive impairments in violation of the function of the glymphatic system and a delay in the elimination of β-amyloid are shown. Directions of pathogenetic therapy are given.

Keywords: *glymphatic system, protein aquaporin-4, β-amyloid, cognitive impairment, Cortexin.*

Information about the author:
Fedin A.I. — https://orcid.org/0000-0002-6996-2828
Corresponding author: Fedin A.I. — e-mail: fedin.anatoly@gmail.com

To cite this article:
Fedin AI. The glymphatic system in the brain — neurobiology and clinical pathology. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(5):13–19. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202312305113

Задачей фундаментальных научных исследований является изучение природы и ее законов. Такого рода исследования не преследуют практических целей, но любое фундаментальное научное знание дает возможность решать множество практических задач. Поиску таких решений посвящены прикладные исследования. Клинические исследования посвящены изучению эффективности тех или иных способов терапевтических вмешательств, медицинских технологий при определенных заболеваниях.

Целью проводимых научных исследований является углубление знаний о болезнях человека.

Между фундаментальными и клиническими исследованиями существует значительный разрыв, образно называемый «долиной смерти» [1]. Многие исследования про-

водятся независимо разными группами ученых, что, с одной стороны, приводит к непониманию практических задач клиницистов учеными в области фундаментальной науки, а с другой — наоборот, к недостаточной осведомленности врачей, осуществляющих клинические исследования, о результатах фундаментальных исследований. Проведение исследований среди пациентов имеет ряд серьезных ограничений, так как молекулярная и клеточная организация мозга недоступна для изучения на живом человеке. Нередко определенные аспекты заболевания изучаются только на образцах тканей, полученных при аутопсии, либо на материале, полученном в ходе операции. Так, неврологические заболевания могут изучаться на основании косвенных лабораторных показателей тех или иных сред организма (кровь, цереброспинальная жидкость (ЦСЖ)), данных нейровизуализации и др.

Основная задача проводимых трансляционных исследований — преодоление «долины смерти». Под трансляционными подразумевают исследования, целью которых является перенос новых фундаментальных знаний о работе головного мозга и его заболеваниях, полученных в лабораторных условиях, в область практической разработки и внедрения новых методов диагностики, лечения и предупреждения заболеваний [2].

В последние десятилетия важным направлением трансляционных исследований является изучение функционирования системы очистки головного мозга от продуктов его жизнедеятельности, тесно связанной с функциями нейроглии. Нейроглия — важный компонент барьерной системы головного мозга, она может быть повреждена при травмах, воспалительных и других заболеваниях [3]. Для точного понимания функционирования конкретных клеточных механизмов, обеспечивающих нейроиммунные взаимодействия, необходимо установить, каким образом при наличии гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) происходит миграция иммунокомпетентных клеток в паренхиму мозга. Это потребовало пересмотра существовавших ранее взглядов об отсутствии в мозге лимфатической системы.

Высокая метаболическая активность ЦНС требует наличия эффективно работающей дренажной системы для удаления продуктов жизнедеятельности клеток и токсинов. Ранее считалось, что ЦНС лишена сети лимфатических сосудов, функциями которой являются дренаж интерстициальной жидкости и участие в иммунном контроле. Первой попыткой объяснения механизмов удаления метаболитов из ЦНС при отсутствии лимфатической системы было формирование предположения о существовании глимфатической системы (ГЛС), которое активно развивается на протяжении последних 10 лет.

Внеклеточными жидкостями в головном мозге являются кровь, ЦСЖ и интерстициальная (тканевая) жидкость (ИСЖ). ИСЖ формируется из воды и метаболитов, образующихся в ткани мозга, частично — из ЦСЖ. ЦСЖ — прозрачная жидкость, вязкость и плотность которой близки к таковым у воды, она секретируется в желудочках мозга (в первую очередь в боковых), затем циркулирует в подоболочечных пространствах головного и спинного мозга. ЦСЖ поступает в венозный кровоток верхнего сагиттального синуса через арахноидальные грануляции [4]. Предполагается наличие и других путей оттока ЦСЖ: перинервальных путей по ходу зрительных и обонятельных нервов (сквозь отверстия в решетчатой пластинке к слизистой оболочке носовых ходов) [5—7]. Также установлено, что ЦСЖ образуется и абсорбируется всеми поверхностями ЦНС, вступающими с ней в контакт [8]. Итоги изучения интракраниального клиренса позволили установить существование лимфодренажной системы головного мозга, состоящей из менингеальных лимфатических сосудов и глимфатического пути дренирования ИСЖ и ЦСЖ [9—12]. Второй путь рассматривается как ГЛС (глиально-лимфатическая система мозга) [11].

Менингеальные лимфатические сосуды

О существовании лимфатических сосудов менингеальных оболочек головного мозга было известно уже в XVIII веке [13]. Имелись сообщения о существовании лимфатических сосудов вокруг черепных нервов и дуральных кровеносных сосудов [14, 15]. Было показано, что красящие вещества, вводимые в паренхиму головного мозга, в последующем поступали в шейные лимфатические сосуды [16, 17]. Напротив, красители, введенные в периферический кровоток, не обнаруживались в ЦНС, что свидетельствовало о существовании ГЭБ, обеспечивающего мозгу иммунопривилегированный статус [18, 19]. В последнее десятилетие пересмотрена иммунная привилегированность ЦНС [20, 21]. При поиске путей циркуляции иммунных клеток установлена их высокая концентрация в структурах вблизи дуральных синусов, в мозговых оболочках [20].

Важным компонентом иммунной системы, обеспечивающей точность иммунологического надзора за ЦНС, являются оболочки головного мозга [9, 22]. Описана система сосудов, проходящих вблизи мозговых синусов, структурные и иммуногистологические характеристики которой соответствуют показателям лимфатических сосудов [9, 10, 23]. Данная система способна транспортировать воду и макромолекулы [9, 10]. Также показано, что в норме в лимфатических сосудах оболочек мозга имеются многочисленные иммунные клетки, что может быть свидетельством их возможного участия в обеспечении иммунологического надзора за мозгом [10]. Особенности структуры стенки периферических лимфатических сосудов (отсутствие перицитов, прерывистая базальная мембрана) позволяют клеткам и молекулам преодолевать ее. Описаны различные типы лимфатических сосудов, включая лимфатические капилляры, собирающие сосуды (имеют в своем просвете двустворчатые клапаны для предотвращения обратного тока лимфы) [24—26].

ГЛС

ГЛС обеспечивает фильтрацию ЦСЖ через паренхиму мозга и выведение продуктов клеточного метаболизма из ЦНС. На **рис. 1 на цв. вклейке** показаны морфофункциональные составляющие ГЛС.

Артериальные сосуды подходят к мозгу со стороны основания черепа, на всем своем протяжении они находятся в подпаутинных цистернах и каналах, заполненных ЦСЖ. Артерии имеют пиальное влагалище, образованное клетками лептоменингеальной оболочки. На поверхности коры больших полушарий формируются артерии мягкой мозговой оболочки [27, 28]. После вхождения в паренхиму мозга они образуют пенетрирующие артериолы, которые окружены периваскулярным пространством (пространство Вирхова—Робена) [29]. Периваскулярное пространство вокруг ар-

терий и вен имеет пиальное влагалище внутри и базальную мембрану из ножек астроцитов снаружи, которая представляет глиальную пограничную мембрану [9, 10, 30].

После того как пенетрирующие артерии разделяются на артериолы, периваскулярное пространство исчезает, хотя ЦСЖ и продолжает поступать в пространство, окружающее артериолы и капилляры. Кроме периваскулярного пространства вблизи артериол, базальная мембрана принимает участие в формировании следующего жидкостного пространства, обладающего низким сопротивлением (параваскулярное пространство), из которого ЦСЖ перемещается в паренхиму [11]. Открытие этого пространства позволило в дальнейшем обосновать наличие ГЛС головного мозга и продолжить ее исследования. Параваскулярное артериальное пространство образовано базальной мембраной капилляров, перицитами и ножками астроцитов. Далее ИСЖ покидает паренхиму мозга через параваскулярное венозное пространство.

Описаны три последовательных этапа глимфатического клиренса: 1) первоначальный конвективный ток ЦСЖ из субарахноидального пространства в паренхиму мозга по параартериальным пространствам; 2) опосредованный белком аквапорином-4 (AQP4) транспорт молекул воды и других веществ из параартериального пространства в паравенозное (транспаренхимальная конвекция); 3) ток жидкости, переносящей гидрофильные и липофильные молекулы по паравенозным пространствам в субарахноидальное [11]. ГЛС обеспечивает доставку в различные отделы мозга питательных веществ (глюкоза, липиды, аминокислоты), нейромодуляторов и факторов роста. Однако основная ее роль заключается в выведении метаболитов и продуктов распада из паренхимы головного мозга.

Белок AQP4 — представитель семейства аквапоринов, образующих каналы для молекул воды. AQP4 является преобладающим водным каналом клеток мозга, его высокая концентрация обнаружена в ножках астроцитов, где он играет ключевую роль в работе ГЛС. AQP4 необходим для параваскулярного обмена между ИСЖ и ЦСЖ, а также транспорта растворенных в воде веществ. Выведение растворимых метаболитов и избытка внеклеточной жидкости обеспечивается потоком ЦСЖ, в образовании которого принимают участие каналы астроцитарного AQP4 [31]. Экспрессия AQP4 на мембране астроцитов высокополяризована на стороне, обращенной к эндотелию **(рис. 2 на цв. вклейке)**.

Высокая концентрация AQP4 в терминальных фрагментах ножек астроцитов обеспечивает обмен жидкости между тканью мозга и ЦСЖ [32]. В паренхиме мозга ЦСЖ смешивается с ИСЖ и, наряду с продуктами жизнедеятельности нейронов (нейрофиламенты, тау-белок, β-амилоид и др.), выводится из мозга по паравенозным пространствам.

В последние годы увеличился интерес к изучению астроцитов. Астроциты и ранее привлекали внимание исследователей — только за 2018 г. опубликовано около 3,5 тыс. статей с упоминанием астроцитов, из них 955 посвящено непосредственно их изучению [3]. Классические представления о том, что астроциты выполняют исключительно опорную и трофическую функции, пересмотрены. В настоящее время считается, что астроциты участвуют в формировании ГЭБ и регуляции его проницаемости, вовлечены в иммунные реакции, способны модулировать электрическую активность нейронов. Оказалось, что астроциты способны обеспечивать транспорт ионов кальция, участвуют в высвобождении нейротрансмиттеров, обладают морфологической и функциональной пластичностью [33].

Транспорт жидкости в интерстициальное пространство из периферических капилляров обеспечивается давлением, которое создается в систолу левого желудочка, тогда как на капилляры головного мозга эта сила не оказывает влияния, механизмы движения ИСЖ в головном мозге и периферической лимфатической системе различны [34]. Считается, что именно AQP4-каналы обеспечивают избирательную проницаемость для молекул воды и ряда растворенных в ней веществ, формирование градиента плотности жидкости, тем самым поддерживая циркуляцию жидкости по параваскулярным пространствам [35]. Таким образом, ток ЦСЖ по параваскулярным пространствам играет ключевую роль в обеспечении обмена между ЦСЖ и ИСЖ через ГЛС. В связи с этим вызывает интерес механизм поступления ЦСЖ в параваскулярные пространства.

В артериях поступление ЦСЖ в периваскулярные и далее в параваскулярные пространства обеспечивает пульсация, создаваемая гладкой мускулатурой сосудистой стенки, которая формирует пульсовые волны вдоль оси пиальных и пенетрирующих артерий, прободающих паренхиму мозга по направлению от поверхности коры [36]. В работе этой сложной системы важную поль играют уровень пульсового артериального давления и тонико-эластические свойства сосудов [37, 38].

При введении экспериментальным животным (мыши) агониста адренергических рецепторов значительно повышается пульсация, что приводит к поступлению в паренхиму большего количества ЦСЖ. Обратный эффект наблюдался при ослаблении артериальной пульсации вследствие лигирования внутренней сонной артерии, при этом снижение амплитуды пульсовой волны уменьшало обмен ЦСЖ и ИСЖ [38]. Эти данные свидетельствуют, что активность ГЛС в определенной степени связана с артериальной пульсацией, а также объясняет преимущественный периваскулярный ток жидкости вблизи пульсирующих церебральных артерий, но не вен [39].

Можно предположить существование связи между ГЛС и менингеальными лимфатическими сосудами, способными обеспечивать отток ЦСЖ [10]. Так, через полчаса после интравентрикулярного введения красителя голубой Эванса, он обнаруживался в менингеальных лимфатических сосудах и глубоких, а позже — в поверхностных шейных лимфоузлах. Перевязка лимфатических сосудов выше шейных лимфатических узлов приводила к отсутствию в них красителя и увеличению диаметра менингеальных лимфатических сосудов [10].

Визуализация ГЛС

Большинство экспериментальных исследований выполнено с применением двухфотонной микроскопии головного мозга. В отличие от нее МРТ позволяет оценить состояние головного мозга в целом. Для оценки интенсивности обмена между ИСЖ и ЦСЖ была использована динамическая МРТ с контрастным усилением [40]. Были визуализированы периартериальный ток ЦСЖ, места притока в углублениях гипофиза и эпифиза, молекулярно-зависимый обмен ЦСЖ и ИСЖ. Кроме того, было показано, что распределение внутривенно введенного препарата гадолиния в коре головного мозга и ядрах мозжечка зависит как от показателей кровотока, так и от тока ЦСЖ [41].

Для выявления областей утечки ЦСЖ у больных с нормотензивной гидроцефалией (НТГ) и снижением давления ЦСЖ использовалась магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с интратекальным введением препарата гадолиния [42, 43]. При выполнении МРТ в режиме Т1 для оценки динамики ЦСЖ и функции ГЛС у пациентов с НТГ и обследованных контрольной группы установлено антеградное распространение контрастного вещества по крупным лептоменингеальным артериям. Как у больных с НТГ, так и у здоровых отмечено усиление сигнала в паренхиме мозга в ночное время, однако выраженность его оказалась бóльшей у пациентов с НТГ. По мнению авторов, как замедление выведения препарата гадолиния из субарахноидальных пространств, так и стойкое усиление сигнала в паренхиме мозга отражают уменьшение клиренса ГЛС у больных с НТГ. Распределение препарата гадолиния в мозге после его внутривенного введения также можно использовать для оценки состояния ГЛС у пациентов с болезнью Альцгеймера, сахарным диабетом [44—46]. Проведенное исследование с использованием анализа результатов МРТ показало, что при сахарном диабете 2-го типа снижается клиренс ИСЖ в гипоталамусе и гиппокампе. Это свидетельствует о том, что нарушение работы ГЛС связано с формированием когнитивного дефицита у больных сахарным диабетом 2-го типа [46].

ГЛС и нейродегенеративные заболевания

По мнению многих авторов, дисфункция ГЛС связана с различными патологическими состояниями, включая черепно-мозговую травму [47], лакунарные инфаркты [48], мигрень [49], рассеянный склероз [50], церебральную амилоидную ангиопатию [51]. Концепция ГЛС головного мозга стала также прикладным аспектом, связанным с механизмами развития нейродегенераций, в частности болезни Альцгеймера [30]. Рассматривается эта проблема и в работах отечественных исследователей [37, 52, 53]. Результаты оценки показателей элиминации продуктов метаболизма из паренхимы мозга, ее связь с ГЛС и некоторые другие вопросы обсуждаются и в настоящее время [28].

Роль патологического β-амилоида и его накопления в формировании болезни Альцгеймера хорошо изучена. Внимание исследователей в настоящее время привлекают механизмы выведения амилоида из паренхимы мозга [53]. Образование и катаболизм β-амилоида протекают с высокой скоростью, у здоровых молодых 8,3% общего β-амилоида выводится из мозга каждый час через ЦСЖ [36]. Клиренс путем ГЛС, наряду с транспортом через ГЭБ, обеспечивает достаточное выведение внеклеточного β-амилоида, тогда как недостаточность адекватного объемного потока ЦСЖ приводит к его накоплению в мозге [54, 55]. Это свидетельствует, что низкая активность ГЛС может представлять важный фактор риска развития нейродегенерации.

Связь между расстройствами сна и формированием когнитивных нарушений не вызывает сомнений [56]. Важно, что эффективность работы ГЛС резко усиливается в ночное время и, наоборот, снижается в период бодрствования [38]. Выведение из мозга β-амилоида осуществляется по градиенту пульсового давления преимущественно в диастолу в бóльшей степени в ночное время, при этом клиренс β-амилоида из ткани мозга зависит от качества и продолжительности сна. Параметры сна, преимущественно характер его медленной фазы, связаны с увеличением межклеточного пространства мозга, что снижает сопротивление конвективному потоку межклеточной жидкости и повышает клиренс β-амилоида [38].

Механизм, благодаря которому реализуются данные изменения, связан с секрецией голубым пятном норадреналина. Его секреция в период сна снижается, это приводит к уменьшению активности нейронов, что в свою очередь за счет преимущественно осмотических механизмов ведет к увеличению межклеточного пространства [57]. Показано, что уровень амилоида в ЦСЖ связан с суточными биоритмами. Результаты исследований, проведенных на трансгенных мышах, свидетельствуют, что в ночное время уровень β-амилоида оказался наиболее высоким, а в дневное — минимальным [11]. Следовательно, одна из функций сна состоит в активации ГЛС, вследствие чего усиливается очищение головного мозга от токсичных веществ, образующихся во время бодрствования, в первую очередь амилоида.

Вероятно, эффективность работы ГЛС ухудшается по мере старения. Оценка деятельности ГЛС на моделях мышей разного возраста показала снижение активности ее функционирования на 80—90% у старых животных [36]. Возрастные изменения тонико-эластических свойств стенки артерий приводят к уменьшению амплитуды их пульсации, что сопровождается снижением активности глимфатического притока [37]. Снижению активности ГЛС по мере старения способствуют снижение образования ЦСЖ на 66% и снижение ее давления на 27% [36].

С возрастом AQP4 утрачивает периваскулярную поляризацию, что также может вести к снижению активности ГЛС [36]. Снижение функции ГЛС по мере старения может быть обусловлено накоплением несвязанных и гиперфосфорилированных белков, тем самым активируя течение нейродегенеративных процессов. При болезни Альцгеймера чаще, чем в контроле, имеет место расширение периваскулярных пространств, что может свидетельствовать о срыве компенсаторных возможностей глимфатических путей, который ведет к снижению клиренса белков. Расширение периваскулярных пространств выявляется также при сосудистой деменции, являющейся второй по частоте причиной когнитивной дисфункции, что еще раз подтверждает сходство патогенеза нейродегенеративной и сосудистой патологии [54].

ГЛС также обеспечивает транспорт липидов в головном мозге. Масса мозга взрослого человека составляет 2% от массы его тела, при этом мозг содержит до 25% всего холестерина организма человека. ГЭБ препятствует поступлению липидов и липопротеидов, включая холестерин, из крови в мозг. В отличие от периферических тканей, получающих холестерин, синтезируемый в печени, из крови, в мозге весь холестерин синтезируется *de novo*. Избыток холестерина выводится из мозга за счет его гидроксилирования до 24-ОН-холестерина. Таким образом, ГЛС и периваскулярная система функционируют как поглотители избыточного холестерина, образующегося в мозге. Мозг обладает способностью внутреннего переноса липидов за счет собственного переносчика липопротеидов высокой плотности, который вырабатывается астроцитами [53].

Синтез липопротеидов высокой плотности астроцитами в значительной степени зависит от аполипопротеина Е (АПОЕ). Его ген, в частности аллель е4, представляет собой важнейший генетический фактор риска развития бо-

К статье *А.И. Федина* «Глимфатическая система мозга — нейробиология и клиническая патология»

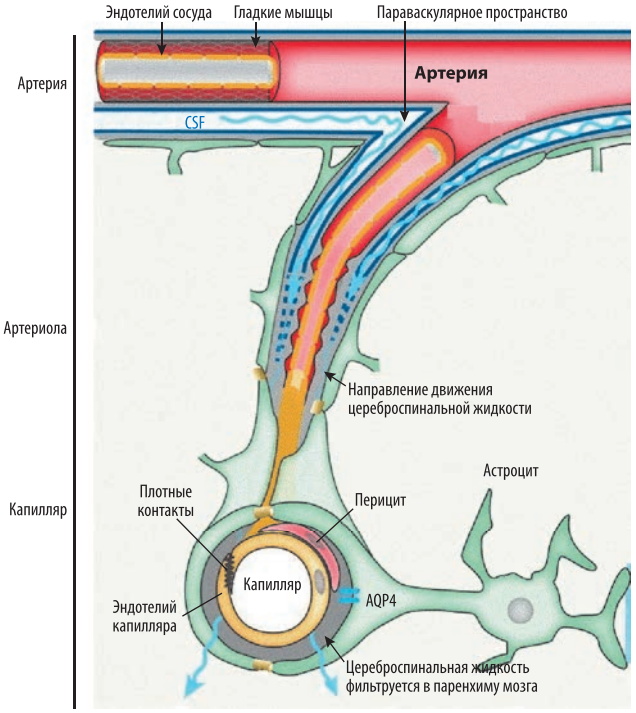

***Рис. 1.* Морфофункциональные составляющие ГЛС головного мозга.**
Адапт. по [12]. Пояснение в тексте.

***Fig. 1.* Morphofunctional components of the brain glymphatic system.**
Adapt. from [12]. Explanation in the text.

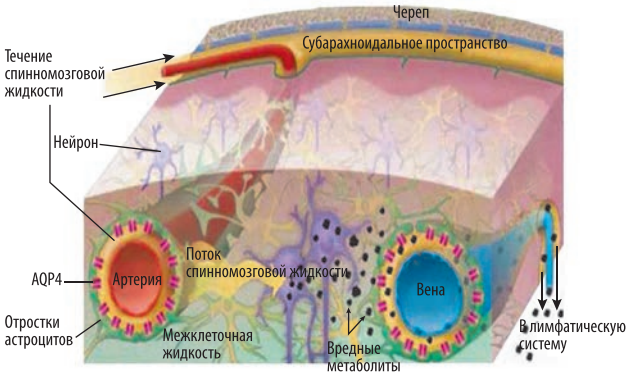

***Рис. 2.* Каналы AQP4.**
Адапт. по [31]. Пояснение в тексте.

***Fig. 2.* Aquaporin-4 water channels.**
Adapt. from [31]. Explanation in the text.

лезни Альцгеймера. Этот носитель важен для поддержания гомеостаза, необходимого для правильного функционирования головного мозга. АПОЕ сконцентрирован преимущественно в мембранах астроцитов вблизи кровеносных сосудов. Клетки сосудистых сплетений и эпендимы в стенке третьего желудочка также способны вырабатывать АПОЕ. Следовательно, образование АПОЕ и ЦСЖ локализовано практически в одних и тех же областях, они транспортируются единым путем за счет ГЛС. Введение липофильных меченых маркеров в ЦСЖ показало, что несколько различных липофильных молекул массой <1 кДа, сопоставимых с размером молекулы холестерина (0,387 кДа), и липофильные молекулы массой >3 кДа поступали в вещество головного мозга через периартериальные пространства, а выводились, подобно гидрофильным молекулам, через перивенозные. Однако только липофильные маркеры массой <1 кДа оказались способными проникать в паренхиму мозга, тогда как более крупные молекулы могли транспортироваться только лишь периваскулярным путем. Это свидетельствует, что ГЛС играет ключевую роль в распределении липидов в ткани мозга, а для транспорта через ЦСЖ средних и больших растворимых в липидах молекул требуются носители. В связи с этим астроциты играют важную роль в синтезе липидов и их распределении за счет высвобождения таких белков-носителей липидов, как АПОЕ. Нарушение функции ГЛС может вести к повышению содержания в головном мозге холестерина, что в свою очередь способно изменять уровень β-амилоида [53].

Имеющиеся данные свидетельствуют о необходимости активации клиренса ГЛС, в частности у больных с уже сформировавшимися когнитивными нарушениями. Учитывая роль клиренса β-амилоида через ГЛС, представляется перспективным его усиление за счет нормализации сна и регуляции цикла «сон—бодрствование». Предполагается, что повышение качества сна и, соответственно, лимфоциркуляции может быть связано со снижением риска развития нейродегенеративных процессов [38].

Показано, что применение биологически активных флавоноидов, обладающих венотоническим действием, способно обеспечивать снижение концентрации в мозге β-амилоида, ограничивать процессы гиперфосфорилирования тау-белка, нейровоспаления и уменьшать вероятность развития когнитивных нарушений [58]. Отсутствие ночного снижения артериального давления препятствует адекватному функционированию периваскулярных пространств и ГЛС и нарушает клиренс β-амилоида, поэтому следует применять дополнительные терапевтические мероприятия в отношении недостаточного снижения артериального давления в ночное время [37].

У больных с факторами сердечно-сосудистого риска и когнитивными нарушениями целесообразно одновременное назначение лекарств, обладающих нейропротективными свойствами и способствующих активации нейропластичности. Среди нейропротекторов, обладающих мультимодальными эффектами, в клинической практике хорошо зарекомендовали себя лекарственные препараты пептидной природы, которые в экспериментальных исследованиях доказали возможности влияния на различные мишени патогенеза цереброваскулярных заболеваний и продемонстрировали значимые положительные эффекты в ходе рандомизированных клинических исследований [59].

Представителем этого класса препаратов является Кортексин, обладающий системным и локальным противовоспалительным действием. За счет взаимодействия с креатинкиназой ВВ Кортексин регулирует энергетический метаболизм, обеспечивает нейропротективный, мембраностабилизирующий и антиоксидантный эффекты. Взаимодействующие с Кортексином белки цитоскелета (актин, протеин 14-3-3-α/β) образуют плотные контакты в эндотелии сосудов, способствуют обеспечению целостности ГЭБ. Кортексин, воздействуя на ГАМК-рецепторы, метаботропные и ионотропные глутаматные рецепторы, предотвращает эксайтотоксичность. Идентифицированные 4 белка головного мозга, вступающие во взаимодействие с пептидами Кортексина (тубулин β5, креатинкиназа ВВ, протеин 14-3-3 α/β, актин), обеспечивают созревание и встраивание молодых отдельных клеток в нейрональную сеть, регулируют активность ферментов, защиту белков от дефосфорилирования, процессы секвестрирования, нейропротекцию при нейродегенеративных заболеваниях [60]. В двух рандомизированных клинических исследованиях показано положительное влияние Кортексина на состояние когнитивных функций при его курсовом назначении [61, 62].

Таким образом, открытие и изучение ГЛС мозга и внутричерепных лимфатических сосудов представляет новую страницу в физиологии и патофизиологии головного мозга, а также в клинической неврологии. Понимание взаимодействия периферической лимфатической системы и лимфодренажной системы головного мозга, разработка терапевтических стратегий, направленных на поддержание целостности лимфодренажной системы головного мозга, могут стать инновационным подходом в лечении когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера, цереброваскулярных и других заболеваниях.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
The author declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Butler D. Translational research: Crossing the valley of death. *Nature*. 2008;453:840-842. https://doi.org/10.1038/453840a
2. McGartland RD, Schoenbaum E, Lee L, et al. Defining Translational Research: Implications for Training. *Academic Medicine*. 2010;85:470-475. https://doi.org/10.1097/ACM.0b013e3181ccd618
3. Коржевский Д.Э. *Нейроглия и ее участие в патогенезе заболеваний нервной системы*. Актовая речь на заседании Ученого совета ФГБНУ «ИЭМ» 12 декабря 2019 г. СПб. 2019
Korzhevsky DE. *Neuroglia and its role in the pathogenesis of diseases of the nervous system*. The speech was presented at the Academic Council of the FGBNU «IEM» on December 12, 2019. SPb. 2019. (In Russ.).
4. Davson H, Segal MB. *Physiology of the CSF and blood-brain barriers*. Boca Raton, Florida, USA, CRC Press. 1996.
5. Ma Q, Ineichen BV, Detmar M, Proulx S. Outflow of cerebrospinal fluid is predominantly through lymphatic vessels and is reduced in aged mice. *Nat Commun*. 2017;8(1):1-13.

6. Jackson R, Tigges J, Arnold W. Subarachnoid space of the CNS, nasal mucosa, and lymphatic system. *Arch Otolaryngol.* 1979;105(4):180-184. https://doi.org/10.1001/archotol.1979.00790160014003
7. Gomez D, Manzo R, Fenstermacher J, et al. Cerebrospinal fluid absorption in the rabbit. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1988;226(1):1-7. https://doi.org/10.1007/BF02172707
8. Oreskovic D, Klarica M. The formation of cerebrospinal fluid: nearly a hundred years of interpretations and misinterpretations. *Brain Res Brain Res Rev.* 2010;64(2):241-262. https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2010.04.006
9. Aspelund A, Antila S, Proulx S, et al. A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules. *J Exp Med.* 2015;212(7):991-999. https://doi.org/10.1084/jem.20142290
10. Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature.* 2015;523(7560):337-341. https://doi.org/10.1038/nature14432
11. Iliff J, Wang M, Liao Y, et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including β-amyloid. *Sci Transl Med.* 2012;4(147):147ra111. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003748
12. Jessen N, Munk A, Lundgaard I, et al. The glymphatic system: a beginner's guide. *Neurochem Res.* 2015;40(12):2583-2599. https://doi.org/10.1007/s11064-015-1581-6
13. Mascagni P. *Vasorum lymphaticorum corporis humani historia et ichnographia*. Siena: Ex typographia Pazzini Carli; 1787.
14. Ludemann W, von Rautenfeld DB, Samii M, et al. Ultrastructure of the cerebrospinal fluid outflow along the optic nerve into the lymphatic system. *Childs Nerv Syst.* 2005;21(2):96-103. https://doi.org/10.1007/s00381-004-1040-1
15. Furukawa M, Shimoda H, Kajiwara T, et al. Topographic study on nerve-associated lymphatic vessels in the murine craniofacial region by immunohistochemistry and electron microscopy. *Biomed Res.* 2008;29(6):289-296. https://doi.org/10.2220/biomedres.29.289
16. Medawar P. Immunity to homologous grafted skin; the fate of skin homografts transplanted to the brain, to subcutaneous tissue, and to the anterior chamber of the eye. *Br J Exp Pathol.* 1948;29(1):58-69.
17. Murphy J, Sturm E. Conditions determining the transplantability of tissues in the brain. *J Exp Med.* 1923;38(2): 34-39.
18. Galea I, Bechmann I, Perry V. What is immune privilege (not)? *Trends Immunol.* 2007;28(1):12-18. https://doi.org/10.1016/j.it.2006.11.004
19. Carare R, Bernardes-Silva M, Newman T, 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;34(2):131-144. https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2007.00926.x
20. Louveau A, Harris T, Kipnis J. Revisiting the mechanisms of CNS immune privilege. *Trends Immunol.* 2015;36(10):569-577. https://doi.org/10.1016/j.it.2015.08.006
21. Ransohoff R, Engelhardt B. The anatomical and cellular basis of immune surveillance in the central nervous system. *Nat Rev Immunol.* 2012;12:623-635. https://doi.org/10.1038/nri3265
22. Berton DV, Mauro KM, et al. Meninges: from protective membrane to stem cell niche. *Am J Stem Cells.* 2012;1:92-105.
23. Andres K, von Düring M, K Muszynski K, et al. Nerve fibres and their terminals of the dura mater encephali of the rat. *Anat Embryol (Berl).* 1987;175: 289-301. https://doi.org/10.1007/BF00309843
24. Dejana E, Tournier-Lasserve E, Weinstein B. The control of vascular integrity by endothelial cell junctions: molecular basis and pathological implications. *Dev Cell.* 2009;16:209-221. https://doi.org/10.1016/j.devcel.2009.01.004
25. Kerjaschki D. The lymphatic vasculature revisited. *J Clin Invest.* 2014;124:874-877. https://doi.org/10.1172/JCI74854
26. Sweet D, Jiménez J, Chang J, et al. Lymph flow regulates collecting lymphatic vessel maturation in vivo. *J Clin Invest.* 2015;125:2995-3007. https://doi.org/10.1172/JCI79386
27. Добровольский Г.Ф. *Ультраструктура оболочек и паравазальных структур артерий головного мозга*. М.: Спутник+; 2014. Dobrovolsky GF. *Ultrastructure of membranes and paravasal structures of the arteries of the brain*. M.: Sputnik+; 2014. (In Russ.).
28. Bacyinski A, Xu M, Wang W, et al. The Paravascular Pathway for Brain Waste Clearance: Current Understanding, Significance and Controversy. *Front Neuroanat.* 2017;11:101-106. https://doi.org/10.3389/fnana.2017.00101
29. Zhang E, Inman C, Weller R. Interrelationships of the pia mater and the perivascular (Virchow-Robin) spaces in the human cerebrum. *J Anat.* 1990;170:111-123.
30. Bakker E, Bacskai B, Arbel-Ornath M, et al. Lymphatic Clearance of the Brain: Perivascular, Paravascular and Significance for Neurodegenerative Diseases. *Cell Mol Neurobiol.* 2016;36(2):181-194. https://doi.org/10.1007/s10571-015-0273-8
31. Tarasoff-Conway J, Carare R, Osorio R, et al. Clearance systems in the brain—implications for Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol.* 2015;11(8):457-470. https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.119
32. Янькова Г.С., Богомякова О.Б. Лимфодренажная система головного мозга: возможности визуализации и современное состояние проблемы. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2020;9(3):81-89. Yankova GS, Bogomyakova OB. Lymphatic drainage system of the brain: the possibilities of visualization and the current state of the problem. *Complex Problems of Cardiovascular Diseases.* 2020;9(3):81-89. (In Russ.). https://doi.org/10.17802/2306-1278-2020-9-3-81-89
33. Гомазков О.А. *Астроциты — звезды, которые управляют миром*. М.: Икар; 2018. Gomazkov OA. *Astrocytes are the stars that rule the world*. M.: Ikar; 2018. (In Russ.).
34. Николенко В.Н., Оганесян М.В., Яхно Н.Н. и др. Глимфатическая система головного мозга: функциональная анатомия и клинические перспективы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018;10(4):94-100. Nikolenko VN, Oganesyan MV, Yakhno NN, et al. Glymphatic system of the brain: functional anatomy and clinical perspectives. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018;10(4):94-100. (In Russ.). https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-4-94-100
35. 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;18(8):1798. https://doi.org/10.3390/ijms18081798
36. Kress B. Impairment of paravascular clearance pathways in the aging brain. *Ann Neurol.* 2014;76(6):845-861. https://doi.org/10.1002/ana.24271
37. Лобзин В.Ю. Новый взгляд на патогенез болезни Альцгеймера: современные представления о клиренсе амилоида. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии.* 2018;2:22-28. Lobzin VY. A new look at the pathogenesis of Alzheimer's disease: modern ideas about amyloid clearance. *Review of Psychiatry and Medical Psychology.* 2018;2:22-28. (In Russ.). https://doi.org/10.31363/2313-7053-2018-2-22-28
38. Xie L. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science.* 2013;18(342):373-377. https://doi.org/10.1126/science.1241224
39. Alitalo K. The lymphatic vasculature in disease. *Nat Med.* 2011;17:1371-1380. https://doi.org/10.1038/nm.2545
40. Iliff J, Lee H, Yu M, et al. Brain-wide pathway for waste clearance captured by contrast-enhanced MRI. *J Clin Invest.* 2013;123(3):1299-1309. https://doi.org/10.1172/JCI67677
41. Taoka T, Jost G, Frenzel T, et al. Impact of the glymphatic system on the kinetic and distribution of gadodiamide in the rat brain: observations by dynamic MRI and effect of circadian rhythm on tissue gadolinium concentrations. *Invest Radiol.* 2018;53(9):529-534. https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000473
42. Akbar J, Luetmer P, Schwartz K, et al. The role of MR myelography with intrathecal gadolinium in localization of spinal CSF leaks in patients with spontaneous intracranial hypotension. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012;33(3):535-540. https://doi.org/10.3174/ajnr.A2815
43. Ringstad G, Vatnehol S, Eide P. Glymphatic MRI in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Brain.* 2017;140(10):2691-2705. https://doi.org/10.1093/brain/awx191
44. Ringstad G, Valnes L, Dale A, et al. Brain-wide glymphatic enhancement and clearance in humans assessed with MRI. *JCI insight.* 2018;3(13):e121537. https://doi.org/10.1172/jci.insight.121537
45. Van De Haar H, Burgmans S, Jansen JF, et al. Blood-brain barrier leakage in patients with early Alzheimer disease. *Radiology.* 2016;281(2):527-535. https://doi.org/10.1148/radiol.2016152244
46. Jiang Q, Zhang L, Ding G, et al. Impairment of the glymphatic system after diabetes. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2017;37(4):1326-1337. https://doi.org/10.1177/0271678X16654702

47. Plog B, Dashnaw M, Peng W, et al. Biomarkers of Traumatic Injury Are Transported from Brain to Blood via the Glymphatic System. *J Neurosci*. 2015;35(2):518-526. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3742-14.2015

48. Wang M, Ding F, Deng S, et al. Focal Solute Trapping and Global Glymphatic Pathway Impairment in a Murine Model of Multiple Microinfarcts. *J Neurosci*. 2017;37(11):2870-877. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2112-16.2017

49. Schain A, Melo-Carrillo A, Strassman A. Cortical Spreading Depression Closes Paravascular Space and Impairs Glymphatic Flow: Implications for Migraine Headache. *J Neurosci*. 2017;37(11):2904-2915. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3390-16.2017

50. Louveau A, Da Mesquita S, Kipnis J. Lymphatics in Neurological Disorders: A Neuro-Lympho-Vascular Component of Multiple Sclerosis and Alzheimer's Disease? *Neuron*. 2016;91(5):957-973. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.08.027

51. Hawkes C, Härtig W, Kacza J. Perivascular drainage of solutes is impaired in the ageing mouse brain and in the presence of cerebral amyloid angiopathy. *Acta Neuropathol*. 2011;121(4):431-443. https://doi.org/10.1007/s00401-011-0801-7

52. Вальчук С.Н., Алексеев Д.Е., Гаврилов Г.В. и др. Циркуляция и резорбция ликвора: история изучения и современное представление. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2018;2(62):215-220. Valchuk SN, Alekseev DE, Gavrilov GV, et al. Circulation and resorption of cerebrospinal fluid: history of study and modern presentation. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2018;2(62):215-220. (In Russ.). https://doi.org/10.21626/vestnik/2020-1/06

53. Лобзин В.Ю., Колмакова К.А., Емелин А.Ю. и др. Глимфатическая система мозга и ее роль в патогенезе болезни Альцгеймера. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2019;1(65):230-236. Lobzin VYu, Kolmakova KA, Emelin AYu, et al. Glymphatic system of the brain and its role in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2019;1(65):230-236. (In Russ.).

54. Weller R. Perivascular drainage of amyloid-beta peptides from the brain and its failure in cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer's disease. *Brain Pathol*. 2008;18(2):253. https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2008.00133.x

55. Zlokovic B. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2011;3(12):723-738. https://doi.org/10.1038/nrn3114

56. Литвиненко И.В. Нарушения сна и памяти, ацетилхолин при некоторых нейродегенеративных заболеваниях, применение пролонгированной формы галантамина. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;2(2):100-105. Litvinenko IV. Sleep and memory disorders, acetylcholine in some neurodegenerative diseases, the use of a prolonged form of galanthamine. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;2(2):100-105. (In Russ.). https://doi.org/10.14412/2074-2711-2012-394

57. O'Donnell J. Norepinephrine: a neuromodulator that boosts the function of multiple cell types to optimize CNS performance. *Neurochem Res*. 2012;37(11):2496-2512. https://doi.org/10.1007/s11064-012-0818-x

58. Sawmiller D, Habib A, Li S, et al. Diosmin reduces cerebral Aβ levels, tau hyperphosphorylation, neuroinflammation, and cognitive impairment in the 3xTg-AD mice. *J Neuroimmunol*. 2016;299:98-106. https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2016.08.018

59. Федин А.И., Саверская Е.Н., Бадалян К.Р. Мультимодальные терапевтические стратегии в лечении цереброваскулярной болезни. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(12):1-7. Fedin AI, Saverskaya EN, Badalyan KR. Multimodal therapeutic strategies in the treatment of cerebrovascular disease. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(12):1-7. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro2021121121112

60. Kurkin D, Bakulin D, Morkovin E. et al. Neuroprotective action of Cortexin, Cerebrolysin and Actovegin in acute or chronic brain ischemia in rats. *PLoS ONE*. 2021;16(7):E0254493. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254493

61. Стаховская Л.В., Мешкова К.С., Дадашева М.Н. и др. Многоцентровое рандомизированное проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование безопасности и эффективности кортексина в остром и раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2012;1(37):238-244. Stakhovskaya LV, Meshkova KS, Dadasheva MN, et al. Multicenter, randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of Cortexin in the acute and early recovery period of ischemic stroke. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2012;1(37):238-244. (In Russ.).

62. Федин А.И., Бельская Г.Н., Курушина О.В и др. Дозозависимое действие кортексина при хронической ишемии мозга (результаты многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(9):35-42. Fedin AI, Belskaya GN, Kurushina OV, et al. Dose-dependent effect of cortexin in chronic cerebral ischemia (results of a multicenter randomized controlled trial). *Jurnal Neurologii i Psychiatrii im. S.S. Korsakova*.2018;118(9):35-42. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro201811809135

Поступила 16.03.2023
Received 16.03.2023
Принята к печати 28.03.2023
Accepted 28.03.2023