

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.642000>

EDN: OZYUVX

Структурные и функциональные особенности глимфатической системы головного мозга: современный взгляд на проблему

Л.А. Ключева, Д.А. Аверин, К.А. Васянина

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Большую медико-социальную значимость имеет тенденция к старению населения развитых стран. В связи с этим особенную актуальность имеет изучение этиологии и патогенеза нейродегенеративных заболеваний, а также поиск методов их лечения. Долгое время считалось, что продукты метаболизма дренируются из интерстициальной жидкости паренхимы мозга в систему желудочков. Однако открытие особой глимфатической системы головного мозга позволило значительно продвинуться в понимании природы патологий, связанных с нарушением процесса очищения головного мозга от метаболитов. Научный обзор отражает основные направления в изучении функциональной морфологии глимфатической системы в норме. В нём детально описаны две теории оттока ликвора и критически проанализированы данные отечественных и зарубежных исследований. В норме функция глимфатической системы зависит от частоты сердечных сокращений, уровня внутричерепного, пульсового и артериального давления, а также от фазы дыхательного цикла. Кроме того, на работу глимфатической системы оказывают непосредственное влияние качество сна, положение головы во время сна и токсические вещества, потребляемые человеком. В обзоре приведены «свежие» данные о глимфатической системе органов зрения. Дальнейшие исследования морфофункциональных особенностей глимфатической системы в норме могут существенно расширить фундаментальные представления о патогенезе заболеваний, а также способствовать разработке методов их лечения и профилактики.

Ключевые слова: глимфатическая система; периваскулярное пространство; пространство Вирхова–Робина; ликвор.

Как цитировать:

Ключева Л.А., Аверин Д.А., Васянина К.А. Структурные и функциональные особенности глимфатической системы головного мозга: современный взгляд на проблему // Морфология. 2025. Т. 163, № 2. С. 93–105. DOI: 10.17816/morph.642000 EDN: OZYUVX

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.642000>

EDN: OZYUVX

Structural and Functional Features of the Glymphatic System: A Contemporary Perspective

Lyudmila A. Klyueva, Damir A. Averin, Karina A. Vasyanina

The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

ABSTRACT

The aging of the population in developed countries is a trend of major medical and social significance. In this regard, the study of the etiology and pathogenesis of neurodegenerative diseases, as well as the search for effective treatment methods, is of particular relevance. For a long time, it was believed that metabolic waste products were drained from the brain parenchyma's interstitial fluid into the ventricular system. However, the discovery of the brain's glymphatic system has significantly advanced our understanding of the mechanisms underlying pathologies associated with impaired clearance of metabolites from the brain. This scientific review outlines the main directions in the study of the functional morphology of the glymphatic system under normal conditions. It provides a detailed description of two theories of cerebrospinal fluid outflow and presents a critical analysis of both Russian and international research data. Under normal conditions, the function of the glymphatic system is influenced by heart rate, intracranial pressure, pulse and arterial pressure, as well as the phase of the respiratory cycle. In addition, sleep quality, head position during sleep, and exposure to toxic substances directly affect glymphatic system activity. The review also highlights recent data on the glymphatic system of the visual organs. Further research into the morphofunctional characteristics of the glymphatic system under normal conditions may greatly expand our fundamental understanding of disease pathogenesis and contribute to the development of new approaches to treatment and prevention.

Keywords: glymphatic system; perivascular space; Virchow–Robin space; cerebrospinal fluid.

To cite this article:

Klyueva LA, Averin DA, Vasyanina KA. Structural and Functional Features of the Glymphatic System: A Contemporary Perspective. *Morphology*. 2025;163(2):93–105. DOI: 10.17816/morph.642000 EDN: OZYUVX

Submitted: 17.11.2024

Accepted: 12.02.2025

Published online: 05.05.2025

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.642000>

EDN: OZYUVX

脑部淋巴系统的结构与功能特点：问题的现代视角

Lyudmila A. Klyueva, Damir A. Averin, Karina A. Vasyanina

The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

摘要

发达国家人口老龄化的趋势具有重要的医学与社会意义。因此，研究神经退行性疾病的病因和发病机制，以及探索其治疗方法，尤为重要。长期以来，代谢产物被认为是通过脑实质间质液进入脑室系统而被清除的。然而，脑部特殊的脑淋巴系统（glymphatic system）的发现，极大地推动了人们对脑部代谢产物清除机制障碍相关疾病本质的理解。本综述反映了脑淋巴系统在正常状态下功能形态学研究的主要方向。文中详细介绍了两种脑脊液回流理论，并对俄罗斯与国外的研究数据进行了批判性分析。在正常情况下，脑淋巴系统的功能取决于心率、颅内压、脉压、动脉压以及呼吸周期的阶段。此外，脑淋巴系统的功能还直接受到睡眠质量、睡眠时头部位置以及人体摄入的毒性物质的影响。文中还列举了有关视觉器官脑淋巴系统的最新研究数据。对脑淋巴系统在正常状态下形态与功能特点的进一步研究，将有助于拓展对疾病发病机制的基本认识，并促进治疗与预防方法的开发。

关键词：脑淋巴系统；血管周围间隙；Virchow - Robin间隙；脑脊液。

To cite this article:

Klyueva LA, Averin DA, Vasyanina KA. 脑部淋巴系统的结构与功能特点：问题的现代视角. *Morphology*. 2025;163(2):93–105.

DOI: 10.17816/morph.642000 EDN: OZYUVX

收到: 17.11.2024

接受: 12.02.2025

发布日期: 05.05.2025

ВВЕДЕНИЕ

Нейронауки сохраняют лидирующие позиции среди приоритетных направлений современных исследований. В связи с характерной для развитых стран тенденцией к старению населения в сочетании с пролонгацией активной социальной жизни и отсроченным завершением профессиональной деятельности, изучение этиологии, патогенеза и поиск методов лечения нейродегенеративных заболеваний имеют особую актуальность. Долгое время считалось, что в центральной нервной системе сеть лимфатических капилляров отсутствует и продукты метаболизма дренируются из интерстициальной жидкости мозга в систему желудочков, заполненных цереброспинальной жидкостью. Однако такое объяснение оказалось недостаточно убедительным, поскольку площадь стенок желудочков не столь велика по отношению к объёму паренхимы мозга, а центральная нервная система (ЦНС) является одной из самых метаболически активных систем организма человека. В 2015 году A. Louveau и соавт. [1] и A. Aspelund и соавт. [2] впервые описали лимфатические сосуды в твёрдой мозговой оболочке, расположенные вдоль венозных синусов у мышей и человека. Однако основные положения концепции «глимфатической системы» были сформулированы ещё в 2012 году J. Iliff и соавт. [3, 4]. В своей работе они описали уникальную систему параваскулярных каналов, сформированных клетками астроглии и содействующих эффективному выведению растворимых белков и метаболитов из паренхимы ЦНС.

Согласно другой теории строения глимфатической системы, интерстициальная жидкость паренхимы мозга оттекает ретроградно току крови, по периваскулярным пространствам, расположенным в расслоении базальных мембран гладкомышечных клеток среднего слоя стенок сосудов [5–8]. Предполагается, что развитие глимфатической системы тесно связано с формированием лимфатического русла, которое стимулируется при активации VEGF-C/VEGFR-3 (Vascular endothelial growth factor C/Vascular endothelial growth factor receptor 3) сигнального эмбрионального каскада. Это предположение основано на том, что у трансгенных мышей с нарушением VEGFC/VEGFR3 сигнального каскада возникают дефекты формирования и функционирования менингеальных лимфатических сосудов, а также ухудшается глимфатический клиренс ЦНС [9].

Роль глимфатической системы невозможно переоценить. С момента открытия стало очевидным её решающее значение для клиренса белков, образующихся в результате клеточного метаболизма в паренхиме головного мозга. Так, β -амилоид, α -синуклеин и таубелок играют ключевую роль в патогенезе болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и других нейродегенеративных заболеваний [10, 11]. Выведению таких «метаболических отходов» способствует обмен между тканевой и спинномозговой жидкостью [12]. Считается,

что глимфатический клиренс существенно влияет на распределение в мозге глюкозы, липидов, аминокислот, различных факторов роста и нейромодуляторов [4, 9]. Учитывая высокую плотность липопротеинов и переносчиков липидов, связанных с астроцитами, глимфатическая система также вносит вклад в транспорт липидов и поступление глюкозы [10, 13].

Помимо клиренса, глимфатическая система участвует в модуляции внутричерепного давления в условиях образования избыточной интерстициальной жидкости в головном мозге [10, 14]. Известно, что повышение давления жидкости стимулирует ток кальция через рецепторы N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDA) в астроцитах, что, в свою очередь, играет определённую роль в передаче сигнала [10, 15].

Изучение морфофункциональных особенностей и условий эффективной работы глимфатической системы, а также факторов, способных оказывать на неё негативное влияние, крайне актуально для современной нейронауки. Эффективная работа глимфатической системы может отсрочить накопление «метаболических отходов» и специфических белков в головном мозге, тогда как её дисфункция играет ведущую роль в ранней дегенерации паренхимы мозга [16].

СТРОЕНИЕ ГЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

С момента открытия глимфатической системы представления о ней значительно обогатились. Однако, изучив результаты многочисленных опубликованных исследований, мы обнаружили значительные расхождения в терминологии, используемой при её описании. Существует две основные теории оттока ликвора: параваскулярная — описывает дренаж интерстициальной жидкости через щелевидные каналы, расположенные между стенкой кровеносных сосудов и прилегающей тканью мозга, так называемые пространства Вирхова–Робина; периваскулярная — рассматривает ток ликвора по каналам, которые образованы средним слоем стенки артерий, базальными мембранами одиночных гладкомышечных клеток артериол и базальными мембранами эндотелиоцитов капилляров. В большинстве зарубежных исследований оба термина часто используются как взаимозаменяемые [15–22], что не позволяет отчётливо провести границы и определить взаимосвязь между двумя механизмами. В то же время, очевидно, что лишь ясное недвусмысленное фундаментальное понимание механизмов функционирования глимфатической системы может способствовать развитию новых стратегий влияния на эти механизмы.

В настоящем обзоре детально описаны две теории оттока ликвора из паренхимы головного мозга, которые не являются взаимоисключающими. В рамках данной работы дренаж через пространства Вирхова–Робина

рассматривается как часть параваскулярной теории, что согласуется с подходом, принятым другими авторами [6, 9]. Необходимо учесть, что в некоторых работах [5] пространства Вирхова–Робина описываются в рамках периваскулярной теории, что свидетельствует о терминологических расхождениях в текущем научном дискурсе.

Параваскулярная теория

Параваскулярная теория строения глимфатической системы описывает её как сеть внесосудистых каналов, которые обеспечивают циркуляцию ликвора и интерстициальной жидкости внутри паренхимы головного мозга, а также её приток и отток (рис. 1) [15, 17–21, 23, 24].

Согласно этой теории механизм транспортировки жидкости состоит из пяти отдельных этапов [17]:

- Выработка спинномозговой жидкости (ликвора) сосудистым сплетением и, предположительно, экстрахороидальными источниками, такими как капиллярный приток и метаболическая выработка жидкости;
- Продвижение ликвора вглубь мозга по параваскулярным пространствам (пространствам Вирхова–Робина) под влиянием пульсации артериальной стенки. Параваскулярные пространства, наружную границу которых формируют ножки астроцитов, экспрессирующих аквапорин-4 (AQP4), заполнены жидкостью и окружают пиальные артерии и прекапиллярные артериолы, следующие из субарахноид-

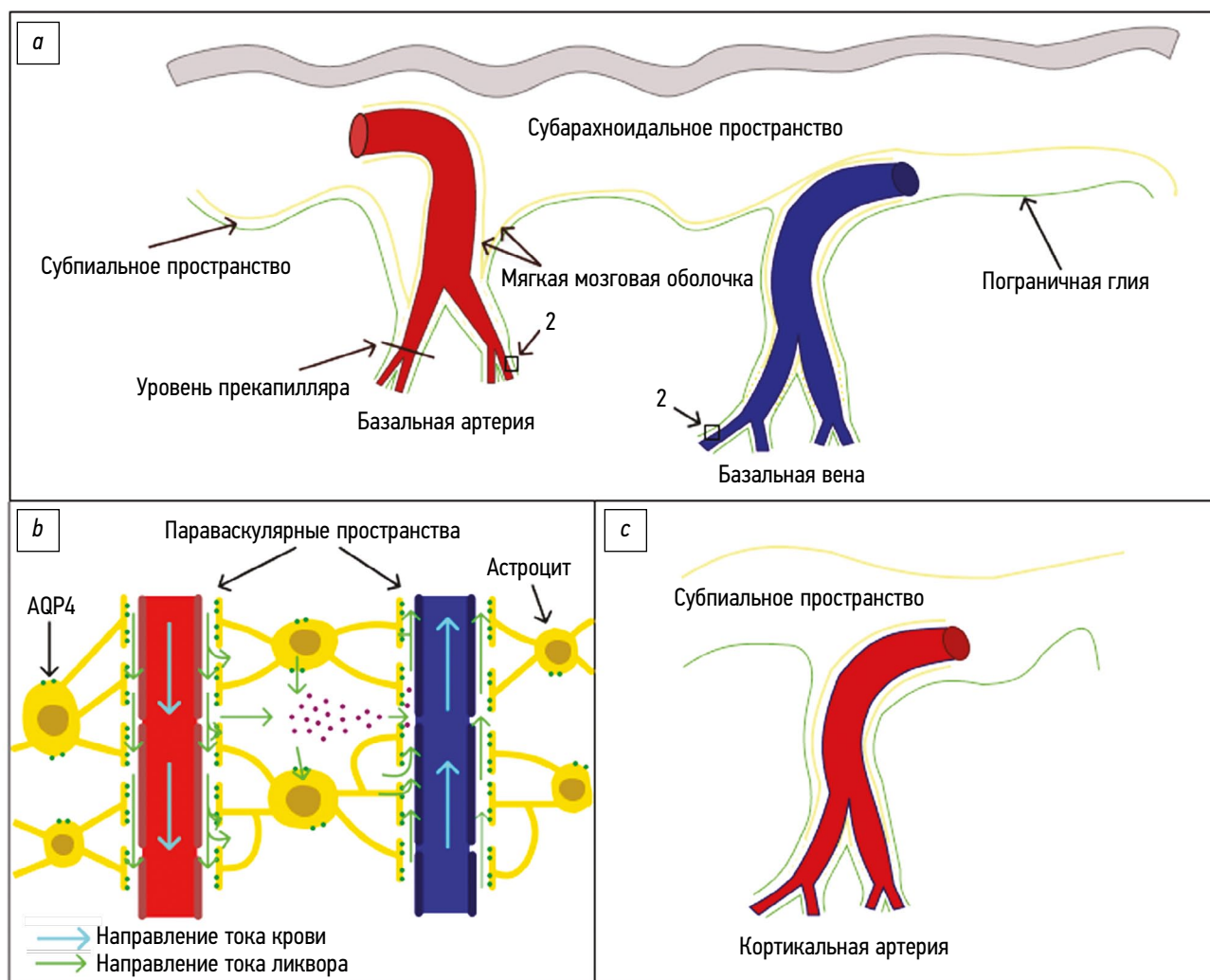


Рис. 1. Различия в структуре пиального окружения артерий базальных ядер и кортикальных артерий: *a* — артерии базальных ядер покрыты двумя слоями мягкой мозговой оболочки, а вены — только наружным слоем; цифрой 2 обозначены области, более детально изображённые в части *b*; AQP4 — аквапорин-4; *c* — кортикальная артерия покрыта только одним слоем мягкой мозговой оболочки. Кортикальные артерии сообщаются с субпиальным пространством и опосредованно с субарахноидальным. Рисунок авторов, часть *b* адаптирована с изменениями из [24]. © Elsevier, 2023. Распространяется на условиях лицензии Creative Commons CC-BY-NC-ND.

Fig. 1. Structural differences in the pial environment of basal ganglia arteries and cortical arteries: *a* — arteries of the basal ganglia are covered by two layers of the pia mater, whereas veins are covered only by the outer layer; region 2 indicates the area shown in greater detail in part *b*; AQP4 — aquaporin-4; *c* — cortical artery is covered by only one layer of the pia mater. Cortical arteries communicate with the subpial space and indirectly with the subarachnoid space. Original illustration by the authors, part *b* adapted with modifications from Peng S et al., 2023 [24].

дальнего пространства глубоко в паренхиму мозга, а также пиальные посткапиллярные венулы и вены по мере их выхода из паренхимы [18]. На уровне капиллярного звена пространства Вирхова–Робина закрываются за счёт слияния базальных мембран эндотелиальных и глиальных клеток [19]. Мягкая мозговая оболочка (пиальная), окружающая артерии, простирается до параваскулярных пространств, где становится фенестрированной и, в конечном итоге, исчезает на уровне прекапиллярного отдела сосудов [19]. Существуют отличия в устройстве пиального окружения артерий базальных ядер и кортикальных артерий. В первом случае сосуды покрыты двумя слоями мягкой мозговой оболочки (наружным и внутренним), а во втором — только одним слоем, в результате чего кортикальные артерии сообщаются напрямую с субпиальным пространством и опосредованно — с субарахноидальным [25]. Аналогичное строение характерно и для вен базальных ядер, у которых присутствует только наружный слой мягкой мозговой оболочки [19];

- Ликвор поступает в паренхиму мозга через AQP4 и рассеивается внутри нейропиля;
- Ликвор смешивается с интерстициальной жидкостью;
- Интерстициальная жидкость накапливается в паравенозном пространстве и покидает паренхиму головного мозга.

Аквапориновые каналы

Согласно последним данным, аквапориновые каналы (аквапорины) играют важнейшую роль в обеспечении избирательной проницаемости мембран нейронов для воды и растворённых в ней веществ, а также в создании

осмотического градиента, а следовательно — в циркуляции цереброспинальной и интерстициальной жидкости по параваскулярным пространствам головного мозга.

В головном мозге обнаружены три типа аквапоринов: AQP4 [23], AQP1 [26] и AQP9 [27]. AQP4 представляет собой гомологичный тетрамер, его мономеры самостоятельно функционируют в качестве водных молекулярных каналов в клеточной мембране. Два подтипа аквапоринов-4, AQP4-M1 и AQP4-M23, наиболее выражено экспрессируются в тканях головного мозга. Молекулярная масса мономера составляет около 30 кДа; каждый мономер пересекает мембрану шесть раз, образуя три внемембранных и два внутримембранных кольца (рис. 2) [24].

AQP4 в основном локализуется в клеточных мембранах на границе между паренхимой головного мозга и компонентами спинномозговой жидкости, например, в подоцитах астроцитов, прилегающих к эндотелиальным клеткам микрососудов, на базальной стороне мембраны эпидимальных клеток в желудочках, на клеточной мембране эндотелиальных клеток сосудов головного мозга [24]. Такое распределение AQP4, вероятно, свидетельствует об его участии в регуляции притока и оттока спинномозговой жидкости в ЦНС [24].

Периваскулярная теория

Альтернативным путём выведения ликвора из головного мозга является путь, описываемый периваскулярной теорией (рис. 3). В своём исследовании R.O. Carare и соавт. [6] вводили мышам маркеры — декстран (молекулярная масса 3 кДа) и овальбумина (49 кДа) — в серое вещество скорлупы (*putamen*). Уже через 5 минут после введения маркеры обнаруживались в межклеточном веществе, по которому они распространялись диффузно, а также в стенках кровеносных сосудов. Маркеры локализовались

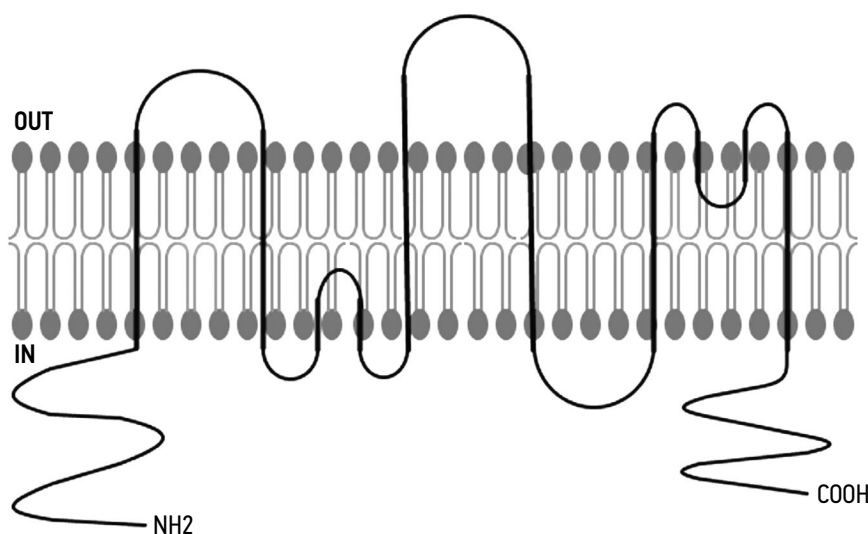


Рис. 2. Строение мономера аквапорина-4: белок шесть раз пересекает мембрану, образуя два внутримембранных и три внемембранных кольца. Рисунок адаптирован с изменениями [24]. © Elsevier, 2023. Распространяется на условиях лицензии Creative Commons CC-BY-NC-ND.

Fig. 2. Structure of the aquaporin-4 monomer: the protein spans the membrane six times, forming two intramembrane and three extramembrane loops. Adapted with modifications from Peng S et al., 2023 [24].

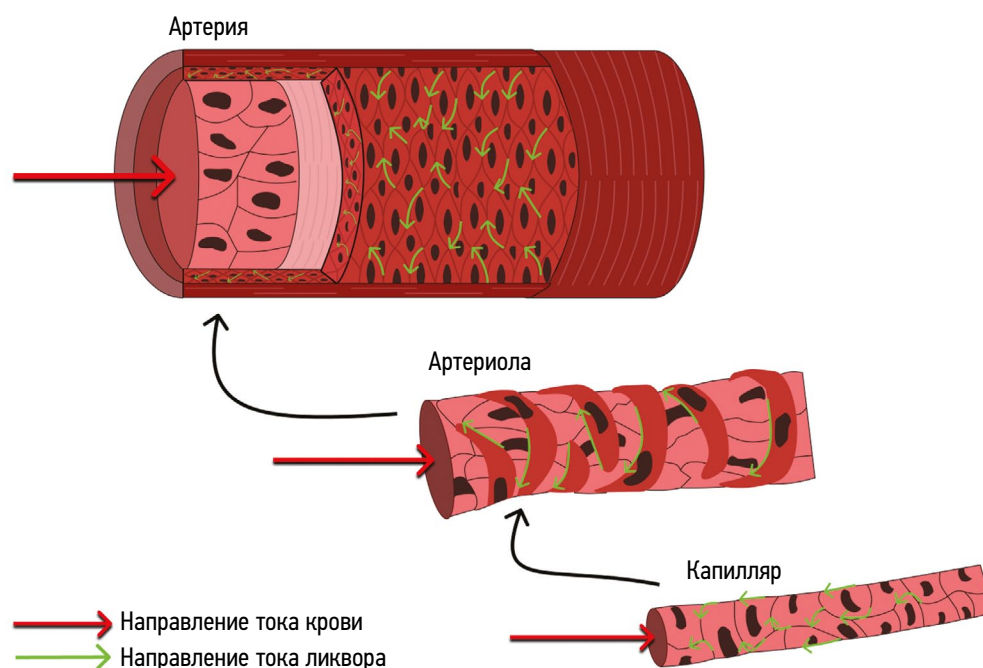


Рис. 3. Ток ликвора по периваскулярным пространствам: направление тока ликвора противоположно току крови; ликвор распространяется по базальным мембранам между эндотелиальными клетками капилляров, одиночными гладкомышечными клетками артериол, а также между слоями гладкомышечных клеток артерий.

Fig. 3. Cerebrospinal fluid flow through perivascular spaces: the direction of cerebrospinal fluid flow is opposite to that of blood flow; cerebrospinal fluid flow moves along the basal membranes between endothelial cells of capillaries, single smooth muscle cells of arterioles, and between layers of smooth muscle cells in arteries.

совместно с ламинином в базальных мембранах капилляров, а также в базальных мембранах между гладкомышечными клетками средней оболочки артерий [6, 7]. При этом введенные вещества не выявлялись в периваскулярных пространствах вен [5]. Спустя 30 минут после инъекции маркеры уже не обнаруживались в межклеточном веществе мозга и базальных мембранах кровеносных сосудов (капилляров и артериол), тогда как в периваскулярных макрофагах они сохранялись [6]. Через 24 часа путь оттока ликвора был очерчен периваскулярными макрофагами, располагающимися вблизи внутримозговых артерий и артерий мягкой мозговой оболочки [6].

Показано, что ток ликвора по периваскулярным пространствам направлен в сторону, противоположную току ликвора по параваскулярным пространствам и току крови [5]. С помощью инъекции декстрана и овальбумина, имеющих разную молекулярную массу, в паренхиму мозга мышей было установлено, что периваскулярный ток направлен наружу [6]. В то же время введение декстранов с молекулярной массой 3 кДа и 2000 кДа в большую цистерну мозга мышей продемонстрировало, что ток ликвора по параваскулярным пространствам направлен в противоположную сторону [3].

Математическое моделирование показывает, что движущей силой периваскулярного переноса ликвора с растворенными в нём веществами могут быть встречные отражённые волны, возникающие вслед за каждой пульсовой волной и распространяющиеся в противоположном

от неё направлении [8]. Однако результаты экспериментов *in vivo* свидетельствуют о крайне незначительном токе ликвора по периваскулярным пространствам [28], что, вероятно, связано с их меньшим размером (100 нм) по сравнению с параваскулярными пространствами (40 мкм) и, соответственно, меньшей объёмной скоростью тока ликвора (примерно в 108 раз) [29]. Таким образом, параваскулярный механизм вносит более существенный вклад в функционирование глимфатической системы.

НАПРАВЛЕНИЕ ОТТОКА ЛИКВОРА ИЗ ГОЛОВНОГО МОЗГА

В научной литературе описано несколько путей оттока ликвора от головного мозга. Исследования, проведённые в конце XIX века на кадаверном материале путём инъекции метиленового синего красителя (по Ричардсону), показали возможность оттока ликвора как в венозные синусы через грануляции паутинной оболочки, так и в лимфатические сосуды подслизистой оболочки носа [30].

Более поздние исследования в этой области [31] позволили проследить ток ликвора вдоль периневральных путей через решётчатую пластинку. В 2006 году на грызунах было показано [32], что периневральный отток ликвора возможен благодаря наличию лабиринтообразных каналов между стволиками обонятельных нервов и надкостницей решётчатой кости. Такие каналы формируются за счёт перехода твёрдой мозговой оболочки

в надкостницу решётчатой пластинки, а паутинной мозговой оболочки — в периневрий [32]. В исследовании 2020 года обнаружено, что периневральный путь тока ликвора через решётчатую пластинку задействован только у 2 из 18 человек, что свидетельствует о второстепенности данного механизма [33]. По мнению G. Ringstad и P.K. Eide [33], это может быть связано с менее развитой обонятельной системой у человека по сравнению с грызунами. Кроме того, показано, что для человека и животных характерен периневральный путь оттока ликвора через некоторые отверстия в основании черепа, такие как подъязычный канал и яремное отверстие [33].

В 2015 году были обнаружены менингеальные лимфатические сосуды, что привело к переоценке представлений об анатомических путях оттока ликворно-интерстициальной жидкости из тканей головного мозга человека [1]. Менингеальные лимфатические сосуды расположены между стенкой верхнего сагиттального синуса и парасагиттальной твёрдой мозговой оболочкой, которая служит связующим звеном между субарахноидальным пространством и лимфатическими сосудами твёрдой мозговой оболочки и важным путём оттока ликвора из головного мозга [33]. В саму парасагиттальную твёрдую мозговую оболочку ликвор поступает через паутинные грануляции.

В 2023 году с помощью внутривенного введения контрастного вещества на основе гадолиния (Gadolinium-Based Contrast Agents — GBCA) были визуализированы перисинусоидальные лимфатические сосуды в твёрдой мозговой оболочке вблизи сигмовидного и поперечного синусов. Интересно, что при задержке выведения GBCA, то есть при нарушении оттока веществ из интерстициального пространства, наблюдалось расширение менингеальных лимфатических сосудов вдоль сигмовидного синуса [34].

Глубокие шейные лимфатические узлы играют ведущую роль в иммунном контроле оттекающей от головного мозга ликворно-интерстициальной жидкости. Их связь с субарахноидальным пространством была показана ещё в XIX веке с помощью инъекции метиленового синего красителя (по Ричардсону) в субарахноидальное пространство [30]. В XX веке в глубоких шейных лимфатических узлах у пациента, который умер от субарахноидального кровоизлияния, были обнаружены эритроциты [35]. В другом исследовании также установлено значительно более высокое содержание железа в глубоких шейных лимфатических узлах у пациентов, умерших от внутримозгового кровоизлияния, по сравнению с группой без внутричерепных поражений [36].

В исследовании 2018 года с помощью магнитно-резонансной томографии и контрастного вещества гадобутол, введённого интратекально в поясничный отдел позвоночника, в качестве индикатора цереброспинальной жидкости, был продемонстрирован глимфатический отток жидкости из мозга в глубокие шейные лимфатические узлы [37].

ОСОБЕННОСТИ РЕГУЛЯЦИИ РАБОТЫ ГЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

К настоящему моменту проведён ряд исследований, посвящённых определению закономерностей регуляции работы отдельных звеньев глимфатической системы. Показано, что скорость тока ликвора в параваскулярном пространстве коррелирует со скоростью кровотока, что означает синхронизацию периодического увеличения и уменьшения скорости тока ликвора с фазами сердечного цикла [20, 21]. Пики скорости ассоциированы с моментом сердечного выброса, то есть пульсовая волна, распространяющаяся вдоль артерий, является основной движущей силой притока ликвора. Фактически, смещение стенки артерии в момент прохождения пульсовой волны соответствует динамике движения ликвора как по скорости, так и по времени, что убедительно свидетельствует о продвижении ликвора по параваскулярным пространствам за счёт растяжения стенки артерий во время распространения пульсовой волны [20, 21]. Связь сердечного цикла с продвижением ликвора в параартериальных пространствах подтверждается ещё и тем, что изменения общей гемодинамики в результате фармакологических воздействий влияют на ликвородинамику. Например, у крыс введение агониста β_1 -адренорецепторов добутамина увеличивает частоту сердечных сокращений и сердечный выброс, а также стимулирует приток ликвора в параваскулярные пространства [15, 21]. Введение ангиотензина II вызывает артериальную гипертензию за счёт сужения артерий и, напротив, снижает скорость притока ликвора [21]. Таким образом, влияние пульсовой волны на движение ликвора зависит не только от частоты сердечных сокращений, но и от уровня артериального и пульсового давления, а также от колебаний внутричерепного давления. Изолированное влияние каждого фактора на продвижение ликвора по параваскулярным пространствам не до конца изучено [20, 21]. Отметим, что дыхательный цикл также оказывает модулирующее влияние на размер просвета артериального параваскулярного пространства [15, 20, 21]. Центростремительный поток венозной крови, усиливающийся в зависимости от ритма дыхания, может увеличивать объём вен и стимулировать глимфатический отток [38]. Тем не менее именно сердечный цикл вносит наиболее весомый вклад в регуляцию циркуляции ликвора в глимфатической системе [20].

ГЛИМФАТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА И СОН

Известно, что сон играет ключевую роль в выведении метаболитов [22]. Во время сна объём интерстициального пространства увеличивается на 60%, что повышает эффективность перехода интерстициальной жидкости в цереброспинальную и увеличивает скорость выведения β -амилоида [39]. Ещё в 2013 году было исследовано влияние сна на глимфатический клиренс [39]. В работе

использовали метод двухфотонной визуализации *in vivo* для сравнения притока ликвора в кору головного мозга бодрствующих, спящих и находящихся под наркозом мышей [39]. В качестве индикатора мышам вводили декстран с молекулярной массой 3 кДа, а для постоянного контроля за состоянием мозговой активности проводили электрокортикографию и электромиографию. Поскольку мыши в основном спят в дневное время, декстран вводили в полдень через канюлю, имплантированную в большую цистерну мозга. У спящих мышей, а также у грызунов под наркозом, для которых характерен медленноволновый сон с наличием дельта-волн, отмечен сильный приток флуоресцентного индикатора в параартериальные пространства, субпиаальные области и паренхиму головного мозга. Животных будили прикосновением к хвосту. При пробуждении, сопровождавшемся сильным уменьшением дельта-волн, приток декстрана в ткани мозга резко уменьшался (на 95%). Позже был проведён аналогичный эксперимент в вечернее время, когда грызуны обычно бодрствуют, который показал полное отсутствие входа ликвора в вещество мозга. Следует упомянуть, что в состоянии наркоза ток ликвора по параартериальным пространствам также значительно усиливался [39]. На основании полученных результатов эксперимента был сделан вывод, что изменения глимфатического транспорта связаны с состоянием сознания, а не с циркадными ритмами [21, 39].

Тем не менее, более поздние исследования продемонстрировали, что циркадные ритмы также вносят свой вклад в регуляцию глимфатического клиренса [40], причём разница в работе глимфатической системы у грызунов зависит не только от состояния возбуждения, но и от суточного ритма. Паттерны притока ликвора, клиренса веществ и экспрессии AQP4 сохраняются даже после 10 дней пребывания в условиях постоянного освещения, что свидетельствует о наличии циркадного контроля глимфатической системы, который поддерживается регуляцией поляризации AQP4 (положения аквапоринов в мембранах астроцитов). У животных с нокаутом AQP4 (AQP4 KO) отсутствует разница в притоке ликвора между дневным и ночным временем суток [40].

Различия в активности глимфатической системы в условиях сна и бодрствования обусловлены особенностями гемодинамики — во время глубокого сна колебания объёма мозгового кровотока имеют гораздо большую амплитуду, чем в период бодрствования [21, 41].

В своём исследовании K.L. Turner и соавт. [41] анализировали поведение, а также измеряли нейронную активность, объём крови и расширение артериол у мышей с фиксированной головой в состоянии бодрствования, в фазу медленного (non-rapid eye movement — NREM) и быстрого (rapid eye movement — REM) сна. Авторы обнаружили, что расширение артериол и колебания объёма крови во время NREM и REM фаз сна могут в 2–5 раз превышать показатели у бодрствующих животных. Это

приводит к более существенным перемещениям крови, что, в свою очередь, способствует поступлению большего объёма ликвора в мозг во время сна по сравнению с периодом бодрствования. Длительная стимуляция медленноволнового сна у животных с болезнью Паркинсона и болезнью Альцгеймера улучшает глимфатический транспорт, увеличивает параваскулярную экспрессию AQP4, уменьшает накопление α -синуклеина и β -амилоида. Ещё одним примером, иллюстрирующим важность правильной организации сна, является доказанная эпидемиологами прямая корреляция между частым использованием бензодиазепинов, угнетающих фазу медленноволнового сна, и развитием деменции [38].

Интересно, что положение головы во время сна также влияет на работу глимфатической системы. С помощью магнитно-резонансной томографии с динамическим контрастированием было обнаружено, что у мышей, находящихся в боковом положении, удержание контрастного вещества в интерстиции ниже, то есть клиренс лучше, чем в положении лёжа на спине [42]. Кроме того, в боковом положении наблюдалось усиленное поступление флуоресцентных маркеров ликвора в головной мозг [42]. Таким образом, поструральные или гравитационные факторы также участвуют в регуляции глимфатического клиренса [15].

Нарушения сна ассоциированы с различными хроническими заболеваниями, включая болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз и черепно-мозговые травмы [21, 43–46]. Хотя причинно-следственная связь между нарушениями сна и этими заболеваниями до конца не изучена, замечено, что проблемы со сном зачастую предшествуют началу нейродегенеративных заболеваний, а плохой сон рассматривается как один из факторов риска развития болезни Альцгеймера.

ГЛИМФАТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА И СТАРЕНИЕ

С возрастом наблюдается снижение продолжительности и качества сна, что неблагоприятно сказывается на эффективности работы глимфатической системы у пожилых людей [47]. Поскольку угнетение глимфатического клиренса из-за плохого качества сна является потенциальным фактором риска развития некоторых нейродегенеративных заболеваний, само старение можно считать одним из ключевых факторов, предрасполагающих ко многим неврологическим расстройствам [21].

Ещё в 2014 году получены сведения о снижении притока ликвора в параваскулярные пространства и транспиального тока ликвора у животных среднего и пожилого возраста по сравнению с молодыми, что, в свою очередь, ассоциировано со снижением на 40% скорости выведения β -амилоида из мозга стареющих грызунов [47].

Среди различных факторов, провоцирующих возрастное угнетение функции глимфатической системы, были

выделены два основных: неправильная локализация AQP4 при астроглиозе; снижение эластичности артериальной стенки и увеличение жёсткости церебральных артерий [47, 48]. Эти процессы независимо друг от друга снижают транспорт жидкости через астроцитарные ножки в интерстиций головного мозга и уменьшают эффективность перекачки ликвора из параартериального пространства за счёт ослабления пульсации артериальной стенки [47–49]. Изменённая экспрессия астроглиального AQP4 также выявлена в мозге стареющих людей [50].

ГЛИМФАТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА И ВЛИЯНИЕ АЛКОГОЛЯ

Согласно имеющимся научным данным, алкоголь воздействует на глимфатическую систему двумя путями. В исследовании на мышах было показано, что как острое, так и хроническое воздействие этанола в дозе 1,5 г/кг (соответствующей уровню запоя) значительно подавляет функцию глимфатической системы [51]. Кроме того, хроническое воздействие такой дозы этанола повышает экспрессию гена глиального фибриллярного кислого белка (Glial Fibrillary Acidic Protein — GFAP) и увеличивает содержание этого белка в мембранах астроцитов, что, в свою очередь, индуцирует неправильное распределение аквапоринов AQP4 [52].

Интересно, что у мышей, которых подвергали острому воздействию низкой дозы этанола (0,5 г/кг), функция глимфатической системы улучшалась, а при хроническом воздействии той же дозы в течение месяца понижалась и экспрессия GFAP [51]. Также обнаружено, что низкие дозы алкоголя значительно усиливают перемещение флуоресцентного маркера в направлении параваскулярных пространств и способствуют его клиренсу из тканей головного мозга [53]. С помощью двухфотонного линейного сканирования установлено, что повышенное накопление маркеров в параваскулярных пространствах сопряжено со значительной вазодилатацией, опосредованной повышением физиологического уровня оксида азота II (NO) [53].

Следовательно, потребление алкоголя в малых дозах можно считать потенциально полезным для функционирования глимфатической системы, в то время как длительное чрезмерное употребление подавляет её функцию [54].

ГЛИМФАТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА ГЛАЗА

Ранее считалось, что органы зрения, как и головной мозг, лишены «традиционных» лимфатических сосудов. Однако тот факт, что электрически активные нервные ткани сетчатки продуцируют β -амилоид и тау-белок, послужил основанием для проведения ряда экспериментальных работ с целью обнаружения внутриглазной глимфатической/лимфатической системы, которая могла бы способствовать выведению таких метаболитов.

X. Wang и соавт. [55] вводили меченный HiLyte-594 β -амилоид человека (hA β) в стекловидное тело мышей и использовали абсолютную трёхмерную визуализацию для анализа его локализации в глазном яблоке [55]. Наблюдения показали, что из стекловидного тела hA β транспортируется по аксонам вдоль паравенозного пространства зрительного нерва, покидая его через орбитальные и менингеальные лимфатические сосуды, расположенные в наружном слое твёрдой мозговой оболочки, покрывающей зрительный нерв [55]. Кроме того, было показано, что отсутствие AQP4 уменьшает выведение hA β вдоль зрительного нерва.

Таким образом, структурно-функциональные особенности глимфатической системы глаза сходны с таковыми в мозге: ключевую роль в её работе играют аквапорины AQP4, экспрессирующиеся на астроцитах параваскулярных пространств зрительного нерва, а транспорт ликвора осуществляется по паравенозным и параартериальным пространствам. Однако в связи с особенностями структурной и функциональной организации органов зрения существуют отличия между глимфатическим клиренсом глаза и мозга [56]. Движущей силой тока жидкости из глаза вдоль зрительного нерва является трансламнарное давление (разница между внутриглазным и внутричерепным давлением), а пластинка между сетчаткой и зрительным нервом выполняет функцию полупроницаемого барьера, выборочно пропускающего определённые вещества (например, β -амилоид) [56, 57]. На клиренс β -амилоида влияют различные факторы: повышение внутричерепного давления уменьшает выведение hA β , тогда как понижение оказывает противоположный эффект [55]. Кроме того, установлено, что сужение зрачка, индуцируемое светом, положительно влияет на окулярный глимфатический клиренс [55].

Как было упомянуто выше, на эффективность антеградного глимфатического клиренса (выведение метаболитов из глаза) влияет не только реакция зрачка, но и трансламнарное давление — понижение внутриглазного давления уменьшает антеградный глимфатический клиренс [57]. Кроме того, выявлена связь между возникновением отёка зрительного диска и снижением внутриглазного давления, обусловленным короткой продолжительностью сна [57]. Самое высокое внутриглазное, а значит и трансламнарное, давление наблюдается в медленноволновую фазу [57], что свидетельствует о важности правильной структуры сна для эффективной работы глимфатической системы глаза.

Учитывая функциональную связь между глимфатической системой и регуляцией внутриглазного давления, нарушение глимфатического клиренса может вносить существенный вклад в патогенез глаукомы и возрастной макулодистрофии [55, 58, 59]. Изучение глимфатической системы глаза имеет важное значение для разработки методов лечения и профилактики заболеваний, ассоциированных с нарушением её функционирования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Глимфатическая система была открыта относительно недавно, но исследования, проведённые за последнее десятилетие, продемонстрировали её ключевую роль в поддержании тканевого гомеостаза головного мозга. В первую очередь компоненты глимфатической системы обеспечивают клиренс метаболитов, накопление которых приводит к развитию нейродегенеративных заболеваний. Кроме того, глимфатическая система отвечает за модуляцию внутричерепного давления, транспорт липидов и глюкозы. Механизмы её функционирования до конца не изучены, приведённые в зарубежной и отечественной литературе данные порой носят противоречивый характер, а также сохраняются расхождения в терминологии [9, 60–62]. В настоящем обзоре подробно рассмотрены две теории оттока ликвора: параваскулярная — описывающая дренаж интерстициальной жидкости через пространства Вирхова–Робина по направлению тока крови, и периваскулярная — рассматривающая ток ликвора в противоположную сторону по каналам, которые образованы элементами средней оболочки артерий, базальными мембранами одноклеточных гладкомышечных клеток артериол и базальными мембранами эндотелиоцитов капилляров. Дополнительно описан ток ликвора из субарахноидального пространства в менингеальные лимфатические сосуды через парасагитальную твёрдую мозговую оболочку.

В статье представлены данные о регуляции глимфатической системы, взаимосвязи её активности с уровнем бодрствования, возрастом организма, циркадными ритмами и потреблением алкоголя. Описаны также новые данные о морфологии глимфатической системы органов зрения, нормальное функционирование которой ассоциировано с референсными показателями внутриглазного и внутричерепного давления.

Дальнейшие исследования в этой области будут способствовать фундаментальному пониманию механизмов развития нейродегенеративных заболеваний, возможностей модуляции функций глимфатической системы, а также позволят изучить состояние этой

системы при органических патологиях, травматических повреждениях головного мозга и инсультах для разработки соответствующих терапевтических подходов. Представления о влиянии образа жизни, генетического статуса и приёма лекарственных препаратов на функциональное состояние глимфатической системы помогут в разработке новых профилактических и диагностических инструментов, применимых в нейрохирургии, патологоанатомической практике, неврологии, анестезиологии-реаниматологии и психиатрии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Д.А. Аверин, Л.А. Ключева — перевод текста англоязычных статей; Л.А. Ключева, Д.А. Аверин — написание статьи; К.А. Васянина — окончательная редакция текста статьи форматирование в соответствии с правилами журнала. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Источники финансирования. Исследование выполнено без внешнего финансирования.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: D.A. Averin, L.A. Klyueva: translation of English-language articles; L.A. Klyueva, D.A. Averin: writing — original draft; K.A. Vasyanina: writing — review & editing (final revisions), manuscript formatting. All the authors approved the version of the manuscript to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Funding sources: No funding.

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities, or interests for the last three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature*. 2015;523(7560):337–341. doi: 10.1038/nature14432
2. Aspelund A, Antila S, Proulx S, et al. A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules. *J Ex Med*. 2015;212(7):991–999. doi: 10.1084/jem.20142290
3. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Sci Transl Med*. 2012;4(147):147ra111. doi: 10.1126/scitranslmed.3003748
4. Jessen NA, Munk AS, Lundgaard I, Nedergaard M. The glymphatic system: a beginner's guide. *Neurochem Res*. 2015;40(12):2583–2599. doi: 10.1007/s11064-015-1581-6 EDN: LVWHY
5. Bakker EN, Bacskaï BJ, Arbel-Ornath M, et al. Lymphatic clearance of the brain: perivascular, paravascular and significance for neurodegenerative diseases. *Cell Mol Neurobiol*. 2016;36(2):181–194. doi: 10.1007/s10571-015-0273-8 EDN: YADTDL
6. Carare RO, Bernardes-Silva M, Newman TA, et al. Solutes, but not cells, drain from the brain parenchyma along basement membranes of capillaries and arteries: significance for cerebral amyloid angiopathy and neuroimmunology. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2008;34(2):131–144. doi: 10.1111/j.1365-2990.2007.00926.x
7. Weller RO, Subash M, Preston SD, et al. 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):253–266. doi: 10.1111/j.1750-3639.2008.00133.x

8. Schley D, Carare-Nnadi R, Please C, et al. Mechanisms to explain the reverse perivascular transport of solutes out of the brain. *J Theor Biol.* 2006;238(4):962–974. doi: 10.1016/j.jtbi.2005.07.005
9. Nikolenko VN, Oganessian MV, Yakhno NN, et al. The brain's glymphatic system: physiological anatomy and clinical perspectives. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika (Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics).* 2018;10(4):94–100. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-94-100 EDN: YPVCQX
10. Gao Y, Liu K, Zhu J. Glymphatic system: An emerging therapeutic approach for neurological disorders. *Front Mol Neurosci.* 2023;16:1138769. doi: 10.3389/fnmol.2023.1138769 EDN: XHTJCY
11. Da Mesquita S, Louveau A, Vaccari A, et al. Functional aspects of meningeal lymphatics in ageing and Alzheimer's disease. *Nature.* 2018;560(7717):185–191. doi: 10.1038/s41586-018-0368-8 EDN: CZJYCP
12. Louveau A, Plog BA, Antila S, et al. Understanding the functions and relationships of the glymphatic system and meningeal lymphatics. *J Clin Invest.* 2017;127(9):3210–3219. doi: 10.1172/JCI90603
13. Lundgaard I, Li B, Xie L, et al. Direct neuronal glucose uptake heralds activity-dependent increases in cerebral metabolism. *Nat Commun.* 2015;6(1):6807. doi: 10.1038/ncomms7807
14. Nedergaard M, Goldman SA. Glymphatic failure as a final common pathway to dementia. *Science.* 2020;370(6512):50–56. doi: 10.1126/science.abb8739 EDN: KSLRKN
15. Plog BA, Nedergaard M. The glymphatic system in central nervous system health and disease: past, present, and future. *Annu Rev Pathol.* 2018;13:379–394. doi: 10.1146/annurev-pathol-051217-111018
16. Buccellato FR, D'Anca M, Serpente M, et al. The role of glymphatic system in Alzheimer's and Parkinson's disease pathogenesis. *Biomedicines.* 2022;10(9):2261. doi: 10.3390/biomedicines10092261 EDN: YFFZUH
17. Mestre H, Mori Y, Nedergaard M. The brain's glymphatic system: current controversies. *Trends Neurosci.* 2020;43(7):458–466. doi: 10.1016/j.tins.2020.04.003 EDN: BJPJLC
18. Shulyatnikova T, Hayden MR. Why are perivascular spaces important? *Medicina (Kaunas).* 2023;59(5):917. doi: 10.3390/medicina59050917 EDN: CKJTOA
19. Naganawa S, Taoka T, Ito R, Kawamura M. The glymphatic system in humans: investigations with magnetic resonance imaging. *Invest Radiol.* 2024;59(1):1–12. doi: 10.1097/RLI.0000000000000969 EDN: ZYIPIY
20. Mestre H, Tithof J, Du T, et al. Flow of cerebrospinal fluid is driven by arterial pulsations and is reduced in hypertension. *Nat Commun.* 2018;9(1):4878. doi: 10.1038/s41467-018-07318-3 EDN: GYEQWF
21. Rasmussen MK, Mestre H, Nedergaard M. Fluid transport in the brain. *Physiol Rev.* 2022;102(2):1025–1151. doi: 10.1152/physrev.00031.2020 EDN: VPPEJG
22. Oliveira LM, Figueiredo EG, Peres CMA. The glymphatic system: a review. *Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia.* 2018;37(3):190–195. doi: 10.1055/s-0038-1667052
23. Oshio K, Binder DK, Yang B, et al. Expression of aquaporin water channels in mouse spinal cord. *Neuroscience.* 2004;127(3):685–693. doi: 10.1016/j.neuroscience.2004.03.016
24. Peng S, Liu J, Liang C, et al. Aquaporin-4 in glymphatic system, and its implication for central nervous system disorders. *Neurobiol Dis.* 2023;179:106035. doi: 10.1016/j.nbd.2023.106035 EDN: RIVNCF
25. Yu L, Hu X, Li H, Zhao Y. Perivascular spaces, glymphatic system and MR. *Front Neurol.* 2022;13:844938. doi: 10.3389/fneur.2022.844938 EDN: EIZRQJ
26. Oshio K, Watanabe H, Song Y, et al. Reduced cerebrospinal fluid production and intracranial pressure in mice lacking choroid plexus water channel Aquaporin-1. *FASEB J.* 2005;19(1):76–78. doi: 10.1096/fj.04-1711fje
27. Zelenina M. Regulation of brain Aquaporins. *Neurochem Int.* 2010;57(4):468–488. doi: 10.1016/j.neuint.2010.03.022 EDN: MYUZSP
28. Raghunandan A, Ladron-de-Guevara A, Tithof J, et al. Bulk flow of cerebrospinal fluid observed in periaxonal spaces is not an artifact of injection. *Elife.* 2021;10:e65958. doi: 10.7554/eLife.65958 EDN: KPTRVL
29. Kelley DH, Thomas JH. Cerebrospinal fluid flow. *Annu Rev Fluid Mech.* 2023;55(1):237–264. doi: 10.1146/annurev-fluid-120720-011638 EDN: FNBKRB
30. Key A, Retzius G. *Studien in der Anatomie des Nervensystems und des Bindegewebes.* Stockholm: Samson & Wallin, 1876. (In German)
31. Löwhagen P, Johansson B, Nordborg C. The nasal route of cerebrospinal fluid drainage in man. A light-microscope study. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 1994;20(6):543–550. doi: 10.1111/j.1365-2990.1994.tb01008.x
32. Walter BA, Valera VA, Takahashi S, Ushiki T. The olfactory route for cerebrospinal fluid drainage into the peripheral lymphatic system. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2006;32(4):388–396. doi: 10.1111/j.1365-2990.2006.00737.x
33. Ringstad G, Eide PK. Cerebrospinal fluid tracer efflux to parasagittal dura in humans. *Nat Commun.* 2020;11(1):354. doi: 10.1038/s41467-019-14195-x EDN: ZGSMVV
34. Naganawa S, Ito R, Kawamura M, et al. Association between the putative meningeal lymphatics at the posterior wall of the sigmoid sinus and delayed contrast-agent elimination from the cerebrospinal fluid. *Magn Reson Med Sci.* 2024; 23(1):80–91. doi: 10.2463/mrms.mp.2022-0110
35. Csanda E, Obal F, Obal F. Central nervous system and lymphatic system. In: Foldi M, Casley-Smith J, editors. *Lymphangiography.* New York: Schattauer Verlag; 1983. P:41–58.
36. Caversaccio M, Peschel O, Arnold W. The drainage of cerebrospinal fluid into the lymphatic system of the neck in humans. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 1996;58(3):164–166. doi: 10.1159/000276818
37. Eide PK, Vatnehol SAS, Emblem KE, Ringstad G. Magnetic resonance imaging provides evidence of glymphatic drainage from human brain to cervical lymph nodes. *Sci Rep.* 2018;8(1):7194. doi: 10.1038/s41598-018-25666-4 EDN: RQKTTB
38. Gao Y, Liu K, Zhu J. Glymphatic system: an emerging therapeutic approach for neurological disorders. *Front Mol Neurosci.* 2023;16:1138769. doi: 10.3389/fnmol.2023.1138769 EDN: XHTJCY
39. Xie L, Kang H, Xu Q, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science.* 2013;342(6156):373–378. doi: 10.1126/science.1241224
40. Hablitz LM, Plá V, Giannetto M, et al. Circadian control of brain glymphatic and lymphatic fluid flow. *Nat Commun.* 2020;11(1):4411. doi: 10.1038/s41467-020-18115-2 EDN: JITSQF
41. Turner KL, Gheres KW, Proctor EA, Drew PJ. Neurovascular coupling and bilateral connectivity during NREM and REM sleep. *Elife.* 2020;9:e62071. doi: 10.7554/eLife.62071 EDN: OHFAMW
42. Lee H, Xie L, Yu M, et al. The effect of body posture on brain glymphatic transport. *J Neurosci.* 2015;35(31):11034–11044. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1625-15.2015
43. Castriotta RJ, Murthy JN. Sleep disorders in patients with traumatic brain injury: a review. *CNS Drugs.* 2011;25(3):175–185. doi: 10.2165/11584870-000000000-00000 EDN: CSSJZL
44. Stefani A, Högl B. Sleep in Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacology.* 2020;45(1):121–128. doi: 10.1038/s41386-019-0448-y
45. Veauthier C. Sleep disorders in multiple sclerosis. Review. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2015;15(5):21. doi: 10.1007/s11910-015-0546-0 EDN: CZHBVJ
46. Bubu OM, Brannick M, Mortimer J, et al. Sleep, cognitive impairment, and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Sleep.* 2017;40(1). doi: 10.1093/sleep/zsw032
47. Kress BT, Iliff JJ, Xia M, et al. Impairment of paravascular clearance pathways in the aging brain. *Ann Neurol.* 2014;76(6):845–861. doi: 10.1002/ana.24271
48. Nycz B, Mandera M. The features of the glymphatic system. *Auton Neurosci.* 2021;232:102774. doi: 10.1016/j.autneu.2021.102774 EDN: MDHYDG
49. Mestre H, Tithof J, Du T, et al. Flow of cerebrospinal fluid is driven by arterial pulsations and is reduced in hypertension. *Nat Commun.* 2018;9(1):4878. doi: 10.1038/s41467-018-07318-3 EDN: GYEQWF
50. Zeppenfeld DM, Simon M, Haswell J, et al. Association of perivascular localization of aquaporin-4 with cognition and Alzheimer disease in aging brains. *JAMA Neurol.* 2017;74(1):91–99. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.4370
51. Lundgaard I, Wang W, Eberhardt A, et al. Beneficial effects of low alcohol exposure, but adverse effects of high alcohol intake on glymphatic function. *Sci Rep.* 2018;8(1):2246. doi: 10.1038/s41598-018-20424-y EDN: PXORSO

52. Iliff JJ, 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. doi: 10.1172/JCI67677
53. Cheng Y, Liu X, Ma X, et al. Alcohol promotes waste clearance in the CNS via brain vascular reactivity. *Free Radic Biol Med.* 2019;143:115–126. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.07.029
54. Ding Z, Fan X, Zhang Y, et al. The glymphatic system: a new perspective on brain diseases. *Front Aging Neurosci.* 2023;15:1179988. doi: 10.3389/fnagi.2023.1179988 EDN: JMURCO
55. Wang X, Lou N, Eberhardt A, et al. An ocular glymphatic clearance system removes β -amyloid from the rodent eye. *Sci Transl Med.* 2020;12(536):eaaw3210. doi: 10.1126/scitranslmed.aaw3210 EDN: AYNZGA
56. Delle C, Wang X, Nedergaard M. The ocular glymphatic system-current understanding and future perspectives. *Int J Mol Sci.* 2024;25(11):5734. doi: 10.3390/ijms25115734 EDN: WOCTNA
57. Wostyn P, Nedergaard M. A new look at ocular glymphatic transport in space. *J Appl Physiol.* 2024;136(5):1129–1130. doi: 10.1152/japplphysiol.00169.2024 EDN: NGOEXN
58. Uddin N, Rutar M. Ocular lymphatic and glymphatic systems: implications for retinal health and disease. *Int J Mol Sci.* 2022;23(17):10139. doi: 10.3390/ijms231710139 EDN: LCLICO
59. Rangroo Thrane V, Hynnekleiv L, Wang X, et al. Twists and turns of ocular glymphatic clearance — new study reveals surprising findings in glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 2021;99(2):e283–e284. doi: 10.1111/aos.14524 EDN: TEWWAJ
60. Kondratyev AN, Tsentsiper LM. Glymphatic system of the brain: structure and practical significance. *The Russian journal of Anesthesiology and Reanimatology.* 2019;6:72–80. (In Russ.) doi: 10.17116/anaesthesiology201906172 EDN: JSFFNN
61. Yankova GS, Bogomyakova OB. Brain lymphatic drainage system — visualization opportunities and current state of the art. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2020;9(3):81–89. (In Russ.) doi: 10.17802/2306-1278-2020-9-3-81-89 EDN: LJRBUZU
62. Dolzhikov AA, Shevchenko OA, Pobeda AS, Dolzhikova IN. Functional and clinical morphology of Virchow-Robin spaces: from the discovery up to the newest theories. *Humans and their health.* 2022;25(2):70–82. (In Russ.) doi: 10.21626/vestnik/2022-1/06 EDN: RAERTM

ОБ АВТОРАХ

* **Ключева Людмила Анатольевна**, канд. мед. наук, доцент;
адрес: Россия, 111397, Москва, Новогиреевская ул., д. 44/28;
ORCID: 0000-0001-7771-6769;
eLibrary SPIN: 4386-7194;
e-mail: moloko1978@gmail.com

Аверин Дамир Александрович;
ORCID: 0009-0009-2180-1855;
e-mail: averin.damir@yandex.ru

Васянина Карина Асхабовна, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0001-6295-8781;
eLibrary SPIN: 7564-9884;
e-mail: gar-karina@yandex.ru

AUTHORS' INFO

* **Lyudmila A. Klyueva**, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor;
address: 44/28 Novogireevskaja st, Moscow, Russia, 111397;
ORCID: 0000-0001-7771-6769;
eLibrary SPIN: 4386-7194;
e-mail: moloko1978@gmail.com

Damir A. Averin;
ORCID: 0009-0009-2180-1855;
e-mail: averin.damir@yandex.ru

Karina A. Vasyanina, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor;
ORCID: 0000-0001-6295-8781;
eLibrary SPIN: 7564-9884;
e-mail: gar-karina@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author