



ГЛИМФАТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА И ЕЕ РОЛЬ В РАЗВИТИИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Воробьев С. В.^{1,2}, Янишевский С. Н.^{1,3}

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

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Воробьев Сергей Владимирович,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: vorobev_sv@almazovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию 12.02.2021
и принята к печати 18.06.2021.*



Резюме

Одной из основных концепций, объясняющих развитие болезни Альцгеймера, в настоящее время является амилоидная теория. Достоверно установлено, что накопление патологического белка амилоида β провоцирует запуск ряда патохимических реакций, приводящих в конечном счете к развитию синаптической дисфункции и формированию когнитивных нарушений. Белок амилоид β синтезируется и в мозге людей, не страдающих нейродегенеративной патологией. В норме он активно удаляется из головного мозга. Однако точные механизмы поддержания его клиренса не установлены. На роль такого компонента претендует недавно открытая глимфатическая система. В представленном обзоре проводится анализ предположения, что развитие ее дисфункции способствует накоплению амилоид β и развитию клинической картины болезни Альцгеймера.

Ключевые слова: аквапорин, астроциты, болезнь Альцгеймера, глимфатическая система, ликвор, параваскулярное пространство.

Для цитирования: Воробьев С.В., Янишевский С.Н. Глимфатическая система и ее роль в развитии болезни Альцгеймера. Трансляционная медицина. 2021;8(3): 14-21. DOI: 10.18705/2311-4495-2021-8-3-14-21

THE GLYMPHATIC SYSTEM AND ITS ROLE IN THE DEVELOPMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE

Vorob'ev S. V.^{1,2}, Yanishevskij S. N.^{1,3}

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

³ Military Medical Academy named after S.M.Kirov, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Vorob'ev Sergey V.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.

E-mail: vorobev_sv@almazovcentre.ru

Received 12 February 2021; accepted
18 June 2021.

Abstract

One of the main concepts explaining the development of Alzheimer's disease is currently the amyloid theory. It was reliably established that the accumulation of the pathological protein amyloid β provokes the launch of a number of pathochemical reactions that ultimately lead to the development of synaptic dysfunction and the formation of cognitive disorders. The protein amyloid β is also synthesized in the brain of people who do not suffer from neurodegenerative pathology. Normally, it is actively removed from the brain. However, the exact mechanisms for maintaining its clearance are not established. The recently discovered glymphatic system claims to be such a component. The present review provides a comprehensive analysis of suggestions that the development of glymphatic system dysfunction contributes to the accumulation of amyloid β and the development of the clinical picture of Alzheimer's disease.

Key words: alzheimer's disease, aquaporin, astrocytesparavascular space, glymphatic system, liquor.

For citation: Vorob'ev SV, Yanishevskij SN. The glymphatic system and its role in the development of Alzheimer's disease. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2021;8(3): 14-21. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2021-8-3-14-21

Список сокращений: ГЛБ — гематоликворный барьер, ГЭБ — гематоэнцефалический барьер, ЛЭБ — ликвороэнцефалический барьер.

Введение

Среди важнейших составляющих, обеспечивающих жизнедеятельность организма, выделяют лимфатическую систему. Одна из ее функций связана с участием в обмене веществ и поддержании гомеостаза тканей организма за счет удаления определенных субстанций, образующихся в результате клеточного метаболизма, с одной стороны, а также транспорта липопротеинов, с другой стороны. Вторая функция направлена на реализацию активации реакций иммунитета посредством доставки иммунокомпетентных клеток. В то же время необходимо отметить, что до последнего времени головной мозг считался лишенным лимфатической системы [1]. Такая «анатомическая особенность» создавала

значительные сложности в понимании физиологических процессов, направленных на сохранение постоянства внутренней среды центральной нервной системы. Особенно необычным этот факт воспринимался с учетом высокой степени метаболизма ткани головного мозга. Данное несоответствие наводит на мысль о наличии в тканях головного мозга иного альтернативного пути обеспечения обмена веществ. Исходя из этих позиций различными научными группами предпринимаются исследования, направленные на идентификацию такого механизма и раскрытие основ его действия.

Структура глимфатической системы

В ранних исследованиях было установлено, что введенное непосредственно в паренхиму мозга контрастное вещество, смешиваясь с интерстициальной жидкостью, в дальнейшем поступает в параваскулярные пространства [2]. При

этом скорость подобной элиминации достаточно высока и не может быть объяснена обычной диффузией. Этот факт предопределяет наличие определенных механизмов транспорта веществ из межклеточных пространств [3, 4]. В последующих работах удалось определить, что значительная часть ликвора проникает в ткань мозга через параваскулярные пространства и этим же путем происходит его удаление [5].

Известно, что сосудистая сеть головного мозга обладает определенными особенностями по сравнению с подобными структурами других органов. Так, в частности, эндотелиоциты сосудов центральной нервной системы соединены друг с другом плотными щелевыми контактами, не имеют фенестраций и сопровождаются с наружной стороны непрерывной базальной мембраной [6]. Кроме того, практически на всем протяжении сосуды окружены окончаниями астроцитов, образующих своеобразную муфту, которая дополнительно отграничивает кровеносное русло от нейронов. При проникновении пинальных сосудов в глубь вещества мозга вокруг них образуется параваскулярное пространство Вирхова–Робина, заполненное цереброспинальной жидкостью и выстланное лептоменингеальным слоем как с наружной, так и с внутренней стороны. По мере истончения артериол до капилляров данный слой исчезает, пространство резко сужается, и его границами становятся базальная мембрана со стороны сосуда и астроцитарная муфта с наружной поверхности [7–9].

В дальнейшем группой исследователей с применением двухфотонной микроскопии была описана динамика движения цереброспинальной жидкости после введения флуоресцентного маркера в мозжечково-мозговую цистерну. Оказалось, что ликвор первоначально проникает в пространства Вирхова–Робина, после чего распределяется в паренхиме мозга, проходя через ножки астроцитов. Здесь он смешивается с интерстициальной жидкостью и выходит в паравенозное пространство, в конечном итоге покидая мозг через глубокие вены. Этот путь движения ликвора, в котором значимая роль принадлежит астроцитам, по своей функции напоминал лимфатическую систему и был назван авторами, учитывая описанные особенности, глимфатической системой [10].

С учетом достаточно высокой скорости проникновения некоторых веществ из ликвора в интерстициальное пространство, было высказано предположение о наличии определенных структурных компонентов, локализованных в астроцитарной муфте, обеспечивающих данный процесс. На роль такого компонента вполне заслужено пре-

тендует мембранный белок аквапорин. Известно, что аквапорины способны формировать каналы, через которые избирательно проходят вода и ряд растворенных в ней веществ. В центральной нервной системе экспрессируются пять видов этого белка — аквапорины-1, 3, 4, 9, 11. Аквапорин-1 в основном локализован в эпителиальных клетках сосудистых сплетений желудочков головного мозга и активно участвует в образовании ликвора. Аквапорин-3 обнаружен в эпендиме головного мозга. Аквапорин-11 находится в клетках Пуркинье головного мозга. В то же время аквапорин-4 и аквапорин-9 обнаружены в астроцитах [11]. При этом значительное количество аквапорина-4 находится в ножках астроглии, участвующих в образовании муфт вокруг сосудов, проходящих сквозь паренхиму головного мозга. Установлено, что данный белок покрывает большую часть суммарной площади ножек астроцитов [12, 13]. Аквапорины представляют из себя трансмембранные белки-тетрамеры, состоящие из четырех гомологичных субъединиц, собранных на супрамолекулярном уровне в ортогональные массивы частиц [14]. Каждая из них в центральной своей части образует водный канал, через который также оказывается способным проникать и ряд других веществ и микроэлементов. Структурно субъединицы имеют в своем составе шесть длинных трансмембранных α -спиральных доменов, а также два коротких α -спиральных домена, непосредственно участвующих в образовании канала. В этих доменах содержится аминокислотная последовательность аспарагин-пролин-аланин, служащая для формирования селективного фильтра. Ортогональные массивы частиц удерживаются на поверхности клеточной мембраны посредством их прикрепления через белок α -синтрофин к дистрофин-ассоциированному белковому комплексу. Последний через α -дистрогликан соединяется с ламинином и агрином, которые являются компонентами компонентами периваскулярной глиальной мембраны. Именно такая, достаточно сложная молекулярная структура позволяет создать высокую концентрацию водных каналов между параваскулярным и интерстициальным пространствами головного мозга [12]. Общая структура аквапориновых каналов отображена на рисунке 1.

Сведения, подтверждающие значимость водных каналов, образуемых посредством аквапорина-4, в перемещении цереброспинальной жидкости, были получены при исследовании пути движения меченного амилоида β 1–40 у лабораторных животных. Установлено, что амилоид, введенный в стриатум мышей в конечном итоге, элиминирует через паравенозные пространства. Кроме того, у живот-

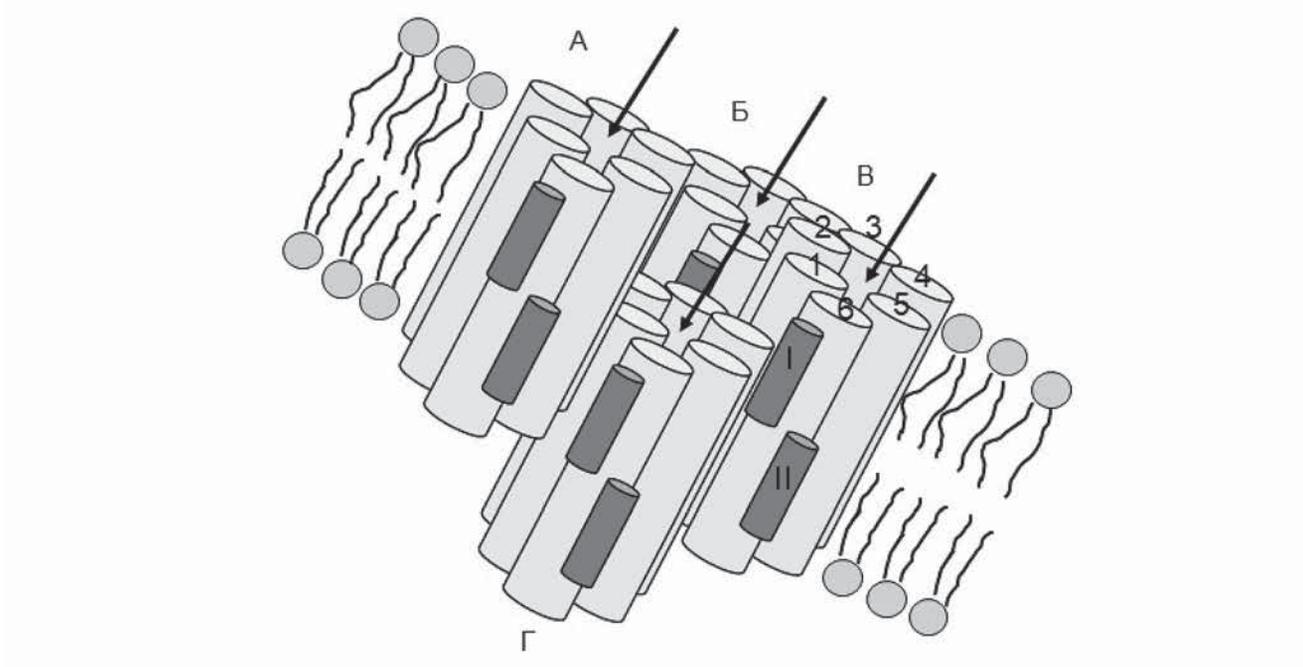


Рис. 1. Общее строение аквапориновых каналов:

А, Б, В, Г — гомологичные субъединицы; 1, 2, 3, 4, 5, 6 — длинные трансмембранные α -спиральные домены; I, II — короткие α -спиральные домены; стрелками указаны водные каналы

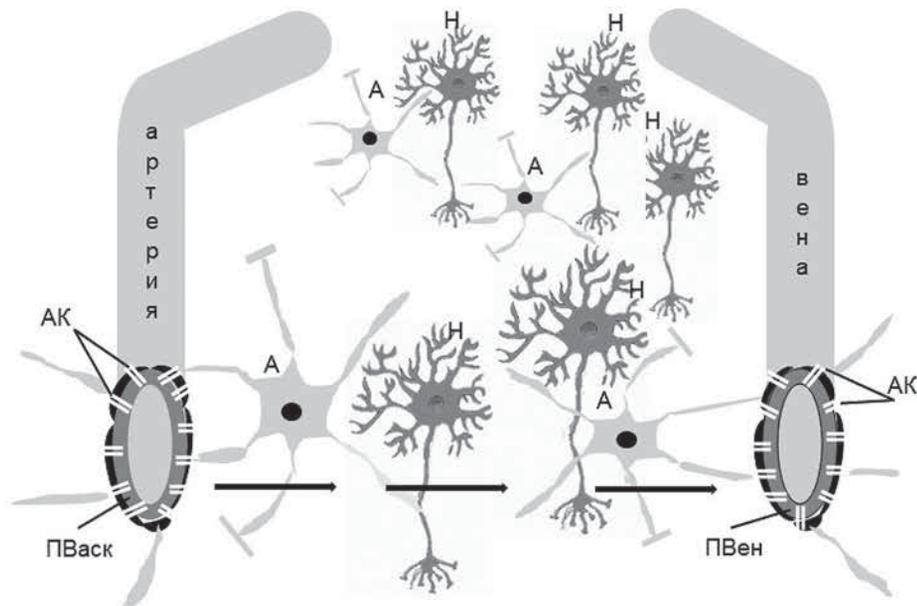


Рис. 2. Принципиальная схема строения глимфатической системы:

А — астроцит; Н — нейрон; АК — аквапориновый канал; ПВаск — параваскулярное пространство; ПВен — паравенозное пространство, стрелками указано направление движения ликвора с растворенными в нем веществами

ных с нокаутом гена аквапорина-4 определялось снижение клиренса амилоида β на 55 % и уменьшение перфузии цереброспинальной жидкости на 65 % [10]. Схема строения глимфатической системы указана на рисунке 2.

Лимфатическая система и головной мозг

К настоящему времени в пределах головного мозга и окружающих его структурах обнаружена сеть лимфатических сосудов, которые, как ранее считалось, отсутствуют в центральной нервной

системе. В частности, с помощью электронной микроскопии в твердой мозговой оболочке были найдены элементы лимфодренажной системы [15]. Кроме того, недавно определена ее топография как у экспериментальных животных, так и у человека. Установлено, что лимфатические сосуды локализованы не только в твердой мозговой оболочке, но также сопровождают венозные синусы, среднюю менингеальную артерию. Выходя через ряд отверстий черепа, они впадают в глубокие шейные лимфатические узлы, тем самым способствуя выведению отдельных веществ из центральной нервной системы. Подтверждением этого факта является обнаружение снижения клиренса макромолекул из тканей головного мозга в шейные лимфатические узлы в эксперименте на трансгенных животных при нарушении развития менингеальных лимфатических сосудов [16–18]. Существует данные, что по крайней мере часть ликвора, смешанного с интерстициальной жидкостью, может выводиться посредством дренажа через эти лимфатические церебральные сосуды. Однако точные механизмы движения жидкости через клеточные элементы стенки этих сосудов продолжают оставаться предметом дискуссии [19].

Роль глимфатической системы в развитии болезни Альцгеймера

С учетом высокой значимости глимфатической системы в элиминации метаболитов из вещества головного мозга было предположено, что нарушение ее активности может являться одним из патогенетических факторов развития нейродегенеративной патологии, в частности болезни Альцгеймера. Среди основных факторов риска ее формирования рассматривается пожилой возраст. При этом проведенными исследованиями было показано, что с возрастом отмечается снижение способности глимфатической системы выводить вещества из головного мозга. В эксперименте на мышах обнаружено достоверное уменьшение у 18-месячных животных проникновения флуоресцентных маркеров как из ликвора в ткань головного мозга при интерстициальном их введении, так и снижение элиминации меченных веществ, введенных в область хвостатого ядра, например амилоида β , по сравнению с молодыми животными в возрасте 2–3 месяцев [20]. Рассматривается несколько возможных причин таких изменений. В частности, с возрастом в головном мозге на фоне ряда метаболических изменений формируется хронический провоспалительный процесс «Inflamm-aging», на фоне которого астроциты способны переходить в активированное состояние и нарушать деятель-

ность глимфатической системы [21–24]. Также отмечается, что при старении уменьшается поляризация аквапорина-4 в сторону ножек астроцитов, формирующих муфту вокруг сосудов, и увеличивается представительство этого белка в клеточной мембране ближе к телу клетки. Естественно, что такое перераспределение ведет к снижению количества образуемых аквапорином-4 каналов, контактирующих с параваскулярным пространством, и способствует уменьшению интенсивности обмена между ликвором, находящимся в нем, и интерстициальной жидкостью [9]. Помимо этого, постепенно, по мере старения организма, происходит уменьшение количества вырабатываемого ликвора и снижение его давления, что также может сказаться на уменьшении интенсивности обмена в пределах глимфатической системы [25, 26]. Кроме того, с возрастом постепенно происходит утолщение внутренней оболочки сосудов и повышение их ригидности. Данные изменения способствуют уменьшению пульсации интракортикальных артериол, обеспечивающей значительную часть притока ликвора по параваскулярным пространствам [20, 26, 27]. Таким образом, в пожилом возрасте формируется несколько вероятных механизмов, провоцирующих нарушение деятельности глимфатической системы.

При посмертном проведении иммуногистохимического исследования мозга пациентов, страдавших при жизни болезнью Альцгеймера, было установлено наличие у них изменений в локализации каналов аквапорина-4, аналогичных изменениям, выявленным в эксперименте. Обнаружено, что с возрастом наблюдается увеличение его экспрессии в головном мозге. Однако у пациентов, не имеющих клинических и гистопатологических признаков болезни Альцгеймера, сохраняется преимущественная периваскулярная (в ножках астроцитов) локализация этого белка. В то же время при формировании нейродегенерации отмечается достоверное снижение содержания аквапорина-4 в астроцитарных муфтах, коррелирующее с накоплением амилоида β [28].

Полученные в настоящее время сведения говорят о том, что глимфатическая система может играть значимую роль в осуществлении функций гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Известно, что ГЭБ представляет собой высокопластичное морфофункциональное образование, в соответствии с классической концепцией включающее три гистогематических барьера: собственно гематоэнцефалический, гематоликворный (ГЛБ) и ликвороэнцефалический (ЛЭБ). При этом к основным его структурным компонентам относятся эндоте-

лиоциты капилляров головного мозга с базальной мембраной, астроциты, своими отростками в виде муфты покрывающие поверхность капилляров (ГЭБ), глия эпиндимы и ее базальная оболочка, поверхностная и субэпидемальная глиальные мембраны (ЛЭБ), эпителий сосудистых сплетений желудочков мозга (ЛЭБ), элементы мягкой мозговой оболочки, арахноидальная оболочка, синусы твердой мозговой оболочки [29–31]. Таким образом, отдельные элементы глимфатической системы одновременно являются компонентами ГЭБ. Этот факт предопределяет определенную общность их функций.

Проведенными исследованиями было установлено, что с возрастом отмечается повышение проницаемости ГЭБ, что приводит к нарушению его защитной и регуляторной функциональных составляющих. При этом обнаружена определенная взаимосвязь между нарушением работы барьерных механизмов в области гиппокампа и развитием синдрома умеренных когнитивных нарушений. Значимая роль в формировании этого процесса принадлежит повреждению перицитов капилляров [32]. Также в ряде работ выявлено увеличение альбуминового индекса у пациентов с болезнью Альцгеймера, в особенности имеющих сосудистые факторы риска, что говорит о нарушении защитной функции ГЭБ [33]. Одной из ключевых гипотез патогенеза болезни Альцгеймера является гипотеза амилоидного каскада. Существенная роль в ней отводится повышению образования нейротоксичного нерастворимого β -амилоида, с одной стороны, и нарушению его выведения за пределы головного мозга, с другой стороны. Однако остается до конца неясным, является ли накопление β -амилоида фактором, провоцирующим дисфункцию ГЭБ, или этот процесс является вторичным по отношению к развивающемуся нарушению работы барьера.

Другим значимым компонентом нейродегенерации при болезни Альцгеймера является формирование внутриклеточных нейрофибриллярных сплетений, в которых в качестве основного компонента выступает ассоциированный с нейрональными микротрубочками гиперфосфорилированный τ -протеин. Полученные за последнее время данные показывают, что межклеточное пространство, состав которого регулируется деятельностью глимфатической системы, может принимать активное участие в процессе нейрон-нейронального прогрессирования тау-патологии [34, 35]. При этом исследования с применением пассивной иммунизации анти-тау антителами продемонстрировали высокую вероятность очищения головного мозга от τ -протеина посредством периферических механизмов элими-

нации через глиальные элементы [36]. Также в эксперименте с помощью применения МРТ с динамическим контрастированием было определено, что глимфатическая система способствует удалению τ -протеин из головного мозга, однако эта функция в значительной степени нарушается на фоне моделирования болезни Альцгеймера. Кроме того, фармакологическая блокада рецепторов аквапорина-4 в еще большей степени приводит к снижению клиренса данного белка [37].

Накопленные к настоящему времени данные о способности глимфатической системы обеспечивать клиренс ряда веществ, в частности амилоида β , предопределили попытки исследователей фармакологически воздействовать на этот процесс в рамках терапевтической стратегии болезни Альцгеймера. В частности, в эксперименте и ряде когортных клинических исследований было показано, что назначение селективного ингибитора фосфодиэстеразы III цилостазола, способствующего элиминации амилоида β из тканей головного мозга, оказывая определенный положительный эффект на состояние когнитивных функций. В настоящее время завершается II фаза рандомизированного клинического исследования COMCID по оценке эффективности и безопасности цилостазола у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями [38].

Заключение

Таким образом, накопленные в настоящее время данные позволяют говорить о наличии в пределах головного мозга особой морфофункциональной (глимфатической) системы, одной из основных функций которой является поддержание клиренса различных метаболитов. Эта структура имеет некоторые общие компоненты с гематоэнцефалическим барьером и участвует в сохранении гомеостаза внутренней среды центральной нервной системы. Проведенные исследования указывают на то, что нормальная биохимическая активность мозга в значительной степени сохраняется благодаря своевременному выведению из него отдельных метаболитов. В значительной степени это становится возможным благодаря сопряжению глимфатической системы с недавно открытой сетью лимфатических сосудов головного мозга, в которые и реализуется «сброс» химических веществ. При этом имеющиеся в настоящее время сведения указывают на достаточно важную роль нарушения активности глимфатической системы в развитии нейродегенеративной патологии, в частности болезни Альцгеймера, вследствие возможности способствовать накоплению агрегированных форм

β -амилоида и τ -протеина. Учитывая тот факт, что одним из основных патоморфологических критериев болезни Альцгеймера является накопление экстраклеточных амилоидных (сенильных) бляшек, основу которых составляет патологический белок β -амилоид, обнаруживаемый в незначительных концентрациях и в мозге здоровых людей, нормальная работа механизмов, направленных на его удаление из центральной нервной системы, представляется весьма важной с позиций сохранения физиологического когнитивного статуса. Напротив, накопление белка β -амилоида в дальнейшем провоцирует его агрегацию и отложение в виде бляшек, запускающих последующий каскад биохимических реакций, завершающийся гибелью нейронов и развитием деменции. Однако необходимо отметить, что имеющиеся данные о механизмах работы глимфатической системы и регуляции ее функций в настоящее время неполны и достаточно фрагментарны. Заполнение этих пробелов будет способствовать лучшему нашему пониманию патогенеза болезни Альцгеймера и позволит сформировать новую терапевтическую стратегию.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

- Breslin JW, Yang Y, Scallan JP, et al. Lymphatic vessel network structure and physiology. *Compr Physiol* 2018;9(1):207–299. DOI: 10.1002/cphy.c180015.
- Cserr HF, Ostrach LH. Bulk flow of interstitial fluid after intracranial injection of Blue Dextran. 2000. *Exp Neurol*. 1974;45(1):50–60. DOI: 10.1016/0014-4886(74)90099-5.
- Cserr HF, Cooper DN, Suri PK, et al. Efflux of radiolabeled polyethylene glycols and albumin from rat brain. *Am J Physiol*. 1981;240(4):F319–328. DOI: 10.1152/ajprenal.1981.240.4.F319.
- Szentistvanyi I, Patlak CS, Ellis RA, et al. Drainage of interstitial fluid from different regions of rat brain. *Am J Physiol*. 1984;246(6 Pt 2):F835–844. DOI: 10.1152/ajprenal.1984.246.6.F835.
- Rennels ML, Gregory TF, Blaumanis OR, et al. Evidence for a 'paravascular' fluid circulation in the mammalian central nervous system, provided by the rapid distribution of tracer protein throughout the brain from the subarachnoid space. *Brain Res*. 1985;326(1):47–63. DOI: 10.1016/0006-8993(85)91383-6.
- Vasina LV, Vlasov TD, Petrishchev NN. Functional heterogeneity of the endothelium (the review). *Arterial hypertension*. 2017;23(2):88–102. DOI: 10.18705/1607-419X-2017-23-2-88-102. In Russian [Васина Л.В., Власов Т.Д., Петрищев Н.Н. Функциональная гетерогенность эндотелия (обзор). *Артериальная гипертензия*. 2017;23(2):88–102. DOI: 10.18705/1607-419X-2017-23-2-88-102].
- Babiyants AY, Khananashvili YaA. Cerebral circulation: physiological aspects and modern research methods. *Zhurnal fundamental'noi meditsiny i biologii*. 2018;3:46–54. In Russian [Бабиянц А.Я., Хананашвили Я.А. Мозговое кровообращение: физиологические аспекты и современные методы исследования. *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. 2018;3:46–54].
- Nikolenko VN, Oganetsyan MV, Yakhno NN, et al. The brain's glymphatic system: physiological anatomy and clinical perspectives. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018;10(4):94–100. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-4-94-100. In Russian [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. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-4-94-100].
- Jessen NA, Munk ASF, Lundgaard I, et al. The glymphatic system – a beginner's guide. *Neurochem Res*. 2015;40(12):2583–2599. DOI: 10.1007/s11064-015-1581-6.
- Pliff 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.
- Krysova AV, Tsirkin VI, Kunshin AA. Role of aquaporins in transport of water through biological membranes. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2012;2:50–58. In Russian [Крысова А.В., Циркин В.И., Куншин А.А. Роль аквапоринов в транспорте воды через биологические мембраны. *Вятский медицинский вестник*. 2012;2:50–58].
- Kondratyev AN, Tsentsiper LM. Glymphatic system of the brain: structure and practical significance. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2019;6:72–80. DOI: 10.17116/anaesthesiology201906172. In Russian [Кондратьев А.Н., Ценципер Л.М. Глимфатическая система мозга: строение и практическая значимость. *Анестезиология и реаниматология*. 2019;6:72–80. DOI: 10.17116/anaesthesiology201906172].
- Nagelhus EA, Ottersen OP. Physiological roles of aquaporin-4 in brain. *Physiol Rev*. 2013;93(4):1543–1562. DOI: 10.1152/physrev.00011.2013.
- Wolburg H, Wolburg-Buchholz K, Fallier-Becker P, et al. Structure and functions of aquaporin-4-based orthogonal arrays of particles. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2011;287:1–41. DOI: 10.1016/B978-0-12-386043-9.00001-3.
- Li J, Zhou J, Shi Y. Scanning electron microscopy of human cerebral meningeal stomata. *Ann Anat*. 1996;178(3):259–261. DOI: 10.1016/S0940-9602(96)80059-8.
- Aspelund A, Antila S, Proulx ST, et al. A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules. *J Exp Med*. 2015; 212(7):991–999. DOI: 10.1084/jem.20142290.
- 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.
- Antila S, Karaman S, Nurmi H, et al. Development and plasticity of meningeal lymphatic vessels. *J Exp Med*. 2017;214(12):3645–3667. DOI: 10.1084/jem.20170391.
- Raper D, Louveau A, Kipnis J. How do meningeal lymphatic vessels drain the CNS? *Trends Neurosci*. 2016;39(9):581–586. DOI: 10.1016/j.tins.2016.07.001.
- 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.
21. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, et al. Inflammaging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;908:244–254. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x.
 22. Cornejo F, von Bernhardi R. Age-dependent changes in the activation and regulation of microglia. *Adv Exp Med Biol.* 2016;949:205–226. DOI: 10.1007/978-3-319-40764-7_10.
 23. Simon MJ, Iliff JJ. Regulation of cerebrospinal fluid (CSF) flow in neurodegenerative, neurovascular and neuroinflammatory disease. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1862(3):442–451. DOI: 10.1016/j.bbadis.2015.10.014.
 24. Guzman-Martinez L, Maccioni RB, Andrade V, et al. Neuroinflammation as a common feature of neurodegenerative disorders. *Front Pharmacol.* 2019;10:1008. DOI: 10.3389/fphar.2019.01008.
 25. Chen RL, Kassem NA, Redzic ZB, et al. Age-related changes in choroid plexus and blood-cerebrospinal fluid barrier function in the sheep. *Exp Gerontol.* 2009;44(4):289–296. DOI: 10.1016/j.exger.2008.12.004.
 26. Fleischman D, Berdahl JP, Zaydlarova J. Cerebrospinal fluid pressure decreases with older age. *PLoS One.* 2012;7(12):e52664. DOI: 10.1371/journal.pone.0052664
 27. Iliff JJ, Wang M, Zeppenfeld DM, et al. Cerebral arterial pulsation drives paravascular CSF-interstitial fluid exchange in the murine brain. *J Neurosci.* 2013;33(46):18190–18199. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1592-13.2013.
 28. Zeppenfeld DM, Simon M, Haswell JD, 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.
 29. Demina TL, Boiko AN, Chekhonin VP, et al. Blood-brain barrier. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 1999;99(8):57–62. In Russian [Демина Т.Л., Бойко А.Н., Чехонин В.П. и др. Гематоэнцефалический барьер. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 1999;99(8):57–62].
 30. Bradbury M. The concept of a blood-brain barrier. London: John Wiley & Sons, 1983. 480 p. [Russ. transl.: Бредбери М. Концепция гемато-энцефалического барьера. М.: Медицина, 1983. 480 с.].
 31. Vorob'ev SV, Savicheva AM, Shalepo KV, et al. Metody laboratornoi diagnostiki bakterial'nykh meningitov (meningo-ehntsefalitov). SPb.: SPBGPMU, 202024 p. In Russian [Воробьев С.В., Савичева А.М., Шалепо К.В. и др. Методы лабораторной диагностики бактериальных менингитов (менинго-энцефалитов). СПб.: СПб-ГПМУ, 2020. 24 с.].
 32. Montagne A, Barnes SR, Sweeney MD, et al. Blood-brain barrier breakdown in the aging human hippocampus. *Neuron.* 2015;85(2):296–302. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.12.032.
 33. Bowman GL, Kaye JA, Quinn JF. Dyslipidemia and blood-brain barrier integrity in Alzheimer's disease. *Curr Gerontol Geriatr Res.* 2012;2012:184042. DOI:10.1155/2012/184042.
 34. Medina M, Avila J. The role of extracellular Tau in the spreading of neurofibrillary pathology. *Front Cell Neurosci.* 2014;8:113. DOI: 10.3389/fncel.2014.00113.
 35. Lewis J, Dickson DW. Propagation of tau pathology: hypotheses, discoveries, and yet unresolved questions from experimental and human brain studies. *Acta Neuropathol.* 2016;131(1):27–48. DOI: 10.1007/s00401-015-1507-z.
 36. Castillo-Carranza DL, Sengupta U, Guerrero-Muñoz MJ, et al. Passive immunization with Tau oligomer monoclonal antibody reverses tauopathy phenotypes without affecting hyperphosphorylated neurofibrillary tangles. *J Neurosci.* 2014;34(12):4260–4272. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3192-13.2014.
 37. Harrison IF, Ismail O, Machhada A, et al. Impaired glymphatic function and clearance of tau in an Alzheimer's disease model. *Brain.* 2020;143(8):2576–2593. DOI: 10.1093/brain/awaa179.
 38. Saito S, Yamamoto Y, Ihara M. Development of a multicomponent intervention to prevent Alzheimer's disease. *Front Neurol.* 2019;10:490. DOI: 10.3389/fneur.2019.00490.

Информация об авторах:

Воробьев Сергей Владимирович, д.м.н., главный научный сотрудник НИЛ неврологии и нейрореабилитации, РНХИ им. проф. А.Л. Поленова — филиала НМИЦ им. В.А. Алмазова, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики ФП и ДПО СПбГПМУ;

Янишевский Станислав Николаевич, д.м.н., заведующий лабораторией НИЛ неврологии и нейрореабилитации, РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала НМИЦ им. В. А. Алмазова.

Author information:

Vorob'ev Sergey V., MD, Dr. Sci., Chief Researcher, Research Laboratory of Neurology and Neurorehabilitation, Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery — branch of Almazov National Medical Research Centre, prof. department of clinical and laboratory diagnostics, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University;

Yanishevskij Stanislav N., MD, Dr. Sci., Head of Laboratory, Research Laboratory of Neurology and Neurorehabilitation, Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery — branch of Almazov National Medical Research Centre.