УДК 611.42+611.81
DOI 10.17802/2306-1278-2020-9-3-81-89

ЛИМФОДРЕНАЖНАЯ СИСТЕМА ГОЛОВНОГО МОЗГА: ВОЗМОЖНОСТИ ВИЗУАЛИЗАЦИИ И СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Г.С. Янькова[1,3], О.Б. Богомякова[2]

[1]Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт гидродинамики им. М.А. Лаврентьева Сибирского отделения Российской академии наук, просп. акад. Лаврентьева, 15, Новосибирск, Российская Федерация, 630090; [2]Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук, ул. Институтская, 3а, Новосибирск, Российская Федерация, 630090; [3]Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», ул. Пирогова, 2, Новосибирск, Российская Федерация, 630090

Основные положения

• Предполагается, что лимфодренажная система головного мозга состоит из глимфатической системы и сети менингеальных лимфатических сосудов. Данная система поддерживает гомеостаз мозга, участвует в иммунном надзоре и представляет собой новую терапевтическую мишень в лечении неврологических дисфункций.

Резюме

В статье проанализированы и систематизированы данные о лимфодренажной системе головного мозга. Рассматриваются ключевые компоненты данной системы: недавно охарактеризованные менингеальные лимфатические сосуды и их взаимосвязь с глимфатической системой, которая обеспечивает перфузию центральной нервной системы цереброспинальной и интерстициальной жидкостями. Лимфодренажная система помогает поддерживать водный и ионный баланс интерстициальной жидкости, способствует очистке от шлаков метаболитов и продуктов жизнедеятельности клеток, реабсорбции макромолекул, а нарушения в ее работе играют решающую роль в возрастных изменениях головного мозга, патогенезе нейроваскулярных, нейродегенеративных заболеваний, а также при травмах и опухолях головного мозга. Также в обзоре приведены результаты исследований на людях, посвященных изучению наличия, анатомии и структуры менингеальных лимфатических сосудов и глимфатической системы. Открытие лимфодренажной системы не только изменило представление о циркуляции жидкости в головном мозге, но и внесло вклад в понимание патологии центральной нервной системы и механизмов нейродегенеративных заболеваний.

Ключевые слова Глимфатическая система • Менингеальные лимфатические сосуды • Цереброспинальная жидкость • AQP4 • Болезнь Альцгеймера

Поступила в редакцию: *22.07.2020;* ***поступила после доработки:*** *06.08.2020;* ***принята к печати:*** *24.08.2020*

BRAIN LYMPHATIC DRAINAGE SYSTEM – VISUALIZATION OPPORTUNITIES AND CURRENT STATE OF THE ART

G.S. Yankova[1,3], O.B. Bogomyakova[2]

[1]Federal State Budgetary Institution of Science "Lavrentyev Institute of Hydrodynamics", Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 15, acad. Lavrenteva Ave., Novosibirsk, Russian Federation, 630090; [2]Federal State Budgetary Institution of Science "International Tomographic Center", Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, 3a, Institutskaya St., Novosibirsk, Russian Federation, 630090; [3]Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "Novosibirsk National Research State University", 2, Pirogova St., Novosibirsk, Russian Federation, 630090

Highlights

• The lymphatic drainage system of the brain is assumed to consist of the lymphatic system and a network of meningeal lymphatic vessels. This system supports brain homeostasis, participates in immune surveillance and presents a new therapeutic target in the treatment of neurological disorders.

Для корреспонденции: *Галина Сергеевна Янькова, g.iankova@g.nsu.ru; адрес: просп. акад. Лаврентьева, 15, Новосибирск, Россия, 630090*
Corresponding author: *Galina S. Yankova, g.iankova@g.nsu.ru; address: 15, Akad. Lavrentieva Ave., Novosibirsk, Russian Federation, 630090*

Abstract

The article analyzes and systematizes data on the brain lymphatic drainage system. The key components of this system are considered: recently described meningeal lymphatic vessels and their relationship with the glymphatic system, which provides perfusion of the central nervous system with cerebrospinal and interstitial fluids. The lymphatic drainage system helps to maintain water and ion balances of the interstitial fluid and to remove metabolic waste products, assists in reabsorption of macromolecules. Disorders in its work play a crucial role in age-related changes in the brain, the pathogenesis of neurovascular and neurodegenerative diseases, as well as injuries and brain tumors. The review also presents the results of human studies concerning the presence, anatomy and structure of meningeal lymphatic vessels and the glymphatic system. The discovery of the brain lymphatic drainage system has not only changed our understanding of cerebrospinal fluid circulation, but also contributed to understanding the pathology and mechanisms of neurodegenerative diseases.

Keywords Glymphatic system • Meningeal lymphatic vessels • Cerebrospinal fluid • AQP4 • Alzheimer`s disease

Received: *22.07.2020;* ***received in revised form:*** *06.08.2020;* ***accepted:*** *24.08.2020*

Список сокращений

ИСЖ – интерстициальная жидкость
МРТ – магнитная резонансная томография
НТГ – нормотензивная гидроцефалия
ЦНС – центральная нервная система
ЦСЖ – цереброспинальная жидкость

Введение

Значительная метаболическая активность центральной нервной системы (ЦНС) требует эффективной дренажной системы для выведения токсинов и продуктов жизнедеятельности клеток. До недавнего времени считалось, что ЦНС лишена лимфатических сосудов – сосудистой сети, обеспечивающей дренаж интерстициальной жидкости (ИСЖ) и иммунный контроль. Таким образом, возникает вопрос, как ЦНС эффективно очищается от продуктов жизнедеятельности клеток, и, кроме того, поддерживает гомеостаз жидкости и тканей при отсутствии функциональной лимфатической или дренажной сети. Недавние открытия позволили усомниться в данном мнении: результаты исследований интракраниального клиренса показали наличие лимфодренажной системы головного мозга, которая состоит из менингеальных лимфатических сосудов и глимфатического пути дренирования ИСЖ и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ, ликвор) [1–4]. Глимфатическая система представляет собой глия-зависимую систему периваскулярных каналов, посредством которых происходит обмен между ЦСЖ и ИСЖ. Менингеальные лимфатические сосуды функционально связаны с глимфатическим оттоком и осуществляют транспорт жидкости из ЦНС, включая макромолекулы и иммунные клетки, по направлению к периферической лимфатической системе. Данная лимфодренажная система головного мозга может сыграть решающую роль в понимании и лечении многих нейродегенеративных заболеваний, возрастных изменений головного мозга, черепно-мозговых травм и опухолей [5, 6] Также известно, что на функционирование системы влияют положение головы и сон [7–9]. В данном обзоре мы рассмотрим последние результаты исследований лимфодренажной системы головного мозга.

Глимфатическая система

Внеклеточными жидкостями головного мозга являются кровь, ЦСЖ и ИСЖ. Интерстициальная жидкость образуется из жидкости и метаболитов, которые секретируются из ткани и капилляров, а также частично из ЦСЖ. Ликвор представляет собой прозрачную жидкость, плотность и вязкость которой близки к воде. Считается, что ЦСЖ секретируется во всех желудочках мозга, затем циркулирует вокруг головного и спинного мозга, и основная масса ЦСЖ всасывается в кровоток через арахноидальные грануляции [10]. Стоит отметить, в настоящее время признано, что существуют другие пути оттока ЦСЖ: множественные периневральные (вдоль обонятельных, зрительных нервов, через решетчатую пластинку к слизистой оболочке носа) [11–13]. Кроме того, показано, что ликвор вырабатывается и поглощается всеми поверхностями ЦНС, которые вступают с ним в контакт [14].

Вопрос о циркуляции ЦСЖ, ее взаимодействии с ИСЖ и их роли в лимфодренажной системе головного мозга стал предметом интенсивного изучения в течение последних десятилетий.

Первой попыткой ответить на этот вопрос явилась теория глимфатической системы [3, 4]. Согласно данной концепции, движение ликвора происходит по периваскулярным пространствам (также

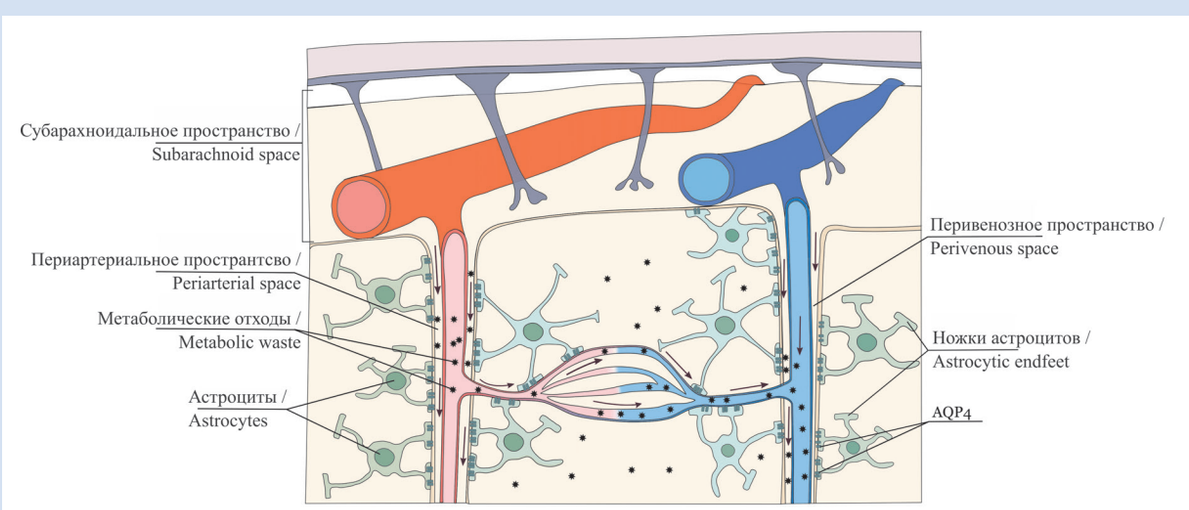
известным как пространства Робина – Вирхова), которые ограничены стенкой сосуда с внутренней стороны и ножками астроцитов и мягкой мозговой оболочкой с внешней. Высокая концентрация аквапориновых каналов (AQP4), содержащихся в терминальных отделах ножек астроцитов, а также воздействие пульсовой волны артерий обеспечивают обмен жидкости между паренхимой мозга и ЦСЖ. Внутри паренхимы ЦСЖ смешивается с ИСЖ и вместе с продуктами жизнедеятельности нейронов (β-амилоид, тау-белок, глиофиламенты и др.) покидает вещество мозга по перивенозным пространствам *(рисунок)*.

Ввиду схожести функций данной системы с возможностями периферической лимфатической системы, а также участия глиальных клеток исследователи из Рочестерского университета (США) в 2012 г. предложили термин «глимфатическая система».

Данная система важна для доставки питательных веществ по всему мозгу, в частности глюкозы, липидов, аминокислот, различных факторов роста и нейромодуляторов. Тем не менее главная роль глимфатической системы заключается в очистительной функции: выведении внеклеточных метаболитов, продуктов распада из паренхимы головного мозга.

Первым периваскулярные пространства в 1843 г. описал M. Durand-Fardel. Затем R. Virchow и Ch.-Ph. Robin, в 1851 и 1859 гг. соответственно, охарактеризовали микроскопические пространства как каналы. Считается, что периваскулярные пространства соединяют субарахноидальное пространство с паренхимой головного мозга, тем самым обеспечивая путь для движения ЦСЖ и выхода ИСЖ из ЦНС [3, 15]. Так, одно из первых упоминаний о наличии периваскулярного пути в ЦНС встречается в исследовании, посвященном введению пероксидазы хрена в боковые желудочки и субарахноидальное пространство головного мозга кошек и собак. Наблюдалось быстрое однонаправленное распространение введенного вещества (4–10 мин), опосредованное пульсацией проникающих артерий [16, 17]. В работах [18, 19] показано, что внеклеточные маркеры (ферритин, пероксидаза хрена), введенные в пространства с ЦСЖ головного мозга крысы, могут проникать в периваскулярные пространства сосудов возле стенки желудочка. T. Ichimura и соавт. вводили радиойодированный сывороточный альбумин в периваскулярное пространство артерий и вен на поверхности мозга, а также кору головного мозга и субарахноидальное пространство крыс [20]. Результаты подтвердили, что периваскулярные пространства могут служить каналами для обмена жидкостью между мозгом и ЦСЖ.

В 2008 г. R.O. Carare и соавт. с помощью флуоресценции *ex vivo* и электронной микроскопии показали, что молекулы-трейсеры, вводимые в стриатум мышей, появляются в базальных мембранах мозговых капилляров и гладкомышечных клетках артериальной оболочки [21]. Основываясь на этих результатах, авторы выдвинули альтернативную концепцию циркуляции ИСЖ – параваскулярную гипотезу. Согласно данной концепции, интерстициальные отходы дренируются из мозга по артериальному интрамуральному пути, а именно между средними слоями базальной мембраны гладкомышечных клеток артерий. ИСЖ течет в направлении шейных лимфатических узлов противоположно



ЦСЖ попадает в паренхиму головного мозга по периартериальному пространству. Каналы AQP4, расположенные на концевых ножках астроцитов, способствуют конвективному движению потока ЦСЖ – ИСЖ в интерстициальном пространстве головного мозга. ИСЖ и содержащиеся в ней растворенные вещества покидают паренхиму через перивенозные пространства

CSF enters the brain parenchyma through the periarterial space. AQP4 channels located on the astrocytic endfeet promote CSF-to-ISF convective flow in the brain interstitial space. ISF and the solutes are flowed out of the parenchyma through the perivenous spaces

току крови. Представленная гипотеза подтверждена другими исследователями в более поздних работах [22, 23] *(таблица)*.

В двух описанных моделях направление потока жидкости представлено по-разному. Частично разнонаправленность объясняется методологическими различиями в исследованиях: к параваскулярному потоку приводили эксперименты с введением трейсера непосредственно в паренхиму головного мозга, периваскулярный поток наблюдали при введении трейсеров в ЦСЖ [24]. Некоторые исследователи считают, что введение индикатора нарушает давление и объем жидкой среды головного мозга, что в свою очередь приводит к различиям в направлении тока [25].

A.W. Morris и соавт. предложили модель двунаправленного движения жидкости и растворенного вещества в головном мозге: приток ЦСЖ по наружному глимфатическому пути и отток ИСЖ через внутренний интрамуральный путь [22]. Авторы исследований [26, 27] подтвердили эту идею, предположив, что ориентация структур базальных мембран и отражение пульсовой волны сердца в точках ветвления артерии могут играть роль в осуществлении процесса обратного транспорта.

Стоит заметить, что в современной литературе термины «периваскулярный» и «параваскулярный» иногда взаимозаменяемы: их используют для описания пространства вокруг сосудов, представленного выше. Отчасти это объясняется тем, что пока нет четкого понимания анатомии этих пространств и того, отличаются ли они друг от друга.

Другой важной составляющей глимфатической системы являются AQP4, которые расположены на ножках астроцитарных клеток. Важность участия AQP4 в работе глимфатической системы показана несколькими независимыми группами исследователей. На примере нокаутных мышей (генетический нокаут гена, кодирующего астроглиальный водный канал AQP4) с использованием флуоресцентного β-амилоида J.J. Iliff и соавт. продемонстрировали значительное подавление как периваскулярного притока ЦСЖ, так и интерстициального клиренса β-амилоида [3]. В исследовании [28] ученые обнаружили,

Компоненты лимфодренажной системы головного мозга
Components of the brain lymphatic drainage system

Компонент / Component	Расположение / Location	Механизм работы компонента / The mechanism of the component	Источник литературы / References
Параваскулярный путь / Paravascular pathway	Параваскулярное пространство артерий – средние слои базальной мембраны гладкомышечных клеток артерий / Paravascular space of arteries – artery smooth muscle cell`s basal lamina	Интерстициальные отходы дренируются из мозга по артериальному интрамуральному пути в направлении шейных лимфатических узлов противоположно току крови / Interstitial waste solutes are drained from the brain along the arterial intramural pathway towards the cervical lymph nodes opposite to the blood flow	[21], гипотеза подтверждена в работах [22, 23] / [21], the hypothesis was confirmed in [22, 23]
Глимфатическая система / Glymphatic system	Периартериальное пространство артерий – интерстициальное пространство головного мозга – перивенозное пространство вен / Periarterial space of arteries – brain interstitial space – perivenous space	ЦСЖ попадает в паренхиму головного мозга по периартериальному пространству. Опосредованный AQP4 конвективный ток ЦСЖ – ИСЖ в интерстициальном пространстве головного мозга. ИСЖ и содержащиеся в ней растворенные вещества покидают паренхиму через перивенозные пространства / CSF enters the brain parenchyma through the periarterial space. The AQP4-mediated CSF-to-ISF convective flow is in the interstitial space of the brain. ISF and the solutes are flowed out of the parenchyma through the perivenous spaces	[3, 4]
Менингеальные лимфатические сосуды / Meningeal lymphatics	Вдоль менингеальных артерий и дуральных синусов / Along the meningeal arteries and dural venous sinuses	Отток ЦСЖ в направлении шейных лимфатических сосудов / CSF outflow through the cervical lymphatic vessels	[1, 2]
Периневральный путь / Perineural pathway	Периневральное пространство, окружающее зрительный, обонятельный нервы, проникающее в слизистую носа через решетчатую пластинку / Perineural space surrounding the optic, olfactory nerves, penetrating into the nasal mucosa through the cribiform plate		[11, 12]

Примечание: *ИСЖ – интерстициальная жидкость; ЦСЖ – цереброспинальная жидкость.*
Note: *CSF – cerebrospinal fluid; ISF – interstitial fluid.*

что делеция гена *AQP4* у мышей усугубляет дисфункцию лимфатического пути после черепно-мозговой травмы, а также способствует развитию нейрофибриллярной патологии и нейродегенерации в посттравматическом мозге.

Стоит упомянуть об изучении вопроса о наличии и величине зазора между ножками астроцитов, поскольку для того чтобы жидкость смогла попасть во внеклеточное пространство, она и растворенные в ней вещества должны либо просочиться через промежутки между ножками астроцитов, либо через белковые каналы. Так, T.M. Mathiisen и коллеги показали, что астроцитарные ножки покрывают почти всю сосудистую поверхность (99,7%), оставляя межклеточные промежутки менее 20 нм [29]. N. Korogod и соавт. обнаружили, что охват астроцитарными ножками составляет 94,4% с использованием химической фиксации и 62,9% – с использованием криофиксации [30]. J.J. Iliff и др. предположили, что AQP4-каналы представляют собой путь с низким сопротивлением, что облегчает проникновение жидкости, опосредованное конвекцией, в интерстициальное пространство [3]. Сильная поляризация AQP4 позволяет клеточным отходам и ионам проходить через интерстиций и поступать в перивенозное пространство.

В работе [31] выполнено математическое моделирование диффузионного и конвективного транспорта жидкости в межклеточное пространство головного мозга. В частности, исследование показало, что проницаемость ножек астроцитов практически не влияет на скорость конвективного транспорта жидкости в межклеточное пространство, поскольку сопротивление потоку жидкости через астроцитарные ножки выше, чем через имеющиеся между ними зазоры. Кроме того, диффузия (без конвекции) является основным механизмом движения растворенных веществ во внеклеточном пространстве головного мозга.

Визуализация глимфатической системы

Большинство исследований головного мозга мышей выполнено с помощью двухфотонной микроскопии. В отличие от данного метода магнитная резонансная томография (МРТ) позволяет оценить состояние всего головного мозга. J.J. Iliff и соавт. первыми применили динамическую МРТ с контрастным усилением для визуализации обмена между ИСЖ и ЦСЖ в головном мозге крысы после интратекального введения парамагнитного контрастного вещества [32]. Были визуализированы периартеральный приток ликвора, молекулярно-зависимый обмен между ЦСЖ и ИСЖ, а также места притока в углублениях гипофиза и шишковидной железы. T. Taoka и коллеги показали, что распределение внутривенной инъекции гадодиамида в коре головного мозга и глубоких ядрах мозжечка зависит как от кровотока, так и течения ЦСЖ [33].

МРТ-сканирование головного мозга с интратекальным введением гадолиния уже используется для диагностики мест утечки ЦСЖ у пациентов с внутричерепной гипотензией и нормотензивной гидроцефалией (НТГ) [34, 35]. G. Ringstad и соавт. выполнили T1-взвешенное МРТ-сканирование для исследования динамики ЦСЖ и глимфатической функции у пациентов с НТГ и контрольной группы [36]. У всех испытуемых контрастирующее вещество распространялось антеградно по крупным лептоменингеальным артериям на поверхности мозга. Обнаружено усиление сигнала ночью в паренхиме как у пациентов с НТГ, так и здоровых добровольцев, хотя пик был выше у пациентов с НТГ. Авторы интерпретировали уменьшение клиренса гадолиния из субарахноидального пространства, а также постоянное усиление сигнала в паренхиме головного мозга как признаки уменьшения клиренса глимфатической системы у пациентов с НТГ. Внутривенное введение гадолиния также используется для изучения функционирования глимфатической системы у пациентов с болезнью Альцгеймера, сахарным диабетом [37, 38].

Менингеальные лимфатические сосуды

О наличии лимфатических сосудов в менингеальных оболочках головного мозга стало известно еще в XVIII в. [39]. Также ранее сообщалось о нескольких изолированных лимфатических сосудах вокруг черепных нервов и дуральных кровеносных сосудов [40, 41]. Кроме того, во многих работах вещества, введенные в паренхиму, наблюдались в экстракраниальных лимфатических сосудах, таких как шейные лимфатические сосуды [42, 43]. С другой стороны, красители, введенные в периферическое кровообращение, не появлялись в ЦНС, что указывало на наличие четкого гематоэнцефалического барьера, придававшего органу иммунопривилегированный статус [44, 45]. Это положение было основано на результатах исследований, показавших, что опухолевые трансплантаты в периферических тканях быстро отторгаются иммунной системой хозяина, а трансплантаты, пересаженные в ЦНС, могут выжить и избежать атаки со стороны иммунных клеток.

Иммунная привилегия ЦНС пересмотрена в последнее десятилетие [46, 47], а в 2015 г. две независимые группы исследователей продемонстрировали, что эти ранее описанные сосуды действительно являются лимфатическими на молекулярном и функциональном уровнях [1, 2]. A. Louveau и др. искали маршруты, ответственные за рециркуляцию иммунных клеток. Авторы наблюдали высокие концентрации иммунных клеток в структурах, прилегающих к дуральным синусам, в мозговых оболочках мышей. Эти структуры дали положительный ответ на классические лимфатические маркеры (Prox1, Lyve1, Podoplanin, Vegfr3 и Ccl21), а также их лимфатическая природа дополнительно

продемонстрирована введением Vegfc [2]. Вторая группа ученых показала наличие менингеальных лимфатических сосудов при исследовании схемы дренирования ЦСЖ к шейным лимфатическим узлам [1]. Авторы отметили, что менингеальные лимфатические сосуды поглощают ЦСЖ из субарахноидального пространства и ИСЖ – через лимфатическую систему. Также на модели трансгенных мышей (K14-VEGFR3-Ig) с полной аплазией менингеальных лимфатических сосудов показано уменьшение клиренса макромолекул из головного мозга и нарушение транспорта ЦСЖ из субарахноидального пространства в шейные лимфоузлы.

По сравнению с периферическими лимфатическими сосудами менингеальная лимфатика состоит из тонкостенных лимфатических сосудов (без клапанов, экспрессирующих интегрин α9) с непостоянной базальной мембраной. Менингеальные лимфатические сосуды, обнаруженные у мышей, находятся в непосредственной близости от дуральных кровеносных сосудов и черепных нервов и выходят из полости черепа вместе с венозными синусами, артериями и нервами. Также наблюдаются лимфатические сосуды, пересекающие решетчатую пластинку с обонятельными нервами [1, 2]. Поскольку лимфатические сосуды на периферии отвечают за регуляцию гомеостаза интерстициальной жидкости и иммунный надзор, то эти основные функции оценены и в менингеальной лимфатике [48]. В работах [1, 2] показано, что менингеальные лимфатические сосуды способны поглощать макромолекулы из мозговой ткани и дренировать их в шейные лимфатические узлы. Эксперименты с использованием трансгенных мышей, у которых отсутствовали менингеальные лимфатические сосуды, показали ослабленный клиренс макромолекул из мозга, а также почти полное отсутствие дренажа в глубокие шейные лимфатические узлы [2, 49]. Введенные в паренхиму трейсеры наблюдались в глубоких шейных лимфатических узлах [1, 48].

M. Maloveska и соавт. обнаружили, что краситель Evans blue, введенный в большую цистерну, в течение 3 часов – 12 дней дренируется через менингеальные лимфатические сосуды в направлении экстракраниальной дренажной системы, в частности в глубокие шейные лимфоузлы [50]. В работе [51] продемонстрировано, что менингеальные лимфатические сосуды ответственны за дренирование макромолекул и иммунных клеток из ЦСЖ при нейровоспалительных состояниях, а менингеальные лимфатические узлы управляют воспалительными процессами и иммунным наблюдением за ЦНС. На основании этих данных можно предположить, что менингеальные лимфатические сосуды продолжают периферическую лимфатическую систему и являются тем самым недостающим звеном в транспорте макромолекул из ткани головного мозга в экстракраниальные лимфатические сосуды [1, 2, 49].

Использование МРТ для определения менингеальной лимфатики у пациентов продемонстрировано в исследовании M. Absinta и коллег [52]. Обнаруженные лимфатические сосуды соответствовали результатам исследований менингеальной лимфатики мышей и были выявлены в области верхнего сагиттального синуса и средних менингеальных артерий. Авторы предположили, что визуализированные сосуды представляют собой протоки, поскольку лимфатические капилляры, вероятно, не могут быть видны на МРТ из-за размера.

Направление менингеального лимфатического потока изучено в исследовании P.H. Kuo и др. [53]. Обнаружено, что менингеальный лимфоток протекает в направлении, противоположном венозному кровотоку, в верхнем сагиттальном синусе. Это открытие позволяет предположить, что большая часть лимфатического потока ЦНС направляется к решетчатой пластинке. J.R. Goodman и соавт. оценили роль менингеальной лимфатической сети в клиренсе интерстициального β-амилоида [54]. Продемонстрировано, что в отличие от периваскулярных путей оттока ЦСЖ у пациентов с болезнью Альцгеймера β-амилоид не откладывается в менингеальных лимфатических сосудах, связанных с дуральными синусами, или вокруг них.

Стоит заметить, что остаются вопросы о точном положении менингеальных лимфатических сосудов в мозговых оболочках. С учетом современных знаний предложены три варианта расположения: лимфатические сосуды могут находиться в твердой мозговой оболочке, проходить между твердой мозговой оболочкой и арахноидальными слоями или проникать в субарахноидальное пространство [55]. Расположение менингеальных лимфатических сосудов вдоль менингеальных артерий и дуральных синусов наводит на мысль об их нахождении в твердой мозговой оболочке; однако неизвестно, как происходит абсорбция ЦСЖ из субарахноидального пространства в лимфатические сосуды, расположенные таким образом.

На основе представленных в литературе данных о глимфатической системе и менингеальных лимфатических сосудах можно предположить, что две системы взаимосвязаны. Функциональная способность менингеальных лимфатических сосудов осуществлять отток ЦСЖ изучена A. Louveau и соавт. [2]. Взрослым мышам под наркозом одновременно вводили флуоресцеин внутривенно и флуоресцентный индикаторный краситель (QDot655) в желудочки мозга. Лимфатические сосуды, заполненные QDot655, но не флуоресцеином, были видны вдоль верхнего сагиттального синуса и, таким образом, осуществляли отток ЦСЖ. Краситель Evans blue, введенный в желудочки головного мозга, через полчаса после инъекции был обнаружен в менингеальных лимфатических сосудах и глубоких шейных лимфоузлах, а затем в поверхностных шейных

лимфоузлах. Лигирование лимфатических сосудов над шейными лимфатическими узлами показало отсутствие красителя в них и привело к увеличению менингеальных лимфатических сосудов. Примечательно, что краситель, инъецированный в слизистую оболочку носа, не был идентифицирован в глубоких шейных лимфоузлах, что означает, что менингеальные лимфатические сосуды являются основным путем дренирования ЦСЖ в глубокие шейные лимфоузлы. Связь между менингеальной лимфатикой и шейными лимфоузлами также показана в исследованиях [49, 50]. Q. Ma и соавт. сообщили, что трейсеры, введенные в боковой желудочек головного мозга мышей, распространялись по периваскулярным путям мягкой мозговой оболочки и коры головного мозга [11]. Кроме того, они быстро достигали лимфатических узлов по периневральным путям через отверстия в основании черепа. В исследовании S. Da Mesquita и соавт. показано, что работоспособность глимфатической системы регулируется менингеальной лимфатической функцией, что предполагает прямую связь между этими двумя системами через мозговые жидкости без анатомической связи [5]. Используя фармакологическую (аблация менингеальных лимфатических сосудов), хирургическую (лигирование шейных лимфатических сосудов) и генетическую (мыши с нарушением развития менингеальных лимфатических сосудов) модели, ученые показали, что уменьшение дренажа через менингеальные лимфатические сосуды приводит к нарушению притока ЦСЖ в головной мозг. Примечательно, что через месяц после фармакологической аблации менингеальных лимфатических сосудов у взрослых мышей был выявлен дефицит обучения и памяти без видимых побочных действий на кровеносную сеть.

Заключение

В головном мозге молекулярный транспорт и удаление отходов осуществляются с помощью уникальной физиологической системы. Данная лимфодренажная система состоит из глимфатической системы, менингеальной лимфатической сети, дренажных путей вдоль периневральных пространств и параваскулярного пути вдоль базальных мембран церебральных артерий. Движение жидкости в данной системе осуществляется за счет пульсации сосудов, внутричерепного давления и осмотического градиента давления.

За последние несколько лет появилось большое количество экспериментальных данных, свидетельствующих как о роли глимфатической системы в очистке и поддержании гомеостаза головного мозга, так и механизмов, которые участвуют в поддержании и контроле данной сложной системы. Однако до сих пор непонятно, какие физические механизмы управляют переносом растворенных веществ в паренхиме головного мозга. Другим пробелом в знаниях о глимфатической системе является вопрос о транспорте жидкости в перивенозное пространство. Открытие лимфатических сосудов в менингеальных оболочках головного мозга мышей дает новую информацию о транспорте ЦСЖ, тем самым способствуя более глубокому пониманию дренажных путей в живом мозге. Тем не менее лимфатическая система головного мозга требует дальнейшего исследования: недостаточно данных о лимфатической системе внутри паренхимы и существовании эквивалентной менингеальной лимфатической сети в мозге человека.

Недавнее обнаружение глимфатической системы и внутричерепных лимфатических сосудов открывает новую страницу в понимании физиологии и церебральной патофизиологии. Разработка терапевтических стратегий, направленных на поддержание целостности лимфодренажной системы головного мозга, может стать инновационным подходом в лечении инсульта или болезни Альцгеймера. Точно так же понимание взаимодействия периферийной лимфатической системы и компонентов лимфодренажной системы головного мозга должно открыть новые возможности в лечении патологий ЦНС.

Конфликт интересов

Г.С. Янькова заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.Б. Богомякова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено при поддержке гранта Правительства РФ (№ 14.W03.31.0002) и Российского научного фонда (проект № 19-75-20093).

Информация об авторах

Янькова Галина Сергеевна, младший научный сотрудник лаборатории дифференциальных уравнений федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт гидродинамики им. М.А. Лаврентьева Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация; ассистент кафедры высшей математики механико-математического факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0782-1819

Author Information Form

Yankova Galina S., assistant researcher at the Laboratory of Differential Equations, Federal State Institution of Science Institute “Lavrentyev Institute of Hydrodynamics”, Siberian Branch of the Russian Academy of Science, Novosibirsk, Russian Federation; assistant Professor at the Department of Mechanics and Mathematics, Federal State Educational Institution of Higher Professional Education “Novosibirsk National Research State University”, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0782-1819

Богомякова Ольга Борисовна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории МРТ технологии федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8880-100X

Bogomyakova Olga B., PhD., MD, researcher at Laboratory of MRI technologies, Federal State Budgetary Institution of Science "International Tomographic Center", Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8880-100X

Вклад авторов в статью

ЯГС – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение данных исследования, написание статьи, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

БОБ – получение данных исследования, написание статьи, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

YaGS – contribution to the concept and design of the study, data collection, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

BOB – data collection, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Aspelund A., Antila S., Proulx S.T., Karlsen T.V., Karaman S., Detmar M., Wiig H., Alitalo K. 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

2. Louveau A., Smirnov I., Keyes T.J., Eccles J.D., Rouhani S.J., Peske J.D., Derecki N.C., Castle D., Mandell J.W., Lee K.S., Harris T.H., Kipnis J. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. Nature. 2015;523(7560):337-341. doi: 10.1038/nature14432

3. Iliff J.J., Wang M., Liao Y., Plogg B., Peng W., Gundersen G.A., Benveniste H., Vates G.E., Deane R., Goldman S.A., Nagelhus E.A., Nedergaard M. 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):147ra111-147ra111. doi: 10.1126/scitranslmed.3003748

4. Jessen N.A., Munk A.S.F., 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

5. Da Mesquita S., Louveau A., Vaccari A., Smirnov I., Cornelison R.C., Kingsmore K.M., Contarino C., Onengut-Gumuscu S., Farber E., Raper D., Viar K.E., Powell R.D., Baker W., Dabhi N., Bai R., Cao R., Hu S., Rich S.S., Munson J.M., Lopes M.B., Overall C.C., Acton S.T., Kipnis J. Functional aspects of meningeal lymphatics in ageing and Alzheimer's disease. Nature. 2018;560(7717):185-191. doi: /10.1038/s41586-018-0368-8

6. Kress B.T., Iliff J.J., Xia M., Wang M, Wei H.S., Zeppenfeld D., Xie L., Kang H., Xu Q., Liew J.A., Plog B.A., Ding F., Deane R., Nedergaard M. Impairment of paravascular clearance pathways in the aging brain. Ann Neurol. 2014;76(6):845-861. doi: 10.1002/ana.24271

7. Xie L., Kang H., Xu Q., Chen M.J., Liao Y., Thiyagarajan M., O'Donnell J., Christensen D.J., Nicholson C., Iliff J.J., Takano T., Deane R., Nedergaard M. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. Science. 2013;342(6156):373-377. doi: 10.1126/science.1241224

8. Fultz N.E., Bonmassar G., Setsompop K., Stickgold R.A., Rosen B.R., Polimeni J.R., Lewis L.D. Coupled electrophysiological, hemodynamic, and cerebrospinal fluid oscillations in human sleep. Science. 2019;366(6465):628-631. doi: 10.1126/science.aax5440

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

10. Davson H., Segal M.B. Physiology of the CSF and blood-brain barriers.: CRC press.; 1996.

11. Ma Q., Ineichen B.V., Detmar M., Proulx S.T. Outflow of cerebrospinal fluid is predominantly through lymphatic vessels and is reduced in aged mice. Nat Commun. 2017;8(1):1-13. doi: 10.1038/s41467-017-01484-6

12. Jackson R.T., Tigges J., Arnold W. Subarachnoid space of the CNS, nasal mucosa, and lymphatic system. Arch Otolaryngol. 1979;105(4):180-184. doi:10.1001/archotol.1979.00790160014003

13. Gomez D.G., Manzo R.P., Fenstermacher J.D., Potts D.G. Cerebrospinal fluid absorption in the rabbit. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1988;226(1):1-7. doi: 10.1007/BF02172707

14. Orešković 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. doi: 10.1016/j.brainresrev.2010.04.006

15. Hannocks M.J., Pizzo M.E., Huppert J., Deshpande T., Abbott N.J., Thorne R.G., Sorokin L. Molecular characterization of perivascular drainage pathways in the murine brain. J Cereb Blood Flow Metab. 2018;38(4):669-686. doi: 10.1177/0271678X17749689

16. Rennels M.L., Gregory T.F., Blaumanis O.R., Fujimoto K., Grady P.A. 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

17. Rennels M.L., Blaumanis O.R., Grady P.A. Rapid solute transport throughout the brain via paravascular fluid pathways. Adv Neurol. 1990;52:431-439. doi:

18. Brightman M.W. The distribution within the brain of ferritin injected into cerebrospinal fluid compartments. II. Parenchymal distribution. Am J Anat. 1965;117(2):193-219.

19. Brightman M.W., Reese T.S. Junctions between intimately apposed cell membranes in the vertebrate brain. J Cell Biol. 1969;40(3):648-677.

20. Ichimura T., Fraser P.A., Cserr H.F. Distribution of extracellular tracers in perivascular spaces of the rat brain. Brain Res. 1991;545((1-2)):103-113. doi: 10.1016/0006-8993(91)91275-6

21. Carare R.O., Bernardes-Silva M., Newman T.A., Page A.M., Nicoll J.A.R., Perry V.H., Weller R.O. 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

22. Morris A.W., Sharp M.M., Albargothy N.J., Fernandes R., Hawkes C.A., Verma A., Weller R.O., Carare R.O. Vascular basement membranes as pathways for the passage of fluid into and out of the brain. Acta Neuropathol. 2016;131(5):725-736. doi: 10.1007/s00401-016-1555-z

23. Abbott N.J. Blood–brain barrier structure and function and the challenges for CNS drug delivery. J Inherit Metab Dis. 2013;36(3):437-449. doi: 10.1007/s10545-013-9608-0

24. Bakker E.N., Bacskai B.J., Arbel-Ornath M., Aldea R., Bedussi B., Morris A.W.J., Weller R.O., Carare R.O. 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

25. Hladky S.B., Barrand M.A. Mechanisms of fluid movement into, through and out of the brain: evaluation of the evidence. Fluids Barriers CNS. 2014;11(1):1-32. doi: 10.1186/2045-8118-11-26

26. Sharp M.K., Diem A.K., Weller R.O., Carare R.O. Peristalsis with oscillating flow resistance: a mechanism for periarterial clearance of amyloid beta from the brain. Ann Biomed Eng. 2016;44(5):1553-1565. doi: 10.1007/s10439-015-1457-6

27. Coloma M., Schaffer J.D., Carare R.O., Chiarot P.R., Huang P. Pulsations with reflected boundary waves: a hydrodynamic reverse transport mechanism for perivascular drainage in the brain. J Math Biol. 2016;73(2):469-490. doi: 10.1007/s00285-015-0960-6

28. Iliff J.J., Chen M.J., Plog B.A., Zeppenfeld D.M., Soltero M., Yang L., Singh I., Deane R., Nedergaard M. Impairment of glymphatic pathway function promotes tau pathology after traumatic brain injury. J Neurosci. 2014;34(49):16180-16193. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3020-14.2014

29. Mathiisen T.M., Lehre K.P., Danbolt N.C., Ottersen O.P. The perivascular astroglial sheath provides a complete covering of the brain microvessels: an electron microscopic 3D reconstruction. Glia. 2010;58(9):1094-1103. doi: 10.1002/glia.20990

30. Korogod N., Petersen C.C., Knott G.W. Ultrastructural analysis of adult mouse neocortex comparing aldehyde perfusion with cryo fixation. Elife. 2015;4:e05793. doi: 10.7554/eLife.05793

31. Jin B.J., Smith A.J., Verkman A.S.. Spatial model of convective solute transport in brain extracellular space does not support a "glymphatic" mechanism. J Gen Physiol. 2016;148(6):489-501. doi: 10.1085/jgp.201611684

32. Iliff J.J., Lee H., Yu M., Feng T., Logan J., Nedergaard M., Benveniste H. Brain-wide pathway for waste clearance captured by contrast-enhanced MRI. J Clin Invest. 2013;123(3):1299-1309. doi: 10.1172/JCI67677.

33. Taoka T., Jost G., Frenzel T., Naganawa S., Pietsch H. 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. doi: 10.1097/RLI.0000000000000473

34. Akbar J.J., Luetmer P.H., Schwartz K.M., Hunt C.H., Diehn F.E., Eckel L.J. 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. doi: 10.3174/ajnr.A2815

35. Ringstad G., Vatnehol S.A.S., Eide P.K. Glymphatic MRI in idiopathic normal pressure hydrocephalus. Brain. 2017;140(10):2691-2705. doi: 10.1093/brain/awx191

36. Ringstad G., Valnes L.M., Dale A.M., Pripp A.H., Vatnehol S.A.S., Emblem K.E., Mardal K.A., Eide P.K. Brain-wide glymphatic enhancement and clearance in humans assessed with MRI. JCI insight. 2018;3(13): e121537. doi: 10.1172/jci.insight.121537

37. Van De Haar H.J., Burgmans S., Jansen J.F., Van Osch M.J.P., Van Buchem M.A., Muller M., Hofman P.A.M., Verhey F.R.J., Backes W.H. Blood-brain barrier leakage in patients with early Alzheimer disease. Radiology. 2016;281(2):527-535. doi: 10.1148/radiol.2016152244

38. Jiang Q., Zhang L., Ding G., Davoodi-Bojd E., Li Q., Li L., Sadry N., Nedergaard M., Chopp M., Zhang Z. Impairment of the glymphatic system after diabetes. J Cereb Blood Flow Metab. 2017;37(4):1326-1337. doi: 10.1177/0271678X16654702

39. Mascagni P. Vasorum lymphaticorum corporis humani historia et ichnographia. Siena: Ex typographia Pazzini Carli; 1787. Available at: https://anatomia.library.utoronto.ca/islandora/object/anatomia%3ARBAI052 (accessed 09.07.2020)

40. Lüdemann W., von Rautenfeld D.B., Samii M., Brinker T. Ultrastructure of the cerebrospinal fluid outflow along the optic nerve into the lymphatic system. Childs Nerv Syst. 2005;21(2):96-103. doi: 10.1007/s00381-004-1040-1

41. Furukawa M., Shimoda H., Kajiwara T., Kato S., Yanagisawa S. Topographic study on nerve-associated lymphatic vessels in the murine craniofacial region by immunohistochemistry and electron microscopy. Biomed Res. 2008;29(6):289-296. doi: 10.2220/biomedres.29.289

42. Cserr H.F., Harling-Berg C.J., Knopf P.M. Drainage of brain extracellular fluid into blood and deep cervical lymph and its immunological significance. Brain Pathol. 1992;2(4):269-276. doi: 10.1111/j.1750-3639.1992.tb00703.x

43. Abbott N.J., Pizzo M.E., Preston J.E., Janigro D., Thorne R.G. The role of brain barriers in fluid movement in the CNS: is there a 'glymphatic'system? Acta Neuropathol. 2018;135(3):387-407. DOI: 10.1007/s00401-018-1812-4

44. Medawar P.B. 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. British Journal of Experimental Pathology. 1948;29(1):58-69

45. Murphy J.B., Sturm E. Conditions determining the transplantability of tissues in the brain. The Journal of experimental medicine. 1923;38(2).

46. Galea I., Bechmann I., Perry V.H. What is immune privilege (not)? Trends Immunol. 2007;28(1):12-18. doi: 10.1016/j.it.2006.11.004

47. Louveau A., Harris T.H., Kipnis J. Revisiting the mechanisms of CNS immune privilege. Trends Immunol. 2015;36(10):569-577. doi: 10.1016/j.it.2015.08.006

48. Louveau A., Plog B.A., Antila S., Alitalo K., Nedergaard M., Kipnis J. Understanding the functions and relationships of the glymphatic system and meningeal lymphatics. J Clin Invest. 2017;127(9):3210-3219. doi: 10.1172/JCI90603.

49. Antila S., Karaman S., Nurmi H., Airavaara M., Voutilainen M.H., Mathivet T., Chilov D., Li Z., Koppinen T, Park JH, Fang S, Aspelund A, Saarma M, Eichmann A,Thomas JL, Alitalo K. Development and plasticity of meningeal lymphatic vessels. J Exp Med. 2017;214(12):3645-3667. doi: 10.1084/jem.20170391

50. Maloveska M., Danko J., Petrovova E., Kresakova L., Vdoviakova K., Michalicova A., Kovac A., Cubinkova V., Cizkova D. Dynamics of Evans blue clearance from cerebrospinal fluid into meningeal lymphatic vessels and deep cervical lymph nodes. Neurol Res. 2018;40(5):372-380. doi: 10.1080/01616412.2018.1446282

51. Louveau A., Herz J., Alme M.N., Salvador A.F., Dong M.Q., Viar K.E., Herod S.G., Knopp J., Setliff J.C., Lupi A.L., Da Mesquita S., Frost E.L., Gaultier A., Harris T.H., Cao R., Hu S., Lukens J.R., Smirnov I., Overall K.C., Oliver G., Kipnis J. CNS lymphatic drainage and neuroinflammation are regulated by meningeal lymphatic vasculature. Nature neuroscience. 2018;21(10):1380-1391. doi: 10.1038/s41593-018-0227-9

52. Absinta M., Ha S.K., Nair G., Sati P., Luciano N.J., Palisoc M., Louveau A., Zaghloul K.A., Pittaluga S., Kipnis J., Reich D.S. Human and nonhuman primate meninges harbor lymphatic vessels that can be visualized noninvasively by MRI. Elife. 2017;6:e29738. doi: 10.7554/eLife.29738

53. Kuo P.H., Stuehm C., Squire S., Johnson K. Meningeal lymphatic vessel flow runs countercurrent to venous flow in the superior sagittal sinus of the human brain. Tomography. 2018;4(3):99-103. doi: 10.18383/j.tom.2018.00013

54. Goodman J.R., Adham Z.O., Woltjer R.L., Lund A.W., Iliff J.J. Characterization of dural sinus-associated lymphatic vasculature in human Alzheimer's dementia subjects. Brain Behav Immun. 2018;73:34-40. doi: 10.1016/j.bbi.2018.07.020

55. 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

Для цитирования: *Г.С. Янькова, О.Б. Богомякова. Лимфодренажная система головного мозга: возможности визуализации и современное состояние проблемы. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020; 9 (3): 81-89. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-3-81-89*

To cite: *G.S. Yankova, O.B. Bogomyakova. Brain lymphatic drainage system – visualization opportunities and current state of the art. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2020; 9 (3): 81-89. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-3-81-89*