

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED15663-71>

# Глиматическая система: методы изучения, роль при нейродегенеративных заболеваниях и новообразованиях головного мозга

А.И. Будько<sup>1</sup>, А.А. Прохорычева<sup>1</sup>, О.М. Игнатова<sup>1</sup>, Ю.И. Вечерская<sup>1</sup>, С.А. Фокин<sup>1</sup>,  
М.А. Пахомова<sup>2</sup>, А.Г. Васильев<sup>2</sup>, А.П. Трашков<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Россия;

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

## АННОТАЦИЯ

Глиматическая система была обнаружена и описана в 2012 г. *in vivo* на мышах при помощи метода двухфотонной микроскопии. При дальнейшем изучении глиматическая система была выявлена у людей методом магнитно-резонансной томографии. Данная система получила свое название на основании участия глиальных клеток «gl» и ее сходной функции с «лимфатической системой». Она представляет собой периваскулярный путь, проходящий через весь мозг, управляемый аквапорином-4 на концах астроцитов, который может осуществлять доставку веществ в паренхиму мозга через периартериальный путь притока спинномозговой жидкости и удалять продукты метаболизма через перивенозные пути клиренса. На сегодняшний день нарушения в работе глиматической системы рассматривают как фактор риска развития возрастных изменений головного мозга, нейроваскулярных и нейродегенеративных заболеваний, а также нарушенный восстановления после травм головного мозга. Много работ освещали связь между дисфункцией глиматической системы и нейродегенерацией, связанной с черепно-мозговой травмой. Часть работ посвящена роли глиматической системы в развитии перитуморального отека при новообразованиях головного мозга. Однако пока что недостаточно данных о роли глиматической системы в локализации первичных и вторичных новообразований головного мозга. Данный обзор обобщает все результаты, полученные и опубликованные научным сообществом, относительно состава глиматической системы, а также существующим на данный момент способам ее визуализации и роли при злокачественных новообразованиях головного мозга.

**Ключевые слова:** глиматическая система; магнитно-резонансная томография; злокачественные новообразования головного мозга; глиомы; аквапорин-4.

## Как цитировать

Будько А.И., Прохорычева А.А., Игнатова О.М., Вечерская Ю.И., Фокин С.А., Пахомова М.А., Васильев А.Г., Трашков А.П. Глиматическая система: методы изучения, роль при нейродегенеративных заболеваниях и новообразованиях головного мозга // Педиатр. 2024. Т. 15, № 6. С. 63–71.  
DOI: <https://doi.org/10.17816/PED15663-71>

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED15663-71>

# The glymphatic system: methods of study, role in neurodegenerative diseases and brain tumors

Alexander I. Budko<sup>1</sup>, Anna A. Prohorycheva<sup>1</sup>, Olga M. Ignatova<sup>1</sup>, Yulia I. Vecherskaya<sup>1</sup>, Stanislav A. Fokin<sup>1</sup>, Mariya A. Pakhomova<sup>2</sup>, Andrey G. Vasiliev<sup>2</sup>, Alexander P. Trashkov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Research Center "Kurchatov Institute", Moscow, Russia;

<sup>2</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

## ABSTRACT

The glymphatic system is a newly discovered macroscopic system for the excretion of soluble proteins and metabolites of the central nervous system, first described *in vivo* in 2012. It is formed by aquaporin-4 proteins in the legs of astroglial cells and uses a system of perivascular tunnels. From the first description to the present day, many extensive studies of the glymphatic system have been conducted, but there are still many unresolved issues. Most of the work described the composition of the glymphatic system, and recently, the genetic apparatuses responsible for the functioning of functional units responsible for the stable functioning of the system have also been actively studied. To date, disorders in the work of the glymphatic system are considered as a risk factor for the development of age-related brain changes, neurovascular and neurodegenerative diseases, as well as impaired recovery from injuries to the brain. Many studies have highlighted the relationship between glymphatic system dysfunction and neurodegeneration associated with traumatic brain injury. There is also a part of the work devoted to the role of glymphatic system in the development of peritumoral edema in tumors of brain. However, so far, there is insufficient data on the role of glymphatic system in the localization of primary and secondary brain tumors. The purpose of this review is to summarize the currently available results in the scientific community on the composition of glymphatic system, its visualization methods, and its role both in the normal state of the body and in pathological processes: traumatic brain injuries, neurodegenerative diseases and malignant neoplasms of the brain.

**Keywords:** glymphatic system; magnetic resonance imaging; malignant brain tumors; gliomas; aquaporin-4.

## To cite this article

Budko AI, Prohorycheva AA, Ignatova OM, Vecherskaya Yul, Fokin SA, Pakhomova MA, Vasiliev AG, Trashkov AP. The glymphatic system: methods of study, role in neurodegenerative diseases and brain tumors. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2024;15(6):63–71. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED15663-71>

Received: 10.10.2024

Accepted: 18.11.2024

Published online: 30.12.2024

## ГЛИМФАТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА В РАЗВИТИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Впервые глиматическая система (ГС) была обнаружена и описана в 2012 г. *in vivo* на мышах при помощи метода двухфотонной микроскопии. При дальнейшем изучении ГС была выявлена у людей методом магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Данная система получила свое название на основании участия глиальных клеток «gl» и ее сходной функции с «лимфатической системой» [8, 26]. Она представляет собой периваскулярный путь, проходящий через весь мозг, управляемый аквапорином-4 на концах астроцитов, который может осуществлять доставку веществ в паренхиму мозга через периартериальный путь притока спинномозговой жидкости (СМЖ) и удалять продукты метаболизма через перивенозные пути клиренса [13]. ГС мозга выполняет несколько важных физиологических функций, включая дренаж интерстициальной жидкости (ИСЖ) из паренхиматозной части мозга в близлежащие лимфатические узлы, обеспечивающий взаимодействие с иммунной системой, которая регулирует и контролирует реакцию мозга на нейровоспаление [9], транспорт липидов через гематоэнцефалический барьер, способствуя передаче глиальных сигналов [33], транспорт аполипопротеина Е, что особенно важно, в синаптической пластичности [3], а также транспорт глюкозы и других жизненно важных питательных веществ, которые необходимы для метаболизма астроцитов и нейронов [34].

Чтобы визуализировать циркуляцию СМЖ через интерстициальное пространство мозга, в 2012 г. Джейфри Дж. Илифф и соавт. [15] применили методы двухфотонной визуализации *in vivo* и методы иммунофлуоресценции, предварительно введя флуоресцентные индикаторы с разной молекулярной массой в большую цистерну анестезированных мышей. Было установлено, что СМЖ проникала в паренхиму головного мозга вдоль периваскулярного пространства и быстро обменивалась с ИСЖ, а в дальнейшем сформированная смесь СМЖ и ИСЖ очищалась по перивенозным дренажным путям.

ГС состоит из пяти основных функциональных компонентов, каждый из которых обеспечивает перемещение СМЖ и ИСЖ [30]. **Первый** — это продукция СМЖ эпителиальными клетками сосудистого сплетения желудочков головного мозга и циркуляции СМЖ в субарахноидальном пространстве. **Второй** — периартериальный приток СМЖ в паренхиму головного мозга, что означает ее поступление в периартериальные пространства, окружающие артерии, и проникновение глубоко в ткань головного мозга. Артериальная пульсация, вызванная гладкомышечными клетками, усиливает движение СМЖ внутрь периартериального пространства [22]. Обмен СМЖ и ИСЖ — это **третий** компонент данной системы, происходящий в интерстициальном пространстве паренхимы головного мозга.

**Четвертый** компонент — глиматический отток, который состоит из дренирования ИСЖ в перивенозные пространства. Менингеальные лимфатические сосуды — это **пятый** компонент ГС, они принимают участие в окончательном выделении метаболитов из головного мозга [27].

Нарушения в работе ГС неотъемлемо связаны с целым рядом заболеваний, таких как инсульт, болезнь Альцгеймера, деменция и черепно-мозговая травма (ЧМТ).

После инсульта возникает отек тканей, рассматриваемый как «глимфедема» — скопление жидкости в лимфатической системе. Потеря кровотока в головном мозге инициирует распространяющуюся ишемию. При ишемии происходит вазоконстрикция и расширение периваскулярного пространства. Быстрый приток СМЖ по расширенным периваскулярным пространствам служит причиной отека и, вероятно, способствует последующему вторичному повреждению [18]. Т. Gaberel и соавт. [12] использовали МРТ с контрастным усилением, чтобы наблюдать изменения в рефлюксе глиматической системы в четырех типах мышиных моделей инсульта, включая субарахноидальное кровоизлияние, внутримозговое кровоизлияние, перевязку сонной артерии и эмболический ишемический инсульт. Они обнаружили, что перфузия глиматической системы сильно снижена в модели субарахноидального кровоизлияния. У мышей с эмболическим ишемическим инсультом перфузия ипсолатеральной глиматической системы нарушается через 3 ч после операции. Перфузия глиматической системы возвращается к норме, когда средняя мозговая артерия репермеабилизируется (также называемая «спонтанной артериальной реканализацией») через 24 ч после инсульта. Нарушение глиматической функции, наблюдаемое при остром эмболическом ишемическом инсульте, указывает на то, что изменения проходимости мозговых артерий — это ключевой фактор регуляции перфузии глиматической системы. Эти результаты согласуются с результатами, продемонстрировавшими, что пульсация мозговых артерий может быть основной силой, способствующей дренажу глиматической системы в мозге мышей [15].

В моделях ЧМТ функция ГС снижена, а выведение метаболитов нарушено на длительное время. После травмы головного мозга астроциты могут выделять несколько вазоактивных веществ, таких как изопростаны (вазоконстрикторы церебральных артериол) и эндотелин 1 (вызывает вазоконстрикцию, связанную с притоком кальция), что может привести к снижению перфузии головного мозга [17]. ЧМТ вызывает накопление белка Аβ и тау, что служит фактором риска нейродегенеративных заболеваний. Аналогично, повреждение паренхимы головного мозга мышей приводит к потере полярности распределения аквапорина-4 на концевых ножках астроцитов. В результате функция глиматической системы снижается примерно на 60 % и сохраняется не менее 1 мес.

Рассматривая роль ГС в модели естественного старения, стоит отметить, что нарушения когнитивных функций — это одни из наиболее частых расстройств

пожилого и старческого возраста. В настоящее время во всем мире живут около 50 млн человек с деменцией, и прогнозируется, что к 2050 г. эта цифра утроится, что отражает быстрое старение нашего населения [16]. Учитывая нарастающее с каждым годом старение населения во всем мире, растет и распространенность когнитивных расстройств.

Болезнь Альцгеймера — наиболее распространенная причина нейродегенеративной деменции. Патогенез бронхиальной астмы связан с образованием сенильных бляшек амилоида —  $\beta$  ( $A\beta$ ), нейрофибрillaryных клубков, вызванных аномальным накоплением тау-белка, и деполяризацией аквапорина-4 на астроцитах. У мышей отмечали накопление токсичного  $A\beta$ , связанное с нарушением транспортной функции ГС [15]. Это количественно оценивали по притоку растворенных веществ в мозг из СМЖ и выведению из мозга радиомаркированных трассеров. Необходимо отметить, что снижение транспорта в ГС было связано с попаданием и накоплением  $A\beta 40$  в периваскулярных пространствах, который принимает участие в деполяризации аквапорина-4. Таким образом, нарушение работы ГС предшествовало значительным отложениям  $\beta$ -амилоида, что может быть ранним сигналом болезни Альцгеймера.

При естественном старении функция ГС снижается в связи с повышенной иммунореактивностью глиально-го фибрillaryного кислого белка в астроцитах и неправильной локализацией аквапорина-4 от сосудистых концов астроцитов к соме и перисинаптическим отросткам. Деполяризация аквапорина-4 связана с уменьшением притока СМЖ. Кроме того, с возрастом происходит изменение архитектоники сосудистой сети, что потенциально замедляет ток СМЖ в периваскулярное пространство. Увеличенные периваскулярные пространства в коре связаны с увеличением распространенности деменции [18], но как это снижение глиматической функции с возрастом приводит к изменениям когнитивного статуса и/или нейродегенерации, все еще изучается.

## ВЛИЯНИЕ НОВООБРАЗОВАНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА НА ФУНКЦИИ ГЛИМАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

Недавние исследования показали, что ГС может играть важную роль в иммунитете к опухолям головного мозга и быть нацелена на иммунотерапию опухолей головного мозга [14].

Говоря о взаимосвязи опухолей головного мозга и ГС, следует отметить, что нарушение глиматических функций коррелирует с ростом злокачественности опухолей головного мозга. Эта дисфункция особенно выражена при диффузных глиомах, где она связана с мутациями в генах изоцитратдегидрогеназы и степенью злокачественности опухоли (по классификации Всемирной организации здравоохранения). Можно предположить, что разная реакция перитуморального отека головного мозга на кортикостероиды, в отличие от отеков, вызванных другими

причинами, такими как инсульт или ЧМТ, может быть связана с изменениями в ГС. Эта гипотеза предполагает, что лучшее понимание глиматической функции в контексте опухолей головного мозга потенциально может стать основой для более целенаправленных терапевтических стратегий и способствовать лучшему лечению опухолеасоцированных отеков.

Интерес представляет изучение роли ГС при первичных и метастатических новообразованиях головного мозга, с целью формирования в последующем новых подходов к их диагностике и терапии. По результатам некоторых исследований было выявлено, что опухоль снижает скорость транспорта в ГС, что достоверно было показано при помощи контраста: в некоторых областях, где у здоровых животных был положительный сигнал от контраста, у животных с опухолью сигнал отсутствовал [21].

На конец 2023 г. количество пациентов с новообразованиями в головном мозге и иных отделах центральной нервной системы (ЦНС) в России составило 39 490 человек, что составило 0,95 % всех пациентов, находящихся на учете [1]. Глиома, особенно глиобластома, является наиболее распространенной злокачественной опухолью среди опухолей ЦНС, имеющей самый высокий уровень смертности. Даже при традиционном хирургическом вмешательстве, адьювантной лучевой терапии и химиотерапии средняя общая выживаемость остается на уровне всего 12–18 мес. [35].

В другом исследовании установлено, что при новообразовании головного мозга в контралатеральной области наблюдалось большее накопление контраста (гадобутрол), чем в области опухоли, что указывало на компенсаторную регуляцию. Это свидетельствует о повышении работы ГС в здоровой части мозга [36]. Поскольку путь к зоне опухоли был перекрыт, отток изменил направление на здоровую сторону. Это подтверждает представление о том, что параартериальный приток субарахноидальной СМЖ ограничен при глиоме. Обнаружено, что глиома блокирует артериальный периваскулярный путь ГС и специфически снижает уровень ключевого белка аквапарина-4, что позволяет предположить, что снижение аквапарина-4 при глиоме может быть связано с уменьшением транспортировки лекарств в область опухоли при интракальном введении. Использование аквапарина-4 в качестве среды может восстановить глиматическую систему глиомы и улучшить доставку лекарств.

По данным популяционных исследований, менингиомы составляют 37,6 % первичных опухолей головного мозга. До 67 % менингиом связаны с перитуморальным отеком мозга [9]. Теория компрессии паренхимы головного мозга утверждает, что большие менингиомы приводят к сдавлению, ишемии и отеку. Однако связь между увеличением перитуморального отека и объемом опухоли была противоречивой. В то время как в некоторых исследованиях выявлена положительная корреляция наличия и выраженности отека с размерами и неровными контурами менингиомы и отрицательная — с наличием симптома

«ликворной щели», то есть большие размеры и неровные контуры менингиомы увеличивали, а наличие ликворной щели уменьшало вероятность развития перитуморозного отека [2]. Вместе с тем методом диффузионно-тензорной томографии с расчетом индекса периваскулярной диффузии (ALPS) выявлено статистически значимое влияние дисфункции ГС на развитие перитуморозного отека головного мозга. Можно отметить наличие взаимосвязи между перитуморальным отеком при менингиомах и глиматической дисфункцией. Это объясняет необходимость снижения перитуморозного отека, что приведет к уменьшению внутричерепного давления, облегчению хирургической резекции и сокращению риска судорог, послеоперационных внутричерепных кровоизлияний [8].

Опухоли гипофиза не редкость, если учитывать показатели распространенности по данным аутопсии или радиологических исследований: метаанализ объединенных данных аутопсии и радиологических исследований показал, что средние показатели распространенности составляют 14,4 % (диапазон 1–35 %) и 22,5 % (диапазон 1–40 %) соответственно [10]. Опухоль гипофиза у больных вызывает неблагоприятные изменения в головном мозге, сопровождающиеся когнитивным дефицитом. Дисфункция выведения метаболитов клеток при помощи ГС приводит к накоплению нейротоксических продуктов в мозге, что служит причиной когнитивных нарушений. Это предполагает основную роль глиматической дисфункции в когнитивных нарушениях, часто наблюдаемых у пациентов с опухолями гипофиза. В другой работе были проведены исследования методом контрастной МРТ крыс 22–24 нед., среди которых были обнаружены животные со спонтанной опухолью гипофиза [21]. Установлено, что у этих животных присутствует подавление глиматического транспорта, что, в свою очередь, предполагает повышенный риск нейродегенерации головного мозга.

Метастатические опухоли головного мозга — это наиболее часто встречающиеся внутричерепные опухоли. Доля распространения метастазов в головной мозг по первичной локализации на момент диагностики онкологического заболевания впервые была описана на популяционном уровне в 2016–2017 гг., после первоначального опубликования таких данных программой SEER (National cancer institute Surveillance, Epidemiology, and End Results Program) в 2016 г. [7].

В работе впервые выдвинута гипотеза о транспорте метастатических клеток мозга в парааортальные лимфатические сосуды с формированием метастазов в ретрокруральных и парааортальных лимфатических узлах через ГС мозга [20].

При исследовании глиом методом оценки индекса ALPS исследователями была отмечена связь между его низким показателем и степенью злокачественности глиомы [4]. При этом замечено влияние мутаций в гене изоциратдегидрогеназы на показатели диффузии вдоль периваскулярного пространства. При их наличии диффузия

происходила быстрее, объем же перитуморального отека отрицательно коррелировал со значением индекса ALPS. При интрацистернальной инъекции гадоспина D с последующей МРТ была обнаружена полная блокировка интрацистернального клиренса при глиомах, а также было показано увеличение спинального оттока СМЖ, что указывает на перенаправление ее путей. Все результаты этого эксперимента указывали на лимфатическую и глиматическую дисфункцию при глиомах. Изучение при помощи внутрицистернальной инъекции гадобутрола с последующей повторной МРТ и внутрицистернальной инъекции голубого Эванса с последующим макроскопическим анализом показало увеличение МРТ-сигнала в обонятельных луковицах через 3–4 ч после инъекции гадобутрола, пониженный, по сравнению со здоровой тканью, приток меток и гадобутрола в глиому, который в основном ограничивался периферией опухоли. Сила сигнала голубого Эванса и гадобутрола также была выше на стороне контрлатеральной опухоли, по сравнению со стороной опухоли. Экспрессия аквапарина-4 в глиоме и вокруг нее также снижалась, а глиматический поток усиливался на здоровой ткани.

Изучение менингиом при помощи расчета индекса ALPS с использованием DTI-ALP показало снижение глиматической функции, что может быть связано с образованием перитуморального отека. В другом исследовании, когда ученые изучали спонтанные опухоли гипофиза крыс методом контрастного МРТ, была выявлена дисфункция глиматической системы ближе к локализации новообразования, такую же картину наблюдали при изучении метастазов в головной мозг.

По данным за 2023 г. МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава, относительная летальность при злокачественной опухоли головного мозга или ЦНС в течении года после постановки диагноза составляет почти 35,4 % [1]. Десятилетняя выживаемость составляет более 30 %. Учитывая ранее приведенные данные по роли ГС и ее дисфункции при первичных и метастатических новообразованиях головного мозга, а именно — в формировании перитуморального отека, метастазировании из первичного очага, развитии сопутствующих когнитивных нарушений, а также доставке лекарственных препаратов — с целью увеличения продолжительности и качества жизни необходимо продолжить исследования влияния опухоли на глиматические показатели с участием животных и человека.

## ДОКЛИНИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ГЛИМАТИЧЕСКОГО ЛИКВОРНОГО ПОТОКА

Методы изучения ГС можно разделить на техники *in vivo* и *ex vivo*.

Визуализацию *in vivo* в основном используют для наблюдения за потоком СМЖ в головном мозге путем

инъекции индикатора СМЖ в большую цистерну и использования двухфотонной флуоресцентной визуализации [15], флуоресценции ближнего инфракрасного диапазона [23], транскраниальной оптической визуализации [5], МРТ [31]. Рассмотрим их немного подробнее.

Двухфотонная флуоресцентная визуализация обладает высоким пространственным разрешением, однако его поле зрения и неглубокая область визуализации не позволяет проводить наблюдение за всей ГС [15, 25]. При этом требуется непосредственный доступ к той области мозга, где будет происходить наблюдение.

Флуоресценция ближнего инфракрасного диапазона позволяет проводить долгие исследования по мониторингу динамики движения жидкости (за счет отсутствия необходимости инвазивного воздействия на пациента), и у нее есть возможность объединения с иными технологиями магнитной нейровизуализации.

МРТ же может охватить весь ГМ во время исследования, и это большой плюс при изучении динамики движения СМЖ в ГС. Сочетание же методов МРТ, однофотонной эмиссионной томографии, позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и компьютерной томографии (КТ) позволяет получить 4D-изображения, как движется контрастное вещество или индикатор в головном мозге экспериментальных животных [6, 24].

*Ex vivo* обычно выполняют с помощью световой листовой флуоресцентной микроскопии наблюдаемых срезов головного или спинного мозга. Таким образом, можно наблюдать 3D-изображение с высоким разрешением (до 200 нм). Фиксированные коронарные срезы головного или спинного мозга обычно комбинируют с иммуногистохимией для сравнения потока СМЖ с характером экспрессии родственных белков [11].

В работе группы ученых была разработана экспериментальная модель, использующая систему визуализации мелких животных LICOR Pearl Trilogy [28]. Этот метод дает возможность динамической визуализации распределения ИК-индикаторов по поверхности коры головного мозга с возможностью последующего флуоресцентного анализа на основе срезов золотого стандарта и гистологической оценки.

Целый ряд работ посвящен методам оценки глиматической системы: двухфотонной микроскопии, МРТ с контрастным усилением, методу флуоресцентной визуализации и по применению позитронно-эмиссионной томографии [21, 24, 28].

В основе своей они посвящены возможности использования ПЭТ для визуализации амилоидных бляшек и тау-нейрофибрillaryных клубков для дальнейшего изучения глиматико-лимматического оттока и количественного анализа. В одной работе [19] были использованы динамические ПЭТ-изображения F-18, в другой [29] — результаты показали, что для наблюдения патологических изменений в динамике СМЖ можно использовать динамическую ПЭТ с 11 C-PiB.

ГС служит для выведения метаболитов в ГМ. В данном разделе перечислены методы, с помощью которых можно картировать различные аспекты ГС, включая поток СМЖ, пульсацию мозга (жидкость движется не постоянно, а пульсирует в зависимости от пульсации кровеносных сосудов), клиренс доставки лекарств и количественную оценку накопления белка. В настоящее время наиболее распространенные способы определения функции ГС — это флуоресцентная микроскопия срезов головного мозга *ex vivo*, МРТ и макроскопическая визуализация коры [32]. Метод ПЭТ/КТ обладает более высокой специфичностью и чувствительностью, чем МРТ, а недостатки ПЭТ/КТ возможно компенсировать путем сочетания с гистологическими исследованиями (иммунофлуоресценция), но ему не уделяют должного внимания.

Таким образом, значительная роль ГС при различных состояниях и заболеваниях подчеркивает ее влияние на динамику СМЖ и отек головного мозга с возникновением сопутствующей симптоматики. Неоспорима важная роль глиматической дисфункции в когнитивных нарушениях, часто наблюдаемых у пациентов, в том числе с опухолями головного мозга, хотя необходимы дальнейшие исследования для получения большего объема данных для подтверждения механизмов патологических процессов, в которые вовлечена ГС. В настоящее время исследователи используют методы для визуализации ГС. Несмотря на достижения в области визуализации, внедрение в клиническую практику требует дальнейших исследований с целью определения оптимального метода с учетом имеющихся данных по преимуществам и недостаткам. Это открывает возможности для разработки новых стратегий диагностики и лечения патологических состояний головного мозга.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

## ADDITIONAL INFO

**Authors' contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024.
2. Туркин А.М., Мельникова-Пицхелаури Т.В., Фадеева Л.М., и др. Перитуморозный отек при менингиомах и факторы, влияющие на его формирование: количественная оценка на основе КТ и МРТ // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2023. Т. 87, № 4. С. 17–26. doi: 10.17116/neiro20238704117 EDN: VJJKWW
3. Achariyar T.M., Li B., Peng W., et al. Glymphatic distribution of CSF-derived apoE into brain is isoform specific and suppressed during sleep deprivation // Mol Neurodegener. 2016. Vol. 11. ID 74. doi: 10.1186/s13024-016-0138-8
4. Al Masri M., Corell A., Michaelsson I., et al. The glymphatic system for neurosurgeons: a scoping review // Neurosurg Rev. 2024. Vol. 47, N 1. ID 61. doi: 10.1007/s10143-024-02291-6
5. Plog B.A., Mestre H., Olveda G.E., et al. Transcranial optical imaging reveals a pathway for optimizing the delivery of immunotherapeutics to the brain // JCI Insight. 2018. Vol. 3, N 20. ID 126138. doi: 10.1172/jci.insight.120922
6. Benveniste H., Lee H., Ozturk B., et al. Glymphatic cerebrospinal fluid and solute transport quantified by MRI and PET imaging // Neuroscience. 2021. Vol. 474. P. 63–79. doi: 10.1016/j.neuroscience.2020.11.014
7. Cagney D.N., Martin A.M., Catalano P.J., et al. Incidence and prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic malignancy: a population-based study // Neuro Oncol. 2017. Vol. 19, N 11. P. 1511–1521. doi: 10.1093/neuonc/nox077
8. Toh C.H., Siow T.Y., Castillo M. Peritumoral brain edema in metastases may be related to glymphatic dysfunction // Front Oncol. 2021. Vol. 11. ID 725354. doi: 10.3389/fonc.2021.725354
9. Chen J., Wang L., Xu H., et al. The lymphatic drainage system of the CNS plays a role in lymphatic drain-age, immunity, and neuroinflammation in stroke // J Leukoc Biol. 2021. Vol. 110, N 2. P. 283–291. doi: 10.1002/JLB.5MR0321-632R
10. Dekkers O.M., Karavitaki N., Pereira A.M. The epidemiology of aggressive pituitary tumors (and its challenges) // Rev Endocr Metab Disord. 2020. Vol. 21, N 2. P. 209–212. doi: 10.1007/s11154-020-09556-7
11. Ding Z., Fan X., Zhang Y., et al. The glymphatic system: a new perspective on brain diseases // Front Aging Neurosci. 2023. Vol. 15. ID 1179988. doi: 10.3389/fnagi.2023.1179988
12. Gaberel T., Gakuba C., Goulay R., et al. Impaired glymphatic perfusion after strokes revealed by contrast-enhanced MRI: a new target for fibrinolysis? // Stroke. 2014. Vol. 45, N 10. P. 3092–3096. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006617
13. Gouveia-Freitas K., Bastos-Leite A.J. Perivascular spaces and brain waste clearance systems: relevance for neurodegenerative and cerebrovascular pathology // Neuroradiology. 2021. Vol. 63. P. 1581–1597. doi: 10.1007/s00234-021-02718-7
14. Hu X., Deng Q., Ma I., et al. Meningeal lymphatic vessels regulate brain tumor drainage and immunity // Cell Res. 2020. Vol. 30, N 3. P. 229–243. doi: 10.1038/s41422-020-0287-8
15. Iliff J.J., Wang M., Liao Y., et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid  $\beta$  // Sci Transl Med. 2012. Vol. 4, N 147. ID 147ra111. doi: 10.1126/scitranslmed.3003748
16. Patterson C. World alzheimer report 2018. The state of the art of dementia research: New frontiers. London, 2018. 48 p.
17. Jullienne A., Obenaus A., Ichkova A., et al. Chronic cerebrovascular dysfunction after traumatic brain injury // J Neurosci Res. 2016. Vol. 94, N 7. P. 609–622. doi: 10.1002/jnr.23732
18. Hablitz L.M., Nedergaard M. The glymphatic system // Curr Biol. 2021. Vol. 31, N 20. P. 1371–1375. doi: 10.1016/j.cub.2021.08.026
19. Lee D.S., Suh M., Sarker A., Choi Y. Brain glymphatic/lymphatic imaging by MRI and PET // Nucl Med Mol Imaging. 2020. Vol. 54, N 5. P. 207–223. doi: 10.1007/s13139-020-00665-4
20. Marinova L., Georgiev R., Evgeniev N. Hypothesis on the distant spread of HER2-positive breast // Glob Imaging Insights. 2020. Vol. 5. P. 1–8. doi: 10.15761/GII.1000206
21. Li L., Ding G., Zhang L., et al. Glymphatic transport is reduced in rats with spontaneous pituitary tumor // Front Med. 2023. Vol. 10. ID 1189614. doi: 10.3389/fmed.2023.1189614
22. 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. Vol. 9. ID 4878. doi: 10.1038/s41467-018-07318-3
23. Myllylä T., Harju M., Korhonen V., et al. Assessment of the dynamics of human glymphatic system by near-infrared spectroscopy // J Biophotonics. 2018. Vol. 11, N 8. ID e201700123. doi: 10.1002/jbio.201700123
24. Naganawa S., Taoka T., Ito R., Kawamura M. The glymphatic system in humans: investigations with magnetic resonance imaging // Investig Radiol. 2024. Vol. 59, N 1. P. 1–12. doi: 10.1097/RLI.0000000000000969
25. Palczewska G., Wojtkowski M., Palczewski K. From mouse to human: Accessing the biochemistry of vision *in vivo* by two-photon excitation // Prog Retin Eye Res. 2023. Vol. 93. ID 101170. doi: 10.1016/j.preteyeres.2023.101170
26. Rasmussen M.K., Mestre H., Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders // Lancet Neurol. 2018. Vol. 17, N 11. P. 1016–1024. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30318-1
27. Salehpour F., Khademi M., Bragin D.E., DiDuro J.O. Photobiomodulation therapy and the glymphatic system: promising applications for augmenting the brain lymphatic drainage system // Int J Mol Sci. 2022. Vol. 23, N 6. ID 2975. doi: 10.3390/ijms23062975
28. Keil S.A., Braun M., O'Boyle R., et al. Dynamic infrared imaging of cerebrospinal fluid tracer influx into the brain // Neurophotonics. 2022. Vol. 9, N 3. ID 031915. doi: 10.1117/1.NPh.9.3.031915
29. Schubert J.J., Veronese M., Marchitelli L., et al. Dynamic  $^{11}\text{C}$ -PiB PET shows cerebrospinal fluid flow alterations in alzheimer disease and multiple sclerosis // J Nucl Med. 2019. Vol. 60, N 10. P. 1452–1460. doi: 10.2967/jnumed.118.223834
30. Szczygielski J., Kopańska M., Wysocka A., Oertel J. Cerebral microcirculation, perivascular unit, and glymphatic system: Role of Aquaporin-4 as the gatekeeper for water homeostasis // Front Neurol. 2021. Vol. 12. ID 767470. doi: 10.3389/fnur.2021.767470
31. Taoka T., Naganawa S. Glymphatic imaging using MRI // J Magn Reson Imaging. 2020. Vol. 51, N 1. P. 11–24. doi: 10.1002/jmri.26892
32. Thakkar R.N., Kioutchoukova I.P., Grifin I., et al. Mapping the glymphatic pathway using imaging advances // Multidisciplin Sci J. 2023. Vol. 6, N 3. P. 477–491. doi: 10.3390/j6030031
33. Thrane V.R., Thrane A.S., Plog B.A., et al. Paravascular microcirculation facilitates rapid lipid transport and astrocyte signaling in the brain // Sci Rep. 2013. Vol. 3. ID 2582. doi: 10.1038/srep02582

- 34.** Wang Q., Sawyer L.A., Sung M.-H., et al. Cajal bodies are linked to genome conformation // *Nat Commun.* 2016. Vol. 7. ID 10966. doi: 10.1038/ncomms10966
- 35.** Weller M., Wick W., Aldape K., et al. Glioma // *Nat Rev Dis Primers.* 2015. Vol. 1. ID 15017. doi: 10.1038/nrdp.2015.17

- 36.** Xu D., Zhou J., Mei H., et al. Impediment of cerebrospinal fluid drainage through glymphatic system in glioma // *Front Oncol.* 2022. Vol. 11. ID 790821. doi: 10.3389/fonc.2021.790821

## REFERENCES

- Kaprin AD, Starinsky BB, Shakhzadova AO, editors. *The state of oncologic care for the Russian population in 2023.* Moscow: P.A. Herzen MNIOI — branch of FGBU "NMRC Radiology" of the Ministry of Health of Russia; 2024. (In Russ.)
- Turkin AM, Melnikova-Pitskhelauri TV, Fadeeva LM, et al. Factors influencing peritumoral edema in meningiomas: CT- and MRI-based quantitative assessment. *Burdenko's Journal of Neurosurgery.* 2023;87(4):1726. doi: 10.17116/neiro20238704117 EDN: VJJKWW
- Achariyar TM, Li B, Peng W, et al. Glymphatic distribution of CSF-derived apoE into brain is isoform specific and suppressed during sleep deprivation. *Mol Neurodegener.* 2016;11:74. doi: 10.1186/s13024-016-0138-8
- Al Masri M, Corell A, Michaelsson I, et al. The glymphatic system for neurosurgeons: a scoping review. *Neurosurg Rev.* 2024;47(1):61. doi: 10.1007/s10143-024-02291-6
- Plog BA, Mestre H, Olveda GE, et al. Transcranial optical imaging reveals a pathway for optimizing the delivery of immunotherapeutics to the brain. *JCI Insight.* 2018;3(20):126138. doi: 10.1172/jci.insight.120922
- Benveniste H, Lee H, Ozturk B, et al. Glymphatic cerebrospinal fluid and solute transport quantified by MRI and PET imaging. *Neuroscience.* 2021;474:63–79. doi: 10.1016/j.neuroscience.2020.11.014
- Cagney DN, Martin AM, Catalano PJ, et al. Incidence and prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic malignancy: a population-based study. *Neuro Oncol.* 2017;19(11):1511–1521. doi: 10.1093/neuonc/nox077
- Toh CH, Siow TY, Castillo M. Peritumoral brain edema in metastases may be related to glymphatic dysfunction. *Front Oncol.* 2021;11:725354. doi: 10.3389/fonc.2021.725354
- Chen J, Wang L, Xu H, et al. The lymphatic drainage system of the CNS plays a role in lymphatic drain-age, immunity, and neuroinflammation in stroke. *J Leukoc Biol.* 2021;110(2):283–291. doi: 10.1002/JLB.5MRO321-632R
- Dekkers OM, Karavitaki N, Pereira AM. The epidemiology of aggressive pituitary tumors (and its challenges). *Rev Endocr Metab Disord.* 2020;21(2):209–212. doi: 10.1007/s11154-020-09556-7
- 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
- Gaberel T, Gakuba C, Goulay R, et al. Impaired glymphatic perfusion after strokes revealed by contrast-enhanced MRI: a new target for fibrinolysis? *Stroke.* 2014;45(10):3092–3096. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006617
- Gouveia-Freitas K, Bastos-Leite AJ. Perivascular spaces and brain waste clearance systems: relevance for neurodegenerative and cerebrovascular pathology. *Neuroradiology.* 2021;63:1581–1597. doi: 10.1007/s00234-021-02718-7
- Hu X, Deng Q, Ma I, et al. Meningeal lymphatic vessels regulate brain tumor drainage and immunity. *Cell Res.* 2020;30(3):229–243. doi: 10.1038/s41422-020-0287-8
- Ilieff 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  $\beta$ . *Sci Transl Med.* 2012;4(147):147ra111. doi: 10.1126/scitranslmed.3003748
- Patterson C. *World Alzheimer report 2018. The state of the art of dementia research: New frontiers.* London; 2018. 48 p.
- Jullienne A, Obenaus A, Ichkova A, et al. Chronic cerebrovascular dysfunction after traumatic brain injury. *J Neurosci Res.* 2016;94(7):609–622. doi: 10.1002/jnr.23732
- Hablitz LM, Nedergaard M. The glymphatic system. *Curr Biol.* 2021;31(20):1371–1375. doi: 10.1016/j.cub.2021.08.026
- Lee DS, Suh M, Sarker A, Choi Y. Brain glymphatic/lymphatic imaging by MRI and PET. *Nucl Med Mol Imaging.* 2020;54(5):207–223. doi: 10.1007/s13139-020-00665-4
- Marinova L, Georgiev R, Evgeniev N. Hypothesis on the distant spread of HER2-positive breast. *Glob Imaging Insights.* 2020;5:1–8. doi: 10.15761/GII.1000206
- Li L, Ding G, Zhang L, et al. Glymphatic transport is reduced in rats with spontaneous pituitary tumor. *Front Med.* 2023;10:1189614. doi: 10.3389/fmed.2023.1189614
- 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;9:4878. doi: 10.1038/s41467-018-07318-3
- Myllylä T, Harju M, Korhonen V, et al. Assessment of the dynamics of human glymphatic system by near-infrared spectroscopy. *J Biophotonics.* 2018;11(8):e201700123. doi: 10.1002/jbio.201700123
- Naganawa S, Taoka T, Ito R, Kawamura M. The glymphatic system in humans: investigations with magnetic resonance imaging. *Investig Radiol.* 2024;59(1):1–12. doi: 10.1097/RLI.0000000000000969
- Palczewska G, Wojtkowski M, Palczewski K. From mouse to human: Accessing the biochemistry of vision *in vivo* by two-photon excitation. *Prog Retin Eye Res.* 2023;93:101170. doi: 10.1016/j.preteyeres.2023.101170
- Rasmussen MK, Mestre H, Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders. *Lancet Neurol.* 2018;17(11):1016–1024. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30318-1
- Salehpour F, Khademi M, Bragin DE, DiDuro JO. Photobiomodulation therapy and the glymphatic system: promising applications for augmenting the brain lymphatic drainage system. *Int J Mol Sci.* 2022;23(6):2975. doi: 10.3390/ijms23062975
- Keil SA, Braun M, O'Boyle R, et al. Dynamic infrared imaging of cerebrospinal fluid tracer influx into the brain. *Neurophotonics.* 2022;9(3):031915. doi: 10.1117/1.NPH.9.3.031915
- Schubert JJ, Veronese M, Marchitelli L, et al. Dynamic  $^{11}\text{C}$ -PiB PET shows cerebrospinal fluid flow alterations in alzheimer disease and multiple sclerosis. *J Nucl Med.* 2019;60(10):1452–1460. doi: 10.2967/jnumed.118.223834
- Szczygielski J, Kopańska M, Wysocka A, Oertel J. Cerebral microcirculation, perivascular unit, and glymphatic system: Role of

- Aquaporin-4 as the gatekeeper for water homeostasis. *Front Neurol.* 2021;12:767470. doi: 10.3389/fneur.2021.767470
- 31.** Taoka T, Naganawa S. Glymphatic imaging using MRI. *J Magn Reson Imaging.* 2020;51(1):11–24. doi: 10.1002/jmri.26892
- 32.** Thakkar RN, Kioutchoukova IP, Grifin I, et al. Mapping the glymphatic pathway using imaging advances. *Multidisciplin Sci J.* 2023;6(3):477–491. doi: 10.3390/j6030031
- 33.** Thrane VR, Thrane AS, Plog BA, et al. Paravascular microcirculation facilitates rapid lipid transport and as- trocyte signaling in the brain. *Sci Rep.* 2013;3:2582. doi: 10.1038/srep02582
- 34.** Wang Q, Sawyer LA, Sung M-H, et al. Cajal bodies are linked to genome conformation. *Nat Commun.* 2016;7:10966. doi: 10.1038/ncomms10966
- 35.** Weller M, Wick W, Aldape K, et al. Glioma. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15017. doi: 10.1038/nrdp.2015.17
- 36.** Xu D, Zhou J, Mei H, et al. Impediment of cerebrospinal fluid drainage through glymphatic system in glioma. *Front Oncol.* 2022;11:790821. doi: 10.3389/fonc.2021.790821

## ОБ АВТОРАХ

\***Александр Игоревич Будько**, аспирант, НИЦ «Курчатовский институт», Москва, Россия; адрес: Россия, 123182, Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1; ORCID: 0009-0007-3354-1646; eLibrary SPIN: 2623-4530; e-mail: Budko\_AI@nrcki.ru

**Анна Алексеевна Прохорычева**, аспирант, НИЦ «Курчатовский институт», Москва, Россия; ORCID: 0009-0001-5226-0803; eLibrary SPIN: 5543-4462; e-mail: Prokhorycheva\_AA@nrcki.ru

**Ольга Михайловна Игнатова**, лаборант-исследователь, НИЦ "Курчатовский институт", Москва, Россия; ORCID: 0000-0003-2763-3935; eLibrary SPIN: 9352-3233; e-mail: Ignatova\_OM@nrcki.ru

**Юлия Ивановна Вечерская**, аспирант, НИЦ «Курчатовский институт», Москва, Россия; ORCID: 0009-0000-2489-4588; e-mail: Vecherskaya\_YI@nrcki.ru

**Станислав Александрович Фокин**, канд. мед. наук, руководитель Курчатовского комплекса медицинской приматологии НИЦ «Курчатовский институт», Сочи, Россия; e-mail: Fokin\_SA@nrcki.ru

**Мария Александровна Пахомова**, ст. научн. сотрудник, Научно-исследовательский центр, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0002-4570-8056; eLibrary SPIN: 3168-2170; e-mail: mariya.pahomova@mail.ru

**Андрей Глебович Васильев**, д-р. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии с курсом иммунологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-8539-7128; eLibrary: SPIN 1985-4025; e-mail: avas7@mail.ru

**Александр Петрович Трашков**, канд. мед. наук, доцент, НИЦ «Курчатовский институт», Москва, Россия; ORCID: 0000-0002-3441-0388; eLibrary SPIN: 4231-1258; e-mail: Trashkov\_AP@nrcki.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

**\*Alexander I. Budko**, Postgraduate Student, NRC "Kurchatov Institute", Moscow, Russia; address: 1 Akademika Kurchatova square, Moscow, 123182, Russia; ORCID: 0009-0007-3354-1646; eLibrary SPIN: 2623-4530; e-mail: Budko\_AI@nrcki.ru

**Anna A. Prokhorycheva**, Postgraduate Student, NRC "Kurchatov Institute", Moscow, Russia; ORCID: 0009-0001-5226-0803; eLibrary SPIN: 5543-4462; e-mail: Prokhorycheva\_AA@nrcki.ru

**Olga M. Ignatova**, Research Laboratory Assistant, NRC "Kurchatov Institute", Moscow, Russia; ORCID: 0000-0003-2763-3935; eLibrary SPIN: 9352-3233; e-mail: Ignatova\_OM@nrcki.ru

**Yulia I. Vecherskaya**, PhD student, NRC "Kurchatov Institute", Moscow, Russia; ORCID: 0009-0000-2489-4588; e-mail: Vecherskaya\_YI@nrcki.ru

**Stanislav A. Fokin**, MD, PhD, Director of the Kurchatov Complex of Medical Primatology, NRC "Kurchatov Institute", Sochi, Russia; e-mail: Fokin\_SA@nrcki.ru

**Mariya A. Pahomova**, Senior Research Associate, Research Center, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0002-4570-8056; eLibrary SPIN: 3168-2170; e-mail: mariya.pahomova@mail.ru

**Andrey G. Vasiliev**, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Pathological Physiology with a Course in Immunology, Saint Petersburg State Pediatric University, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-8539-7128; eLibrary SPIN: 1985-4025; e-mail: avas7@mail.ru

**Alexander P. Trashkov**, MD, PhD, Associate Professor, NRC "Kurchatov Institute", Moscow, Russia; ORCID: 0000-0002-3441-0388; eLibrary SPIN: 4231-1258; e-mail: Trashkov\_AP@nrcki.ru