



DOI: 10.31636/pmjua.v4i4.4

Морфологія шляхів циркуляції міжклітинної рідини головного мозку

Кондор Ю. Ю., Тихолаз В. О., Гумінський Ю. Й.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Резюме: У статті відображено сучасний стан морфології шляхів циркуляції міжклітинної рідини головного мозку. Висвітлено основні відомі на сьогоднішній час дані стосовно особливостей обміну між спинномозковою рідиною та міжклітинною рідиною, шляхи елімінації міжклітинної рідини головного мозку через так звану “глімфатичну систему”, її складові: трансартеріальний, трансвенозний і трансгліальний шляхи відтоку міжклітинної рідини з тканини головного мозку. А також піднімається питання ролі нейроглії, а саме: астроцитів та епендімоцитів – як основних клітин, що утворюють гематоенцефалічний бар’єр та беруть участь у циркуляції міжклітинної рідини.

Ключові слова: Глімфатична система, спинномозкова рідина, міжклітинна рідина, астроцити, аквапорин-4.

На сьогодні в Україні та у світі гостро стоїть проблема патології центральної нервової системи, а саме – нейродегенеративних захворювань, зокрема хвороб Альцгеймера та Паркінсона. За даними ВООЗ, у 2015 році померло від деменції, хвороби Альцгеймера та інших нейродегенеративних захворювань 1,9 млн осіб. У структурі смертності дані захворювання посідають 8 місце серед причин смерті у чоловіків та 5-те – серед жінок [41, 71]. Також захворюваність на ці хвороби є важливою проблемою для людства – через погіршення якості життя, зниження працездатності населення та великі економічні затрати [30]. За даними Alzheimer’s Disease International, у 2015 році у світі захворюваність становила 46,8 мільйонів осіб, серед яких 4–5 % у віці до 65 років на ранніх стадіях захворювання [60]. В Україні нейродегенеративні захворювання посідають 6-те місце у структурі захворюваності за 2015 рік, але це пояснюється тим, що нейродегенеративні

захворювання часто списують на інші неінфекційні захворювання нервової системи [2]. Дослідниками було запропоновано причину розвитку нейродегенеративних хвороб з віком – функціональні розлади обміну між спинномозковою рідиною (СМР) та міжклітинною рідиною головного мозку, накопичення продуктів обміну в тканині головного мозку (тау-білок, інουλін, β-амілоїд, аденозин та інші), які позиціонують як функціональні розлади “глімфатичної системи” головного мозку [45, 46].

У той же час відсутні сучасні інтегровані та систематизовані дані щодо циркуляції міжклітинної рідини головного мозку людини. Анатомічний шлях елімінації ліквору, білків, продуктів обміну досліджений переважно на експериментальних тваринах без чіткого морфологічного підґрунтя і немає даних щодо визначення й опису глімфатичної системи: чи це окрема система організму, чи механізм циркуляції міжклітинної

речовини. В науковій літературі пропонується теорія зв'язку глімфатичної системи мозку з розвитком хвороби Альцгеймера [3, 7].

Розвиток сучасної неврології і нейрохірургії завдяки впровадженню новітніх інформативних методик дозволив значно поліпшити, зробити досконалішою та надійнішою діагностику багатьох захворювань нервової системи [6]. Слід підкреслити, що з огляду на тісну взаємодію нейронів, нейроглії, судин і СМР, зараз нервова система розглядається як єдина нейронно-гліально-судинно-лікворна система, компоненти якої тісно взаємопов'язані між собою [3, 7, 14] і в якій важливу роль у функціонуванні мозку відіграє СМР. У зв'язку з цим серед рідин організму СМР займає особливе місце.

СМР чітко реагує на всі процеси, що відбуваються в нервовій системі як у нормі, так і при патологічних станах, через те що вона є внутрішнім середовищем головного і спинного мозку [10, 14, 15]. Це дозволяє стверджувати, що дослідження СМР на сьогодні залишається фундаментальним, а в ряді випадків – абсолютно незамінним методом діагностики основних захворювань нервової системи [7, 15].

Дослідження СМР часто є вирішальним методом діагностики багатьох інфекційних, інфекційно-алергічних, судинних та інших захворювань нервової системи. Дослідження СМР у більшості випадків допомагає уточнити характер патологічного процесу, особливості перебігу захворювання, контролювати ефективність лікування і визначати прогноз захворювання [7, 14, 22, 40].

На думку дослідників, гострий запальний процес частіше не обмежується тільки мозковими оболонками, які щільно пов'язані з речовиною мозку через периферичні відростки, а може поширюватись опосередковано через венозні пазухи головного мозку або через шляхи циркуляції СМР (*per continuitatem*). Така наукова позиція видається цілком слушною. Тим більше, що в значній кількості випадків на фоні гострого або хронічного запалення в оболонках мозку реєструються енцефалітичні симптоми, які відображають залучення до патологічного процесу мозкової речовини [10].

Донедавна увага дослідників була зосереджена на вивченні кровопостачання й іннервації кровоносного русла головного мозку і його оболон без урахування досліджень мікроциркуляторного русла [5, 25]. У той же час шляхи трансклітинної циркуляції є невід'ємними складовими компонентів головного мозку й пов'язані з ним морфологічно і функціонально. Вони є похідними м'якої мозкової оболони й через це відіграють важливу роль в утворенні спинномозкової рідини та регулюванні її кількості й складу [18, 41, 60].

Функціональний стан мікроциркуляторного русла залежить від ліквородинаміки і продукції СМР безпосередньо у судинних сплетеннях, що можуть змі-

нюватись при різних патологічних станах [10, 17, 80]. Виникнення низки важких захворювань центральної нервової системи дослідники пов'язують з порушеннями функцій даних утворень, що викликає пренатальну та постнатальну гідроцефалію, епілепсію, нейродегенеративні захворювання, зокрема хворобу Альцгеймера, шизофренію тощо [5].

Сучасні методи дослідження функціонального стану ендотелію та шляхів мікроциркуляції все більше привертають увагу вчених [8]. Питанням вивчення мікроскопічної будови судинних сплетень шлуночків мозку тварин [21] і людини присвячено низку робіт [4, 34, 60], але комплексного дослідження, де висвітлювались би проблеми морфології шляхів мікроциркуляції міжклітинної рідини головного мозку, не було. Також недостатньо вивчено морфологію взаємовідношень тканинних структур судинних сплетень та шляхів циркуляції СМР та/або міжклітинної рідини на тваринах чи вивчення їх будови в онтогенезі людини [5].

Судинні захворювання головного мозку, незважаючи на досягнення в діагностиці та лікуванні, як і раніше, є найважливішою медичною і соціальною проблемою. У країнах Східної Європи та в Україні відзначають зростання захворюваності та смертності від судинних уражень мозку, що складає до 13 % щорічно. На даний час в Україні зареєстровано понад 3 млн пацієнтів з різними цереброваскулярними та нейродегенеративними захворюваннями. Смертність від судинних захворювань мозку в нашій країні перевищує аналогічний показник більшості країн Європи та Азії: цереброваскулярна патологія та нейродегенеративні захворювання є другою причиною в структурі смертності населення в нашій країні, третьою – у світі. За останні 10 років поширеність цих захворювань в Україні істотно зростає, особливо хронічних форм недостатності мозкового кровообігу [16]. Порушення функції ендотелію – один з універсальних механізмів патогенезу цереброваскулярних захворювань. Цей стан може сприяти розвитку атеросклерозу й атеротромбозу, підвищенню агрегаційної здатності моноцитів і тромбоцитів, модуляції гіперкоагуляції та порушенню вмісту ліпопротеїнів низької щільності. Ендотеліальна дисфункція (ЕД) – патологічний стан, який виникає в результаті порушення регіонального кровообігу та мікроциркуляції, що викликає посилення тромбоутворення і посилену адгезію лейкоцитів. В організмі при ЕД відбувається дисбаланс між продукцією вазодилатуючих, ангіопротекторних, ангіопроліферативних факторів – з одного боку; і вазоконстрикторних, протромбічних, проліферативних – з іншого [12].

Також вивчалась архітекtonіка, гістографія і структурна організація інтраорганної кровоносної системи твердої мозкової оболони людини. Серед трьох її

взаємопов'язаних судинних шарів своїм різноманіттям і морфологічними особливостями виділяється внутрішня капілярна мережа, яка містить специфічні (функціональні) капіляри. Останні разом зі специфічними венозними колекторами формують єдину дренажну систему, що забезпечує резорбцію спинномозкової рідини з підпаутинного простору і гемолікворвідтік у пазухи твердої мозкової оболони. У цьому ми вбачаємо органоспецифічність мікроваскуляризаційної системи оболон мозку [1].

Аналіз наукової літератури, присвяченої різним аспектам морфології кровоносної системи оболон та системи шлуночків головного мозку людини, вказує на те, що найбширше були розкриті питання, пов'язані з вивченням джерел кровопостачання й архітекtonіки за допомогою традиційних методів анатомічного дослідження в роботах: Гальцова З. В. (1958); Васин Н. Я. (1959), Ниловская Г. Н. (1965), Вотинцев В. А. (1965). Деякі роботи містять досить цікаві факти, але в них зустрічаються суперечливі трактування отриманих даних, які потребують ґрунтовного перегляду. З іншого боку, в серії експериментальних і фізіологічних досліджень – Іванова Г. Ф. (1960), Спирова М. С. (1927), Жданова Д. А. (1948), Барон М. А. (1962), Алов И. А. (1953) – було встановлено, що судинна система оболон та шляхів мікроциркуляції СМР забезпечує резорбцію і відтік спинномозкової рідини. Для визначення шляхів її циркуляції в головному мозку автори використали різноманітні методики: фармакологічні агенти, барвники, забарвлені сироваткові білки, контрастні речовини, радіоактивні ізотопи тощо. Складність проблеми гемоліквородинаміки полягає в тому, що її неможливо вирішити тільки розгляданням питань переміщення маркірованої крові, не маючи даних про структурну організацію судинної системи твердої мозкової оболони, морфології ендотелію шлуночків та шляхів циркуляції міжклітинної рідини в головному мозку. Морфологічне обґрунтування функціональної ролі судин головного мозку, гемокапілярів, трансклітинних каналів відтоку СМР на сьогодні практично відсутнє, тому що немає систематичних відомостей про структурну організацію всіх її ланок внутрішньоорганного відділу, зокрема гемомікроциркуляторного русла. Роботи Барона М. А. (1949–62) і Купріянова В. В. (1958–72) є потужним спонукальним чинником для вивчення дуже складної і ще недостатньо розробленої функціональної морфології мікроваскуляризаційної системи оболон головного мозку. При вирішенні цих чи інших питань привертає увагу органоспецифіка інтраорганного кровоносного русла головного мозку і особливо його мікроциркуляторний відділ [1, 3, 4].

Узагальнюючи, доступна для огляду вітчизняна наукова література за останні 10 років вказує на те, що

доволі глибоко авторами морфологічних шкіл України досліджено особливості кровопостачання головного мозку, структура та функції оболон головного мозку, шляхи утворення, розподіл та шляхи елімінації СМР, будову ендотеліального шару шлуночків і зв'язок будови цих утворень з патологічними змінами у тварин та людини із застосуванням сучасних методик, але зустрічаються питання недостатньо висвітлені або недостатньо систематизовані. Наприклад, бракує інформації щодо онтогенезу цих систем, особливостей гістоархітекtonіки і становлення морфологічної структури шляхів циркуляції СМР та міжклітинної рідини в самій тканині головного і спинного мозку у тварин та людини [2, 4, 5, 22, 36].

У своїх дослідженнях автори Nedergaard M (2012), Iliff J., Lee H, Wang M (2013) вперше визначили функціональний шлях циркуляції міжклітинної рідини головного мозку, який сприяє обміну між СМР з міжклітинною рідиною та очищенню мозку від інтерстиціальних розчинених продуктів обміну. Цей шлях складається з трьох елементів: параартеріальний шлях СМР; паравенозний шлях відтоку міжклітинної рідини; і трансгліальний шлях, який залежить від астрогліального водного транспорту і відбувається через водний канал астроцитарного аквапорину-4 (AQP4) [46, 47].

Використовуючи *in vivo* 2-фотонні та *ex vivo* конфокальні зображення маломолекулярних флуоресцентних маркерів, вони виявили, що понад 40% СМР з підпаутинного простору швидко потрапляє в паренхіму мозку вздовж параваскулярних просторів, що оточують пронизні артерії мозку [46]. Маркери в СМР розповсюджувалися до мозку спочатку через простір Вірхова – Робіна, потім уздовж базальної мембрани гладкої мускулатури артеріальної судини, потрапляючи до базальної пластинки капілярного русла мозку. На всіх рівнях цього параваскулярного маршруту спинномозкова рідина потрапляла в інтерстиціальний простір, відображаючи циркуляцію СМР та міжклітинної рідини [46]. Параартеріальний шлях спинномозкової рідини, що розповсюджувався по всій нервовій тканині, відбувався вздовж пронизних артерій. Шляхи відтоку внутрішньої міжклітинної рідини, навпаки, були обмежені певною групою крупнокаліберних дренажних вен. Флуоресцентний маркер, що вводився безпосередньо в інтерстицій кори, смугастого тіла або таламуса, був виведений з тканин медіально до внутрішніх мозкових вен і великої вени Галена [46, 47].

Пізніше А. Key і G. Retzius (2014) проводили схожі експерименти на трупах тварин і людини: ін'єктували барвник у підпаутинний простір, а потім виявляли його в павутинних грануляціях і венозних синусах [51].

На сьогодні найсучаснішою є теорія про існування “лімфатичної системи”, функцією якої є відтік СМР

і елімінація продуктів обміну тканин центральної нервової системи [29]. Відповідно до цієї теорії, одним із шляхів транспорту СМР є периваскулярні простори головного мозку, також відомі як простори Вірхова – Робіна [71]. Це невеликі (близько 100–200 мкм), заповнені СМР канали вздовж внутрішньомозкових кровоносних судин. Одні автори вважають, що простір розташовується між стінкою судини і нервовою тканиною; інші – що судина, проникаючи з підпаутинного простору в речовину головного мозку, залучає за собою павутинну і м'яку мозкову оболону, між якими і розташовується даний навколосудинний простір [17]. Простір сполучається з паренхімою мозку через аквапорини (AQP4), через які безпосередньо відбувається транспорт рідини. Під дією сили “пульсової хвилі” СМР розповсюджується з періартеріальних просторів у паренхіму мозку [57]. З продуктами життєдіяльності нейронів (бета-амілоїд, тау-білок, гліофіламенти, аденозин тощо) СМР надходить у перивенозні простори або безпосередньо у вени (про існування перивенозних просторів Вірхова – Робіна вчені сперечаються). Даний шлях елімінації продуктів метаболізму мозку, СМР та міжклітинної рідини був описаний групою дослідників з Рочестерського університету у 2012 р. і отримав назву “глімфатична система” [13].

Периваскулярні простори були визначені й вивчені Вірховим та Робіном як такі, що перебувають у безпосередньому сполученні з СМР та з інтерстиціальною рідиною. Це сполучення між позаклітинним середовищем мозку та підпаутинним простором послужило основою для інтерпретації того, що інтерстиційна рідина потрапляє в спинномозкову рідину. Опис класичного простору Вірхова – Робіна (ВРП) був згодом оспоржений та модифікований. Дослідження людського мозку вказують, що клітини, ідентифіковані наявністю десмосом і невеликих зв'язків між відростками, відходять від тканини головного мозку, вкриваючи артерії та вени в підпаутинному просторі й таким чином відокремлюючи СМР від підпаутинного простору та периваскулярного простору [90]. Крім того, лептомернігмальні клітини м'якої мозкової оболони утворюють периваскулярну оболонку навколо кровоносних судин мозку. Періартеріальні простори відокремлені від підпаутинного простору та простору під м'якою мозковою оболonoю, так званого “субпіального простору”; однак венозні периваскулярні простори зв'язуються з субпіальним простором. Мозкові періартеріальні простори є прямим продовженням періартеріальних просторів судин м'якої мозкової оболони, які продовжуються як шар периваскулярної (адвентиційної) сполучної тканини, що покриває судини. Оскільки м'яка оболона відокремлює підпаутинний простір від периваскулярного простору, невідомо, чи впливає це на

склад СМР, що проходить через м'яку мозкову оболону. М'яка мозкова оболона зупиняє частинки і, ймовірно, нейромедіатори, що потрапляють у периваскулярні простори, але точний ступінь селективної проникності цієї оболони та нейроглії не досліджено повністю [39].

На основі вищесказаного можна зробити висновок, що структура артеріальної стінки та периваскулярного простору відрізняється залежно від типу артерії. Артерії кори мають вузький периваскулярний простір і не мають еластичної пластинки, тоді як артерії в підпаутинному просторі мають великий периваскулярний простір і часто мають внутрішню еластичну пластинку. Існують також відмінності між периваскулярними просторами в корі головного мозку людини та основними ядрами головного мозку, оскільки периваскулярні простори в основних ядрах вкриті двома шарами м'якої мозкової оболони. Анатомічні особливості периваскулярного простору у лабораторних тварин описані недостатньо [39].

Аналіз літературних даних вказує на те, що в даний час немає єдиного уявлення про простір Вірхова – Робіна. Наприклад, невідомо, між якими гістоанатомічними структурами він розташовується і чи сполучається він з підпаутинним простором. Таким чином, виникає питання: де ж розташовується ВРП і яке морфологічне значення він має [22, 39, 58]?

Частина авторів описують ВРП, розташований між стінкою судини і нервовою тканиною головного мозку; інші вважають, що судина, проникаючи з підпаутинного простору в речовину головного мозку, залучає за собою павутинну і м'яку мозкову оболону, між якими й розташовується ВРП [22, 29, 58, 66, 88]. У такому випадку залишається незрозумілим, як павутинна оболона проникає вглиб нервової тканини головного і спинного мозку? Можливо, вирішення цього питання допоможе з'ясувати процес розвитку головного мозку і мозкових оболонок в ембріогенезі [17].

J. Lee (1982) вважав, що ВРП знаходиться як у підпаутинному просторі, утворюючи гематолікворний бар'єр, так і в просторі підпаутинної оболони, утворюючи гематоенцефалічний бар'єр. Чи існує простір під м'якою оболonoю в нормі, залишається невідомим.

У корі головного мозку ВРП навколо артерій відокремлені від “субпіального” простору одним, а в основних ядрах – двома шарами судинної оболони [9]. Залишається відкритим питання, яким чином в основних ядрах з'являється два шари судинної оболони? Очевидно, це пояснюється тим, що судинний листок складається з клітинного і волокнистого шарів. Листок цей неоднаково побудований в різних частинах мозку: в ділянці кори великого мозку і мозочка інакше, ніж у стовбуровій частині мозку і в спинному мозку. Шар клітин цього листка м'якої мозкової оболони, що на-

лежать ВРП, безперервно переходить з підпаутинного простору в “субпіальний” [24, 92].

Астроцити відіграють важливу роль у ЦНС, однак порівняно з іншими клітинами глії про них є менше інформації, а саме: як вони впливають на мієлінізацію нейронів, циркуляцію СМР чи міжклітинної рідини. Таким чином, ученими досліджувались актуальні питання щодо відмінностей між білою речовиною та астроцитами сірої речовини, як астроцити підтримують мієлінізацію, як їх дисфункція при патологічних станах сприяє розвитку патології мієлінізації нейронів та нейродегенеративних захворювань, і роль астроцитів у ремієлінізації та відновленні нервової системи; крім того, сприяння “очищенню” тканини мозку від продуктів обміну клітин. Обговорювались питання, як астроцити в білій речовині спеціалізуються на сприянні мієлінізації та підтримці мієліну шляхом кліренсу позаклітинних іонів та нейромедіаторів і секрецією промієлінізуючих факторів. Дисфункція астроцитів опосередковано впливає на олігодендроцити, про що свідчить низка лейкоцистозів, в яких астроцитарна патологія відома як пряма причина нейродегенеративних захворювань. І, навпаки, при первинних захворюваннях демієлінізації, таких як розсіяний склероз, астроцити можуть полегшити ремієлінізацію. Існує припущення, що специфічне маніпулювання астроцитами може допомогти запобігти патології ЦНС та успішно відновити нервову тканину і профілакувати нейродегенеративні захворювання ЦНС [57].

Рівні експресії білків помітно різняться в астроцитах. Велика кількість ниткоподібних білків була однією з перших характеристик астроцитів, яку помітили дослідники за допомогою гістохімічного методу забарвлення [63]. Структурна цілісність астроцитів підтримується кількома волокнистими білками, такими як віментин, десмін, синемін та гліальний фібрилярний кислий білок (Glial fibrillary acidic protein, GFAP) [33]. GFAP визначений як найпоширеніший проміжний білок філаментів, представлений в астроцитах [52]. Однак імуногістохімічні дослідження для GFAP не виявляють ні кількості, ні організації астроцитів, оскільки до 85 % астроцитарних похідних не містять GFAP [56]. Зазвичай більш тонкі похідні астроцитів є негативними на GFAP, однак більшість астроцитів взагалі не містять GFAP. Цитоплазматичний Ca^{2+} -зв'язуючий білок S100b експресується в більшій популяції астроцитів, ніж GFAP, хоча він міститься не у всіх астроцитах. Тоді як GFAP в ЦНС експресується виключно астроцитами, деякі дослідження виявили експресію s100b у невеликій частці нейронів та олігодендроцитів [75, 88, 91, 93].

На основі морфології астроцити були поділені на дев'ять груп, і між астроцитами сірої та білої речовини спостерігаються значні відмінності. Яскрава різниця

в морфології астроцитів у сірій речовині на відміну від білої речовини надає можливість розділити їх на дві групи: протоплазматичні та волокнисті астроцити, відповідно. Волокнисті астроцити білої речовини мають дрібні клітинні тіла, і їх відростки вкриті мієлінізованими волокнами, надаючи їм видовжену форму. Астроцитів у сірій речовині, як правило, більше, ніж астроцитів білої речовини [38].

Також виявлено, що існує тісний зв'язок між будовою, білковим складом та функціями астроцитів з вищезгаданою глімфатичною системою, через один з трьох шляхів циркуляції міжклітинної рідини – трансгліальний шлях [38, 88, 93].

Існує припущення, що функції глімфатичної системи з віком у мишей різко зменшується на ~80–90% порівняно з молодими мишами [53]. Зниження функції глімфатичної системи виявлялось і як “притік” СМР, і як кліренс радіоактивного маркера β -амілоїду та інуліну. Реактивний гліоз, визначений гіпертрофією GFAP+-відростків астроцитів, посилюється із старінням [76] і може сприяти зниженню вікових функцій глімфатичної системи, хоча механізм того, як зміни експресії GFAP можуть сприяти зниженню функції цієї системи в астроцитах, залишається незрозумілим. AQP4, який у молодих тварин локалізований в астроцитарних ніжках, відіграє ключову роль у циркуляції СМР та міжклітинної рідини по періартеріальних каналах, а також у міжтканинному очищенні розчинних речовин через перивенозні канали [47]. Раніше було показано, що генетична делеція AQP4 погіршує обмін СМР та міжклітинної рідини на ~65 % та зменшує кліренс β -амілоїду на ~55 % [53]. Відсутність паритету між зниженням обміну СМР та міжклітинної рідини і кліренсом β -амілоїдів, ймовірно, пояснюється тим, що деяка частина ін'єкційного β -амілоїду потрапляє безпосередньо в кров через трансендотеліальний транспорт, опосередкований рецептор-асоційований протеїн/специфічний рецептор до продуктів кінцевого обміну (LRP-1/RAGE) [36]. Однак поляризація судин астроцитарного AQP4 частково втрачається в реактивних астроцитах через вікові зміни у мозку, тобто AQP4 більше не обмежується кінцевими астроцитарними відростками, але присутній у паренхіматозних відростках астроцитів [46]. Висновки, що старіння було пов'язане з втратою периваскулярної поляризації AQP4, зокрема вздовж проникаючих артерій, і що деполіризація AQP4 виявилася пов'язаною з обміном між СМР і міжклітинною рідиною, свідчать про те, що вікове зниження “глімфатичного транспорту” може частково пояснюватися порушенням регуляції астрогліального водного транспорту. Інші фактори, які, можливо, сприяють зниженню активності цієї системи з віком, – це зниження продукції СМР на 66 % та тис-

ку СМР на 27% [47]. Старіння також супроводжується атеросклерозом артеріальної стінки, а це призводить до зниження артеріальної пульсової хвилі, що є одним із рушійних факторів “глімфатичного припливу” [47]. Спостереження за віковим зниженням “глімфатичної активності” є важливим, оскільки основним фактором ризику, виявленим при нейродегенеративних захворюваннях, є старіння.

Очевидно, що підтримання стабільного гомеостазу в ЦНС чітко регулюється механізмами транспорту іонів, органічних та неорганічних молекул і води. Астроцити, що містять білки іонних і водних трансмембранних каналів і здатні зв’язуватися з нейронами та клітинами, що вкривають заповнені рідиною порожнини, є основною ланкою гомеостатичної регуляції ЦНС [40].

Важливим етапом у вивченні механізмів рідинного гомеостазу ЦНС стало відкриття і дослідження особливостей функціонування спеціалізованих водних каналів – аквапоринів. В огляді наведено базові уявлення про участь аквапоринів у процесах водного транспорту, таких як регулювання об’єму клітин, контроль розміру позаклітинного простору, продукування і дренажу спинномозкової рідини. Розглянуто патологічні стани, зумовлені порушенням як водного гомеостазу, так і дренажної системи ЦНС [39].

У даний час роль аквапоринів у ЦНС недостатньо вивчена. Забезпечуючи вискоєфективний і в той же час низькоенергетичний обмін між рідиною і низкою інших речовин, аквапорини відіграють важливу роль в ефективній збалансованій продукції й динаміці СМР і, відповідно, оптимальному метаболізмі й гомеостазі мозку [25, 34].

Однією з основних ланок патогенезу низки захворювань і патологічних станів, згаданих в огляді, є порушення балансу між СМР та міжклітинною рідиною, що дозволить описати морфологічні особливості будови шляхів циркуляції міжклітинної рідини [48, 50, 59].

Таким чином, спостерігається відсутність даних щодо морфологічної будови шляхів мікроциркуляції міжклітинної рідини в головному мозку. Не досліджено на сьогодні структурні особливості шляхів мікроциркуляції в тканині головного мозку, розподіл та обмін між СМР та міжклітинною рідиною та роль в цій системі нейроглії. При огляді наукової літератури нами виявлено опис механізмів, функцій так званої “глімфатичної системи” та можливий зв’язок цієї системи з розвитком нейродегенеративних захворювань головного мозку. В той же час з описом вищезгаданої системи відсутній морфологічний опис цієї системи як структурної ланки в тканині нервової системи.

Не встановлено гістологічні, гістохімічні дослідження даних шляхів циркуляції, особливості клітинного складу, зміни міжклітинного простору, роль нейроглії

в циркуляції міжклітинної рідини. Тому питання вивчення шляхів мікроциркуляції залишається відкритим.

References

1. Arhipovich AA, Soloshenko LV, Suprun AV, Somik NYa. Organospecificity of the microvascular system of the solid brain (MOT) of the human brain. II Tavrisheskij mediko-biologicheskij vestnik. 2006;9(3): 11–13. [In Ukrainian].
2. Dudnik SV, Koshelya II. Tendenciya stanu zdorov'ya naselennya Ukrayini [Health Trends of the Ukrainian Population]. Ukrayina. Zdorov'ya Naciyi. 2016;4(40): 67–77. [In Ukrainian].
3. Malahov VO, Potapov OO, Lichko VS. Klinichna likvorologiya [Clinical Liqueurology]. Sumi: Vid-vo SumDU; 2011. [In Ukrainian].
4. Kolesnik VV. Doslidzhennya dozhini kapilyarnih petel vorsinok sudinних spleten bichnih shlunochkiv golovного mozku lyudej zrilogo, litnogo ta starechogo viku [Investigation of the length of the capillary loops of the vessels of the vascular plexuses of the lateral ventricles of the brain of adults, elderly and senile]. Visnik Problem biologiyi i medicini. 2012;4(96): 196–199. [In Ukrainian].
5. Komshuk TS, Pishak VP. Morfologiya struktur sudinних spleten shlunochkiv golovного mozku v ontogenezi lyudini [Morphology of vascular plexus structures of cerebral ventricles in human ontogeny]. Visnik problem biologiyi i medicini. 2013;1(98): 191–195. [In Ukrainian].
6. Lichko VS. Likvornij tisk i vnutrishnocherepnij gomeostaz [Liquid pressure and intracranial homeostasis]. Mizhnarodnij nevrologichnij zhurnal. 2013;13(57): 55–58. [In Ukrainian].
7. Lichko VS. Suchasni mozhlivosti medikamentoznoyi korekciyi disfunkciyi gematocentefalichnogo bar'yera i likvorno-gipertenzivnogo sindromu pri gostrij cerebralnij ishemiyi [Current possibilities of drug correction of the blood-brain barrier dysfunction and cerebrospinal hypertensive syndrome in acute cerebral ischemia]. Ukrayinskij visnik psihonevrologiyi. 2009;4(61): 15–17. [In Ukrainian].
8. Mogilnik AI, Shumejko OG. Suchasni metodi doslidzhen funkcionalnogo stanu endoteliju ta mikrociirkulyaciyi [Modern methods of studying the functional state of endothelium and microcirculation]. Visnik Problem biologiyi i medicini. 2012;4(96): 14–17. [In Ukrainian].
9. Slinko YeI, Nehlopochn OS, Malisheva TA. Akvaporini ta yih rol u zabezpechenni vodnogo gomeostazu centralnoyi nervovoyi sistemi [Aquaporins and their role in providing central nervous system water homeostasis]. Ukrainian Neurosurgical Journal. 2019;25(2): 12–23. [In Ukrainian].
10. Tkachenko OV, Novikova OV. Meningiti ta meningoencefaliti [Meningitis and meningoencephalitis]. Fah. nevrologiya. 2010;2(68): 45–48. [In Ukrainian].
11. Babik TM. Ultrastrukturnye izmeneniya epitliocitov vorsinok sosudistyh spletenij golovного mozga cheloveka pri ateroskleroze precerebralnyh arterij [Ultrastructural changes of the epithelial cells of the villi of the vascular plexuses of the human brain in atherosclerosis of the pre-cerebral arteries]. Izvestiya Chelyabinskogo nauchnogo centra. 2007;2(36): 106–109. [In Russian].

12. Bulaeva NI, Goluhova ED. Endotelialnaya disfunkciya i oksidativnyj stress: rol v razvitii kardiovaskulyarnoj patologii [Endothelial dysfunction and oxidative stress: role in the development of cardiovascular pathology]. *Kreativnaya kardiologiya*. 2013;1: 14–22. [In Russian].
13. Valchuk SN, Alekseev DE, Gavrilov GV, Stanishevskij AV, Svistov DV. Cirkulyaciya i rezorbciya likvora: istoriya izucheniya i sovremennoe predstavlenie [Liquor circulation and resorption: a history of study and modern presentation]. *Vestnik Rossijskoj voenno-medicinskoj akademii*. 2018;2(62): 215–220. [In Russian].
14. Gorbachev VI, Hristenko IV, Fedicheva EV. Sovremennye predstavleniya o filtracii i sorbcii spinnomozgovoj zhidkosti pri zabolovanijah nervnoj sistemy [Modern ideas about filtration and sorption of cerebrospinal fluid in diseases of the nervous system]. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S. S. Korsakova*. 2004;4: 66–71. [In Russian].
15. Gujtur MM, Gujtur NM, Shumejko AA. Prakticheskaya cennost izmereniya likvornogo davleniya v differencialnoj diagnostike i prognoze ishoda gemorragicheskogo i ishemičeskogo insulta v ostrejshij period [The practical value of measuring CSF in differential diagnosis and prognosis of outcome of hemorrhagic and ischemic stroke in the most acute period]. *Praktichna angiologiya*. 2008;1(12): 78–80. [In Russian].
16. Zavgorodnyaya AN, Malahov VA. Endotelialnye mehanizmy patogeneza cerebrovaskulyarnoj patologii [Endothelial mechanisms of pathogenesis of cerebrovascular pathology]. *Ukr. med. chasopis*. 2006;2(52): 32–39. [In Russian].
17. Kravcova IL, Nedzved MK. Morfologicheskie osobennosti i lokalizaciya Virhov-Robenovskih prostranstv v golovnom mozge [Morphological features and localization of Virhov-Robenov spaces in the brain]. *Problemy zdorovya i ekologii*. 2013; 22–27. [In Russian].
18. Mchedlishvili GI. Rol mikroциркуляци v patogeneze oteka golovnogogo mozga [The role of microcirculation in the pathogenesis of cerebral edema]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya*. 1986;4: 75–81. [In Russian].
19. Chernij VI, Kolesnikov AN, Gorodnik GA. Novye napravleniya korekcii povyshennogo vnutricherepnogo davleniya u pacientov s ostroj cerebralnoj nedostatočnostyu [New directions for correction of increased intracranial pressure in patients with acute cerebral insufficiency]. *Ukrayinskij himioterapevtičnij zhurnal*. 2008;12(22): 330–333. [In Russian].
20. Ormandzhieva VK. Morfologicheskij analiz epiteliocitov sosudistyh spletenij zheludochkov golovnogogo mozga v ontogeneze krysy. *Morfologiya*. 2003;124 (6): 30–33. [In Russian].
21. Usenko LV, Sliva VI, Ploshenko YuA [i dr.]. Otechnyj sindrom: sovremennye vozmozhnosti intensivnoj terapii [Edema syndrome: current intensive care options]. *Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal*. 2010. 2(6):57–62. [In Russian].
22. Petruhin AS. *Detskaya nevrologiya* [Pediatric neurology]. Moscow: GEOTAR-MED; 2012. [In Russian].
23. Snesarev PE. *Izbrannye trudy* [Selected works]. Moscow: Medgiz; 1961. [In Russian].
24. Darij AA, Zhica VT, Katerenyuk IM. Sosudistye spleteniya zheludochkov golovnogogo mozga i ih nervnyj apparat na etapah ontogeneza [Vascular plexuses of the cerebral ventricles and their nerve apparatus at the stages of ontogeny]. 2012; 229–236. [In Russian].
25. Agre P, King LS, Yasui M, Guggino WB, Ottersen OP, Fujiyoshi Y, et al. Aquaporin water channels – from atomic structure to clinical medicine. *The Journal of Physiology* [Internet]. Wiley; 2002 Jul;542(1):3–16. Available from: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2002.020818>
26. Badaut J, Fukuda AM, Jullienne A, Petry KG. Aquaporin and brain diseases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – General Subjects* [Internet]. Elsevier BV; 2014 May;1840(5):1554–65. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.10.032>
27. Bardehle S, Krüger M, Buggenthin F, Schwausch J, Ninkovic J, Clevers H, et al. Live imaging of astrocyte responses to acute injury reveals selective juxtavascular proliferation. *Nature Neuroscience* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2013 Mar 31;16(5):580–6. Available from: <https://doi.org/10.1038/nn.3371>
28. Benveniste H, Lee H, Volkow ND. The Glymphatic Pathway: Waste Removal from the CNS via Cerebrospinal Fluid Transport. *The Neuroscientist* [Internet]. SAGE Publications; 2017 Feb 2;23(5):454–65. Available from: <https://doi.org/10.1177/1073858417691030>
29. Bonin-Guillaume S, Zekry D, Giacobini E, Gold G, Michel J-P. The economic impact of dementia *Presse Médicale* (in French). Elsevier BV; 2005 Jan;34(1):35–41. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0755-4982\(05\)83882-5](https://doi.org/10.1016/s0755-4982(05)83882-5)
30. Braffman B, Zimmerman R, Trojanowski J, Gonatas N, Hickey W, Schlaepfer W. Brain MR: pathologic correlation with gross and histopathology. 2. Hyperintense white-matter foci in the elderly. *American Journal of Roentgenology* [Internet]. American Roentgen Ray Society; 1988 Sep;151(3):559–66. Available from: <https://doi.org/10.2214/ajr.151.3.559>
31. Buffo A, Rite I, Tripathi P, Lepier A, Colak D, Horn A-P, et al. Origin and progeny of reactive gliosis: A source of multipotent cells in the injured brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [Internet]. Proceedings of the National Academy of Sciences; 2008 Feb 25;105(9):3581–6. Available from: <https://doi.org/10.1073/pnas.0709002105>
32. Adam P, Táaborský L, Sobek O, Hildebrand T, Kelbich P, Průcha M, et al. Cerebrospinal fluid. *Advances in Clinical Chemistry Volume 36* [Internet]. Elsevier; 2001;1–62. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0065-2423\(01\)36024-9](https://doi.org/10.1016/s0065-2423(01)36024-9)
33. Skinner SJM, Geaney MS, Rush R, Rogers M-L, Emerich DF, Thanos CG, et al. Choroid plexus transplants in the treatment of brain diseases. *Xenotransplantation* [Internet]. Wiley; 2006 Jul;13(4):284–8. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1399-3089.2006.00310.x>
34. Dahl D, Bignami A. Immunohistological localization of desmin, the muscle-type 100 A filament protein, in rat astrocytes and Müller glia. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry* [Internet]. SAGE Publications; 1982 Mar;30(3):207–13. Available from: <https://doi.org/10.1177/30.3.7037941>
35. Deane R, Zlokovic B. Role of the Blood-Brain Barrier in the Pathogenesis of Alzheimers Disease. *Current Alzheimer Research* [Internet]. Bentham Science Publishers

- Ltd.; 2007 Apr 1;4(2):191–7. Available from: <https://doi.org/10.2174/156720507780362245>
36. Day RE, Kitchen P, Owen DS, Bland C, Marshall L, Conner AC, et al. Human aquaporins: Regulators of transcellular water flow. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – General Subjects* [Internet]. Elsevier BV; 2014 May;1840(5):1492–506. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.09.033>
 37. EMSLEY JG, MACKLIS JD. Astroglial heterogeneity closely reflects the neuronal-defined anatomy of the adult murine CNS. *Neuron Glia Biology* [Internet]. Cambridge University Press (CUP); 2006 Jun 19;2(3):175–86. Available from: <https://doi.org/10.1017/s1740925x06000202>
 38. Farrell CL, Risau W. Normal and abnormal development of the blood-brain barrier. *Microscopy Research and Technique* [Internet]. Wiley; 1994 Apr 15;27(6):495–506. Available from: <https://doi.org/10.1002/jemt.1070270604>
 39. Franceschi C, Capri M, Monti D, Giunta S, Olivieri F, Sevini F, et al. Inflammaging and anti-inflammaging: A systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mechanisms of Ageing and Development* [Internet]. Elsevier BV; 2007 Jan;128(1):92–105. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mad.2006.11.016>
 40. Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet* [Internet]. Elsevier BV; 2015 Jan;385(9963):117–71. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)61682-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61682-2)
 41. Swetloff A, Greenwood S, Wade AM, Ferretti P. Growth of choroid plexus epithelium vesicles in vitro depends on secretory activity. *Journal of Cellular Physiology* [Internet]. Wiley; 2006 Sep;208(3):549–55. Available from: <https://doi.org/10.1002/jcp.20687>
 42. Deisenhammer F, Bartos A, Egg R, Gilhus NE, Giovannoni G, Rauer S, et al. Guidelines on routine cerebrospinal fluid analysis. Report from an EFNS task force. *European Journal of Neurology* [Internet]. Wiley; 2006 Sep;13(9):913–22. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01493.x>
 43. Han X, Chen M, Wang F, Windrem M, Wang S, Shanz S, et al. Forebrain Engraftment by Human Glial Progenitor Cells Enhances Synaptic Plasticity and Learning in Adult Mice. *Cell Stem Cell* [Internet]. Elsevier BV; 2013 Mar;12(3):342–53. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2012.12.015>
 44. Iliff JJ, Lee H, Yu M, Feng T, Logan J, Nedergaard M, et al. Brain-wide pathway for waste clearance captured by contrast-enhanced MRI. *Journal of Clinical Investigation* [Internet]. American Society for Clinical Investigation; 2013 Feb 22;123(3):1299–309. Available from: <https://doi.org/10.1172/jci67677>
 45. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, Plogg BA, Peng W, Gundersen GA, et al. A Paravascular Pathway Facilitates CSF Flow Through the Brain Parenchyma and the Clearance of Interstitial Solutes, Including Amyloid. *Science Translational Medicine* [Internet]. American Association for the Advancement of Science (AAAS); 2012 Aug 15;4(147):147ra111–147ra111. Available from: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003748>
 46. Ishibashi K, Tanaka Y, Morishita Y. The role of mammalian superaquaporins inside the cell. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – General Subjects* [Internet]. Elsevier BV; 2014 May;1840(5):1507–12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.10.039>
 47. Jany PL, Hagemann TL, Messing A. GFAP Expression as an Indicator of Disease Severity in Mouse Models of Alexander Disease. *ASN Neuro* [Internet]. SAGE Publications; 2013 Mar 21;5(2):AN20130003. Available from: <https://doi.org/10.1042/an20130003>
 48. Jerrard DA, Hanna JR, Schindelhof GL. Cerebrospinal fluid. *The Journal of Emergency Medicine* [Internet]. Elsevier BV; 2001 Aug;21(2):171–8. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0736-4679\(01\)00360-2](https://doi.org/10.1016/s0736-4679(01)00360-2)
 49. Key A, Retzius G. Studien in der Anatomie des Nervensystemes. *Archiv für Mikroskopische Anatomie* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 1873 Dec;9(1):308–86. Available from: <https://doi.org/10.1007/bf02956170>
 50. Kimelberg HK. The problem of astrocyte identity. *Neurochem Int*. 2004 Jul-Aug;45(2–3):191–202. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0197-0186\(03\)00286-9](https://doi.org/10.1016/s0197-0186(03)00286-9)
 51. Kress BT, Iliff JJ, Xia M, Wang M, Wei HS, Zeppenfeld D, et al. Impairment of paravascular clearance pathways in the aging brain. *Annals of Neurology* [Internet]. Wiley; 2014 Sep 26;76(6):845–61. Available from: <https://doi.org/10.1002/ana.24271>
 52. Li C, Zhao R, Gao K, Wei Z, Yaoyao Yin M, Ting Lau L, et al. Astrocytes: Implications for Neuroinflammatory Pathogenesis of Alzheimers Disease. *Current Alzheimer Research* [Internet]. Bentham Science Publishers Ltd.; 2011 Feb 1;8(1):67–80. Available from: <https://doi.org/10.2174/156720511794604543>
 53. Little A., O'Callaghan J. Astrogliosis in the Adult and Developing CNS: Is There a Role for Proinflammatory Cytokines? *NeuroToxicology* [Internet]. Elsevier BV; 2001 Oct;22(5):607–18. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0161-813x\(01\)00032-8](https://doi.org/10.1016/s0161-813x(01)00032-8)
 54. Ludwin SK, Kosek JC, Eng LF. The topographical distribution of S-100 and GFA proteins in the adult rat brain: An immunohistochemical study using horseradish peroxidase-labelled antibodies. *The Journal of Comparative Neurology* [Internet]. Wiley; 1976 Jan 15;165(2):197–207. Available from: <https://doi.org/10.1002/cne.901650206>
 55. Lundgaard I, Osório MJ, Kress BT, Sanggaard S, Nedergaard M. White matter astrocytes in health and disease. *Neuroscience* [Internet]. Elsevier BV; 2014 Sep;276:161–73. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.10.050>
 56. Luo A, Eibach S, Zovickian J, Pang D. Traumatic Posterior Fossa Subdural Hygroma and Secondary Occlusive Hydrocephalus. *Pediatric Neurosurgery* [Internet]. S. Karger AG; 2017;52(5):336–42. Available from: <https://doi.org/10.1159/000479330>
 57. MacAulay N, Zeuthen T. Water transport between CNS compartments: contributions of aquaporins and cotransporters. *Neuroscience* [Internet]. Elsevier BV; 2010 Jul;168(4):941–56. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.09.016>
 58. Mathew TC. Diversity in the surface morphology of adjacent epithelial cells of the choroid plexus: an ultrastruc-

- tural analysis. *Molecular and Cellular Biochemistry* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2007 Feb 21;301(1–2):235–9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11010-007-9416-7>
59. Mendez MF. Early-onset Alzheimer's disease: non-amnesic subtypes and type 2 AD. *Arch Med Res*. 2012 Nov;43(8):677–85. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2012.11.009>
60. Fayeye O, Pettorini BL, Foster K, Rodrigues D. Mesencephalic enlarged Virchow–Robin spaces in a 6-year-old boy: a case-based update. *Child's Nervous System* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2010 May 2;26(9):1155–60. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00381-010-1164-4>
61. Miller R, Raff M. Fibrous and protoplasmic astrocytes are biochemically and developmentally distinct. *The Journal of Neuroscience* [Internet]. Society for Neuroscience; 1984 Feb 1;4(2):585–92. Available from: <https://doi.org/10.1523/jneurosci.04-02-00585.1984>
62. Molofsky AV, Krennick R, Ullian E, Tsai H-h., Deneen B, Richardson WD, et al. Astrocytes and disease: a neurodevelopmental perspective. *Genes & Development* [Internet]. Cold Spring Harbor Laboratory; 2012 May 1;26(9):891–907. Available from: <https://doi.org/10.1101/gad.188326.112>
63. Moore CS, Abdullah SL, Brown A, Arulpragasam A, Crocker SJ. How factors secreted from astrocytes impact myelin repair. *Journal of Neuroscience Research* [Internet]. Wiley; 2010 Sep 20;89(1):13–21. Available from: <https://doi.org/10.1002/jnr.22482>
64. Nash B, Ioannidou K, Barnett SC. Astrocyte phenotypes and their relationship to myelination. *Journal of Anatomy* [Internet]. Wiley; 2010 Dec 24;219(1):44–52. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2010.01330.x>
65. Oberheim NA, Goldman SA, Nedergaard M. Heterogeneity of Astrocytic Form and Function. *Astrocytes* [Internet]. Humana Press; 2011 Nov 11;23–45. Available from: https://doi.org/10.1007/978-1-61779-452-0_3
66. Oberheim NA, Takano T, Han X, He W, Lin JHC, Wang F, et al. Uniquely Hominid Features of Adult Human Astrocytes. *Journal of Neuroscience* [Internet]. Society for Neuroscience; 2009 Mar 11;29(10):3276–87. Available from: <https://doi.org/10.1523/jneurosci.4707-08.2009>
67. Oberheim NA, Wang X, Goldman S, Nedergaard M. Astrocytic complexity distinguishes the human brain. *Trends in Neurosciences* [Internet]. Elsevier BV; 2006 Oct;29(10):547–53. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2006.08.004>
68. Pollock H, Hutchings M, Weller RO, Zhang E-T. Perivascular spaces in the basal ganglia of the human brain: their relationship to lacunes. *Journal of Anatomy* [Internet]. Wiley; 1997 Oct;191(3):337–46. Available from: <https://doi.org/10.1046/j.1469-7580.1997.19130337.x>
69. Plog BA, Dashnaw ML, Hitomi E, Peng W, Liao Y, Lou N, et al. Biomarkers of Traumatic Injury Are Transported from Brain to Blood via the Glymphatic System. *The Journal of Neuroscience* [Internet]. Society for Neuroscience; 2015 Jan 14;35(2):518–26. Available from: <https://doi.org/10.1523/jneurosci.3742-14.2015>
70. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* [Internet]. Wiley; 2019 Jan;69(1):7–34. Available from: <https://doi.org/10.3322/caac.21551>
71. Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, Giovannoni G, Grimsley G, Keir G, et al. Recommended Standard of Cerebrospinal Fluid Analysis in the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Archives of Neurology* [Internet]. American Medical Association (AMA); 2005 Jun 1;62(6). Available from: <https://doi.org/10.1001/archneur.62.6.865>
72. Reiber H. Flow rate of cerebrospinal fluid (CSF) — A concept common to normal blood-CSF barrier function and to dysfunction in neurological diseases. *Journal of the Neurological Sciences* [Internet]. Elsevier BV; 1994 Apr;122(2):189–203. Available from: [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(94\)90298-4](https://doi.org/10.1016/0022-510x(94)90298-4)
73. Rickmann M, Wolff JR. S100 protein expression in subpopulations of neurons of rat brain. *Neuroscience* [Internet]. Elsevier BV; 1995 Aug;67(4):977–91. Available from: [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(94\)00615-c](https://doi.org/10.1016/0306-4522(94)00615-c)
74. Sabbatini M, Barili P, Bronzetti E, Zaccheo D, Amenta F. Age-related changes of glial fibrillary acidic protein immunoreactive astrocytes in the rat cerebellar cortex. *Mechanisms of Ageing and Development* [Internet]. Elsevier BV; 1999 May;108(2):165–72. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0047-6374\(99\)00008-1](https://doi.org/10.1016/s0047-6374(99)00008-1)
75. Salminen A, Ojala J, Kaarniranta K, Haapasalo A, Hiltunen M, Soininen H. Astrocytes in the aging brain express characteristics of senescence-associated secretory phenotype. *European Journal of Neuroscience* [Internet]. Wiley; 2011 Jun 7;34(1):3–11. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2011.07738.x>
76. Sandell JH, Peters A. Effects of age on the glial cells in the rhesus monkey optic nerve. *The Journal of Comparative Neurology* [Internet]. Wiley; 2002 Feb 15;445(1):13–28. Available from: <https://doi.org/10.1002/cne.10162>
77. Sandell JH, Peters A. Disrupted myelin and axon loss in the anterior commissure of the aged rhesus monkey. *The Journal of Comparative Neurology* [Internet]. Wiley; 2003 Sep 19;466(1):14–30. Available from: <https://doi.org/10.1002/cne.10859>
78. Sloane JA, Hollander W, Rosene DL, Moss MB, Kemper T, Abraham CR. Astrocytic hypertrophy and altered GFAP degradation with age in subcortical white matter of the rhesus monkey. *Brain Research* [Internet]. Elsevier BV; 2000 Apr;862(1–2):1–10. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(00\)02059-x](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(00)02059-x)
79. Sofroniew MV, Vinters HV. Astrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathologica* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2009 Dec 10;119(1):7–35. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00401-009-0619-8>
80. Scala G, Corona M, Pavone L, Michele Pelagalli A, De Girolamo Paolo, Staiano N. Structural and Functional Features of Choroid Epithelium from Buffalo Brain. *The Anatomical Record: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology* [Internet]. Wiley; 2007;290(11):1399–412. Available from: <https://doi.org/10.1002/ar.20603>
81. Tait MJ, Saadoun S, Bell BA, Papadopoulos MC. Water movements in the brain: role of aquaporins. *Trends in Neurosciences* [Internet]. Elsevier BV; 2008 Jan;31(1):37–43. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.11.003>

82. Marques F, Sousa JC, Correia-Neves M, Oliveira P, Sousa N, Palha JA. The choroid plexus response to peripheral inflammatory stimulus. *Neuroscience* [Internet]. Elsevier BV; 2007 Jan;144(2):424–30. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.09.029>
83. Tsai H-H, Li H, Fuentealba LC, Molofsky AV, Taveira-Marques R, Zhuang H, et al. Regional Astrocyte Allocation Regulates CNS Synaptogenesis and Repair. *Science* [Internet]. American Association for the Advancement of Science (AAAS); 2012 Jun 28;337(6092):358–62. Available from: <https://doi.org/10.1126/science.1222381>
84. Vaccarino FM, Fagel DM, Ganat Y, Maragnoli ME, Ment LR, Ohkubo Y, et al. Astroglial Cells in Development, Regeneration, and Repair. *The Neuroscientist* [Internet]. SAGE Publications; 2007 Apr;13(2):173–85. Available from: <https://doi.org/10.1177/1073858406298336>
85. Verkman AS, Anderson MO, Papadopoulos MC. Aquaporins: important but elusive drug targets. *Nature Reviews Drug Discovery* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2014 Mar 14;13(4):259–77. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrd4226>
86. Vives V, Alonso G, Solal AC, Joubert D, Legraverend C. Visualization of S100B-positive neurons and glia in the central nervous system of EGFP transgenic mice. *The Journal of Comparative Neurology* [Internet]. Wiley; 2003 Jan 30;457(4):404–19. Available from: <https://doi.org/10.1002/cne.10552>
87. Wang D, Bordey A. The astrocyte odyssey. *Progress in Neurobiology* [Internet]. Elsevier BV; 2008 Oct 1; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2008.09.015>
88. Weller RO. Microscopic morphology and histology of the human meninges. *Morphologie* [Internet]. Elsevier BV; 2005 Mar;89(284):22–34. Available from: [https://doi.org/10.1016/s1286-0115\(05\)83235-7](https://doi.org/10.1016/s1286-0115(05)83235-7)
89. Yang Q, Hamberger A, Hyden H, Wang S, Stigbrand T, Haglid KG. S-100 β has a neuronal localisation in the rat hindbrain revealed by an antigen retrieval method. *Brain Research* [Internet]. Elsevier BV; 1995 Oct;696(1–2):49–61. Available from: [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(95\)00755-f](https://doi.org/10.1016/0006-8993(95)00755-f)
90. Zhang ET, Inman CB, Weller RO. Interrelationships of the pia mater and the perivascular (Virchow-Robin) spaces in the human cerebrum. *J Anat*. 1990 Jun;170:111–23.
91. Zuo Y. Fluorescent Proteins Expressed in Mouse Transgenic Lines Mark Subsets of Glia, Neurons, Macrophages, and Dendritic Cells for Vital Examination. *Journal of Neuroscience* [Internet]. Society for Neuroscience; 2004 Dec 8;24(49):10999–1009. Available from: <https://doi.org/10.1523/jneurosci.3934-04.2004>

Морфология путей циркуляции межклеточной жидкости головного мозга

Кондор Ю. Ю., Тихолаз В. А., Гуминский Ю. И.

Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова

Резюме: В статье отражено современное состояние вопроса морфологии путей циркуляции межклеточной жидкости головного мозга. Освещены основные известные на сегодня данные относительно особенностей обмена между спинномозговой жидкостью и межклеточной жидкостью, пути элиминации межтканевой жидкости головного мозга через так называемую “глимфатическую систему”, ее составляющие: трансартериальный, трансвенозный и трансглиальный пути оттока межклеточной жидкости из ткани головного мозга. А также поднимается вопрос о роли нейроглии, а именно: астроцитов и эндимиоцитов – как основных клеток, образующих гематоэнцефалический барьер и принимающих участие в циркуляции межклеточной жидкости.

Ключевые слова: глимфатическая система, спинномозговая жидкость, межклеточная жидкость, астроциты, аквапорин-4.

Morphology of the pathways of intracellular circulation in the brain

Kondor Yu. Yu., Tikholaz V. O., Guminsky Yu. Y.

Vinnitsia National Pirogov Memorial Medical University

Abstract. The article reflects the current position of the issue of morphologies of the pathways of intercellular circulation in the brain. There are covered main, known at present time, data on the features of the exchange between the spinal fluid and intercellular fluid, the ways of elimination of the intertissued fluid of the brain through the so-called “glymphatic system”, its components: transarterial, transvenous, and transglial ways of intercellular fluid outflow from brain tissue. It also raises the question of the role of glia namely astrocytes and ependymocytes – as the main cells forming the haemato-encephalic barrier and participating in the intercellular circulation.

Key words: glymphatic system, cerebrospinal fluid, intercellular fluid, astrocytes, aquaporin-4.