

A study by several authors has shown that ratio of neutrophil/lymphocyte and neutrophil/platelet ratios may indicate myocardial injury and increased mortality. While assessing the severity of COVID-19, the platelet/lymphocyte ratio (PLR) at the peak of thrombocytosis has a predictive value.

That patients who have died from COVID-19 had the median of the minimum level of hemoglobin below normal. An increased RBC distribution by volume (RDW > 14.5%) during hospitalization increases the risk of mortality.

Key words: COVID-19, blood tests, hematopoiesis, cellular changes, prognosis.

ORCID and contributionship:

Khanyukov O. O.: [0000-0003-4146-0110](#)^{AEF}

Pesotskaya L. A.: [0000-0002-0784-1465](#)^{DEF}

Krotova V. Yu.: [0000-0003-2517-435X](#)^D

Panina S. S.: [0000-0003-1080-7185](#)^D

Sapozhnychenko L. V.: [0000-0002-6472-2235](#)^{EF}

Conflict of interest:

The authors declare no conflict of interest.

Corresponding author

Sapozhnychenko Lyudmyla Volodymyrivna

Dnipro State Medical University

Ukraine, 49044, Dnipro, 9 V. Vernadskyi str.

Tel.: 0675657226

E-mail: s.lyuda@i.ua

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article

Received 18.03.2023

Accepted 28.08.2023

DOI 10.29254/2077-4214-2023-3-170-134-144

UDC 612.822:616.831-092.18

Chupashko O. I., Kovalchuk S. M., Vanivskyi M. M.

THE ROLE OF THE GLYMPHATIC SYSTEM IN MAINTAINING CEREBRAL HOMEOSTASIS IN NORMAL AND NEUROPATHOLOGICAL CONDITIONS

Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine)

olesyach0210@gmail.com

This review presents an analysis and synthesis of the world literature, forming an up-to-date vision of the functional system of utilisation of end metabolites from the central nervous system, discussing impaired brain clearance in some neurodegenerative nosologies, as well as in strokes and traumatic brain injury. The central nervous system, lacking a classically conventional lymphatic system, requires alternative systems to clear the brain of potentially toxic cellular metabolic products. Over the past decade, world scientific sources have highlighted a new system of views, or the concept of the so-called glymphatic system, which makes it possible to drain the brain from extracellular harmful substances dissolved in the interstitium. Water channels such as aquaporin-4 (AQP4) are an important system component associated with neuropathologies such as Alzheimer's. The clearance of amyloid β (A β) and tau (tau) proteins associated with Alzheimer's disease, for example, is reduced due to the impaired function of the glymphatic system in the absence of AQP. The detected changes in AQP4 expression associated with certain pathologies make it possible to predict that this water channel could be a potentially interesting pharmacological target. Recent studies in this context have also shown that biomarkers of traumatic brain injury are eliminated from the brain through the glymphatic system. The degree of suppression of glymphatic function under these conditions may affect the likely prognosis after traumatic brain injury. The obtained results predict the clinical value of pharmacological manipulations of the glymphatic system after acute traumatic brain injury. It has also been shown that with ageing, the processes of glymphatic drainage in the CNS decrease, which can contribute to the accumulation of misfolded and hyperphosphorylated proteins and thus make the brain susceptible to the development of neurodegenerative pathology. According to the experimental evidence presented in modern scientific sources, the concept of "acute or chronic glymphatic insufficiency" should be distinguished, and the issue of finding criteria for their correct assessment should be updated. It is known that the number of vastsosomes or starchy bodies can be considered a marker of chronic glymphatic insufficiency. According to the researchers, this knowledge will facilitate the study of glymphatic insufficiency and allow us to understand which moderating variables will critically impact the functioning or failure of this system. Moreover, the fact that they are markers of chronic glymphatic insufficiency gives them promising clinical significance.

Key words: glymphatic system, neurodegenerative diseases, aquaporins 4 (AQP-4).

Connection of the publication with planned research works.

This work is a fragment of the research work "Study of mechanisms of regulation of integrative systems of the organism in conditions of normality, functional disorders and determination of ways of their correction", state registration number 0121U100164.

Introduction.

The high intensity of metabolism in the brain and the mechanisms of inter-neuronal synaptic transmission are critical for controlling brain functions. It is obvious that the metabolic process produces a large number of potentially toxic proteins and biological metabolites. Despite this, the central nervous system still lacks histologically identifiable conventional lymphatic vessels and thus has no discrete pathways for the clearance of substances dissolved in the interstitium. It has been shown that protein clots or aggregates form in brain cells, and, importantly, impaired elimination of these aggregates can cause cognitive problems in neurodegenerative diseases [1, 2, 3]. Moreover, these aggregates can interfere with the transmission of electrical and chemical signals in the brain, causing irreversible pathological changes [4, 5]. In particular, Alzheimer's and Parkinson's disease, as well as other neurodegenerative diseases [3, 5], and the ageing process can be reproduced in experimental models by overproducing these conglomerates.

The aim of the study.

To analyse and systematise the world's scientific sources over the past decade on the processes and mechanisms of functioning and clinical perspectives on assessing the glymphatic brain drainage system.

The main part.

Modern research has confirmed the existence of an effective mechanism for the utilisation and clearing of extracellular potentially toxic brain substances, soluble proteins and metabolites, which uses a unique system of perivascular channels formed by astroglial cells, the so-called glymphatic system [1]. Studies have shown that this system is most active during sleep [2, 6]. The ability to remove toxic metabolites from the brain during sleep will, in fact, contribute to an even deeper understanding of the fundamental biological role of sleep and the consequences of its disruption. In addition to the clearance of substances dissolved in the interstitium, other glymphatic system functions have been identified. In particular, it has been shown that cerebrospinal fluid inflow is a channel for glucose and other nutrients absorbed by neurons and astrocytes [7]. In addition, apolipoprotein E, essential for synaptic plasticity and cholesterol transport, can also be transported by the cerebrospinal fluid (CSF) into the brain interstitium [8].

As the concept of the glymphatic system is relatively new, it is important to consider its main structural elements, organisation, regulation and functions.

Scientific research in international publications highlights the current understanding of the processes of internal cleansing of the brain from substances dissolved in the interstitium [9, 10, 11]. Thus, the data showed that CSF and interstitial fluid (ISF) are constantly exchanged. This exchange is facilitated by the convective flow of cerebrospinal fluid along the periarterial space [9]. The perivascular spaces are a kind of tunnels that surround each vessel. The inner wall of each space is formed by the surface of vessel cells, mostly endothelial

cells and smooth muscle cells. The outer wall, however, is unique to the brain and spinal cord and is formed by extensions extending from specialised cells called astrocytes. Astrocytes perform many functions in a highly organised network of neurons. Astrocyte extensions - or pedicles - surround the arteries, capillaries and veins of the brain and spinal cord. The tube-like cavity that forms between the pedicles and the vessels is virtually free of obstacles, creating a channel that allows for rapid fluid transport in the brain.

Thus, the CSF enters the Virchow-Robin space from the subarachnoid space due to the interaction of several factors - arterial pulsation, respiration, and CSF pressure gradients, and the loose fibrous matrix of the perivascular space can be considered as a low-resistance conduit for the inflow of cerebrospinal fluid. Further transport of CSF into the complex brain parenchyma is facilitated by aquaporins - AQP4, which are expressed in the astrocyte pedicles, characterising the polarised distribution of these channels [10, 11]. This localisation allows AQP4 to contact the perivascular space adjacent to blood vessels, facilitating the inflow of cerebrospinal fluid into the brain parenchyma and its outflow in the opposite direction into the perivascular space [11]. The attention of scientists was drawn to the diversity of astrocytic water channels and their particular location facing the vascular wall. Moreover, it was found that the endothelial cells of the vessels bordering the perivascular space do not have these channels. Thus, the fluid cannot be transported directly from the bloodstream to the brain tissue but only through the perivascular space and through astrocytes, thus getting access to the brain tissue.

The movement of CSF into the parenchyma causes convective flows of interstitial fluid within the tissue to the perivenous spaces surrounding the large deep veins. The CSF-ISF (cerebrospinal fluid-interstitial fluid) then flows through the interstitium, draining through the paravenous routes and through the still poorly understood meningeal lymphatic vessel (MLV) pathway to reach the cervical lymphatic system. This specific movement of fluid through the brain allows extracellular proteins such as A β and tau to be eliminated from the interstitium, which is particularly important in deeper brain regions where substances dissolved in the interstitium cannot directly reach the blood-brain barrier (BBB).

Returning to the important component of the astrocytic glymphatic system, astrocytic AQP4, it is the most prevalent water channel in the brain, with a tetrameric structure [10]. This protein functions as a selectively permeable water channel, maintaining ionic and osmotic homeostasis in the brain [10, 11]. Osmotic homeostasis is important for neural activity, and modulation of water transport changes the concentration of ions in the extracellular fluid, affecting the diffusion of neuroactive compounds to the brain. In addition, disruptions in fluid transport mechanisms can cause cerebral oedema, which accompanies certain neurological conditions such as head injury, stroke, and brain cancer [12].

In addition, there is strong evidence that AQP4 is essential for neurotransmission, astrocyte migration, synaptic plasticity, and memory/learning performance [10]. In addition, experimental studies have shown that AQP4 induces the expression of inflammatory genes, suggesting an important role in neuroinflammation [13]. These notions are supported by the fact that changes in AQP4

levels correlate with decreased levels of IL-1 β , IL-6, and TNF-alpha [13].

It is important to note that today, the terms “glymphatic system failure or dysfunction” are used to describe a disorder of the glymphatic system. In recent publications, the concept of glymphatic insufficiency is defined as the inability of the glymphatic system to properly perform the function of cleansing the brain [14]. It is believed that this failure can be acute or chronic, depending on the duration of the process. The question arises as to whether glymphatic dysfunction is caused by the system’s insufficiency or by the excessive formation of waste substances that exceed the cleansing capacity of this system.

However, regardless of the above question, researchers believe that the result of glymphatic insufficiency is the accumulation of waste substances in the brain parenchyma, particularly in areas of the brain where glymphatic dysfunction is present [4, 7].

Data from modern experimental studies suggest that an increase in vastsomes or starch bodies in the human brain may be a marker of chronic glymphatic insufficiency [14]. Current publications indicate that ageing, chronic sleep disorders, and certain cardiovascular diseases are the risk factors that significantly impact the glymphatic system [7].

Vastsomes are rarely detected in young people or acute pathological conditions, so they slowly form structures. It suggests that there is a specific link between vastsomes and chronic glymphatic insufficiency. Thus, the number of vastsomes can be considered a marker of chronic glymphatic insufficiency [14]. According to the researchers, this knowledge will facilitate the study of glymphatic insufficiency and allow us to understand which variables will critically impact the functioning or failure of this system. Moreover, the fact that they are markers of chronic glymphatic insufficiency gives them promising clinical significance.

Another interesting area of research is the experimentally confirmed hypothesis that the activity of the glymphatic system decreases dramatically with ageing [15]. Reactive gliosis, defined by hypertrophy of astrocyte processes, progresses with ageing [15] and may contribute to the age-related decline in glymphatic function. However, the detailed mechanisms of this process remain unclear. AQP4, which in young animals is localised to the astrocyte tips, plays a central role in facilitating CSF-ISF exchange along periaxonal flow pathways, as well as interstitial clearance of solutes through perivascular drainage pathways [15, 16]. However, the vascular polarisation of astrocytic AQP4 is partially lost in reactive astrocytes of the ageing brain, i.e., the localisation of AQP4 is no longer restricted to astrocytic pedicles present in the parenchymal processes of astrocytes. The results of studies showing that perivascular polarisation of AQP4 is lost with ageing, in particular along penetrating arterioles and that the presence of cortical parenchymal AQP4 correlates with CSF-ISF exchange suggest that age-related decline in glymphatic function may be partly due to dysregulation of astroglial water transport. Other factors affecting the dynamics of glymphatic drainage with ageing are a 66% decrease in CSF production and a 27% decrease in CSF pressure [15]. Ageing is also accompanied by stiffening the arterial wall, which reduces arterial pulsatility, one of the

enhancers of glymphatic inflow [17]. Observations of the age-related decline in glymphatic activity are important because ageing is a critical risk factor for neurodegenerative diseases. Impaired functioning of the glymphatic system in ageing can lead to the accumulation of misfolded and hyperphosphorylated proteins. Thus, the brain becomes vulnerable to the development of neurodegenerative pathology or, possibly, the progression of cognitive dysfunction [17].

It is known that neurodegenerative diseases are characterised by the accumulation of aggregated proteins [4, 5]. Numerous studies on protein degradation in the CNS have mainly focused on intracellular processes, i.e. proteasomal or lysosomal degradation. However, it is now known that toxic protein monomers, oligomers and aggregates are also present in the interstitial fluid and CSF: misfolded β -amyloid and fibrillar tau aggregates in Alzheimer’s disease, misfolded α -synuclein in Parkinson’s disease, and misfolded superoxide dismutase in experimental models of amyotrophic lateral sclerosis [4, 5, 18]. β -amyloid deposits are found in hippocampal synapses, which serve as a source of extracellular β -amyloid [19]. According to this, β -amyloid production is maximal during wakefulness, when neuronal activity is highest [20]. However, β -amyloid is not only produced by neurons. In fact, all cells produce β -amyloid, including oligodendrocytes and their progenitor cells. The last one may at least partially explain the changes in myelin structure observed in Alzheimer’s disease. The concept of prion-like spreading of neurotoxic protein aggregates emphasises the importance of the interstitial space concerning deposits of aggregated protein, such as β -amyloid, in Alzheimer’s disease [5, 18]. In the human body, β -amyloid synthesis and metabolism are highly intensive. In healthy young adults, 8.3% of the total β -amyloid is eliminated with the CSF [4]. Perivascular drainage pathways function as a kind of drain for interstitial β -amyloid in Alzheimer’s disease [21]. Volumetric clearance by the glymphatic system, in combination with transport across the blood-brain barrier [1, 16], can provide the necessary and adequate removal of extracellular β -amyloid until the end of the reproductive period of life. The anatomical pathways of interstitial flow in the perivascular space are consistent with the sites of β -amyloid accumulation, although its deposits are predominantly in the cerebral arteries. The periaxonal accumulation of β -amyloid reflects the recirculation of β -amyloid-rich cerebrospinal fluid, which deposits aggregates after absorption by smooth muscle cells [22], although the concept of cerebrospinal fluid recirculation is controversial. In turn, vascular amyloidosis may reduce the flow of cerebrospinal fluid, and cerebrospinal fluid stasis will accelerate the accumulation of β -amyloid. In addition, monocytic uptake of β -amyloid appears selectively in veins. Abnormal expansion of the perivascular space is more common in Alzheimer’s disease compared to elderly control subjects, indicating a possible deformation of the glymphatic pathways and a subsequent decrease in protein clearance and development of pathology [15, 17].

There is a hypothesis that sleep problems in dementia may not only be a side effect of the disorder but also contribute to the development of the disease itself. Furthermore, suppose the glymphatic system clears β -amyloid during sleep at a higher rate than during

wakefulness. In that case, it is possible that poor sleep in patients with neurodegenerative disorders may cause disease progression [23].

Many patients with Alzheimer's disease experience sleep disturbances long before their dementia becomes apparent. In older people, sleep becomes more fragmented and superficial and has a shorter duration. Epidemiological studies have shown that patients with dys-somniatic disorders in middle age had a higher risk of developing cognitive impairment than control subjects [23, 24, 25].

Even healthy people who have been deprived of sleep experience symptoms more typical of neurological and mental illnesses, such as lack of concentration, memory lapses, fatigue, irritability and emotional swings.

Deep sleep deprivation can lead to confusion and hallucinations, potentially leading to epileptic seizures and even death. The role of sleep in the clearance of glymphatic fluid has been convincingly demonstrated. Since the clearance rate is highest during sleep, the glymphatic system simply cannot be studied without examining the basic aspects of sleep [15, 17, 23].

Experimental studies have shown that glymphatic function is highly active both in anaesthetised mice and in the natural sleep state, indicating that physiological differences in the sleep regulate glymphatic activity and wake states themselves rather than by fluctuations in circadian rhythms. The main driver of awakening is the neuromodulator norepinephrine [25, 26]. The literature suggests that norepinephrine is also a key regulator of glymphatic activity and may be a significant factor in suppressing glymphatic activity during wakefulness. Topical application of norepinephrine receptor antagonists in awake mice increased CSF markers, almost at the same concentration as during sleep or anaesthesia [23]. On the contrary, using norepinephrine, which mimics the waking state, significantly reduced the volume fraction of the interstitium. Increasing the interstitial space volume during sleep reduces tissue resistance to convective flows, facilitating efficient CSF-ISF exchange. Thus, releasing norepinephrine upon awakening increases the cell volume fraction, reducing the interstitial space. In turn, the resistance to convective CSF-ISF exchange increases, inhibiting glymphatic flows during wakefulness [20]. Norepinephrine also acts directly on the epithelial cells of the vascular plexus and inhibits CSF production. Conversely, blocking norepinephrine signals, which mimics the sleep state, increases cerebrospinal fluid production [24, 25]. Thus, norepinephrine affects both fluid availability and convective flows through various mechanisms to suppress glymphatic function. Therefore, norepinephrine can be considered both a trigger for switching sleep-wake cycles and a regulator of the clearance of substances dissolved in the interstitium from the brain.

Traumatic brain injury is also the subject of current research to clarify the functioning of the glymphatic system.

Traumatic brain injury is known to increase the risk of premature dementia and Alzheimer's disease [27]. Numerous studies have shown that repeated traumatic events and even single cases of moderate to severe head trauma can lead to progressive neurodegeneration. Traumatic brain injury causes the release of β -amyloid

peptide and tau protein, a proteolytically cleaved product of MAP-tau, an intracellular microtubule protein in neuronal axons [27, 28]. C-tau is a biomarker of brain damage, as it is produced in large quantities and directly correlates with the severity of traumatic brain injury [27]. As a result, it has been hypothesised that a significant increase in interstitial tau levels leads to cellular uptake and the initiation of fibrillar aggregates, which attracts additional tau, and this, in turn, leads to the formation of neurofibrillary tangles and ultimately causes a prion-like spread of pathology [29]. Traumatic brain injury is associated with the formation of large astroglial scars and persistent activation of neuroinflammation [27, 30]. Notably, in a model of repetitive moderate traumatic brain injury, the decrease in glymphatic function persisted at least until 28 days after the injury. The prolonged decline in glymphatic function was associated with glial scarring, characterised by hypertrophic GFAP-positive (glial fibrillary acidic protein) processes in the ipsilateral hemispheres. In addition, there was a mislocalisation of AQP4 from the vessel pedicles to the parenchymal processes, similar to the mislocalisation of AQP4 observed in ageing [24]. Human tau accumulated around large veins, and the amount of tau remaining in the tissue correlated with a decrease in glymphatic clearance [27, 30]. It suggests that eliminating tau through glymphatic pathways is crucial for limiting secondary neuronal damage after traumatic brain injury. Another study using magnetic resonance imaging (MRI) to assess glymphatic function found additional evidence that head trauma, such as subarachnoid haemorrhage, severely impairs glymphatic function [28, 30, 31]. In this "subarachnoid haemorrhage" model, using tissue plasminogen activator, which removes fibrin clots, improved glymphatic perfusion. Embolic ischemic stroke caused transient inhibition of lymphatic flow within an hour after ischemia, but the function was spontaneously restored 24 hours after transient ischemia. Lymphatic outflow plays a key role in transporting biomarkers of traumatic brain injury. Due to the difficulty of diagnosing the severity of traumatic brain injury based on clinical examination alone, considerable effort has been directed towards studying plasma biomarkers of brain injury. The inhibition of glymphatic activity by researchers using four mechanistically distinct manipulations, including sleep deprivation, cisterna puncture, inhibition of CSF production with acetazolamide, or genetic deletion of AQP4, led to a marked decrease in astrocytic markers such as GFAP (Glial fibrillary acidic protein) and glial protein S100B in the brain after brain injury [32].

Thus, studies have shown that acute brain injury, including craniocerebral trauma, subarachnoid haemorrhage, or stroke [33], dramatically alter the glymphatic function and impair convective fluid flow. The inhibition of CSF-ISF exchange has direct consequences for limiting the diagnostic value of plasma biomarkers in traumatic brain injury [34]. Most importantly, impaired glymphatic function may further exacerbate the injury by accumulating both normal metabolites and injury-induced accumulation of neurotoxic compounds. Helen Benveniste's group has succeeded in developing a diagnostic MRI-based glymphatic test. By injecting a contrast agent into a large cistern, the movement of CSF could be tracked in real-time throughout the brain [34].

Conclusions.

The data obtained over the past decade indicate that age-related decline in glymphatic drainage activity largely causes the accumulation and pathological aggregation of β -amyloid and tau proteins. The literature also suggests that the concentration of β -amyloid in the CSF changes during the sleep-wake cycle in humans. Future studies focusing on the glymphatic system are expected to reveal other important functions of convective cerebrospinal fluid flows, which, in addition to removing metabolic products, are involved in regulating lipid and glucose metabolism, etc. It can be assumed that the glymphatic system provides an important pathway for distributing electrolytes, macromolecules and other high molecular weight compounds that enter the brain mainly with the CSF system. Similarly, the glymphatic system can serve as a conduit for transporting and distributing targeted drugs, including anticancer drugs, in the brain. An analysis of current scientific studies has shown that intrathecal lumbar injections, routinely used in clinical myelographic studies, provide a valid alternative way to assess the main parameters of glymphatic function.

Prospects for further research.

An expanded range of studies using contrast-enhanced MRI will form an experimental basis for assessing the function of glymphatic flow in the human brain. It will provide a future opportunity to evaluate whether abnormalities in the brain lymphatic drainage system contribute to the progression of neurodegenerative diseases. Future translational efforts will require developing a safe and minimally invasive approach to imaging glymphatic function. The first human glymphatic studies are expected to be published in the near future, as intrathecal injection of contrast agents is approved for the study of cerebrospinal fluid flow in patients undergoing treatment for spontaneous intracranial hypotension, etc.

The opportunity to assess glymphatic activity in patients after traumatic brain injury will allow us to identify patients with the most severe suppression of glymphatic activity and thus predict the contingent of patients at higher risk of developing chronic traumatic encephalopathy.

DOI 10.29254/2077-4214-2023-3-170-134-144

УДК 612.822:616.831-092.18

Чупашко О. І., Ковальчук С. М., Ванівський М. М.

РОЛЬ ГЛІМФАТИЧНОЇ СИСТЕМИ У ПІДТРИМАННІ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗУ ЗА УМОВ НОРМИ ТА НЕЙРОПАТОЛОГІЇ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького (м. Львів, Україна)

olesyach0210@gmail.com

У даному огляді представлений аналіз та узагальнення світової літератури, що формують актуальне бачення функціональної системи утилізації кінцевих метаболітів з центральної нервової системи, обговорення порушення кліренсу мозку за умов деяких нейродегенеративних нозологій, а також при інсультах і травматичному ушкодженні мозку. ЦНС, не маючи класично-конвенційної лімфатичної системи, потребує альтернативних систем очищення мозку від потенційно токсичних продуктів клітинного метаболізму. Світові наукові джерела за останнє десятиріччя висвітлюють нову систему поглядів, або ж концепцію існування так званої глімфатичної системи, яка уможливила дренажу мозку від розчинених в інтерстиції позаклітинних шкідливих субстанцій. Водні канали типу аквапорину-4 (AQP4) є важливою складовою цієї системи і пов'язані з нейропатологіями, на кшталт хвороби Альцгеймера. Кліренс асоційований, до прикладу, з хворобою Альцгеймера, білків амілоїду β (A β) і τ (tau) знижується внаслідок порушення функції глімфатичної системи через відсутність, зокрема AQP. Виявлені зміни в експресії AQP4, які пов'язують з певними патологіями, дають можливість прогнозувати, що цей водний канал може бути потенційно цікавою фармакологічною мішенню. Актуальні дослідження в контексті даної проблеми також показали, що біомаркери черепно-мозкової травми елімінуються з мозку через глімфатичну систему. Ступінь пригнічення глімфатичної функції за даних умов може вплинути на ймовірний прогноз після перенесеної черепно-мозкової травми. Отримані результати прогнозують клінічну цінність фармакологічних маніпуляцій з глімфатичною системою після гострого травматичного ушкодження мозку. Також показано, що при старінні знижуються процеси глімфатичного дренажу в ЦНС, що може сприяти накопиченню неправильно згорнутих і гіперфосфорильованих білків і, таким чином, мозок стає вразливим до розвитку нейродегенеративної патології. Згідно з експериментальними свідченнями, представленими у сучасних наукових джерелах, слід виділяти поняття «гострої чи хронічної глімфатичної недостатності», а також актуалізувати питання пошуку критеріїв їх коректної оцінки. Відомо, що кількість вастеосом або крохмальних тілець може вважатися маркером хронічної глімфатичної недостатності. На думку дослідників, ці знання полегшать вивчення глімфатичної недостатності та дозволять зрозуміти, які модеруючі змінні матимуть критичний вплив на функціонування чи збій у роботі цієї системи. Більше того, той факт, що вони є маркерами хронічної глімфатичної недостатності, надає їм перспективного клінічного значення.

Ключові слова: глімфатична система, нейродегенеративні захворювання, аквапорини 4 (AQP-4).

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Дана робота є фрагментом НДР «Вивчення механізмів регуляції інтегративних систем організму в умовах норми, функціональних розладів та з'ясування шляхів їх корекції» № державної реєстрації: 0121U100164.

Вступ.

Висока інтенсивність метаболізму в мозку, механізми міжнейронної синаптичної трансмісії є критично важливими для керування функціями мозку. При цьому очевидно, що у процесі метаболізму утворюється велика кількість потенційно токсичних білкових та біологічних метаболітів. Попри це центральна нервова система все ж позбавлена гістологічно ідентифікованих конвенційних лімфатичних судин і, таким чином, не має дискретних шляхів для очищення розчинених в інтерстиції речовин. Показано, що білкові згустки, чи агрегати, які утворюються в клітинах мозку і, що важливо, порушення процесу їх елімінації можуть бути причиною когнітивних проблем, що виникають при нейродегенеративних захворюваннях [1, 2, 3]. Більше того, ці агрегати можуть перешкоджати передачі електричних і хімічних сигналів у мозку, завдаючи незворотніх патологічних змін [4, 5]. Зокрема, хворобу Альцгеймера та Паркінсона, а також інші нейродегенеративні захворювання [3, 5], процес старіння можна відтворити на експериментальних моделях шляхом надлишкової продукції цих конгломератів.

Мета дослідження.

Проаналізувати та систематизувати світові наукові джерела за останнє десятиріччя щодо процесів та механізмів функціонування, а також клінічних перспектив оцінки глімфатичної системи дренажу мозку.

Основна частина.

Сучасні дослідження підтвердили наявність ефективного механізму утилізації та очищення позаклітинних потенційно токсичних субстанцій мозку, розчинних білків і метаболітів, який використовує унікальну систему периваскулярних каналів, утворених астрогліальними клітинами, так звану, глімфатичну систему [1]. Дослідження показали, що ця система найбільш активна під час сну [2, 6]. Здатність вилучати метаболіти-токсиканти з мозку власне під час сну, насправді, сприятиме ще глибшому розумінню фундаментальної біологічної ролі сну та наслідків його порушення. Окрім кліренсу розчинених в інтерстиції речовин, виявлені й інші функції глімфатичної системи. Зокрема, показано, що приплив спинномозкової рідини є каналом для глюкози та інших поживних речовин, які поглинаються нейронами та астрокцитами [7]. Крім того, аполіпопротеїн Е, необхідний для синаптичної пластичності та транспорту холестерину, також може транспортуватись ліквором в інтерстиції мозку [8].

Оскільки концепція глімфатичної системи є відносно новою, важливо розглянути її основні структурні елементи, організацію, регулювання та функції.

Наукові дослідження, представлені у світових виданнях, висвітлюють сучасне розуміння процесів внутрішнього очищення мозку від розчинених в інтерстиції речовин [9, 10, 11]. Отже, дані показали, що ліквор та інтерстиціальна рідина (ISF, interstitial fluid) постійно обмінюються. Цьому обміну сприяє конвек-

тивний потік спинномозкової рідини вздовж периваскулярного простору [9]. Периваскулярні простори – це своєрідні тунелі, які оточують кожну судину. Внутрішня стінка кожного простору формується поверхнею клітин судини, здебільшого ендотеліальних, і клітин гладких м'язів. Проте зовнішня стінка є унікальною для головного та спинного мозку і утворена розширеннями, що відходять від спеціалізованих клітин – астрокцитів. Астрокцити, як відомо, виконують безліч функцій у високоорганізованій мережі нейронів. Розширення астрокцитів – або ж ніжки – оточують артерії, капіляри та вени головного і спинного мозку. Схожа на трубку порожнина, яка утворюється між ніжками і судинами, є практично вільною від перешкод, створюючи канал, що забезпечує швидкий транспорт рідини в мозку.

Отже, з субарахноїдального простору ліквор потрапляє в простір Вірхова-Робіна завдяки взаємодії кількох факторів – пульсації артерій, дихання та градієнтів тиску ліквору, а пухкий фіброзний матрикс периваскулярного простору можна розглядати як магістраль низького опору для припливу спинномозкової рідини. Подальшому транспорту ліквору в складну паренхіму мозку сприяють аквапорини - AQP4, які експресуються в ніжках астрокцитів, що характеризує поляризований розподіл цих каналів [10, 11]. Така локалізація дозволяє AQP4 контактувати з периваскулярним простором, прилеглим до кровеносних судин, полегшуючи приплив спинномозкової рідини в паренхіму мозку та її відтік у зворотному напрямку в периваскулярний простір [11]. Увагу вчених привернула множинність астрокитарних водних каналів та їх особливе розташування, обернене в бік судинної стінки. Більше того, виявлено, що ендотеліальні клітини судин, що межують з периваскулярним простором, не мають цих каналів. Таким чином, рідина не може транспортуватись безпосередньо з кровоплину в тканину мозку, а лише периваскулярним простором і через астрокцити, отримуючи таким чином доступ до тканини мозку.

Рух ліквору в паренхіму спричиняє конвективні потоки інтерстиціальної рідини всередині тканини до перивенозних просторів, що оточують крупні глибокі вени. Далі CSF-ISF (cerebrospinal fluid-interstitial fluid; спинномозкова рідина-інтерстиційна рідина) протікає крізь інтерстицій, дренаючи паравенозними магістралями і через, ще малодосліджений, шлях до менінгеальних лімфатичних судин (MLV), досягаючи шийних лімфатичних шляхів. Цей специфічний рух рідини через мозок дозволяє елімінувати позаклітинні білки, такі як A β і tau, з інтерстицію, що є особливо важливим у більш глибоких ділянках мозку, де розчинені в інтерстиції речовини не можуть безпосередньо досягти ГЕБ.

Повертаючись до важливого компоненту глімфатичної системи астрокитарного AQP4, слід сказати, що це найбільш поширений водний канал у мозку, що має тетрамерну структуру [10]. Цей білок функціонує як селективно-проникний водний канал, підтримуючи іонний та осмотичний гомеостаз мозку [10, 11]. Осмотичний гомеостаз має важливе значення для нейронної активності, а модуляція водного транспорту змінює концентрацію йонів у позаклітинній рідині, що, у свою чергу, впливає на дифузцію нейроактивних сполук до мозку. Окрім того, пору-

шення механізмів транспортування рідини можуть спричинити набряк мозку, що супроводжує певні неврологічні стани, такі як травма голови, інсульт та рак головного мозку [12].

Поза тим, є переконливі докази того, що AQP4 важливий для нейророзбудження, міграції астроцитів, синаптичної пластичності та продуктивності пам'яті/навчання [10]. Крім того, в експериментальних дослідженнях встановлено, що AQP4 індукує експресію запальних генів, що свідчить про важливу роль їх у нейрозапаленні [13]. Ці уявлення підкріплюються такими фактами, що зміни рівня AQP4 корелюють зі зниженням рівня IL-1 β , IL-6 та TNF-альфа [13].

Важливо відзначити, що на сьогодні для означення порушення функції глімфатичної системи послугуються термінами «збій або дисфункція глімфатичної системи». У нещодавніх публікаціях концепція глімфатичної недостатності визначається як нездатність глімфатичної системи належним чином виконувати функцію очищення мозку [14]. Вважають, що ця недостатність може бути гострою або ж хронічною, залежно від тривалості процесу. Виникає питання, чи дисфункція глімфатики спричинена недостатністю самої системи, чи надмірним утворенням відпрацьованих речовин, яке перевищує очисну потужність цієї системи.

Проте, незалежно від поставленого вище питання, дослідники вважають, що результатом глімфатичної недостатності є накопичення відпрацьованих речовин у паренхімі мозку, зокрема в тих його ділянках, де є дисфункція глімфатики [4, 7].

Дані сучасних експериментальних досліджень свідчать про те, що маркерами хронічної глімфатичної недостатності може бути збільшення вастеосом або крохмальних тілець у мозку людини [14]. Актуальні видання вказують на те, що старіння, хронічні порушення сну та деякі серцево-судинні захворювання є факторами ризику, які мають найбільш вагомий вплив на глімфатичну систему [7].

Очевидно, що вастеосоми зрідка виявляються у молодих людей або ж при гострих патологічних станах, отже, вони є структурами, що формуються повільно. Це наводить на думку, що існує специфічний зв'язок між вастеосомами та хронічною глімфатичною недостатністю. Таким чином, кількість вастеосом може вважатися маркером хронічної глімфатичної недостатності [14]. На думку дослідників, ці знання полегшать вивчення глімфатичної недостатності та дозволять зрозуміти, які змінні матимуть критичний вплив на функціонування чи збій у роботі цієї системи. Більше того, той факт, що вони є маркерами хронічної глімфатичної недостатності, надає їм перспективного клінічного значення.

Ще один цікавий напрямок дослідження – експериментально підтверджена гіпотеза, яка вказує на те, що активність глімфатичної системи різко знижується при старінні [15]. Реактивний гліоз, що визначається гіпертрофією відростків астроцитів, прогресує зі старінням [15] і може сприяти віковому зниженню глімфатичної функції, хоча детальні механізми цього процесу залишаються незрозумілими. AQP4, який у молодих тварин локалізований на кінцівках астроцитів, відіграє центральну роль у полегшенні обміну CSF-ISF вздовж шляхів періартеріального потоку, а також інтерстиціального кліренсу розчиненої речо-

вини через периваскулярні шляхи дренажу [15, 16]. Однак судинна поляризація астроцитарного AQP4 частково втрачається в реактивних астроцитах старіючого мозку, тобто локалізація AQP4 більше не обмежується астроцитарними ніжками, які присутні у паренхіматозних відростках астроцитів. Результати досліджень, у яких встановлено, що зі старінням втрачається периваскулярна поляризація AQP4, зокрема вздовж проникаючих артеріол, і, що наявність кортикального паренхіматозного AQP4 корелює з обміном CSF-ISF, свідчать на користь того, що вікове зниження глімфатичної функції може бути частково пов'язано з порушенням регуляції астрогліального водного транспорту. Іншими факторами, які, можливо, впливають на динаміку глімфатичного дренажу зі старінням, є зниження як продукції ліквору на 66%, так і його тиску на 27% [15]. Старіння також супроводжується жорсткістю артеріальної стінки, що призводить до зниження пульсації артерій, що є одним із підсилювачів глімфатичного притоку [17]. Спостереження за віковим зниженням активності глімфатики є важливими, оскільки критичним фактором ризику нейродегенеративних захворювань є старіння. Порушення функціонування глімфатичної системи при старінні може спричинити накопичення неправильно згорнутих і гіперфосфорильованих білків і, таким чином, мозок стає вразливим до розвитку нейродегенеративної патології або, ж ймовірного, прогресування когнітивної дисфункції [17].

Відомо, що нейродегенеративні захворювання характеризуються накопиченням агрегованих білків [4, 5]. Численні дослідження з вивчення питань деградації білка в ЦНС, головним чином, зосереджувались на внутрішньоклітинних процесах, тобто протеосомальній або лізосомальній деградації. Однак на сьогодні відомо, що токсичні білкові мономери, олігомери та агрегати також присутні в інтерстиційній рідині та лікворі: неправильно згорнуті β -амілоїдні та фібрилярні агрегати тау при хворобі Альцгеймера, неправильно згорнутий α -синуклеїн при хворобі Паркінсона та неправильно згорнутий ензим – супероксиддисмутаза на експериментальних моделях бічного аміотрофічного склерозу [4, 5, 18]. Відкладання β -амілоїду виявляються в синапсах гіпокампу, які слугують джерелом позаклітинного β -амілоїду [19]. Згідно з цим, продукція β -амілоїду є максимальною під час неспання, коли активність нейронів найвища [20]. Однак β -амілоїд продукується не лише нейронами. Фактично, всі клітини утворюють β -амілоїд і, зокрема, олігодендроцити та їхні клітини-попередники. Останнє, принаймні частково, може пояснити зміни у структурі мієліну, що спостерігаються при хворобі Альцгеймера. Концепція пріоноподібного поширення агрегатів нейротоксичних білків підкреслює важливість інтерстиційного простору щодо депозитів агрегованого білка, такого як β -амілоїд, при хворобі Альцгеймера [5, 18]. В організмі людини синтез та метаболізм β -амілоїду відбувається надінтенсивними темпами. У здорових молодих людей 8,3% загального β -амілоїду елімінується з ліквором [4]. Периваскулярні дренажні шляхи функціонують як своєрідний стік для інтерстиційного β -амілоїду при захворюванні Альцгеймера [21]. Об'ємний кліренс глімфатичною системою в поєднанні з транспортуванням через гематоенцефалічний бар'єр [1,

16] може забезпечити необхідне та адекватне видалення позаклітинного β -амілоїду до завершення репродуктивного періоду життя. Анатомічні шляхи інтерстиційного потоку в периваскулярному просторі узгоджуються з місцями накопичення β -амілоїду, хоча його депозити є переважно в церебральних артеріях. Периаеріальне накопичення β -амілоїду відображає рециркуляцію багатого на β -амілоїд ліквору, який відкладає агрегати після поглинання клітинами гладких м'язів [22], хоча концепція рециркуляції спинномозкової рідини є спірною. Своєю чергою, судинний амілоїдоз може знизити приплив глімфатичного ліквору, а застій ліквору пришвидшить накопичення β -амілоїду. Крім того, виявляється, що моноцитарне поглинання β -амілоїду відбувається вибірково у венах. Аномальне розширення периваскулярного простору частіше спостерігається при хворобі Альцгеймера порівняно з контрольними суб'єктами похилого віку, що свідчить про можливу деформацію глімфатичних шляхів і подальше зниження кліренсу білка та розвитку патології [15, 17].

Існує гіпотеза, що проблеми зі сном при деменції можуть бути не лише побічним ефектом розладу, а й сприяти розвитку самого захворювання. Більше того, якщо глімфатична система очищує бета-амілоїд під час сну з більшою швидкістю, ніж під час неспання, можливо, незадовільний сон у пацієнтів з нейродегенеративними розладами може спричиняти прогресування захворювання [23].

Багато пацієнтів з хворобою Альцгеймера відчувують порушення сну задовго до того, як їх деменція стає очевидною. У літніх людей сон стає більш фрагментованим і поверхневим та має меншу тривалість. Епідеміологічні дослідження показали, що пацієнти з диссомнічними розладами у середньому віці, мали більший ризик розвитку порушення когнітивних функцій, ніж контрольні суб'єкти [23, 24, 25].

Навіть у здорових людей, які вимушено були позбавлені сну, спостерігаються симптоми, більш типові для неврологічних та психічних захворювань – недостатня концентрація, провали в пам'яті, втома, дратівливість та «емоційні гойдалки». Глибоке недосипання може призвести до сплутаності свідомості та галюцинацій, що потенційно може спричинити до епілептичних нападів і навіть смерті. Роль сну в кліренсі глімфатичної рідини була переконливо продемонстрована, і оскільки інтенсивність кліренсу є найвищою під час сну, глімфатичну систему просто неможливо дослідити без вивчення основних аспектів сну [15, 17, 23].

Експериментальні дослідження показали, що глімфатична функція є високоактивною як у анестезованих мишей, так і в стані природного сну, що вказує на те, що глімфатична активність регулюється фізіологічними відмінностями самих станів сну та неспання, а не коливаннями добових ритмів. Основним драйвером пробудження є нейромодулятор норадреналін [25, 26]. Дані літератури стверджують, що норадреналін також є ключовим регулятором глімфатичної активності і може бути головним фактором у пригніченні глімфатики під час неспання. Місцеве застосування антагоністів рецепторів норадреналіну у мишей, що не сплять, призводило до збільшення припливу маркерів CSF, практично в такій концентрації, яка спостерігається під час сну або анестезії [23].

На противагу, застосування норадреналіну, що імітує стан неспання, значно знижувало об'ємну частку інтерстицію. Збільшення об'єму інтерстиційного простору в стані сну зменшує опір тканини конвективним потокам, сприяючи ефективному обміну CSF-ISF. Таким чином, виділення норадреналіну під час пробудження збільшує об'ємну частку клітини, зменшуючи інтерстиційний простір. У свою чергу, підвищується опір конвективному обміну CSF-ISF, що призводить до пригнічення глімфатичних потоків під час неспання [20]. Норадреналін також діє безпосередньо на епітеліальні клітини судинного сплетення і пригнічує продукцію ліквору. І навпаки, блокування сигналів норадреналіну, що імітує стан сну, посилює продукцію спинномозкової рідини [24, 25]. Отже, норадреналін через різні механізми впливає як на доступність рідини, так і на конвективні потоки для пригнічення функції глімфатики. Відтак, норадреналін можна вважати як тригером перемикання циклів сну та неспання, так і регулятором очищення розчинених в інтерстиції речовин з мозку.

Предметом сучасних досліджень для з'ясування особливостей функціонування глімфатичної системи є також черепно-мозкова травма.

Відомо, що травматичне ушкодження мозку підвищує ризик виникнення передчасної деменції та хвороби Альцгеймера [27]. Численні дослідження показали, що повторні травматичні явища і навіть поодинокі випадки помірної та важкої травми голови можуть призвести до прогресуючої нейродегенерації. Черепно-мозкова травма спричиняє вивільнення β -амілоїдного пептиду та tau-білка, протеолітично розщепленого продукту MAP-tau, який є внутрішньоклітинним білком мікротрубочок в аксонах нейронів [27, 28]. C-tau є біомаркером ушкодження мозку, оскільки він продукується у великій кількості і прямо корелює з тяжкістю черепно-мозкової травми [27]. В результаті виникла гіпотеза, яка полягає в тому, що значне зростання рівня інтерстиційного тау призводить до клітинного поглинання та ініціації утворення фібрилярних агрегатів, що залучає додатковий тау, а це у свою чергу призводить до утворення нейрофібрилярних клубків і в кінцевому підсумку спричиняє пріоноподібне поширення патології [29]. Черепно-мозкова травма пов'язана з утворенням крупних астрогліальних рубців і стійкою активацією нейрозапалення [27, 30]. Вражаючи, що в моделі повторюваної середньої тяжкості черепно-мозкової травми зниження глімфатичної функції зберігалось щонайменше до 28 днів після травми. Тривале зниження глімфатичної функції було пов'язано з гліальними рубцями, що характеризуються гіпертрофічними GFAP-позитивними (glial fibrillary acidic protein; гліальний фібрилярний кислий білок) процесами в іпісальтеральних півкулях. Крім того, спостерігалася неправильна локалізація AQP4 від ніжок судин до паренхіматозних відростків, схожа до неправильної локалізації AQP4, що спостерігається при старінні [24]. Людський тау накопичувався навколо великих вен, і кількість тау, що залишилася в тканині, корелювала зі зниженням кліренсу глімфатики [27, 30]. Це свідчить про те, що елімінація тау через глімфатичні шляхи має вирішальне значення для обмеження вторинного пошкодження нейронів після черепно-мозкової травми. Інше дослідження з використанням

магнітно-резонансної томографії (МРТ) для оцінки глімфатичної функції виявило додаткові ознаки того, що травма голови, на кшталт субарахноїдального крововиливу, серйозно порушує функцію глімфатики [28, 30, 31]. У цій моделі «субарахноїдального крововиливу» застосування тканинного активатора плазміногену, що видаляє фібринові згустки, покращило глімфатичну перфузію. Емболічний ішемічний інсульт спричинив транзиторне пригнічення лімфатичного потоку впродовж години після ішемії, однак функція спонтанно відновлювалася через 24 години після транзиторної ішемії. Глімфатичний відтік відіграє ключову роль у транспортуванні біомаркерів черепно-мозкової травми. У зв'язку з труднощами діагностики важкості черепно-мозкової травми лише на основі клінічного огляду, значні зусилля спрямовані на дослідження плазматичних біомаркерів ушкодження мозку. Інгібування дослідниками активності глімфатики чотирма механістично відмінними маніпуляціями, включаючи позбавлення сну, пункцію цистерни, пригнічення продукції ліквору за допомогою ацетазоламиду або генетичну делецію AQP4, призводило до помітного зниження астроцитарних маркерів - GFAP (Glial fibrillary acidic protein), гліального білка S100B головного мозку після травми головного мозку [32].

Таким чином, дослідження показали, що гостре ушкодження мозку, включаючи черепно-мозкову травму, субарахноїдальний крововилив або інсульт [33], різко змінюють функцію глімфатики та погіршують конвективний потік рідини. Пригнічення обміну CSF-ISF має безпосередні наслідки щодо обмежень діагностичної значимості плазматичних біомаркерів при черепно-мозковій травмі [34]. Найважливішим є те, що порушення глімфатичної функції може ще більше посилити травму через накопичення як звичайних метаболітів, так і спричиненої травмою акумуляції нейротоксичних сполук. Група Хелен Бенвеніст досягла успіху в розробці діагностичного глімфатичного тесту на основі МРТ. Увівши контрастну речовину в велику цистерну, рух CSF можна було відстежувати в режимі реального часу у всьому мозку [34].

Висновки.

Отримані за останнє десятиріччя дані свідчать про те, що вікове зниження активності глімфатично-

го дренажу значною мірою спричиняє накопичення та патологічну агрегацію білків β -амілоїду і тау. Дані літератури також стверджують, що концентрація β -амілоїду в лікворі змінюється під час циклу сон-неспанння у людей. Очікується, що майбутні дослідження, зосереджені на глімфатичній системі, виявлять інші важливі функції конвективних потоків спинномозкової рідини, які поза вилученням продуктів метаболізму, беруть участь у регулюванні обміну ліпідів, глюкози тощо. Можна припустити, що глімфатична система забезпечує важливий шлях для розподілу електролітів, макромолекул та інших високомолекулярних сполук, які надходять в мозок переважно з системою ліквору. Аналогічно, глімфатична система може слугувати магістраллю для транспортування та розподілу в мозку таргетних медикаментів, зокрема протипухлинних препаратів. Аналіз актуальних наукових досліджень показав, що інтра-текальні поперекові ін'єкції, які рутинно використовуються в клінічних мієлографічних дослідженнях, забезпечують валідний альтернативний шлях для оцінки основних параметрів глімфатичної функції.

Перспективи подальших досліджень.

Розширений спектр досліджень з використанням МРТ із контрастуванням сформує експериментальну основу для оцінки функції глімфатичних потоків у мозку людини та в майбутньому забезпечить можливість оцінки, чи порушення у системі лімфодренажу мозку сприятиме прогресуванню нейродегенеративних захворювань. Для майбутніх трансляційних зусиль необхідна розробка безпечного та мінімально інвазивного підходу до візуалізації глімфатичної функції. У найближчій перспективі очікуються публікації перших досліджень глімфатики у людини, оскільки інтра-текальне введення контрастних речовин схвалено для дослідження потоків спинномозкової рідини у пацієнтів, які проходять лікування з приводу спонтанної внутрішньочерепної гіпотензії та ін.

Можливість оцінки активності глімфатики у пацієнтів після черепно-мозкової травми дозволить виокремити пацієнтів з найбільш серйозним пригніченням глімфатичної активності і, таким чином, прогнозувати контингент хворих, які мають вищий ризик розвитку хронічної травматичної енцефалопатії.

References / Література

- Abbott NJ, Pizzo ME, Preston JE, Janigro D, Thorne RG. The role of brain barriers in fluid movement in the CNS: is there a 'glymphatic' system? *Acta Neuropathol.* 2018;135:387-407.
- Alshuhri MS, Gallagher L, Work LM, Holmes WM. Direct imaging of glymphatic transport using H217O MRI. *JCI Insight.* 2021;6:141-59. DOI: [10.1172/jci.insight.141159](https://doi.org/10.1172/jci.insight.141159).
- Hladky SB, Barrand MA. The glymphatic hypothesis: the theory and the evidence. *Fluids Barriers CNS.* 2022;19:9.
- Goedert M, Eisenberg DS, Crowther RA. Propagation of tau aggregates and neurodegeneration. *Annu. Rev. Neurosci.* 2017;40:189-210.
- Reeves BC, Karimy JK, Kundishora AJ, Mestre H, Cerci HM, Matouk C, et al. Glymphatic System Impairment in Alzheimer's Disease and Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Trends Mol Med.* 2020;26(3):285-295.
- Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M, O'Donnell J, Christensen DJ, Nicholson C, Iliff JJ, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science.* 2013;342:373-77. DOI: [10.1126/science.1241224](https://doi.org/10.1126/science.1241224).
- Acharyar TM, Li B, Peng W, Verghese PB, Shi Y, McConnell E, et al. Glymphatic distribution of CSF-derived apoE in brain is isoform specific and suppressed during sleep deprivation. *Mol. Neurodegener.* 2016;11:74.
- Rangroo TV, Thrane AS, Plog BA, Thiyagarajan M, Iliff JJ, Deane R, et al. Paravascular microcirculation facilitates rapid lipid transport and astrocyte signaling in the brain. *ScienceReports.* 2013;3:2582.
- Iliff JJ, Wang M, Liao Y, Plog 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 β . *Science Translational Medicine.* 2012;15(4):147ra111.
- Hubbard JA, Hsu MS, Seldin MM, Binder DK. Expression of the astrocyte water channel aquaporin-4 in the mouse brain. *ASN Neuro.* 2015;7:1759091415605486.
- Meli R, Pirozzi C, Pelagalli A. New Perspectives on the Potential Role of Aquaporins (AQPs) in the Physiology of Inflammation. *Frontiers in Physiology.* 2018;9:101.
- Haj-Yasein NN, Bugge CE, Jensen V, Ostby I, Ottersen OP, Hvalby O, et al. Deletion of aquaporin-4 increases extracellular K(+) concentration during synaptic stimulation in mouse hippocampus. *Brain Structure and Function.* 2014;4:2469-74.

13. Fukuda AM, Badaut J. Aquaporin 4: a player in cerebral edema and neuroinflammation. *J. Neuroinflammation*. 2012;9:279. DOI: [10.1186/1742-2094-9-279](https://doi.org/10.1186/1742-2094-9-279).
14. Riba M, Valle J, Molina-Porcel L, Pelegrí C, Vilaplana J. Wasteosomes (corpora amylacea) as a hallmark of chronic glymphatic insufficiency. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2022;29;119(48):e2211326119.
15. Benveniste H, Liu X, Koundal S, Sanggaard S, Lee H, Wardlaw J. The glymphatic system and waste clearance with brain aging: a review. *Gerontology*. 2019;65:106-19.
16. Hablitz LM, Nedergaard M. The glymphatic system: a novel component of fundamental neurobiology. *J. Neurosci*. 2021;41:7698-7711.
17. Zeppenfeld DM, Simon M, Haswell JD, D'Abreo D, Murchison C, Quinn JF, et al. Association of Perivascular Localization of Aquaporin-4 With Cognition and Alzheimer Disease in Aging Brains. *JAMA Neurol*. 2017;74:91-99.
18. Harrison IF, Ismail O, Machhada A, Colgan N, Ohene Y, Nahavandi P, et al. Impaired glymphatic function and clearance of tau in an Alzheimer's disease model. *Brain*. 2020;143:2576-93.
19. Peng W, Achariyar TM, Li B, Liao Y, Mestre H, Hitomi E, et al. Suppression of glymphatic fluid transport in mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol. Dis*. 2016;93:215-25.
20. Reddy OC, vander Werf YD. The sleeping brain: harnessing the power of the glymphatic system through lifestyle choices. *Brain Sci*. 2020;10(11):868.
21. Rasmussen MK, Mestre H, Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders. *The Lancet Neurology*. 2018;17(11):1016-24.
22. Bakker EN, Bacskaí BJ, M. Arbel-Ornathetal M. Lymphatic clearance of the brain: perivascular, paravascular and significance for neurodegenerative diseases. *Cell. Molecul. Neurobiol*. 2016;36(2):181-94.
23. Shokri-Kojori E, Wang G-J, Wiers CE, Demiral SB, Guo M, Kim SW, et al. β -Amyloid accumulation in the human brain after one night of sleep deprivation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2018;115(17):4483-88.
24. Si X, Guo T, Wang Z, Fang Y, Gu L, Cao L, et al. Neuroimaging evidence of glymphatic system dysfunction in possible REM sleep behavior disorder and Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis*. 2012;8:54. DOI: [10.1038/s41531-022-00316-9](https://doi.org/10.1038/s41531-022-00316-9).
25. Benveniste H, Heerdt PM, Fontes M, Rothman DL, Volkow ND. Glymphatic system function in relation to anesthesia and sleep states. *Anesth. Analg*. 2019;128:747-58.
26. Bellesi M, deVivo L, Tononi G, Cirelli C. Effects of sleep and wake on astrocytes: clues from molecular and ultrastructural studies. *BMC Biol*. 2015;13:66.
27. Liff JJ, Chen MJ, Plog BA, Zeppenfeld DM, Soltero M, Yang L, et al. Impairment of glymphatic pathway function promotes tau pathology after traumatic brain injury. *J. Neurosci*. 2014;34:16180-93.
28. Plog BA, Nedergaard M. The glymphatic system in central nervous system health and disease: past, present, and future. *Annu Rev Pathol*. 2018;13:379-94.
29. Sullan MJ, Asken BM, Jaffee MS, DeKosky ST, Bauer RM. Glymphatic system disruption as a mediator of brain trauma and chronic traumatic encephalopathy. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2018;84:316-24.
30. Cruz-Haces M, Tang J, Acosta G, Fernandez J, Shi R. Pathological correlations between traumatic brain injury and chronic neurodegenerative diseases. *Transl Neurodegener*. 2017;6:20.
31. Castriotta RJ, Wildev MC, Lai JM, Atanasov S, Masel BE, Kuna ST. Prevalence and consequences of sleep disorders in traumatic brain injury. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2007;3(4):349-56.
32. Edwards G, Zhao J, Dash PK, Soto C, Moreno-Gonzalez I. Traumatic brain injury induces tau aggregation and spreading. *Journal of Neurotrauma*. 2020;37(1):80-92.
33. Campbell BC, DeSilva DA, Macleod MR. Ischaemic stroke. *Nature Reviews Disease Primers*. 2019;5(1):1-22.
34. Davoodi-Bojd E, Ding G, Zhang L, Li Q, Li L, Chopp M, et al. Modeling glymphatic system of the brain using MRI. *J. Neuroimage*. 2019;188:616-27. DOI: [10.1016/j.neuroimage.2018.12.039](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.12.039).

РОЛЬ ГЛІМФАТИЧНОЇ СИСТЕМИ У ПІДТРИМАННІ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗУ ЗА УМОВ НОРМИ ТА НЕЙРОПАТОЛОГІЇ

Чупашко О. І., Ковальчук С. М., Ванівський М. М.

Резюме. Незважаючи на складну цитоархітектуру ЦНС, високу чутливість і метаболічну активність нейроклітин, досі не виявлено спеціалізованої анатомічної структури, яка б сприяла ефективному «лімфатичному» очищенню позаклітинних розчинених речовин, потенційно токсичних метаболітів. Світові наукові джерела висвітлили концепцію існування глімфатичної системи, яка уможливорює дренажування мозку від розчинених в інтерстиції позаклітинних шкідливих субстанцій. При цьому водні канали типу аквапорину-4 (AQP4) є важливою складовою цієї системи і порушення їх функції пов'язане з низкою нейропатологій. Попри те, що вже описані потенційні модулятори AQP, існує багато застережень використання їх як терапевтичної мішені через низьку медикаментозну чутливість.

Відомо, що критичним фактором ризику нейродегенеративних захворювань є старіння. Також експериментально доведено, що при старінні знижується активність глімфатики. Відповідно, це може призводити до накопичення неправильно згорнутих і гіперфосфорильованих білків і, таким чином, мозок стає вразливим до розвитку нейродегенеративної патології. Аномальне розширення периваскулярного простору частіше спостерігається при хворобі Альцгеймера у суб'єктів похилого віку, що свідчить про можливу деформацію глімфатичних шляхів і подальше зниження кліренсу білка.

Сучасні дослідження фокусуються у напрямку з'ясування змін глімфатичного дренажу мозку і за умов його травматичного ушкодження. Сучасні дослідження показали, що гостре ушкодження мозку, включаючи черепно-мозкову травму, субарахноїдальний крововилив або інсульт, різко змінює функцію глімфатики та погіршує конвективний потік рідини. Також експериментально підтверджено, що черепно-мозкова травма середньої тяжкості характеризується тривалим зниженням глімфатичної функції, що збільшує ризик розвитку хронічної травматичної енцефалопатії.

Розуміння причин та механізмів порушення функціонування глімфатичної системи, сприятиме прогнозуванню, а також відпрацюванню методів діагностики та лікування важливих нейродегенеративних захворювань і травматичних ушкоджень мозку.

Ключові слова: глімфатична система, нейродегенеративні захворювання, аквапорини 4 (AQP-4).

THE ROLE OF THE GLYMPHATIC SYSTEM IN MAINTAINING CEREBRAL HOMEOSTASIS IN NORMAL AND NEUROPATHOLOGICAL CONDITIONS

Chupashko O. I., Kovalchuk S. M., Vanivskyi M. M.

Abstract. Notwithstanding the complex cytoarchitecture of the CNS, high sensitivity and metabolic activity of neuronal cells, no specialized anatomical structure has been identified that would facilitate effective «lymphatic» clearance of extracellularly dissolved substances and potentially toxic metabolites. World scientific research has highlighted the concept of a lymphatic system that enables the brain to drain the extracellular harmful substances dissolved in the interstitium. At the same time, aquaporin-4 (AQP4) water channels are an important component of this system, and their dysfunction is associated with a number of neuropathologies. Despite the fact that potential AQP modulators have already been described, there are many concerns over their use as a therapeutic target due to low drug sensitivity.

It is well known that aging is a critical risk factor for neurodegenerative diseases. It has also been experimentally proven that lymphatic activity decreases with aging. Accordingly, this can lead to the accumulation of misfolded and hyperphosphorylated proteins, and thus the brain becomes vulnerable to the development of neurodegenerative pathology. Abnormal expansion of the perivascular space is more commonly observed in Alzheimer's disease in elderly subjects, indicating a possible deformation of the lymphatic pathways and a subsequent decrease in protein clearance.

Current investigations are focused as well on clarifying changes in brain lymphatic drainage in the condition of traumatic brain injury. Modern research has shown that acute brain injury, including traumatic brain injury, subarachnoid hemorrhage, or stroke, dramatically alters lymphatic function and impairs convective fluid flow. It has also been experimentally confirmed that moderate traumatic brain injury is characterized by a prolonged decrease in lymphatic function, which increases the risk of developing chronic traumatic encephalopathy.

Comprehensive analysis of the causes and mechanisms of lymphatic system dysfunction will help to predict and develop methods for diagnosing and treating serious neurodegenerative diseases and traumatic brain injuries.

Key words: lymphatic system, neurodegenerative diseases, aquaporins 4 (AQP-4).

ORCID and contributionship / ORCID автора та його внесок до статті:

Chupashko O. I.: [0000-0001-8101-1809](https://orcid.org/0000-0001-8101-1809) ^{ABDF}

Kovalchuk S. M.: [0000-0003-4417-5091](https://orcid.org/0000-0003-4417-5091) ^{ACEF}

Vanivskyi M. M.: [0000-0003-3615-8072](https://orcid.org/0000-0003-3615-8072) ^{ADEF}

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors declare no conflict of interest during the preparation of this article. / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів під час підготовки цієї статті.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Chupashko Olesya Ivanivna / Чупашко Олеся Іванівна

Danylo Halytsky Lviv National Medical University / Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Ukraine, 79005, Lviv, 69 Pekarska str. / Адреса: Україна, 79005 м. Львів, вул. Пекарська 69

Tel.: +380978528121 / Тел.: +380978528121

E-mail: olesyach0210@gmail.com

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article / A – концепція роботи та дизайн, B – збір та аналіз даних, C – відповідальність за статистичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Received 15.03.2023 / Стаття надійшла 15.03.2023 року
Accepted 24.08.2023 / Стаття прийнята до друку 24.08.2023 року

DOI 10.29254/2077-4214-2023-3-170-144-149

UDC 616.37-008.64-085.355:577.15

¹Schvets N. I., ¹Bentsa T. M., ²Tkachyshyn O. V., ¹Khairnasov R. N., ¹Pastuchova O. A.

CORRECTION OF EXOCRINE PANCREATIC INSUFFICIENCY BY PLANT-DERIVED ENZYMES (LITERATURE REVIEW)

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine (Kyiv, Ukraine)

²Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine)

bentsa_t@i.ua

Exocrine pancreatic insufficiency is characterized by the pancreas' inability to secrete enzymes and/or bicarbonates into the intestinal lumen in sufficient quantities, resulting in abnormal food digestion and malabsorption of nutrients. Currently, there are many porcine-derived pancreatin preparations available that replace the patient's pancreatic enzymes deficiency. However, these preparations are not recommended for long-term use, due to a feedback mechanism that suppresses the secretion of the body's own pancreatic enzymes. Therefore, the problem of an alternative choice for temporary exocrine pancreatic insufficiency compensation arises, especially among certain patient groups, with prospects for further development and implementation of a comprehensive plant-derived enzyme preparation.