

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АНАТОМИЯ СОСУДОВ МОЗГА И ИХ РОЛЬ В ЛИКВОРОЦИРКУЛЯЦИИ

Драндрова Е.Г., Меркулова Л.М.

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», Чебоксары, e-mail: drandrov@yandex.ru

Сосуды мозга являются высокоспециализированными структурами, которые обеспечивают постоянную перфузию мозга, удовлетворяющую высокую потребность нейронов и глиальных клеток в кислороде и глюкозе. Плотная сеть артерий распространяется вдоль всей мягкой мозговой оболочки, откуда пенетрирующие артериолы погружаются в кору. Помимо кровоснабжения мозга, мозговые артерии также участвуют в дренаже интерстициальной жидкости и различных белков, таких как бета-амилоид. Движение веществ идет вдоль базальных мембран, окружающих гладкомышечные клетки стенок сосудов, по направлению к лептоменингеальным артериям и глубоким шейным лимфатическим узлам. Микроциркуляторное русло представлено капиллярами. Стенки капилляров содержат перicyты, обладающие способностью к сокращению, и участвуют в образовании высокоспециализированного гематоэнцефалического барьера, который регулирует поступление ионов и растворов и поддерживает постоянство состава интерстициальной жидкости. Капилляры также играют важную роль в продукции тканевой жидкости. Капилляры переходят в вены, которые направляются центробежно к корковым венам, открывающимся, в свою очередь, в венозные синусы твердой мозговой оболочки. В стенках венозных синусов проходят менингеальные лимфатические сосуды, которые участвуют в оттоке спинномозговой жидкости, хотя механизм данного процесса пока до конца не изучен. Повреждение сосудов макро- и микроциркуляции вызовет ухудшение перфузии головного мозга, нарушит строго упорядоченное движение жидкостей мозга и процессы выведения продуктов обмена, приводя в конечном счете к нейрональной и глиальной дегенерации. Данный обзор описывает анатомию сосудов головного мозга, их роль в динамике жидкостей и обобщает информацию о том, как дисфункция сосудов головного мозга может привести к нейродегенерации.

Ключевые слова: сосуды мозга, интрамуральный периартериальный дренаж, ликвороциркуляция, лептоменингеальные артерии, периваскулярное пространство, лимфатическая система.

FUNCTIONAL ANATOMY OF CEREBRAL VESSELS AND THEIR ROLE IN CEREBROSPINAL FLUID CIRCULATION

Drandrova E.G., Merkulova L.M.

IN Ulyanov's Chuvash State University, Cheboksary, e-mail: drandrov@yandex.ru

Cerebral vessels are highly specialized anatomic structures which provide constant blood supply of the brain to satisfy high need of neurons and neuroglial cells in oxygen and glucose. A dense arterial network is spread over the entire surface of pia mater from which penetrating arterioles enter cerebral cortex. Besides blood supply of the brain cerebral arteries participate in the drainage of interstitial fluid and various solutes. It goes along the basement membranes surrounding smooth muscle cells of the vessels, toward leptomeningeal arteries and deep cervical lymph nodes. Microvasculature is presented by capillaries. Capillary walls contain pericytes that are able to contract and form highly specialized hematoencephalic barrier that regulates the entry and exit of solutes and ions and maintains the homeostasis of interstitial fluid. They also play important role in the production of interstitial fluid. Capillaries drain into venules which course centrifugally towards cortical veins and open into dural venous sinuses. The walls of the dural sinuses contain meningeal lymphatic vessels which take part in the outflow of cerebrospinal fluid, though mechanism of this process is still poorly understood. Damage of brain vessels will cause impairment of cerebral perfusion, hamper the highly synchronized movement of neurofluids and excretion of waste products leading to neurodegeneration. This review describes anatomy of cerebral vessels, their role in neurofluid dynamics and a summary of pathogenesis of neurodegeneration.

Keywords: cerebral vessels, intramural periarterial drainage, cerebrospinal fluid circulation, leptomeningeal arteries, perivascular space, lymphatic system.

Мозговая сосудистая сеть уникальна в своей анатомии, и гемодинамика в мозге неразрывно связана с обменом спинномозговой и тканевой жидкостей [1]. Артерии мозга выполняют двойную функцию: доставляют богатую кислородом кровь нейронам и глии и осуществляют дренаж тканевой жидкости. Нейроны и глиальные клетки работают постоянно, даже во время отдыха, и этот энергозатратный процесс требует бесперебойной доставки оксигенированной крови. Сквозь стенки капилляров мозга происходят продукция и абсорбция спинномозговой и тканевой жидкостей. Дренаж ликвора осуществляется также венозными синусами твердой мозговой оболочки и менингеальными лимфатическими сосудами, проходящими в стенках синусов [2]. Повреждение сосудов мозга и, как следствие, ухудшение его кровоснабжения, циркуляции ликвора и обмена тканевой жидкости запускают каскад процессов, которые быстро приводят к нарушению клеточного гомеостаза и гибели нервной ткани [3, 4]. В этом литературном обзоре будет дана краткая информация о последних данных по функциональной анатомии сосудов мозга с последующим описанием механизмов взаимодействия так называемых нейржидкостей: крови, ликвора и тканевой жидкости.

Цель исследования – проанализировать результаты современных научных исследований, касающихся функциональной анатомии сосудов мозга и их роли в ликвороциркуляции.

Материалы и методы исследования. В литературном обзоре выполнен анализ современных российских и зарубежных (исключительно на английском языке) научных работ, значимых относительно темы обзора и представленных в базах данных eLibrary, PubMed, Scopus и в научной электронной библиотеке «КиберЛенинка» (Cyberleninka).

Результаты исследования и их обсуждение

Артериальная и капиллярная сети. Паренхима мозга получает кровоснабжение из двух внутренних сонных и двух позвоночных артерий. Внутренняя сонная артерия входит в полость черепа через сонный канал, проходящий в каменистой части височной кости. Она прободает твердую мозговую оболочку на уровне пещеристого синуса, где делится в субарахноидальном пространстве на среднюю мозговую и переднюю мозговую артерии. Через внутренние сонные артерии к мозгу поступает 80% от всей необходимой ему артериальной крови.

Позвоночные артерии проходят через отверстия поперечных отростков позвонков с C_{VI} по C_I. Пройдя через отверстия в поперечных отростках атланта, они огибают его заднюю дугу и входят в полость черепа через большое затылочное отверстие. Затем на вентральной поверхности ствола мозга правая и левая позвоночные артерии сливаются друг с другом, формируя базилярную артерию. Конечными ветвями базилярной артерии являются две

задние мозговые артерии. Ветви внутренних сонных и позвоночных артерий анастомозируют друг с другом на основании мозга в средней черепной ямке с образованием Виллизиева круга, который расположен в подпаутинном пространстве [5].

Богатая сеть анастомозов лептоменингеальных (пиальных) артерий распространяется по поверхности мягкой мозговой оболочки, от которой многочисленные ветви (пенетрирующие артериолы) отходят и проникают сквозь пограничную глиальную мембрану в кору приблизительно под прямым углом к ней. С точки зрения морфологии как пиальные артерии, так и отходящие от них артериолы не имеют в своих стенках наружной эластической мембраны, но лептоменингеальные артерии сохраняют внутреннюю эластическую мембрану [6]. Серое вещество мозга имеет большее количество артериол по сравнению с белым. Соотношение составляет 8:1, что пропорционально более высокой энергетической потребности серого вещества [7]. Пенетрирующие артериолы на всем протяжении окружены тканью мягкой мозговой оболочки, которая отделяет их от подпаутинного пространства и паренхимы мозга [4]. Однако вокруг артериол белого вещества мягкая мозговая оболочка образует два слоя, что создает потенциальное пространство для накопления отечной жидкости [8].

При исследовании капилляров белого вещества методом электронной микроскопии выявлено, что базальная мембрана мягкой мозговой оболочки и базальная мембрана астроцитов (пограничная глиальная мембрана) срастаются вместе, создавая периваскулярное пространство (также называемое пространством Робина–Вирхова), которое заполнено внеклеточным матриксом и не сообщается с подпаутинным пространством [4, 9]. Аналогичные результаты получены при исследовании гистологических препаратов, а также при использовании методов нейровизуализации, при этом в коре головного мозга периваскулярные пространства не обнаруживаются [8, 10].

Артериальные анастомозы на поверхности мягкой мозговой оболочки богато иннервированы вегетативными ветвями от верхнего шейного ганглия, крыловидно-нёбного, ушного и тройничного ганглиев, которые выделяют несколько нейротрансмиттеров и нейромодуляторов, таких как вазоактивный интестинальный пептид, синтаза оксида азота, ацетилхолин, норэпинефрин и субстанция P [11]. Эта иннервация, также названная наружной иннервацией, оканчивается на границе артериолы и капилляра, а именно там, где заканчивается периваскулярное пространство. Наружная иннервация главным образом отвечает за быстрый миогенный ответ на временные изменения давления. Согласно закону Пуазейля, скорость кровотока прямо пропорциональна радиусу сосуда в четвертой степени, поэтому данный вид иннервации необходим для мгновенной и эффективной модуляции потока [12]. Паренхиматозные артериолы получают иннервацию от ядер основания мозга,

таких как locus coeruleus, базальное ядро Мейнерта и ядра шва ствола мозга, которые выделяют норэпинефрин, ацетилхолин, 5-гидрокситриптофан и другие нейропептиды как непосредственно в стенки капилляров, так и опосредованно через локальные интернейроны и астроциты [11, 13]. Подобные нервные окончания, по всей видимости, контролируют внутреннюю спонтанную сократительную активность сосудистых гладкомышечных клеток в tunica media, также называемую вазомоцией. Вазомоторные осцилляции формируют основу ультрамедленной волновой активности с частотой 0,1 Гц в микрососудистом русле, независимо от нейрональной активности [14].

Плотная капиллярная сеть анастомозов характерна для серого вещества и варьирует в зависимости от глубины расположения. Приблизительно 50–60% объема крови находится внутри капилляров [15]. Стенки капилляров образованы одним слоем эндотелиальных клеток, перицитами и базальной мембраной из коллагена IV типа, гепарансульфат протеогликанов, ламинина, фибронектина и других белков внеклеточного матрикса в различных пропорциях и с разными изоформами в зависимости от типа сосуда [16, 17]. Эндотелиальные клетки соединены друг с другом плотными контактами – белками клаудинами и окклюдинами, создавая таким способом тонко регулируемый гематоэнцефалический барьер, который ограничивает чрезклеточный ток ионов и гидрофильных растворов, защищая паренхиму мозга от малейших колебаний в осмолярности окружающих тканей и плазмы крови [18, 19]. Эндотелий капилляров мозга содержит рецепторы, необходимые для регуляции поступления и оттока пептидов. Так, например, белок 1, подобный рецептору липопротеинов низкой плотности, и АТФ-связывающий кассетный транспортер обеспечивают отток растворимого бета-амилоида от паренхимы мозга. Внешняя поверхность капилляров соприкасается с астроцитами, содержащими аквапорин-4 водные каналы [20].

Венозная сеть. Из микрососудистого русла паренхимы мозга деоксигенированная кровь оттекает центрифугально по направлению от эндимальной поверхности желудочков к пинальной поверхности коры через медуллярные венулы и вены [21]. Каждую паренхиматозную артериолу окружают восемь венул [22]. Венулы, как правило, имеют больший диаметр просвета и меньшую толщину стенок по сравнению с артериолами [23]. Венулы, выходящие из коры, не полностью окружены мягкой мозговой оболочкой, поэтому околоунозные пространства напрямую сообщаются с подпаутинным пространством [4].

Крупные корковые вены, такие как нижняя анастомотическая вена Лаббе и верхняя анастомотическая вена Тролара, впадают в поверхностные синусы твердой мозговой оболочки [24]. Верхний сагиттальный синус продолжается в правый и левый поперечные синусы, которые непосредственно впадают в сигмовидные синусы. Из сигмовидных синусов

венозная кровь оттекает во внутренние яремные вены, сосуды шеи и внутренние и наружные позвоночные венозные сплетения [25]. Глубокие внутренние вены образуют нижний сагиттальный синус, вену Галена и прямой синус, который впадает в заднюю часть верхнего сагиттального синуса. Венозный отток от передних отделов мозга идет через пещеристые, клиновидно-теменные, каменистые и сигмовидные синусы. Существует несколько анатомических вариаций, и вены могут различаться в числе, размере, симметрии относительно полушарий и пути их внемозгового венозного оттока. Необходимо заметить, что венозные синусы твердой мозговой оболочки не имеют клапанов, что делает возможным ретроградный венозный ток в случаях обструкции [26]. В стенках венозных синусов проходят менингеальные лимфатические сосуды, которые являются дополнительными путями оттока жидкостей и клеток в глубокие шейные лимфатические узлы [2, 27]. Лимфатические каналы также обнаружены в решетчатой пластинке. Сквозь них осуществляется дренаж жидкостей в поверхностные шейные лимфатические узлы через носовые лимфатические сосуды [28].

Продукция и отток спинномозговой и тканевой жидкостей. Наш классический взгляд на продукцию и отток спинномозговой жидкости в настоящее время пересматривается, поскольку новые данные позволяют предположить, что образование ликвора происходит не только в сосудистых сплетениях, но и путем фильтрации через стенки капилляров мозга [29]. Почти 80% спинномозговой жидкости вырабатывается фенестрированными капиллярами сосудистых сплетений со скоростью примерно 0,3–0,4 мл/мин, или 430–580 мл в день. Фильтрация ликвора из крови зависит от гидростатического и осмолярного градиентов, которые существуют между плазмой и спинномозговой жидкостью. Ликвор на 99% состоит из воды, а также некоторых ионов, незначительного количества белков и глюкозы. Пахионовы грануляции, найденные в венозных синусах твердой мозговой оболочки, традиционно считаются основным путем реабсорбции спинномозговой жидкости. Однако доказанное в настоящее время отсутствие пахионовых грануляций у плода, несмотря на наличие ликвороциркуляции во внутриутробном периоде, указывает на существование альтернативных путей реабсорбции [28, 30].

Существует несколько источников продукции тканевой жидкости, таких как фильтрация сквозь эндотелий капилляров по градиенту гидростатического и осмотического давлений, секреция сосудистыми сплетениями и клеточный метаболизм [31]. Тканевая жидкость заполняет внеклеточное, или интерстициальное, пространство. Это пространство также содержит внеклеточный матрикс, образованный гликозаминогликанами, гликопротеинами (ламелины, коллаген, хондроитин, фибронектин) и протеогликанами (гиалуроновая кислота, гепарансульфат). Внеклеточное пространство занимает примерно 15–

20% объема мозга, и этот объем может меняться в зависимости от различных физиологических и патологических состояний, таких как сон, анестезия или нарушение мозгового кровообращения [32]. Тканевая жидкость является основной средой для удаления из мозга продуктов обмена веществ. Однако наличие гематоэнцефалического барьера значительно ограничивает движение протеинов сквозь стенки капилляров, что дает возможность предположить существование альтернативных путей. Основной отток тканевой жидкости идет сквозь эпендиму желудочков мозга. В прошлом десятилетии было описано несколько дополнительных путей оттока: глимфатические пути, интрамуральный периартериальный дренаж, ток вдоль черепно-мозговых нервов и по менингеальным лимфатическим сосудам вдоль венозных синусов твердой мозговой оболочки [30, 33]. Глимфатическая система – анатомический ликворный путь элиминации продуктов жизнедеятельности тканей центральной нервной системы млекопитающих. По ней ликвор движется из субарахноидального пространства в параартериальные пространства паренхимы мозга через астроцитарные аквапорин-4 водные каналы. Спинномозговая жидкость смешивается здесь с тканевой жидкостью, которая течет далее к околовенозным пространствам, таким способом удаляя жидкости и растворы из мозга [34].

Исследования мозга животных с помощью контрастных агентов недвусмысленно продемонстрировали, что важным путем оттока тканевой жидкости является интрамуральный периартериальный дренаж [35]. Согласно этому механизму, жидкости и продукты жизнедеятельности движутся вдоль базальных мембран артериол и артерий в направлении, противоположном току крови, и главным образом направляются вазомоцией [36]. Осцилляции ультрамедленной частоты (менее 0,1 Гц) считаются критически важными для клиренса растворов. Электрофизиологически фиксируемые медленноволновые осцилляции, характерные для сна, тесно связаны с активным движением и спинномозговой жидкости, поэтому интрамуральный периартериальный дренаж считается важным путем оттока жидкостей от мозга [37].

Физиология нейрожидкостей. Чтобы понять механизм взаимодействия между несколькими конкурирующими за пространство компартментами внутри полости черепа, мы должны вспомнить гипотезу Монро–Келли, которая по сей день остается основным принципом понимания движения жидкостей. Гипотеза утверждает, что вследствие нахождения структур мозга в нерастяжимой костной полости общий объем этих структур должен оставаться постоянным, чтобы избежать опасного повышения внутричерепного давления. Должно соблюдаться динамическое равновесие трех составляющих: паренхимы мозга, ликвора и крови. Следовательно, любое увеличение одной из составляющих черепа должно быть компенсировано уменьшением объема другой [38]. Однако в связи с недавним

открытием менингеальных лимфатических сосудов и новым пониманием механизмов удаления из мозга продуктов жизнедеятельности стало необходимым пересмотреть доктрину Монро–Келли [39]. С каждой систолой к мозгу приносится около 700 мл богатой кислородом крови, что вызывает растяжение артерий, артериол и микрососудистого русла. Это расширение сосудов выталкивает спинномозговую и тканевую жидкости из интерстиция и способствует их току. По создавшемуся градиенту давлений ликвор смещается из подпаутинного пространства головного мозга в одноименное пространство спинного мозга, усиливается венозный отток к сосудам шеи. Во время диастолы, когда эластические сосуды расслабляются, ликвор оттекает назад в подпаутинное пространство головного мозга [40]. Такие пульсирующие силы также создают различную магнитуду деформации тканей мозга, влияют на ток крови, продукцию и абсорбцию тканевой и спинномозговой жидкостей. Кроме того, необходимо учитывать внутреннюю вязкоупругость головного мозга – способность мозговой ткани деформироваться под влиянием изменений внутричерепного давления. Такие механические и вязкоупругие свойства отличаются в различных отделах мозга и зависят от клеточной морфологии, плотности расположения капилляров и аксонов белого вещества, их ориентации и структуры внеклеточного матрикса [41]. Эти свойства различны как в мозге в целом (белое вещество жестче, чем серое), так и в частности (серое вещество в коре жестче, чем в базальных ядрах; белое вещество мозолистого тела плотнее, чем в лучистом венце). Белое вещество в среднем в три раза плотнее, чем серое, что обеспечивает их различный ответ на компрессию [42].

Цереброваскулярное повреждение и нейродегенерация. Наше внимание привлекает тесная взаимосвязь динамики артериальной и венозной крови, ликвора и паренхимы мозга; повреждение любой из структур может запустить каскад процессов, нарушающих удаление продуктов жизнедеятельности из мозга и приводящих таким способом к нейродегенерации. Ухудшение церебральной перфузии считается связующим звеном между факторами сосудистого риска и развитием болезни мелких сосудов, сосудистой деменции и болезни Альцгеймера [43]. Наиболее значимые факторы риска – пожилой возраст и гипертония, каждый из которых нарушает ток крови по сосудам мозга вследствие прямого повреждения стенок артерий и микрососудистого русла [44]. У пациентов с болезнью мелких сосудов и болезнью Альцгеймера часто отмечаются утолщение артериальных стенок, нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера, исчезновение гладкомышечных клеток в сосудах, множественные фенестрации внутренней эластической мембраны, ремоделирование базальной мембраны стенок артерий, дегенерация перicyтов, снижение плотности капиллярной сети, усиление извитости артериол, что в конечном счете нарушает обмен веществ сквозь эндотелий капилляров [45,

46]. Неэффективная передача пульсатильной энергии от артерий к капиллярам и венам нарушает гидростатические силы. Артериальная вазомоция также нарушается несколькими процессами, такими как: непосредственное повреждение стенок артерий, отложение бета-амилоида и потеря холинергической иннервации гладкомышечными клетками сосудов. Геометрия внеклеточного пространства меняется с возрастом и при патологии, поскольку объем свободной воды в паренхиме увеличивается и токсические вещества, такие как бета-амилоид, откладываются во внеклеточном пространстве [47]. Вследствие данных процессов лимфатический отток, так же как и интрамуральный периадериальный дренаж, будут нарушены.

Поскольку капилляры в белом веществе мозга расположены менее плотно, чем в сером, а базальная мембрана капилляров является входным порталом для интрамурального периадериального дренажа, посредством которого тканевая жидкость и растворы оттекают от тканей мозга, уменьшение количества капилляров в белом веществе может быть фактором ухудшения интрамурального периадериального дренажа [48]. Обструкция путей оттока спинномозговой жидкости из желудочков мозга ведет к расширению желудочков и накоплению жидкости в перивентрикулярном белом веществе в острой стадии развития гидроцефалии с последующим медленным разрушением волокон белого вещества и глиозом.

Существует несколько неспецифических магнитно-резонансных биомаркеров цереброваскулярного повреждения, таких как расширенное периваскулярное пространство, гиперинтенсивный сигнал от белого вещества, мозговые микрокровоизлияния и поверхностный сидероз, что характерно для болезни мелких сосудов, болезни Альцгеймера и церебральной амилоидной ангиопатии. Подобные изменения являются последствиями нарушенного клиренса белков и жидкостей, фокальной ишемии, отложения бета-амилоида в стенках капилляров и нейродегенерации [48, 49]. Плотность нервной ткани может повыситься вследствие таких процессов, как валлерова дегенерация, аксональная атрофия, гибель олигодендроглиоцитов, микроглиальная активация, нейровоспаление и сосудистое повреждение, что влечет за собой различные микроструктурные изменения: от увеличения объема тканевой жидкости до прогрессивного глиоза – замещения нейронов глиальными клетками.

Существуют вещественные доказательства того, что структурное повреждение макро- или микрососуда с большой вероятностью вызовет нарушения в движении жидкостей, что приведет к ухудшению перфузии мозга и оттока спинномозговой и тканевой жидкостей, нарушению гомеостаза мозга, что, в свою очередь, вызовет гибель нервных клеток и нейродегенерацию.

Заключение. Сосуды мозга являются высокоспециализированными структурами, которые обеспечивают постоянную перфузию мозга, удовлетворяющую высокую потребность нейронов и глиальных клеток в кислороде и глюкозе. Помимо кровоснабжения мозга и венозного оттока от него, мозговые сосуды участвуют в образовании и абсорбции спинномозговой и тканевой жидкостей. Механизмы этих процессов представляют огромный интерес как для анатомов, так и для практикующих врачей, однако до конца еще не изучены. Повреждение сосудов макро- и микроциркуляции вызывает ухудшение перфузии головного мозга, нарушает строго упорядоченное движение нейрожидкостей и процессы выведения продуктов обмена, приводя в конечном счете к нейрональной и глиальной дегенерации. Знание патогенеза этих процессов позволит в итоге найти методы лечения и профилактики данных заболеваний, что улучшит качество жизни стареющего населения нашей планеты.

Список литературы

1. Agarwal N., Carare R.O. Cerebral Vessels: An Overview of Anatomy, Physiology, and Role in the Drainage of Fluids and Solutes. *Front Neurol.* 2021. Vol. 11. P. 611485. DOI: 10.3389/fneur.2020.611485.
2. Louveau A., Smirnov I., Keyes T.J., Eccles J.D., Rouhani S.J., Peske J.D., et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature.* 2015. Vol. 523. P. 337–341. DOI: 10.1038/nature14432.
3. Iadecola C., Nedergaard M. Glial regulation of the cerebral microvasculature. *Nat Neurosci.* 2007. Vol. 10. P. 1369–1376. DOI: 10.1038/nn2003.
4. Agarwal N., Contarino C., Toro E.F. Neurofluids: a holistic approach to their physiology, interactive dynamics and clinical implications for neurological diseases. *Veins Lymphat.* 2019. Vol. 8. P. 49–58. DOI: 10.4081/vl.2019.8470.
5. Agarwal N., Port J.D. *Neuroimaging: Anatomy Meets Function.* – Switzerland: Springer International, 2017. 275 p. DOI: 10.1007/978-3-319-57427-1.
6. Hill M.A., Nourian Z., Ho I.L., Clifford P.S., Martinez-Lemus L., Meininger G.A. Small artery elastin distribution and architecture — focus on three dimensional organization. *Microcirculation.* 2016. Vol. 23. P. 614–620. DOI: 10.1111/micc.12294.
7. Blinder P., Tsai P.S., Kaufhold J.P., Knutsen P.M., Suhl H., Kleinfeld D. The cortical angiome: an interconnected vascular network with noncolumnar patterns of blood flow. *Nat Neurosci.* 2013. Vol. 16. P. 889–897. DOI: 10.1038/nn.3426.
8. MacGregor Sharp M., Bulters D., Brandner S., Holton J., Verma A., Werring D.J., et al. The fine anatomy of the perivascular compartment in the human brain: relevance to dilated perivascular

spaces in cerebral amyloid angiopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2018. Vol. 45. P. 305–308. DOI: 10.1111/nan.12480.

9. Кравцова И.Л., Недзъведь М.К. Морфологические особенности и локализация Вирхов-Робеновских пространств в головном мозге // *Проблемы здоровья и экологии.* 2013. Т. 37. № 3. С. 21-27.

10. Wardlaw J.M., Smith E.E., Biessels G.J., Cordonnier C., Fazekas F., Frayne R., et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 2013. Vol. 12. P. 822–838. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8.

11. Hamel E. Perivascular nerves and the regulation of cerebrovascular tone. *J. Appl Physiol.* 2006. Vol. 100. P. 1059–1064. DOI: 10.1152/jappphysiol.00954.2005.

12. Fantini S., Sassaroli A., Tgavalekos K.T., Kornbluth J. Cerebral blood flow and autoregulation: current measurement techniques and prospects for noninvasive optical methods. *Neurophotonics.* 2016. Vol. 3. P. 031411. DOI: 10.1117/1.NPh.3.3.031411.

13. Реутов В.П., Черток В.М. Новые представления о роли вегетативной нервной системы и систем генерации оксида азота в сосудах мозга // *Тихоокеанский Медицинский Журнал.* 2016. Т. 64. № 2. С. 10-19.

14. Rayshubskiy A., Wojtasiewicz T.J., Mikell C.B., Bouchard M.B., Timerman D., Youngerman B.E., et al. Direct, intraoperative observation of ~0.1Hz hemodynamic oscillations in awake human cortex: implications for fMRI. *Neuroimage.* 2014. Vol. 87. P. 323–331. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.10.044.

15. Gould I.G., Tsai P., Kleinfeld D., Linninger A. The capillary bed offers the largest hemodynamic resistance to the cortical blood supply. *J. Cereb Blood Flow Metab.* 2016. Vol. 37. P. 52–68. DOI: 10.1177/0271678X16671146.

16. Di Russo J., Hannocks M.J., Luik A.L., Song J., Zhang X., Yousif L., et al. Vascular laminins in physiology and pathology. *Matrix Biol.* 2017. Vol. 57. no. 8. P. 140–8. DOI: 10.1016/j.matbio.2016.06.008.

17. Черток В.М., Черток А.Г. Регуляторный потенциал капилляров мозга // *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2016. Т. 64. № 2. С. 72-81.

18. Hannocks M.J., Pizzo M.E., Huppert J., Deshpande T., Abbott N.J., Thorne R.G., et al. Molecular characterization of perivascular drainage pathways in the murine brain. *J. Cereb Blood Flow Metab.* 2018. Vol. 38. P. 669–686. DOI: 10.1177/0271678X17749689.

19. Горбачев В.И., Брагина Н.В. Гематоэнцефалический барьер с позиции анестезиолога-реаниматолога. Обзор литературы. Часть 1 // *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова.* 2020. № 3. С. 35–45. DOI: 10.21320/1818-474X-2020-3-35-45.

20. Bell R.D., Sagare A.P., Friedman A.E., Bedi G.S., Holtzman D.M., Deane R., et al. Transport pathways for clearance of human alzheimer's amyloid β -peptide and apolipoproteins E and J in the mouse central nervous system. *J. Cereb Blood Flow Metab.* 2007. Vol. 27. P. 909–918. DOI: 10.1038/sj.jcbfm.9600419.
21. Taoka T., Fukusumi A., Miyasaka T., Kawai H., Nakane T., Kichikawa K., et al. Structure of the medullary veins of the cerebral hemisphere and related disorders. *Radiographics.* 2017. Vol. 37. P. 281–297. DOI: 10.1148/rg.2017160061.
22. Marín-Padilla M. The human brain intracerebral microvascular system: development and structure. *Neuroanat.* 2012. Vol. 6. P. 38. DOI: 10.3389/fnana.2012.00038.
23. MacGregor Sharp M., Criswell T.P., Dobson H., Finucane C., Verma A., Carare R.O. Solving an old dogma: is it an arteriole or a venule? *Front Aging Neurosci.* 2019. Vol. 11. P. 289. DOI: 10.3389/fnagi.2019.00289.
24. Люнькова Р.Н., Лопанчук П.А., Гушин А.В., Мишурина Е.А., Бендосенко В.А., Крылов В.В. Хирургическая анатомия вены Лаббе и дренажных вен темпоробазальной поверхности височной доли применительно к латеральным доступам // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. 2020. Т. 45. № 3. С. 22-37.
25. Пизова Н.В. Венозное кровообращение головного мозга: диагностика и принципы терапии // Врач. 2015. № 4. С. 7-10.
26. Kiliç T., Akakin A. Anatomy of cerebral veins and sinuses. *Front Neurol Neurosci.* 2008. Vol. 23. P. 4–15. DOI: 10.1159/000111256.
27. Семячкина-Глушковская О.В. Лимфатическая система в оболочках мозга: новые открытия в нейрофизиологии // Сибирское медицинское обозрение. 2017. Т. 108. № 6. С. 39-50. DOI: 10.20333/2500136-2017-6-39-50.
28. Weller R.O., Sharp M.M., Christodoulides M., Carare R.O., Møllgård K. The meninges as barriers and facilitators for the movement of fluid, cells and pathogens related to the rodent and human CNS. *Acta Neuropathol.* 2018. Vol. 135. P. 363–385. DOI: 10.1007/s00401-018-1809-z.
29. Orešković D., Radoš M., Klarica M. New concepts of cerebrospinal fluid physiology and development of hydrocephalus. *Pediatr Neurosurg.* 2016. Vol. 52. P. 417–425. DOI: 10.1159/000452169.
30. Ahn J.H., Cho H., Kim J.-H., Kim S.H., Ham J.-S., Park I., et al. Meningeal lymphatic vessels at the skull base drain cerebrospinal fluid. *Nature.* 2019. Vol. 572. P. 1–29. DOI: 10.1038/s41586-019-1419-5.
31. Brinker T., Stopa E., Morrison J., Klinge P. A new look at cerebrospinal fluid circulation. *Fluids Barriers CNS.* 2014. Vol. 11. P. 10. DOI: 10.1186/2045-8118-11-10.

32. Hauglund N.L., Pavan C., Nedergaard M. Cleaning the sleeping brain – the potential restorative function of the glymphatic system. *Curr Opin Physiol.* 2020. Vol. 15. P. 1–6. DOI: 10.1016/j.cophys.2019.10.020.
33. Кондратьев А.Н., Ценципер Л.М. Глимфатическая система мозга: строение и практическая значимость // *Анестезиология и реаниматология.* 2019. № 6. С. 72-80. DOI: 10.17116/anaesthesiology201906172.
34. Benveniste H., Lee H., Volkow N.D. The glymphatic pathway: waste removal from the CNS via cerebrospinal fluid transport. *Neurosci.* 2016. Vol. 23. P. 454–65. DOI: 10.1177/1073858417691030.
35. Янькова Г.С., Богомякова О.Б. Лимфодренажная система головного мозга: возможности визуализации и современное состояние проблемы // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2020. № 3. С. 81-89. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-3-81-89.
36. Carare R.O., Aldea R., Bulters D., Alzetani A., Birch A.A., Richardson G., et al. Vasomotion drives periarterial drainage of A β from the brain. *Neuron.* 2020. Vol. 105. P. 400–401. DOI: 10.1016/j.neuron.2020.01.011.
37. Fultz N.E., Bonmassar G., Setsompop K., Stickgold R.A., Rosen B.R., Polimeni J.R., et al. Coupled electrophysiological, hemodynamic, and cerebrospinal fluid oscillations in human sleep. *Science.* 2019. Vol. 366. P. 628–631. DOI: 10.1126/science.aax5440.
38. Mokri B. The monro-kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion. *Neurology.* 2001. Vol. 56. P. 1746–1748. DOI: 10.1212/WNL.56.12.1746.
39. Wilson M.H. Monro-Kellie 2.0: the dynamic vascular and venous pathophysiological components of intracranial pressure. *J. Cereb Blood Flow Metab.* 2016. Vol. 36. P. 1338–1350. DOI: 10.1177/0271678X16648711.
40. Linninger A.A., Tangen K., Hsu C.-Y., Frim D. Cerebrospinal fluid mechanics and its coupling to cerebrovascular dynamics. *Annu Rev Fluid Mech.* 2016. Vol. 48. P. 219–257. DOI: 10.1146/annurev-fluid-122414-034321.
41. Lee S.J., King M.A., Sun J., Xie H.K., Subhash G., Sarntinoranont M. Measurement of viscoelastic properties in multiple anatomical regions of acute rat brain tissue slices. *J. Mech Behav Biomed Mater.* 2014. Vol. 29. P. 213–224. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2013.08.026.
42. Budday S., Nay R., De Rooij R., Steinmann P., Wyrobek T., Ovaert T.C., et al. Mechanical properties of gray and white matter brain tissue by indentation. *J. Mech Behav Biomed Mater.* 2015. Vol. 46. P. 318–330. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2015.02.024.

43. Sweeney M.D., Kisler K., Montagne A., Toga A.W., Zlokovic B.V. The role of brain vasculature in neurodegenerative disorders. *Nat Neurosci.* 2018. Vol. 21. P. 1318–1331. DOI: 10.1038/s41593-018-0234-x.
44. Лобзин В.Ю., Колмакова К.А., Емелин А.Ю., Янишевский С.Н. Артериальная гипертензия и болезнь Альцгеймера. Пролог к нейродегенерации // Артериальная гипертензия. 2019. Т. 25. № 2. С. 122-133. DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-2-122-133.
45. Vanherle L., Matuskova H., Don-Doncow N., Uhl F.E., Meissner A. Improving cerebrovascular function to increase neuronal recovery in neurodegeneration associated to cardiovascular disease. *Front Cell Dev Biol.* 2020. Vol. 8. P. 1–8. DOI: 10.3389/fcell.2020.00053.
46. Новосадова О.А., Григорьева В.Н. Церебральная амилоидная ангиопатия и гипертензивная церебральная микроангиопатия. Дифференциальный диагноз // Неврологический вестник. 2019. Т. LI. № 2. С. 72-79. DOI: 10.17816/nb15666.
47. Dumont M., Roy M., JoDOIn P.M., Morency F.C., Houde J.C., Xie Z., et al. Free water in white matter differentiates MCI and AD from control subjects. *Front Aging Neurosci.* 2019. Vol. 11. P. 270. DOI: 10.3389/fnagi.2019.00270.
48. Sharp M.M., Saito S., Keable A., Gatherer M., Aldea R., Agarwal N., et al. Demonstrating a reduced capacity for removal of fluid from cerebral white matter and hypoxia in areas of white matter hyperintensity associated with age and dementia. *Acta Neuropathol Commun.* 2020. Vol. 1. P. 1–14. DOI: 10.1186/s40478-020-01009-1.
49. Francis F., Ballerini L., Wardlaw J.M. Perivascular spaces and their associations with risk factors, clinical disorders and neuroimaging features: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Stroke.* 2019. Vol. 14. P. 359–371. DOI: 10.1177/1747493019830321.