



Глимфатическая система: от надежд к реалиям

Е.В. Вербицкий, д.б.н., проф.

Адрес для переписки: Евгений Васильевич Вербицкий, e_verbitsky@mail.ru

Для цитирования: Вербицкий Е.В. Глимфатическая система: от надежд к реалиям. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (27): 6–9.
DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-27-6-9

Вопросы о структуре и функциях лимфатической системы головного мозга долгое время остаются предметом дискуссий ввиду сложности объекта исследования. Прозрачное кружево лимфатических микрососудов на протяжении десятилетий было недоступно для изучения методами световой микроскопии in vitro. Лишь с появлением многофотонной микроскопии и флуоресцентных красителей удалось визуализировать заполнение паренхимы ликвором, формирование интерстициального тока и отток ликвора у крыс in vivo. На основании этих данных группа исследователей Рочестерского университета под руководством нейробиолога Майкен Недергаард заявила об открытии глимфатической системы. Впоследствии аналогичные интерстициальные каналы были обнаружены у коз, собак и обезьян. Термин «глимфатическая система» образован слиянием слов «глия» и «лимфатическая система». Ее основная функция заключается в очищении нервной ткани от тау-белков, липофильных комплексов, бета-амилоидов и других соединений, которые под действием пульсаций артерий перемещаются в цереброспинальной жидкости из периадвентрикулярного пространства в перивенозное через астроглиальные муфты, содержащие аквапорин 4. Однако, несмотря на многолетнюю историю изучения, лимфология остается областью с множеством белых пятен, где любое нововведение вызывает скепсис и порождает острую полемику. Не обошла эта участь и гипотезу о глимфатической системе.

Ключевые слова: глимфатическая система, цикл «сон – бодрствование», интерстициальные потоки, тау-белки, амилоиды

Хотя лимфологии насчитывается более 400 лет, до сих пор ведутся дискуссии о физиологии и функциях лимфатической системы. Прорыв в изучении церебрального лимфооттока произошел лишь с появлением многофотонной микроскопии и флуоресцентных красителей, что позволило визуализировать интерстициальный ток и клиренс ликвора у крыс in vivo. На основании этих экспериментов группа ученых под руководством М. Недергаард предложила концепцию глимфатической системы, где ключевую роль играют содержащие аквапорин 4 астроглиальные муфты, через которые вещества перемещаются из периадвентрикулярного в перивенозное пространство [1, 2].

До сих пор не утихают споры относительно физиологии и функций лимфатической системы. Одна из дискуссионных тем – наличие прямых связей между интерстициальным пространством и лимфатическими капиллярами/предкапиллярами. Другая касается внутритканевых прелимфатических путей, которые рассматриваются как развитие представлений о соковых каналах. Не все понятно и с классификацией: до конца XX в. лимфатическую систему относили к сосудистой и лишь в нынешнем столетии ее стали воспринимать как самостоятельную протективную систему [3]. На этом фоне гипотеза о глимфатической системе, предложенная М. Недергаард,



вызвала острую полемику. Пока многие экспериментальные нейробиологи оценивали сильные и слабые стороны новой гипотезы, В. Ковальзон шуточно назвал глимфатическую прокачку ионных каналов «вантузной теорией мозга» [4]. Однако впоследствии слово взяли клиницисты, ранее изучавшие нейродегенеративные заболевания; у них уже были на слуху кандидаты на главную роль в деятельности глимфатической системы [5] – тау-белки, бета-амилоиды, липофильные комплексы и ряд других соединений, накопление которых в тканях мозга связывают с развитием нейродегенерации.

М. Недергаард и ее коллеги получили существенную поддержку, а появление множества препаратов, в аннотациях к которым упоминалась глимфатическая система, стимулировало активность западной фармацевтической индустрии. В то же время некоторые аспекты понимания этой системы требовали уточнения. Прежде всего это касалось биофизических и молекулярных механизмов ритмических пульсаций астроцитов глиальных клеток, которые через стенки кровеносных сосудов обеспечивают ток жидкости, направленный на удаление белковых соединений. Биофизики указывали на значительные энергозатраты, необходимые для таких пульсаций, а молекулярные биологи выявляли новые нестыковки в функционировании пульсирующих микродвигателей, направляющих потоки ликвора в паренхиме мозга.

Российские исследователи, ранее имевшие связи с международным консорциумом М. Недергаард, пошли дальше, но уже своим путем. Так, А.В. Семьянов и А.Н. Верхратский предложили концепцию активной ткани мозга, деятельность которой направлена на молекулярную интеграцию капиллярного русла и микроскопических протоков лимфатической системы посредством ряда биохимических процессов [6]. Ранее уже высказывалось мнение о влиянии глиальных процессов на сомнологические и другие дисфункции мозга [7, 8]. Большая часть этих предположений впоследствии получила подтверждение, обобщенное в исчерпывающем обзоре почти 700 источников [9].

Как показала электронная микроскопия, существенную роль в цикле «сон – бодрствование» играют процессы трансформации деревьев и микролисточков глии, причем последние образуют комплементарные, почти адресные пары с шипиками синапсов. Такой подход обеспечивает более глубокое понимание молекулярных механизмов сна без привлечения элементов концепции глимфатической системы. Дальнейшие эксперименты этих исследователей на крысах выявили существенную зависимость функционирования активной среды мозга, включая лимфатическую систему, от характера и интенсивности двигательной активности [10]. Кроме того,

искусственное поддержание высокой двигательной активности объектов исследования через активную среду мозга запускало ряд нейропротекторных механизмов, замедляющих старение и улучшающих иммунную функцию, в том числе за счет удаления несвернутых белков с клеточных мембран [11–16].

Исследователь из Саратовского университета О.В. Семячкина-Глушкова благодаря оригинальным экспериментальным подходам сумела приблизиться к объяснению ряда спорных моментов концепции глимфатической системы в редакции М. Недергаард. К сожалению, статьи О.В. Семячкиной-Глушковой с критическими замечаниями так и не были опубликованы на Западе, где доминирует мнение о глимфатической системе как о панацее в очистке мозга от дефектных белков и других соединений. Это мнение поддерживается как клиницистами, так и многими руководителями фармацевтической индустрии. В отличие от этих взглядов в пионерских работах саратовского коллектива было высказано предположение, что церебральная лимфатика служит туннелем для выведения токсинов, включая бета-амилоид, деформированные клетки крови и другие ненужные молекулы, причем в их миграции, по мнению саратовских ученых, участвует гематоэнцефалический барьер [17].

В ходе исследований этого коллектива были отработаны методы прижизненного изучения лимфодренажной функции мозга с помощью оптической когерентной томографии [18], а также зарегистрирован патент на прижизненную очистку лимфатической системы мозга [19]. В коллективе был начат всесторонний анализ ранее высказанных представлений о глимфатической системе [1], в процессе которого разрабатывались собственные подходы к изучению функций церебральных лимфатических сосудов, в том числе с применением маркеров лимфатического эндотелия [20]. Реализация физиологических подходов, а также биофизические расчеты с использованием математического моделирования в совокупности показали, что движение макромолекул через глию невозможно. В то же время с учетом быстроты перемещения соединений из различных областей мозга становится все более очевидным, что основным путем их транспорта является периваскулярное пространство. Именно в нем происходят основные взаимодействия между церебральными, менингеальными и периферическими отделами лимфатической системы [21].

Кроме того, в саратовском коллективе проводились исследования проницаемости гематоэнцефалического барьера при развитии инсульта, а также начато выяснение сложных взаимосвязей между его открытием и процессами активации лимфатической системы мозга [22–24]. Похоже, моделирование стадий сна, предложенное этим



коллективом [25], могло бы уточнить ряд неясных моментов в ранее высказанных представлениях о глимфатической системе.

Интересно, что сама М. Недергаард в последние годы приступила к пересмотру изначально несколько упрощенных взглядов на глимфатическую систему. В обширной работе, цитирующей 190 источников [26], она вместе с соавторами заявила о сохраняющихся неоднозначностях в глимфатических постулатах. Признавая важность клиренса мозга для удаления соединений из паренхимы, авторы отмечают, что вариации этого процесса в разных областях мозга остаются неясными. Для устранения этих пробелов необходимо исследовать молекулярные и клеточные различия между гематоэнцефалическим барьером, лимфатическими/глимфатическими интерфейсами и работой каналов аквапорина 4. Только тогда, по мнению М. Недергаард, можно будет понять, как дисфункция в одном домене влияет на другой. Требуется также подробное картирование маршрутов выведения отходов из различных областей мозга. Неясно, обусловлено ли увеличение клиренса в период бодрствования изменениями нейроглиальных взаимодействий, пульсацией сосудов, позиционными эффектами или сочетанием всех трех факторов. Еще меньше ясности в отношении участия иммунных клеток, их различий, уровней активации и функций в разных областях мозга, а также принципов их координации.

Критика представлений о глимфатической системе становилась все более предметной. Н. Франкс и У. Уисден [27] поставили под сомнение само утверждение о наличии глимфатического клиренса. Полученные ими результаты указывают на большее удержание трассера, введенного в мозг во время сна и анестезии, по сравнению с периодом бодрствования.

Поэтому усиление колебаний движения спинномозговой жидкости во сне больше не считается убедительным доказательством увеличения объема потока – а ведь именно на этом, собственно, и основана сама концепция глимфатической системы.

Похоже, к настоящему времени глиальные процессы в приложении к деятельности лимфатической системы мозга изучены недостаточно, чтобы понять все сложности удаления несвернутых и поврежденных белковых конструкций и других соединений; ведь для обоснования необходимости глимфатической системы использовались гипотетические построения в надежде на их скорейшее экспериментальное подтверждение. Прошло десятилетие, и действительность оказалась сложнее и загадочнее. Только с появлением новых экспериментальных технологий, возможно, удастся приподнять завесу тайны над нейроглиальными механизмами сна и бодрствования. Пока гипотеза о глимфатической системе остается одной из популярных, но до конца не доказанных точек зрения на механизм очищения мозга от дефектных соединений.

Что касается новых препаратов, в аннотациях к которым упоминается глимфатическая система, то объективная оценка их эффективности станет возможной лишь через десятилетия, когда будет накоплен достаточный объем данных для полноценного метаанализа. Пока же любые утверждения об их действенности остаются не более чем оптимистичными гипотезами. Таково реальное положение дел вокруг оптимистичного представления, возникшего более десяти лет назад. *

Работа поддержана федеральным бюджетом при выполнении государственного задания ФГБУН ФИЦ Южный научный центр РАН, проект № 125011200139-7.

Литература

1. Iliff J.J., Wang M., Liao Y., et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Sci. Transl. Med.* 2012; 4 (147): 147ra111.
2. Nakada T. Virchow-Robin space and aquaporin-4: new insights on an old friend. *Croat. Med. J.* 2014; 55 (4): 328–336.
3. Foldi M., Foldi E. *Textbook of lymphology*. San Francisco: Elsevier Health Sciences, 2012. Vol. 1.
4. Ковальзон В.М. Нейробиология бодрствования и сна. М: ЛЕНАРД, 2024.
5. Ueno M., Chiba Y., Matsumoto K., et al. Clearance of beta-amyloid in the brain. *Curr. Med. Chem.* 2014; 21 (35): 4085–4090.
6. Semyanov A., Verkhratsky A. Astrocytic processes: from tripartite synapses to the active milieu. *Trends Neurosci.* 2021; 44 (10): 781–792.
7. Butt A., Verkhratsky A. Neuroglia: realising their true potential. *Brain Neurosci. Adv.* 2018; 2: 2398212818817495.
8. Popov A., Brazhe A., Denisov P., et al. Astrocyte dystrophy in ageing brain parallels impaired synaptic plasticity. *Aging Cell.* 2021; 20 (3): e13334.
9. Verkhratsky A., Butt A., Li B., et al. Astrocytes in human central nervous system diseases: a frontier for new therapies. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2023; 8 (1): 396.
10. Fedotova A., Brazhe A., Doronin M., et al. Dissociation between neuronal and astrocytic calcium activity in response to locomotion in mice. *Function (Oxf).* 2023; 4 (4): zqad019.
11. Popov A., Brazhe N., Morozova K., et al. Mitochondrial malfunction and atrophy of astrocytes in the aged human cerebral cortex. *Nat. Commun.* 2023; 14 (1): 8380.



12. Fedotova A., Brazhe A., Semyanov A. Four phases and temporal threshold of population calcium response during locomotion in cortical astrocytes. Preprint. 2025.
13. Semyanov A., Lamsa K. A brake on disinhibition: non-hebbian learning at VIP interneuron outputs. *Acta Physiol. (Oxf.)*. 2026; 242 (4): e70185.
14. Verkhatsky A., Semyanov A. Physiology of neuroglia of the central nervous system. *Handbook of Clinical Neurology*. 2025; 209: 69–91 / In book: *Neuroglia in the Healthy Nervous System, Part I*: 69–91.
15. Semyanov A., Verkhatsky A. Neuroglia in aging. *Handbook of Clinical Neurology*. 2025; 209: 49–67 / In book: *Neuroglia in the Healthy Nervous System, Part I*: 49–67.
16. Verkhatsky A., Semyanov A. Decline of astrocyte Ca^{2+} signalling in Alzheimer's disease: STIM₁ to the rescue! *Cell Calcium*. 2023; 113: 102756.
17. Zhinchenko E., Navolokin N., Shirokov A., et al. Pilot study of transcranial photobiomodulation of lymphatic clearance of beta-amyloid from the mouse brain: breakthrough strategies for nonpharmacologic therapy of Alzheimer's disease. *Biomed. Opt. Express*. 2019; 10 (8): 4003–4017.
18. Semyachkina-Glushkovskaya O., Chehonin V., Borisova E., et al. Photodynamic opening of the blood-brain barrier and pathways of brain clearing pathways. *J. Biophotonics*. 2018, 11 (8): e201700287.
19. Способ визуализации лимфатической системы мозга методом оптической когерентной томографии *in vivo*: патент 2703393 РФ: МПК А61В 5/00 / Абдурашитов А.С., Семачкина-Глушковская О.В.; заявитель ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского»; № 2019113307; заявл. 30.04.2019; опублик. 16.10.2019. Бюлл. № 29.
20. Semyachkina-Glushkovskaya O., Postnov D., Kurths J. Blood-brain barrier, lymphatic clearance, and recovery: Ariadne's thread in labyrinths of hypotheses. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19 (12): 3818.
21. Klimova M., Torres E., Saranceva E., et al. Lymphatic or glymphatic systems: opposite conceptions in fundamental understanding of the brain clearing. *Proceedings Volume 11067 // Saratov Fall Meeting 2018; Computations and Data Analysis: from Nanoscale Tools to Brain Functions, Cell*. 2019; 78 (9): 110670G.
22. Semyachkina-Glushkovskaya O., Borisova E., Abakumov M., et al. The stress and vascular catastrophes in newborn rats: mechanisms preceding and accompanying the brain hemorrhages. *Front. Physiol.* 2016; 7: 210.
23. Semyachkina-Glushkovskaya O., Pavlov A., Kurths J., et al. Optical monitoring of stress-related changes in the brain tissues and vessels associated with hemorrhagic stroke in newborn rats. *Biomed. Opt. Express*. 2015; 6 (10): 4088–4097.
24. Semyachkina-Glushkovskaya O., Chehonin V., Borisova E., et al. Photodynamic opening of the blood-brain barrier and pathways of brain clearing pathways. *J. Biophotonics*. 2018; 11 (8): e201700287.
25. Postnov D., Merkulova K., Semyachkina-Glushkovskaya O., Kurths J. Activity driven sleep dynamics: a conceptual modeling study. *PLoS One*. 2026; 21 (2): e0341279.
26. Kipnis J., Benveniste H., Eichmann A., et al. Resolving the mysteries of brain clearance and immune surveillance. *Neuron*. 2025; 113 (23): 3908–3923.
27. Franks N.P., Wisden W. Reply to: a curious concept of CNS clearance. *Nat. Neurosci.* 2025; 28 (4): 734–736.

The Glymphatic System: from Hope to Reality

E.V. Verbitsky, PhD, Prof.

Federal Research Center Southern Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, Rostov-on-Don

Contact person: Evgeniy V. Verbitsky, e_verbitsky@mail.ru

Questions concerning the structure and functions of the brain's lymphatic system have long remained a subject of debate due to the complexity of the object of study. For decades, the delicate lacework of lymphatic microvessels was inaccessible to investigation using light microscopy in vitro. Only with the advent of multiphoton microscopy and fluorescent dyes did it become possible to visualize the filling of the parenchyma with cerebrospinal fluid, the formation of interstitial flow, and the outflow of cerebrospinal fluid in rats in vivo. Based on these findings, a research group from the University of Rochester, led by neuroscientist Maiken Nedergaard, announced the discovery of the glymphatic system. Subsequently, similar interstitial channels were found in goats, dogs, and monkeys. The term 'glymphatic system' is derived from a combination of the words 'glia' and 'lymphatic system'. Its primary function is to clear the nervous tissue of tau proteins, lipophilic complexes, beta-amyloids, and other compounds, which, driven by arterial pulsations, move within the cerebrospinal fluid from the periarterial to the perivenous spaces via astroglial aquaporin-4 water channels. However, despite a long history of research, lymphology remains a field with many blank spots, where any innovation is met with skepticism and generates heated controversy. The glymphatic system hypothesis has not escaped this fate.

Keywords: glymphatic system, sleep – wake cycle, interstitial flows, tau proteins, amyloids