

Строение субарахноидальной лимфатикоподобной мембраны как менингеального селективного барьера и иммунологического регулятора



Николенко В.Н.¹, Оганесян М.В.¹, Уразметова К.И.¹, Ризаева Н.А.¹, Санькова М.В.¹,
Моисеева А.В.¹, Моисеенко А.А.¹, Беличенко А.А.¹, Никитина А.Т.¹, Гридин Л.А.²

¹Кафедра анатомии и гистологии человека Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России
(Сеченовский Университет), Москва; ²Московский центр проблем здоровья при Правительстве Москвы, Москва
¹Россия, 125009, Москва, ул. Моховая, 11/10; ²Россия, 119049, Москва, ул. Житная, 14, стр. 3

Выявленная с помощью нейровизуализации и молекулярной биологии субарахноидальная лимфатикоподобная мембрана (СЛИМ; англ. subarachnoid lymphatic-like membrane) представляет собой очень тонкий четвертый подпаутинный менингеальный слой, который покрывает кровеносные сосуды в субарахноидальном пространстве, выполняет функции управления иммунными клетками, регулирования тока цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), защиты и смазывания мозга.

Все компоненты дренажной системы центральной нервной системы (ЦНС), такие как интерстициальная жидкость, периваскулярные пространства, ЦСЖ, менингеальные лимфатические сосуды и шейные лимфатические узлы, работают в тесной взаимосвязи, обеспечивая не только удаление отходов и токсинов из мозга, но и поддержание гомеостаза для нормального функционирования нейронов. СЛИМ, как часть этой сложной системы, играет роль в транспортировке и фильтрации клеток и молекул, что способствует поддержанию иммунного ответа в ЦНС. Она образует оболочку вокруг мозга, сквозь которую могут пройти только очень маленькие молекулы, и, таким образом, участвует в отделении чистой ЦСЖ от «грязной».

СЛИМ может быть вовлечена в процессы, связанные с нейровоспалением и нейродегенеративными заболеваниями, такими как болезнь Альцгеймера и рассеянный склероз, что может открыть новые горизонты в лечении этих заболеваний и в изучении механизмов, лежащих в основе иммунного ответа в ЦНС.

Пересмотренная важнейшая роль мозговых оболочек в регуляции функций мозга, взаимодействие с другими компонентами дренажной системы, понимание функций СЛИМ как нового селективного барьера, участвующего в компартиментализации подпаутинного пространства, дают новый взгляд на неврологические расстройства и открывают возможности для регенеративной терапии, направленной на нейродегенеративные заболевания.

Ключевые слова: субарахноидальная лимфатикоподобная мембрана; мезотелиальная мембрана мозга; иммунная защита мозга; лимфатическая система; нейродегенеративные заболевания.

Контакты: Владимир Николаевич Николенко; vn.nikolenko@yandex.ru

Для ссылки: Николенко ВН, Оганесян МВ, Уразметова КИ, Ризаева НА, Санькова МВ, Моисеева АВ, Моисеенко АА, Беличенко АА, Никитина АТ, Гридин ЛА. Строение субарахноидальной лимфатикоподобной мембраны как менингеального селективного барьера и иммунологического регулятора. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2025;17(3):112–119. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-3-112-119

Structure of the subarachnoid lymphatic-like membrane as a meningeal selective barrier and immunological regulator

Nikolenko V.N.¹, Oganesyanyan M.V.¹, Urazmetova K.I.¹, Rizaeva N.A.¹, Sankova M.V.¹,
Moiseeva A.V.¹, Moiseenko A.A.¹, Belichenko A.A.¹, Nikitina A.T.¹, Gridin L.A.²

¹Department of Human Anatomy and Histology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov
First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow;

²Moscow Center for Health Problems under the Moscow Government, Moscow

¹11/10, Mokhovaya St., Moscow 125009, Russia; ²14/3, Zhitnaya St., 14/3 Moscow 119049, Russia

The subarachnoid lymphatic-like membrane (SLYM), identified through neuroimaging and molecular biology, is an extremely thin fourth subarachnoid meningeal layer that envelops blood vessels within the subarachnoid space. It performs critical functions including immune cell regulation, cerebrospinal fluid (CSF) flow modulation, brain protection, and lubrication. All components of the central nervous system (CNS) drainage system — interstitial fluid, perivascular spaces, CSF, meningeal lymphatic vessels, and cervical lymph nodes — operate in close coordination, providing not only waste and toxin removal from the brain, but also maintaining homeostasis essential for normal neuronal function. SLYM, as part of this complex system, plays a role in transporting and filtering cells and molecules, contributing to the regulation of the CNS immune response. It forms a sheath around the brain through which only very small molecules can pass, thereby separating "clean" CSF from "dirty" CSF.

SLYM may be involved in processes associated with neuroinflammation and neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease and multiple sclerosis, potentially opening new avenues for treatment and understanding of the mechanisms underlying immune responses in the CNS. The revised understanding of the critical role of the meninges in brain function regulation, their interaction with other drainage system components, and the role of SLYM as a new selective barrier involved in compartmentalizing the subarachnoid space offer a new perspective on neurological disorders and create opportunities for regenerative therapies targeting neurodegenerative diseases.

Keywords: subarachnoid lymphatic-like membrane; mesothelial membrane of the brain; brain immune protection; glymphatic system; neurodegenerative diseases.

Contact: Vladimir Nikolaevich Nikolenko; vn.nikolenko@yandex.ru

For reference: Nikolenko VN, Oganessian MV, Urazmetova KI, Rizaeva NA, Sankova MV, Moiseeva AV, Moiseenko AA, Belichenko AA, Nikitina AT, Gridin LA. Structure of the subarachnoid lymphatic-like membrane as a meningeal selective barrier and immunological regulator. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(3):112–119. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-3-112-119

Заболевания центральной нервной системы (ЦНС) диагностируются у все возрастающего числа людей по всему миру. Согласно данным, опубликованным в журнале *Lancet* (2021), к 2050 г. распространенность деменции удвоится в Европе и утроится в мире [1]. Число пациентов с болезнью Альцгеймера в США может вырасти до 13,8 млн к 2060 г. против 6,7 млн в 2023 г. [2]. Подобная ситуация объясняет актуальность и возрастающий градиент исследований в области взаимодействия головного мозга с компонентами внутренней среды. Открытие глимфатической системы (2012) и менингеальных лимфатических сосудов (2015) перевернуло представление ученых о транспорте веществ и метаболитов в головном мозге, стали изучаться механизмы и формы взаимодействия глиальных клеток, транспорта и дренажа цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) в ЦНС. Был собран большой массив данных, свидетельствующих о влиянии состояния глимфатической системы на развитие нейродегенеративных заболеваний.

Активное исследование в этой области привело к обнаружению четвертой мозговой оболочки — субарахноидальной лимфатикоподобной мембраны (СЛИМ; англ. Subarachnoid Lymphatic-like Membrane). По наличию лимфатических признаков было показано, что СЛИМ может участвовать в иммунных реакциях в головном мозге и во многих других функциях. Понимание и дальнейшее исследование механизмов взаимодействия оболочечных структур и дренажных систем ЦНС, их потенциального участия в патологии и прогрессировании нейродегенеративных болезней (деменции, инсульта, рассеянного склероза, болезни Альцгеймера и др.) может приблизить к разработке их терапии.

Предпосылки открытия СЛИМ

A. Key и G. Retzius еще в 1875 г. представили описательное исследование мягкой мозговой оболочки у людей [3]. Слой эпипиальной ткани (Millen J.W., Woollam D.H., 1961) [4], или промежуточный менингеальный слой (Nicholas D.S., Weller R.O., 1988) [5], описывался авторами как пучки коллагеновых волокон, расположенных в виде решеток, образующих фенестрированные листы, благодаря которым обеспечивался свободный ток ЦСЖ.

В 1983–1984 гг. В. Krisch и соавт. использовали иммуногистохимию и электронную микроскопию, чтобы показать наличие промежуточной ламеллы толщиной в две клетки, которая разделяет субарахноидальное пространство мозга на пиальное и арахноидальное [6, 7].

D.S. Nicholas и R.O. Weller [5] с помощью сканирующей электронной микроскопии смогли описать наличие промежуточного менингеального слоя между паутинной и сосудистой оболочками в спинном мозге человека.

D.N. Angelov и V.A. Vasilev [8] при изучении морфогенеза оболочек мозга у крыс наблюдали наружный пиальный слой в их развивающемся мозге.

Н. Mestre и соавт. [9, 10] занимались изучением периваскулярных пространств и связанных с ними дегенеративных изменений при старении и болезни Альцгеймера в мозге мышей. Их описания эпипиального слоя очень похожи на описания СЛИМ. Однако в их исследовании основное внимание уделялось определению вклада эпипиального слоя в формирование периваскулярной оболочки и не было детального изучения поверхности мозга [11].

Эмбриогенез, строение и топография СЛИМ

В период раннего эмбриогенеза во время закрытия нервной трубки клетки мезенхимы начинают окружать задний мозг и продолжают распространяться на средний и передний мозг. Таким образом над мозгом формируется первичная (мезенхимальная) мозговая оболочка (первичный менинкс), которая является зачатком для мозговых оболочек, черепа (кальварии) и кожи головы [12]. Затем первичная мозговая оболочка делится на внешний, плотный слой и внутренний, ретикулярный, который считается менингеальной мезенхимой. Внутри сводчатого слоя менингеальный зачаток дуальным ограничивающим слоем начинает дифференцироваться в твердую мозговую оболочку (пахименинкс), паутинную и сосудистую мозговые оболочки (лептоменинкс). Твердая оболочка содержит продольно расположенные фибробласты, в то время как мягкая представляет собой сетку свободно организованных клеток. Во время дифференциации менингеальных слоев лептоменинкс подвергается кавитации, что приводит к образованию субарахноидального пространства и паутинных трабекул [13–15].

Гистологические исследования у человеческих плодов показали, что мозговые оболочки происходят как из нервного гребня (нейроэктодермы), так и из мезодермы. Источником мезодермальных клеток названы прехордальная пластинка и параксиальная мезодерма [12]. Во многих исследованиях с использованием мезодермоспецифических антител клетки нервного гребня были обнаружены в оболочках в области переднего мозга (за исключением эндотелиальных клеток), но не в области среднего и заднего мозга, где

выявляются клетки мезодермального происхождения [16–18].

Некоторые авторы сравнивают эмбриональное происхождение СЛИМ с мезотелиальной выстилкой полостей тела вокруг сердца, легких и органов брюшной полости, основываясь на экспрессии трансмембранного гликопротеина I типа, необходимого для развития сердца, легких, селезенки и лимфатических узлов, — подоплатина (PDPN), экспрессия которого регулируется *Prox1* [19]. Эти полости тела эмбриологически происходят из листков вентральной не-сегментированной (латеральной) мезодермы. Если гипотеза о мезотелиальном происхождении СЛИМ будет подтверждена, то она окажется связанной с мезодермой боковой пластинки, а не с параксиальной мезодермой или элементами нервного гребня [19]. Таким образом, это резко контрастирует с текущими представлениями о развитии мозговых оболочек и даже может указывать на необходимость пересмотра базовых концепций развития ЦНС.

Мозговые оболочки служат нишей для стволовых клеток мозга в послеродовой жизни. Они регулируют различ-

ные процессы, включая выживание клеток, их миграцию, генерацию нейронов из предшественников, васкуляризацию и формирование мозолистого тела. Мозговые оболочки играют существенную роль в развитии головы в целом — калварии и мозга [14].

СЛИМ была идентифицирована по экспрессии *Prospero homeobox 1* (*Prox1*), который является транскрипционным фактором, определяющим судьбу лимфатического эндотелия [20]. СЛИМ — это мембрана толщиной 14–15 мкм, находящаяся под твердой мозговой оболочкой и покрывающая субарахноидальные сосуды [21]. Она образует крышу над артериями, прилегающими к мягкой мозговой оболочке, благодаря этому свежесинтезированная ЦСЖ в базальных цистернах транспортируется вдоль трех основных мозговых сосудов (передних, средних и задних), а не смешивается с ЦСЖ в более крупных субарахноидальных пространствах (рис. 1). Лимфатикоподобная мембрана занимает стратегически выгодное положение, способствуя периартериальному притоку свежесинтезированной ЦСЖ и поддерживая тем самым односторонний лимфатический транспорт ЦСЖ.

Примечательно, что микросферы диаметром 1 мкм не способны пересечь СЛИМ, однако диаметр некоторых растворенных в ЦСЖ веществ, таких как цитокины и факторы роста, значительно меньше 1 мкм [22].

Для оценки проницаемости мембраны провели эксперимент, в ходе которого вводили тетраметилродамин (TMR) декстран в глубокое внутреннее субарахноидальное пространство через *cisterna magna* у *Prox1-EGFP+* мышей, так было установлено, что СЛИМ разделяет субарахноидальное пространство на поверхностный верхний и глубокий нижний отсеки для растворителей с молекуляр-

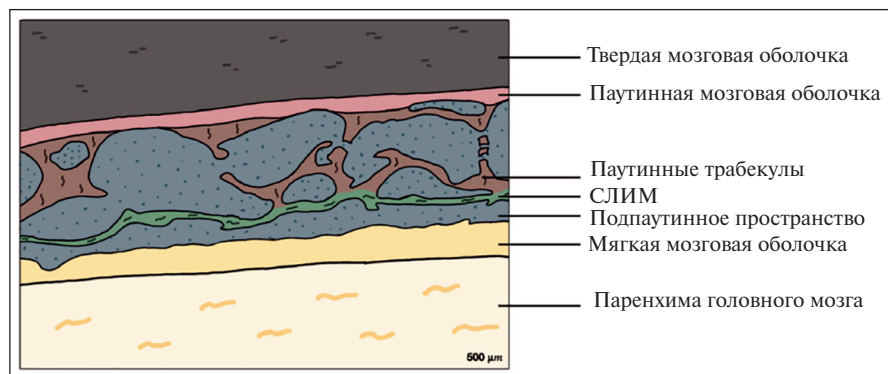


Рис. 1. Схема расположения СЛИМ на фронтальном срезе мозга и мозговых оболочек¹

Fig. 1. Scheme of the location of SLYM on a coronal section of the brain and meninges

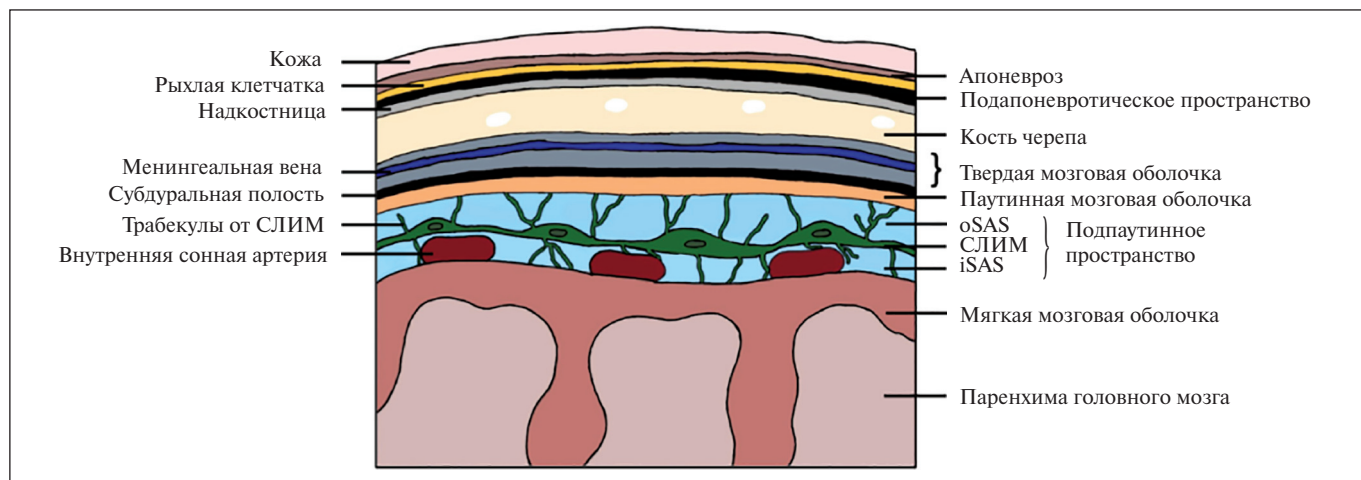


Рис. 2. Схема деления субарахноидального пространства лимфоидной мембраной СЛИМ на два функциональных компартмента: наружное и внутреннее пространство

Fig. 2. Scheme of the division of the subarachnoid space into two functional compartments — outer and inner — by the lymphoid SLYM membrane

¹Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: nnp.ima-press.net

ной массой ≥ 3 кДа (рис. 2). СЛИМ является барьером, ограничивающим обмен большинства пептидов и белков, таких как бета-амилоид и тау-протеин, между верхним и нижним отделами субарахноидального пространства.

Было установлено, что СЛИМ фенотипически отличается от твердой, арахноидальной и сосудистой оболочек. Она окружает мозг мыши и человека и имеет лимфатические признаки (Prox1-EGFP⁺, PDPN⁺, LYVE1⁺, CRABP2⁺, VEGFR3⁺, CLDN-11⁺ и E-Cad⁺) [23].

С помощью магнитно-резонансной томографии было установлено, что у живых мышей мозг занимает большую часть полости черепа, а объем субарахноидального пространства мал. После смерти мозг разбухает, но отек ограничивается черепом, это приводит к сжатию субарахноидального и желудочкового пространств. Во время гистологического препарирования на мышках было замечено значительное уменьшение объема мозга, что приводит к образованию больших пустых пространств вокруг мозга при перфузионной фиксации [9, 24]. Таким образом, авторы предположили, что во время перфузионной фиксации мембраны сливаются с разными поверхностями; так, клеточный слой паутинной оболочки (arachnoid barrier cell layer, ABC) располагается на черепе, а СЛИМ — на поверхности мозга. Это свидетельствует о том, что СЛИМ не всегда сливается со слоем ABC и хрупкие лептоменингеальные мембраны подвержены смещению и артефактам фиксации на гистологических срезах [20].

Микрофотографии сагиттального среза помогли установить, что СЛИМ образует крышу, покрывающую ростральные базальные цистерны: более каудальную *cisterna pontis*, дорсальную — *cisterna tegmentalis* (также называемую *cisterna superior*) и верхнюю мозжечковую цистерну. Тонкая и более нежная СЛИМ, покрывающая верхнюю поверхность мозжечка, отклоняется от прикрепления к черепу и приближается к пиальной поверхности мозжечка [20].

Несколько более толстая на вид СЛИМ в области цистерны моста состоит из двух слоев — однослойной СЛИМ как таковой и примыкающего к ней внешнего неокрашенного слоя клеток. Также установлено по Prox1-eGFP, что СЛИМ при извлечении мозга прилипает к его поверхности, а не к твердой мозговой оболочке, которая остается прикрепленной к черепу [25].

Дренажные системы ЦНС и СЛИМ как связующее звено для иммунных клеток

ЦНС взаимосвязана с иммунной системой на различных уровнях. Паренхима мозга изолирована от периферических компонентов кровеносного русла с помощью гематоэнцефалического барьера, который в обычных условиях предотвращает доступ таких медиаторов, как активированные лейкоциты, антитела, факторы комплемента и цитокины.

В иммунном ответе ЦНС задействованы астроциты, олигодендроциты, эндотелиальные клетки, в меньшей степени — нейроны. Микроглия, регулируя синаптогенез, играет ключевую роль в восстановлении нейронных связей после травмы. Эти клетки выделяют иммунные медиаторы, такие как цитокины, которые влияют на синаптическую передачу и изменяют морфологию дендритных отростков в ходе воспалительного процесса после повреждения [26].

Одно из самых весомых открытий последнего десятилетия — глимфатическая система, которая способствует эф-

фективному перемещению интерстициальной жидкости (ИСЖ) и растворенных соединений из ЦНС в ЦСЖ, компенсируя отсутствие обычных лимфатических сосудов в паренхиме мозга. Эта глия-зависимая система периваскулярных каналов осуществляет обмен между ЦСЖ и ИСЖ.

Через периадвентрикулярные пространства между стенкой сосуда (с одной стороны) и терминальными отделами ножек астроцитов с высокой концентрацией аквапориновых каналов (AQP4) и мягкой мозговой оболочкой (с другой) благодаря воздействию пульсовой волны артерий (а также внутричерепному давлению и осмотическому градиенту давления) происходит смешивание ЦСЖ с ИСЖ внутри паренхимы. Так обеспечивается обмен между жидкостями, и вместе с продуктами жизнедеятельности нейронов (бета-амилоид, тау-протеин, синуклеин, глиофиламенты и др.) ЦСЖ покидает вещество мозга по перивенозным пространствам. Глимфатическая система включает в себя первые три сегмента транспорта мозговой жидкости: периадвентрикулярный приток ЦСЖ, интерстициальное движение растворенных веществ и отток по перивенозным и периневральным (черепным и спинномозговым) пространствам [10, 27, 28]. Лимфатическое поглощение и дренаж из полости черепа представляют собой четвертый и последний шаг в очистке от растворенных интерстициальных метаболических отходов [29]. Благодаря сведениям о периваскулярных пространствах Вирхова—Робина [30–32] был сделан вывод о том, что маркеры с током ЦСЖ проходят по ходу проникающих артерий и далее могут попадать в капилляры и в паренхиму мозга через астроцитарные аквапорины (например, через AQP4), которые способствуют выводу маркеров в венозный кровоток мозга [33].

До недавнего времени считалось, что ЦНС лишена лимфатических сосудов, обеспечивающих дренаж ИСЖ и иммунный контроль. Но обнаруженная разветвленная сеть менингеальных лимфатических сосудов, особенно в области основания черепа, обеспечивает еще один путь для отработанных продуктов, включая макромолекулы и иммунные клетки, из ЦНС по направлению к периферической части лимфатической системы [34].

Глимфатическая система способствует таким разнообразным процессам, как передача объема нейромодуляторами, распределение факторов роста, распределение и очистка воспалительных цитокинов [35]. Глимфатическая система представляется перспективной и альтернативной терапевтической целью, которая поможет предотвратить появление когнитивных нарушений, а также сдерживать накопление токсичных отходов белка и обеспечить выведение растворимого бета-амилоида, тау-протеина [36–38]. Она очищает растворенные отходы способом, зависящим от состояния возбуждения мозга [39–41], а также сердечно-сосудистых и дыхательных факторов [42–46], которые все поддаются терапевтическому изменению.

Одним из недостающих кусочков пазла в единой картине физиологических процессов между ЦСЖ и лимфатической системой стало недавнее обнаружение, вдобавок к трем мозговым оболочкам, четвертого менингеального слоя, который назвали СЛИМ.

Функции СЛИМ

СЛИМ была идентифицирована по экспрессии Prospero homeobox 1 (Prox1) [20, 47]. Prox1 — это белковый фактор транскрипции, который регулирует активность дру-

гих генов, определяя синтез белков в клетке. Именно *Prox1* «включает» гены, которые ответственны за развитие лимфатических сосудов.

Структурно СЛИМ состоит из одного слоя клеток, который экспрессирует только подмножество лимфатических маркеров, *Prox1* и подопланин, но не *VEGFR3* или *LYVE1* [48]. Таким образом, СЛИМ можно охарактеризовать как лимфоподобный менингеальный слой.

Слои СЛИМ и АВС сливаются ниже большого затылочного отверстия и вместе образуют двойную мембрану, прилегающую к твердой мозговой оболочке спинного мозга (спинному менинксу), который покрывает полость верхнего отдела позвоночного канала. Однако ростральнее большого затылочного отверстия, что соответствует оболочкам головного мозга, слои СЛИМ и АВС разделяются: слой АВС располагается в непосредственной близости от твердой мозговой оболочки, а СЛИМ продолжается как одиночная мембрана, разделяющая субарахноидальное пространство у основания мозга.

Слой СЛИМ (*GFP*⁺) делит субарахноидальное пространство на два четко определенных отсека: наружное субарахноидальное пространство (*oSAS*), обращенное к арахноидальному барьерному слою клеток (*ABCL*), и внутреннее субарахноидальное пространство (*iSAS*), окружающее кровеносные сосуды, в том числе основную артерию. СЛИМ, по-видимому, сливается с сосудистой оболочкой (*pia mater*), частично покрывая базолатеральные части моста, ограничивая таким образом субарахноидальное пространство.

СЛИМ и связанные с ним слои фибробластов положительно окрашиваются на *PDPN*, *ER TR7*, *RALDH2*, плектин и *Prox1*. Кроме того, в СЛИМ находится несколько иммунопозитивных макрофагов *LYVE-1* [20].

Иммунореактивность *ER-TR7* обнаружена на внутренней поверхности СЛИМ, что свидетельствует о наличии коллагена VI типа в этом менингеальном слое.

Активное высвобождение и отличные смазывающие свойства поверхностно-активного фосфолипида (*SAPL*), адсорбированного на мезотелиальных поверхностях, необходимо для снижения износа и отшелушивания эпителиальных клеток [49]. Мезотелий находится там, где ткани скользят друг по другу, и имеет в своем составе *SAPL*, который способен действовать в качестве пограничной смазки, облегчающей движения [50].

СЛИМ, как и другие мезотелиальные мембраны, способна уменьшать трение между мозгом и черепом во время физиологических пульсаций, которые перемещают мозг в полости черепа. Причинами физиологических пульсаций могут являться деятельность сердечно-сосудистой системы, дыхание, изменение положения головы.

Так же как мезотелий, СЛИМ экспрессирует *PDPN*⁺. У человеческого плода мембрана *PDPN*⁺, соответствующая перикарду, плевре и брюшине, покрывает развивающиеся сердце, легкие и кишечный тракт соответственно. Лимфатические сосуды *PDPN*⁺ также обнаруживаются в легких и кишечном тракте. Таким образом, СЛИМ может представлять собой мезотелий мозга и покрывать кровеносные сосуды в субарахноидальном пространстве [51].

Мезотелий, окружающий периферические органы, действует как иммунный барьер. С помощью двухфотонной визуализации было установлено, что в СЛИМ встроено большое количество *Rhod6G*⁺ миелоидных клеток. Количе-

ство *Rhod6G*⁺ лейкоцитов в твердой мозговой оболочке и СЛИМ было прямо сопоставимо, что говорит о важной роли СЛИМ в иммунных реакциях ЦНС и подтверждает вывод о том, что лептоменингс густо населен иммунными клетками [52].

Контраргументы по вопросу об открытии СЛИМ

Характеристика фибробластов, выстилающих арахноидальные трабекулы, в работе К. Mollgard и соавт. [21] является спорной и окончательно не подтвержденной. Следует отметить, что фибробластические слои поперечно пересекают субарахноидальное пространство, образуя отдельные отсеки, что можно определить по схематическим изображениям просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ; англ. *transmission electron microscopy*, *TEM*) мозга млекопитающих в классической литературе [53–57].

В исследовании, проведенном J.A. Marunda и соавт. [54], была осуществлена двухфотонная живая визуализация флуоресцентных трассеров (люминофоров), вводимых в организмы мышей с репортерной системой (системой репортерных генов) на основе *VE*-кадгерина-*GFP*. Авторы утверждали, что полученные данные свидетельствуют о наличии единого барьера, расположенного под твердой мозговой оболочкой, и единого отсека, известного как субарахноидальное пространство. Используя иммуноокрашивание, они также показали, что слой *Prox1*⁺ клеток экспрессирует *VE*-кадгерин и прикрепляется к *E*-кадгерин-положительным АВС, что исключает возможность наличия между ними пространства, заполненного ЦСЖ.

Это открытие имеет важные последствия для понимания анатомии и функции арахноидальной оболочки, так как оно предполагает, что барьерные свойства клеток *Prox1*⁺ могут быть важными для поддержания гомеостаза в мозговых структурах. Примечательно, что они не использовали трансгенных мышей *Prox1-GFP*, которые могли бы точно показать, вводились ли трассеры в субарахноидальное пространство под слоем *Prox1*⁺-клеток. Следовательно, не исключено отсутствие слоя *Prox1*⁺ при оптической визуализации введенного трассера *in vivo*. Стоит отметить, что флуоресцентное мечение *VE*-кадгерина могло показать положение арахноидальной оболочки, но не позволяло точно определить местоположение барьерного клеточного слоя.

Также из-за отсутствия демонстрации трабекул между лептоменингеальными слоями возникают подозрения в том, что отделения (поверхностные и глубокие отсеки) субарахноидального пространства могут являться артефактом, возникшим в результате механического разделения слоев арахноидальных клеток при посмертной обработке тканей.

S. Grubb [53] проанализировал общедоступные наборы данных электронной микроскопии мозга мышей. Паутинная оболочка состоит по меньшей мере из четырех различных типов клеток: клеток дуральной границы, АВС, ретикулярных клеток и фибробластов внутренней арахноидальной оболочки. Арахноидальная оболочка состоит из внутреннего слоя фибробластов, которые прикрепляются к фибробластам *pia mater* и неотличимы от них, а также напоминают клетки *BFB2*, над которыми находится слой ретикулярных клеток, которые напоминают фибробласты *BFB3*. Авторы предположили, что слой ретикулярных клеток может быть СЛИМ, о которой сообщали К. Mollgard

и соавт. [21]. Они также отметили, что ретикулярные клетки фенестрированы и слабо прикреплены между собой и к АВС с помощью адгезии и глп-соединений.

Необходимо выяснить возможные причины расхождения мнений о промежуточном слое мягкой оболочки в исследованиях ПЭМ. Так, в маленьких образцах мозга лептоменингеальные слои могут быть потеряны при обработке ткани, что затрудняет интерпретацию ультраструктурных изображений. При гистологической обработке для ПЭМ некоторые факторы, такие как тип фиксатора, задержка вскрытия, продолжительность фиксации, могут сказаться на сохранении клеточных слоев. При ультраструктурной визуализации лептоменингеальный слой можно спутать с косо расположенными арахноидальными трабекулами, так как этот слой может иметь неравномерное расположение по субарахноидальному пространству [58, 59].

Влияние системного воспаления, травмы и старения на популяции иммунных клеток, обитающих в СЛИМ

В условиях воспаления и старения наблюдается значительное увеличение количества CD45⁺. Общий антиген лейкоцитов, рецептор протеин-тирозин-фосфатазы типа С (PTPRC), также известный как CD45, представляет собой трансмембранный гликопротеин, экспрессируемый почти на всех гемопоэтических клетках, за исключением зрелых эритроцитов, и является важным регулятором активации Т- и В-клеток, опосредованной рецепторами антигенов. Нарушение равновесия между активностью белковых тирозинкиназ и фосфатаз (CD45 и др.) может привести к иммунодефициту, аутоиммунитету или злокачественным новообразованиям. CD45⁺ обычно присутствует на поверхности клеток, поэтому он работает перед большой сигнальной сетью, которая различается между типами клеток, и, следовательно, эффекты CD45 на эти клетки также различны [59].

В СЛИМ находится большое количество миелоидных клеток. Было установлено, что в мембране обнаруживаются макрофаги LYVE1⁺, CD206⁺ и CD68⁺, а также дендритные клетки (CD11c⁺). Несмотря на отсутствие CD3⁺ и CD19⁺ лимфоцитов, СЛИМ функционирует как ниша для иммунологического надзора. Это позволяет предположить, что СЛИМ может выступать в качестве места рекрутирования и/или пролиферации CD45 в патологических условиях.

Разрыв СЛИМ также обеспечивает прямое проникновение иммунных клеток из костного мозга черепа во внутреннее субарахноидальное пространство с прямым доступом к поверхности мозга, что, возможно, объясняет длительное нейровоспаление после травматического повреждения мозга [59]. Физический разрыв СЛИМ, изменяя структуру потока ЦСЖ, может объяснить длительное подавление глимфатического клиренса после травматического повреждения мозга, а также повышенный посттравматический риск развития болезни Альцгеймера [60].

При старении подавляется глимфатический/лимфатический клиренс. Снижение транспорта мозговой жидкости усиливается у пациентов, страдающих нейродегенеративными заболеваниями, по сравнению с представителями контрольной группы. Так, у пожилых и обработанных липополисахаридом животных более заметны макрофаги LYVE1, в отличие от здоровых молодых мышей. Рецептор маннозы CD206 был обнаружен на одинаковом уровне в группах мо-

лодых, пожилых и обработанных липополисахаридом животных, это свидетельствует о том, что СЛИМ может служить нишей для пограничных макрофагов мышей [60].

СЛИМ и менингеальные лимфатические сосуды являются важным связующим звеном для иммунных клеток, а также местом для дренирования антигена в шейные лимфатические узлы. СЛИМ, как резервуар Т- и В-клеток, также может быть вовлечена в иммунитет ЦНС.

Повреждение СЛИМ позволяет лимфоцитам из остальной части организма бесконтрольно проникать в ЦСЖ, нанося повреждения местным клеткам. Лимфоидные ткани могут быстро трансформироваться в условиях воспаления, аутоиммунных болезней, что в мозге может иметь большое значение для таких заболеваний, как рассеянный склероз [60].

Утрата барьерной функции СЛИМ может привести к нарушению однонаправленного глимфатического транспорта ЦСЖ, в результате чего ЦСЖ, содержащая амилоид, тау-протеин, синуклеин и другие отработанные продукты, будет рециркулировать обратно в мозг. Следовательно, приток склонных к агрегации пептидов и белков может способствовать как возникновению, так и прогрессированию протеинопатических нейродегенеративных заболеваний.

Заключение

С помощью нейровизуализации и молекулярной биологии выявленная СЛИМ представляет собой очень тонкий четвертый подпаутинный менингеальный слой, который покрывает кровеносные сосуды в субарахноидальном пространстве, выполняет функции мезотелия (защита, смазка), регулирует поток ЦСЖ и действует как иммунный барьер.

СЛИМ предотвращает обмен мелкими растворителями между внешним и внутренним отделами субарахноидального пространства. СЛИМ демонстрирует отчетливый профиль экспрессии, характеризующийся лимфоподобными особенностями (Prox1-EGFP⁺, PDPN⁺, LYVE1⁺, CRABP2⁺, VEGFR3⁺, CLDN-11⁺ и E-Cad⁺), и тем самым отличается от менингеальных мембран, включая твердую мозговую оболочку, арахноидальную и сосудистую (*pia mater*), а также менингеальные лимфатические сосуды и арахноидальные трабекулы.

В какой-то степени функции СЛИМ аналогичны функциям лимфатических узлов, являющихся (как периферические органы иммунной системы) резервуарами иммунных клеток и в то же время биологическим фильтром на пути приносящих лимфатических сосудов. В целостной картине построения всех компонентов дренажных систем ЦНС (от ИСЖ, периваскулярных пространств, ЦСЖ, менингеальных лимфатических сосудов до шейных лимфатических узлов) СЛИМ заняла свое обоснованное положение.

Обнаружение СЛИМ у мышей и человека поможет пониманию глимфатического клиренса (так как она тоже является составной частью дренажной системы ЦНС), патогенеза заболеваний мозга и разработке новых методов лечения.

Потеря барьерной функции СЛИМ может нарушить однонаправленный глимфатический транспорт ЦСЖ, что приведет к рециркуляции ЦСЖ, содержащей метаболические продукты, обратно в мозг. Это, в свою очередь, может способствовать как возникновению, так и прогрессированию нейродегенеративных заболеваний из-за поступления пептидов и белков, склонных к агрегации.

1. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2021 Apr 24;397(10284):1577-90. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32205-4. Epub 2021 Mar 2.
2. 2023 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2023 Apr;19(4):1598-695. doi: 10.1002/alz.13016. Epub 2023 Mar 14.
3. Key A, Retzius G. Studien in der Anatomie des Nervensystems und des Bindegewebes. Vol. 1. Stockholm: Samson & Wallin; 1875.
4. Millen JW, Woollam DH. On the nature of the pia mater. *Brain*. 1961 Sep;84:514-20. doi: 10.1093/brain/84.3.514
5. Nicholas DS, Weller RO. The fine anatomy of the human spinal meninges. A light and scanning electron microscopy study. *J Neurosurg*. 1988 Aug;69(2):276-82. doi: 10.3171/jns.1988.69.2.0276
6. Krisch B, Leonhardt H, Oksche A. The meningeal compartments of the median eminence and the cortex. A comparative analysis in the rat. *Cell Tissue Res*. 1983;228(3):597-640. doi: 10.1007/BF00211479
7. Krisch B, Leonhardt H, Oksche A. Compartments and perivascular arrangement of the meninges covering the cerebral cortex of the rat. *Cell Tissue Res*. 1984;238(3):459-74. doi: 10.1007/BF00219861
8. Angelov DN, Vasilev VA. Morphogenesis of rat cranial meninges. A light- and electron-microscopic study. *Cell Tissue Res*. 1989 Jul;257(1):207-16. doi: 10.1007/BF00221652
9. Mestre H, Mori Y, Nedergaard M. The Brain's Glymphatic System: Current Controversies. *Trends Neurosci*. 2020 Jul;43(7):458-66. doi: 10.1016/j.tins.2020.04.003. Epub 2020 May 15.
10. Mestre H, Kostrikov S, Mehta RI, Nedergaard M. Perivascular spaces, glymphatic dysfunction, and small vessel disease. *Clin Sci (Lond)*. 2017 Aug 10;131(17):2257-74. doi: 10.1042/CS20160381
11. Kumar A, Kumar R, Narayan RK, et al. Anatomical correlates for the newly discovered meningeal layer in the existing literature: A systematic review. *Anat Rec (Hoboken)*. 2025 Jan;308(1):191-210. doi: 10.1002/ar.25524. Epub 2024 Jun 26.
12. O'Rahilly R, Müller F. The meninges in human development. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1986 Sep;45(5):588-608. doi: 10.1097/00005072-198609000-00009
13. Schoenwolf GC, Bleyl SB, Brauer PR, Francis-West PH. Larsen's human embryology. 6th ed. London: Elsevier Health Sciences; 2021.
14. Dasgupta K, Jeong J. Developmental biology of the meninges. *Genesis*. 2019 May;57(5):e23288. doi: 10.1002/dvg.23288. Epub 2019 Mar 13.
15. Batarfi M, Valasek P, Krejci E, et al. The development and origins of vertebrate meninges. *Biol Commun*. 2017;62(2):73-81. doi: 10.21638/11701/spbu03.2017.203
16. Danielian PS, Muccino D, Rowitch DH, et al. Modification of gene activity in mouse embryos in utero by a tamoxifen-inducible form of Cre recombinase. *Curr Biol*. 1998 Dec 3;8(24):1323-6. doi: 10.1016/s0960-9822(07)00562-3
17. Jiang X, Iseki S, Maxson RE, et al. Tissue origins and interactions in the mammalian skull vault. *Dev Biol*. 2002 Jan 1;241(1):106-16. doi: 10.1006/dbio.2001.0487
18. Yoshida T, Vivatbutsiri P, Morriss-Kay G, et al. Cell lineage in mammalian craniofacial mesenchyme. *Mech Dev*. 2008 Sep-Oct;125(9-10):797-808. doi: 10.1016/j.mod.2008.06.007. Epub 2008 Jun 20.
19. Tani S, Chung UI, Ohba S, Hojo H. Understanding paraxial mesoderm development and sclerotome specification for skeletal repair. *Exp Mol Med*. 2020 Aug;52(8):1166-77. doi: 10.1038/s12276-020-0482-1. Epub 2020 Aug 13.
20. Pla V, Bitsika S, Giannetto MJ, et al. Structural characterization of SLYM – a 4th meningeal membrane. *Fluids Barriers CNS*. 2023 Dec 14;20(1):93. doi: 10.1186/s12987-023-00500-w
21. Mollgard K, Beinlich FRM, Kusk P, et al. A mesothelium divides the subarachnoid space into functional compartments. *Science*. 2023 Jan 6;379(6627):84-8. doi: 10.1126/science.adc8810. Epub 2023 Jan 5.
22. Kothur K, Wienholt L, Brilot F, Dale RC. CSF cytokines/chemokines as biomarkers in neuroinflammatory CNS disorders: A systematic review. *Cytokine*. 2016 Jan;77:227-37. doi: 10.1016/j.cyto.2015.10.001. Epub 2015 Oct 14.
23. Benias PC, Wells RG, Sackey-Aboagye B, et al. Structure and Distribution of an Unrecognized Interstitium in Human Tissues. *Sci Rep*. 2018;8(1):4947. doi: 10.1038/s41598-018-23062-6. Erratum in: *Sci Rep*. 2020;10(1):3324. doi: 10.1038/s41598-020-58958-9
24. Louveau A, Filiano AJ, Kipnis J. Meningeal whole mount preparation and characterization of neural cells by flow cytometry. *Curr Protoc Immunol*. 2018 Apr;121(1):e50. doi: 10.1002/cpim.50. Epub 2018 Apr 16.
25. Linnerbauer M, Wheeler MA, Quintana FJ. Astrocyte Crosstalk in CNS Inflammation. *Neuron*. 2020 Nov 25;108(4):608-22. doi: 10.1016/j.neuron.2020.08.012. Epub 2020 Sep 7.
26. Natale G, Limanaqi F, Busceti CL, et al. Glymphatic System as a Gateway to Connect Neurodegeneration From Periphery to CNS. *Front Neurosci*. 2021 Feb 9;15:639140. doi: 10.3389/fnins.2021.639140
27. Jessen NA, Munk AS, Lundgaard I, Nedergaard M. The Glymphatic System: A Beginner's Guide. *Neurochem Res*. 2015 Dec;40(12):2583-99. doi: 10.1007/s11064-015-1581-6. Epub 2015 May 7.
28. Bohr T, Hjorth PG, Holst SC, et al. The glymphatic system: Current understanding and modeling. *iScience*. 2022 Aug 20;25(9):104987. doi: 10.1016/j.isci.2022.104987
29. Virchow R. Ueber die Erweiterung kleinerer Gefäße. *Arch Pathol Anat Physiol Klin Med*. 1851;3:427-62.
30. Robin C. Recherches sur quelques particularités de la structure des capillaires de l'encephale. *J Physiol Homme Anim*. 1859;2:537-48.
31. Nakada T. Virchow-Robin space and aquaporin-4: new insights on an old friend. *Croat Med J*. 2014 Aug 28;55(4):328-36. doi: 10.3325/cmj.2014.55.328
32. Семьякина-Глушковская ОВ. Лимфатическая система в оболочках мозга: новые открытия в нейрофизиологии. *Сибирское медицинское обозрение*. 2017;(6):5-12. [Semyachkina-Glushkovskaya OV. The lymphatic system in the brain membranes: new discoveries in neurophysiology. *Sibirskoye meditsinskoye obozreniye = Siberian Medical Review*. 2017;(6):5-12 (In Russ.)].
33. Nikolenko VN, Oganessian MV, Vovkogon AD, et al. Current Understanding of Central Nervous System Drainage Systems: Implications in the Context of Neurodegenerative Diseases. *Curr Neuroparmacol*. 2020;18(11):1054-63. doi: 10.2174/1570159X17666191113103850
34. Hablitz LM, Nedergaard M. The Glymphatic System: A Novel Component of Fundamental Neurobiology. *J Neurosci*. 2021 Sep 15;41(37):7698-711. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0619-21.2021
35. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid. *Sci Transl Med*. 2012 Aug 15;4(147):147ra111. doi: 10.1126/scitranslmed.3003748
36. Iliff JJ, Chen MJ, Plog BA, et al. Impairment of glymphatic pathway function promotes tau pathology after traumatic brain injury. *J Neurosci*. 2014 Dec 3;34(49):16180-93. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3020-14.2014
37. Patel TK, Habimana-Griffin L, Gao X, et al. Dural lymphatics regulate clearance of extracellular tau from the CNS. *Mol Neurodegener*. 2019 Feb 27;14(1):11. doi: 10.1186/s13024-019-0312-x
38. Xie L, Kang H, Xu Q, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*. 2013 Oct 18;342(6156):373-7. doi: 10.1126/science.1241224
39. Eide PK, Vinje V, Pripp AH, et al. Sleep deprivation impairs molecular clearance from the human brain. *Brain*. 2021 Apr 12;144(3):863-74. doi: 10.1093/brain/awaa443
40. Eide PK, Ringstad G. Cerebrospinal fluid egress to human parasagittal dura and the impact of sleep deprivation. *Brain Res*. 2021 Dec 1;1772:147669. doi: 10.1016/j.brainres.2021.147669. Epub 2021 Sep 26.

41. Rennels ML, Blaumanis OR, Grady PA. Rapid solute transport throughout the brain via paravascular fluid pathways. *Adv Neurol*. 1990;52:431-9.
42. Annadurai N, De Sanctis JB, Hajduch M, Das V. Tau secretion and propagation: Perspectives for potential preventive interventions in Alzheimer's disease and other tauopathies. *Exp Neurol*. 2021 Sep;343:113756. doi: 10.1016/j.expneurol.2021.113756. Epub 2021 May 12.
43. Goedert M, Eisenberg DS, Crowther RA. Propagation of Tau Aggregates and Neurodegeneration. *Annu Rev Neurosci*. 2017 Jul 25;40:189-210. doi: 10.1146/annurev-neuro-072116-031153
44. Dreha-Kulaczewski S, Joseph AA, Merboldt KD, et al. Inspiration is the major regulator of human CSF flow. *J Neurosci*. 2015 Feb 11;35(6):2485-91. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3246-14.2015
45. Dreha-Kulaczewski S, Joseph AA, Merboldt KD, et al. Identification of the Upward Movement of Human CSF In Vivo and its Relation to the Brain Venous System. *J Neurosci*. 2017 Mar 1;37(9):2395-402. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2754-16.2017. Epub 2017 Jan 30.
46. Ducoli L, Detmar M. Beyond PROX1: transcriptional, epigenetic, and noncoding RNA regulation of lymphatic identity and function. *Dev Cell*. 2021 Feb 22;56(4):406-26. doi: 10.1016/j.devcel.2021.01.018
47. Mathiesen BK, Miyakoshi LM, Cederroth CR, et al. Delivery of gene therapy through a cerebrospinal fluid conduit to rescue hearing in adult mice. *Sci Transl Med*. 2023 Jun 28;15(702):eabq3916. doi: 10.1126/sci-translmed.abq3916. Epub 2023 Jun 28.
48. Hills BA, Burke JR, Thomas K. Surfactant barrier lining peritoneal mesothelium: lubricant and release agent. *Perit Dial Int*. 1998 Mar-Apr;18(2):157-65. doi: 10.1177/089686089801800203
49. Mutsaers SE, Pixley FJ, Prele CM, Hoyne GF. Mesothelial cells regulate immune responses in health and disease: role for immunotherapy in malignant mesothelioma. *Curr Opin Immunol*. 2020 Jun;64:88-109. doi: 10.1016/j.coi.2020.04.005. Epub 2020 May 30.
50. Merlini A, Haberl M, Strauss J, et al. Distinct roles of the meningeal layers in CNS autoimmunity. *Nat Neurosci*. 2022 Jul;25(7):887-99. doi: 10.1038/s41593-022-01108-3. Epub 2022 Jun 30.
51. Nabeshima S, Reese TS, Landis DM, Brightman MW. Junctions in the meninges and marginal glia. *J Comp Neurol*. 1975 Nov 15;164(2):127-69. doi: 10.1002/cne.901640202
52. Orlin JR, Osen KK, Hovig T. Subdural compartment in pig: a morphologic study with blood and horseradish peroxidase infused subdurally. *Anat Rec*. 1991 May;230(1):22-37. doi: 10.1002/ar.1092300104
53. Grubb S. Ultrastructure of the brain waste-clearance pathway. *bioRxiv*. 2023;2023.04.14.536712. doi: 10.1101/2023.04.14.536712
54. Mapunda JA, Pareja J, Vladymyrov M, et al. VE-cadherin in arachnoid and pia mater cells serves as a suitable landmark for *in vivo* imaging of CNS immune surveillance and inflammation. *Nat Commun*. 2023 Sep 20;14(1):5837. doi: 10.1038/s41467-023-41580-4
55. Al Barashdi MA, Ali A, McMullin MF, Mills K. Protein tyrosine phosphatase receptor type C (PTPRC or CD45). *J Clin Pathol*. 2021 Sep;74(9):548-52. doi: 10.1136/jclinpath-2020-206927. Epub 2021 May 26.
56. Rustenhoven J, Drieu A, Mamuladze T, et al. Functional characterization of the dural sinuses as a neuroimmune interface. *Cell*. 2021 Feb 18;184(4):1000-16.e27. doi: 10.1016/j.cell.2020.12.040. Epub 2021 Jan 27.
57. Briochi S, Wang WL, Peng V, et al. Heterogeneity of meningeal B cells reveals a lymphopoietic niche at the CNS borders. *Science*. 2021 Jul 23;373(6553):eabf9277. doi: 10.1126/science.abf9277. Epub 2021 Jun 3.
58. Mohamed AZ, Cumming P, Götz J, Nasrallah F; Department of Defense Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Tauopathy in veterans with long-term posttraumatic stress disorder and traumatic brain injury. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019 May;46(5):1139-51. doi: 10.1007/s00259-018-4241-7. Epub 2019 Jan 7.
59. Flatt JD, Gilsanz P, Quesenberry CP Jr, et al. Post-traumatic stress disorder and risk of dementia among members of a health care delivery system. *Alzheimers Dement*. 2018 Jan;14(1):28-34. doi: 10.1016/j.jalz.2017.04.014. Epub 2017 Jun 13.
60. Tsuchiya K, Suzuki Y, Yoshimura K, et al. Macrophage Mannose Receptor CD206 Predicts Prognosis in Community-acquired Pneumonia. *Sci Rep*. 2019;9(1):18750. doi: 10.1038/s41598-019-55289-2. Erratum in: *Sci Rep*. 2020;10(1):3324. doi: 10.1038/s41598-020-58958-9

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

11.03.2025 / 02.06.2025 / 03.06.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Николенко В.Н. <https://orcid.org/0000-0002-6033-3427>

Оганесян М.В. <https://orcid.org/0000-0001-6432-5179>

Уразметова К.И. <https://orcid.org/0009-0000-4908-6413>

Ризаева Н.А. <https://orcid.org/0000-0003-4033-1202>

Санькова М.В. <https://orcid.org/0000-0003-3164-9737>

Моисеева А.В. <https://orcid.org/0000-0002-6665-5419>

Моисеенко А.А. <https://orcid.org/0009-0000-0023-426X>

Беличенко А.А. <https://orcid.org/0009-0002-7934-7172>

Никитина А.Т. <https://orcid.org/0000-0002-9338-8168>

Гридин Л.А. <https://orcid.org/0000-0002-4941-8876>