

УДК 616.8-091.945

ГЛИМФАТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА, СОН, НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИЯ

© 2024 г. А. В. Горбачевский*, О. А. Кичерова, Л. И. Рейхерт

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования “Тюменский государственный медицинский университет” Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тюмень, Россия

*e-mail: gorbachevskyalex@mail.ru

Поступила в редакцию 11.12.2023 г.

После доработки 26.02.2024 г.

Принята к публикации 11.03.2024 г.

Распространенность нейродегенеративных заболеваний и сложность их лечения в поздних стадиях делает актуальным выявление ранних маркеров и симптомов данной группы заболеваний с целью оптимизации диагностики, лечения и профилактики.

Материалы и методы. Был проведен анализ базы данных PubMed по запросам: периваскулярное пространство, пространство Вирхова–Робина, глимфатическая система, нарушения сна, болезнь Альцгеймера.

Заключение: расширение периваскулярных пространств (Вирхова–Робина) можно считать ранним структурным маркером как глимфатической дисфункции, так и нейродегенеративных заболеваний, тогда как нарушение сна можно рассматривать как функциональный маркер (симптом) данных нарушений.

Ключевые слова: периваскулярное пространство, пространство Вирхова–Робина, глимфатическая система, инсомния, болезнь Альцгеймера, астроцит, нордреналин, МРТ, полисомнография

DOI: 10.31857/S0044467724030024

ВВЕДЕНИЕ

Головной мозг – орган с высокой скоростью метаболизма, синаптическая передача между нейронами которого чувствительна к гомеостатическим изменениям. Человеческий мозг использует 25% всей энергии организма и генерирует около 7 г потенциально токсичных белковых отходов ежедневно (Naganawa Taoka, 2022; Nedergaard, Goldman, 2016). Вследствие этого надлежащее регулирование среды ЦНС жизненно важно для ее здорового функционирования, а дисбаланс концентраций критических ионов и отходов метаболизма является одновременно результатом и причиной потенциально тяжелой дисфункции. Таким образом, структуры и системы, отвечающие за выведение продуктов метаболизма, являются критическим компонентом гомеостаза тканей головного мозга (Voumvourakis et al., 2023). К основным системам, отвечающим за данный гомеостаз, относятся система циркуляции жидкостей головного мозга и гематоэнцефалический барьер.

Головной мозг включает четыре жидкостных отсека (компартамента):

1. Спинномозговую жидкость (ликвор) – 10% от общего объема, – которая продуцируется сосудистыми сплетениями в количестве 500 см³ в день, при максимальной вместимости головного

мозга 150 см³, что свидетельствует о важной роли циркуляции ликвора (Johanson et al., 2008).

2. Интерстициальную (внеклеточную) жидкость – 12–20%.

3. Внутриклеточную жидкость – 60–68%.

4. Кровь в составе кровеносной сосудистой системы – 10% (Plog, Nedergaard, 2018).

Кровь отделена от паренхимы головного мозга и ликвора гематоэнцефалическим барьером (ГЭБ), который образован преимущественно эндотелиальными клетками кровеносных сосудов головного мозга и концевыми ножками клеток-астроцитов, экспрессирующими водный канал аквапорин-4 (AQP4), который регулирует транспорт жидкости (Jessen et al., 2015). Пространство между кровеносными сосудами и астроцитами называется периваскулярным пространством (Mestre et al., 2017).

Клетки эндотелия и астроциты совместно с перicyтами, нейронами и гладкомышечными клетками составляют “нервно-сосудистую единицу”, которая служит анатомо-функциональным компонентом функционирования головного мозга, а связь между функционированием “нервно-сосудистой единицы”, гематоэнцефалическим барьером и периваскулярным пространством является настолько тесной, что это

дало основание Troili F. ввести понятие “периваскулярной единицы” для описания процессов, происходящих в периваскулярном пространстве (Troili et al., 2020).

История открытия глимфатической системы

Более ста лет назад Льюис Уид, нейрохирург из Гарвардской медицинской школы в Бостоне, продемонстрировал, что краситель, введенный в спинномозговую жидкость, вскоре появлялся в лимфатических узлах шеи, подтверждая тот факт, что отток ликвора происходит не только в венозную систему головного мозга, но и в лимфатическую систему (Weed 1914a, 1914b).

В 1851 г. Рудольфом Вирховым и в 1859 г. Шарлем Филиппом Робинотом были описаны периваскулярные пространства (ПВП, или пространства Вирхова–Робина) в виде полостей, заполненных ликвором, вокруг церебральных артерий и вен как вариант нормы гистологической картины головного мозга (Virchow, 1851; Robin, 1859).

На протяжении более сотни лет связь между двумя данными открытиями, равно как и связь между периваскулярными пространствами и циркуляцией ликвора в головном мозге, не была установлена и оценена по достоинству до тех пор, когда в 2012 г. и в последующие годы в лаборатории Nedergaard M., Iliff J. (Iliff et al., 2013) были получены и опубликованы результаты исследования движения ликвора из субарахноидального пространства непосредственно через периваскулярные пространства с помощью двухфотонной лазерной сканирующей микроскопии с введением индикатора в большую цистерну мозга мышей (Iliff et al., 2012). В дальнейшем данный путь прохождения ликвора был подтвержден этим же автором с помощью МРТ-диагностики в режиме T1w FLASH с контрастным усилением гадолинием (Iliff et al., 2013). Поскольку основу интерстиция головного мозга составляют клетки глии, то данную систему транспорта ликвора в тканях головного мозга было предложено назвать “глиа-лимфатической” или (сокращенно) “глимфатической” (Iliff et al., 2012, 2013).

Несмотря на то, что данные, полученные Nedergaard M., Iliff J., привлекли к данному вопросу внимание многих исследователей, глимфатическая гипотеза на данный момент не является однозначно подтвержденной, поскольку существует ряд противоречивых моментов, ко-

торые требуют дальнейших исследований (Naganawa, Taoka, 2022; Семячкина-Глушковская, Постнов, и др., 2023; Hladky, Barrand, 2020), а именно:

- Какова роль и соотношение механизмов конвекции и диффузии в циркуляции интерстициальной жидкости?
- Какова роль пульсации артерий, ритма дыхания и образования ликвора в циркуляции интерстициальной жидкости?
- Действительно ли движение интерстициальной жидкости связано с выведением продуктов жизнедеятельности головного мозга, тогда как каналы AQP4 пропускают только воду?

В последние годы глимфатическая гипотеза подвергается серьезной критике со стороны ряда исследователей (Hladky, Barrand, 2020) и, возможно, будет дополнена либо пересмотрена по мере получения новых научных данных, однако, несмотря на ряд существенных замечаний, Hladky S.B. отмечает, что интерес к глимфатической системе не ослабевает, а растет.

Также считаем необходимым сразу разделить понятия “глимфатической гипотезы”, которая является результатом исследований научной школы Nedergaard M., и “глимфатической системы” (Buccellato et al., 2022), которая на данный момент является обобщающим термином, включающим всю совокупность современных научных данных о клиренсе ликвора и интерстициальной жидкости головного мозга. Возможно, более адекватным было бы использование термина “система удаления отходов головного мозга” (англ. Brain Waste Removal System) (Semyachkina-Glushkovskaya et al., 2022) либо “лимфатическая дренажная система головного мозга” (Семячкина-Глушковская и др., 2023), однако поскольку единого мнения, как называть данную систему, нет, а PubMed по запросу “glymphatic system” выдает более 200 ссылок на обзоры и систематические обзоры, то термин “глимфатическая система” следует считать достаточно часто употребляемым в качестве общего названия дренажных систем головного мозга.

Понимание значения глимфатической системы в функционировании головного мозга еще более возросло после проведения исследований, интерстициального пространства головного мозга у спящих мышей. Данный факт был объяснен тем, что увеличение интерстициального

пространства снижает общее сопротивление тканей головного мозга потокам ликвора, облегчая лимфодренаж во время сна. На примере болезни Альцгеймера также было показано, что клиренс растворимого бета-амилоида (Аβ) увеличивался в 2 раза во время медленного сна по сравнению с бодрствованием (Xie et al., 2013), но детальный механизм данного явления оставался неясным.

Постепенно сформировалась относительно целостная картина функционирования глимфатической системы и периваскулярных пространств, изложенная в 2015 г. Jessen N.A. (Jessen et al., 2015) в обзоре “Глимфатическая система: руководство для начинающих”, содержащая следующие положения:

1. Артерии с поверхности коры головного мозга переходят в пиальные артерии, проходящие через субарахноидальное пространство, содержащее ликвор.

2. Пиальные артерии погружаются в паренхиму головного мозга совместно с элементами мягкой оболочки головного мозга, где переходят в проникающие артериолы, создавая периваскулярные пространства Вирхова–Робина, заполненные ликвором и окаймленные слоем лептоменингеальных клеток как на внутренней стенке, обращенной к сосуду, так и на наружной стенке, обращенной к периваскулярным астроцитарным концевым ножкам.

3. По мере того как проникающие артериолы сужаются глубже в паренхиме головного мозга, пространство Вирхова–Робина исчезает перед капиллярным уровнем, где ПВП состоит исключительно из базальной пластинки сосуда.

4. Из церебральных капилляров кровь поступает в посткапиллярные венулы и магистральные вены, где базальные мембраны эндотелиальных клеток и астроцитов увеличиваются, снова обеспечивая образование ПВП, наполненное ликвором.

5. Ликвор и интерстициальная жидкость постоянно взаимодействуют между собой на границе ПВП и интерстиция головного мозга и являются взаимозаменяемыми за счет следующих механизмов:

- артериальной пульсации;
- дыхания;
- градиентов давления ликвора.

6. Рыхлый волокнистый матрикс ПВП рассматривается как магистраль с низким сопротивлением для притока ликвора.

7. Движение ликвора приводит к конвективным потокам жидкости по направлению к перивенозным пространствам, окружающим крупные глубокие вены (Jessen et al., 2015).

Из перивенозного пространства головного мозга жидкость выводится в шейную лимфатическую систему, как бы завершая путь циркуляции ликвора в головном мозге. Одна из ведущих ролей в регуляции циркуляции ликвора принадлежит клеткам-астроцитам и белку аквапори-ну-4 (AQP4) в ножках данных астроцитов, т.к. инактивация аквапорина-4 приводит к снижению потока ликвора через паренхиму головного мозга на ~70% по сравнению с контролем (Iliff et al., 2012, 2013).

В обзоре Gędek A. (Gędek et al., 2023) указаны основные пути дальнейшего дренирования периваскулярного пространства:

1. Абсорбция спинномозговой жидкости в назальные лимфатические сосуды через решетчатую пластинку является характерной особенностью всех млекопитающих, включая человека (Johnston et al., 2004).

2. Дренаж через пространства вдоль черепных нервов, таких как тройничный нерв, лицевой или языкоглоточный нервы.

3. Недавно обнаруженные лимфатические сосуды в твердой мозговой оболочке, расположенные вокруг дуральных венозных синусов.

4. В исследовании (Chang et al., 2023) показано наличие глубоких лимфатических сосудов головного мозга.

Таким образом, дренажная система головного мозга не ограничивается собственно глимфатической системой, а является суммарным результатом функционирования периваскулярных пространств (ПВП) (возможно, также и параваскулярных) и менингеальной лимфатической системы (Николенко и др., 2018), а также глубоких лимфатических сосудов головного мозга (Chang et al., 2023), характер взаимодействия которых требует дальнейшего изучения.

Согласно современным данным (Okar et al., 2023), в случае локального нарушения циркуляции интерстициальной жидкости и ее недостаточного клиренса через ПВП возникает увеличе-

ние периваскулярного пространства. В обзоре Okar S.V. приводятся четыре основных гипотезы увеличения ПВП:

1. Гипотеза отложения амилоида в сосудах, связанная с тем, что у пациентов с церебральной амилоидной ангиопатией отмечается большее увеличение ПВП по сравнению с контролем.

2. Гипотеза нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера, связанная с заболеванием мелких сосудов, как причины увеличения ПВП, когда сосудистые факторы риска, такие как артериальная гипертензия, приводят к эндотелиальной дисфункции и баротравме пораженных сосудов как основной причине нарушения проницаемости ГЭБ.

3. Гипотеза венозного рефлюкса связывает увеличение ПВП с нарушением функционирования глубоких медуллярных вен и церебральным венозным рефлюксом.

4. Гипотеза нарушения сна как критического фактора гемодинамики ЦНС.

В обзоре Mestre H. (Mestre et al., 2017) функционирование лимфатической системы сводится к трем основным процессам (но не исчерпывается ими), которые следует рассмотреть более подробно:

1. Цереброваскулярная пульсация, которая является движущей силой потока ликвора в ПВП.

2. Клиренс из ЦНС растворенных токсических веществ и продуктов метаболизма.

3. Структурная и функциональная целостность периваскулярных пространств (пространств Вирхова–Робина).

ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНАЯ ПУЛЬСАЦИЯ. РЕГУЛЯЦИЯ РАБОТЫ ГЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

Изначально периваскулярное пространство считалось пассивной анатомической структурой, которая изменяла свой объем вторично по отношению к транзиторной вазоконстрикции и вазодилатации сосуда, находящегося внутри ПВП. Подобное предположение высказал еще Piff J.J. (Piff et al., 2012, 2013), который показал, что перемещение ликвора по ПВП осуществляется за счет пульсации артерий внутри ПВП, путем эксперимента по односторонней перевязке сонных артерий у крыс, которая достоверно снижала пульсацию артерий на 50%, в то время как

системное введение адренергического агониста добутамина увеличивало пульсацию проникающих артерий на ~60%. В ходе параллельного исследования ликвородинамики в режиме реального времени с помощью флуоресцентной визуализации было установлено, что перевязка внутренней сонной артерии замедляла скорость параваскулярного обмена между ликвором и интерстициальной жидкостью, в то время как введенный добутамин скорость параваскулярного обмена увеличивал. Тогда же было высказано предположение о связи нарушений артериальной пульсации со скоростью накопления в ЦНС продуктов метаболизма.

Позднее исследование Barisano G. (Barisano et al., 2021) показало, что пространства Вирхова–Робина не являются абсолютно статичными анатомическими образованиями, поскольку для ПВП характерны суточные вариации калибра у одних и тех же субъектов, когда ПВП уменьшаются во время сна и увеличиваются в течение дня. Способность к изменению калибра ПВП уменьшается по мере снижения эластичности сосудистой стенки, поэтому с возрастом ПВП теряют способность изменения калибра и остаются постоянно расширенными.

В исследовании Hughes T.M. (Hughes et al., 2013) была подтверждена связь между увеличением ригидности стенок артерии и ускорением отложения бета-амилоида в тканях головного мозга.

В дальнейшем было высказано предположение, что сердечные импульсы не могут быть единственным механизмом лимфатической стимуляции, и были проведены исследования с применением сверхбыстрой магнитно-резонансной энцефалографии с целью найти дополнительные источники пульсации спинномозговой жидкости в головном мозге человека. Так, в исследовании Kiviniemi V. (Kiviniemi et al., 2015) было показано, что помимо сердечных механизмов пульсации ликвора существуют еще дыхательные и низкочастотные механизмы.

1. Дыхательные пульсации ≈ 0.3 Гц представляют собой центростремительные периодические импульсы, возникающие преимущественно в околовенных областях.

2. Третий тип пульсаций — это волны очень низкой частоты (ОНЧ 0.001–0.023 Гц) и низкой частоты (НЧ 0.023–0.73 Гц).

Результатом данного исследования стало понимание, что кардиогенные пульсации, связанные с зубцом R сердечного цикла, приводят к движению жидкости в периартериальных пространствах, в то время как колебания, вызванные дыхательным циклом, приводят к перивенозным потокам. Во время вдоха внутригрудное давление становится отрицательным, уменьшая объем крови в венах головного мозга, что, как предполагается, повышает ПВП. Выдох вызывает обратный эффект: он повышает внутригрудное давление, увеличивает объем церебральной венозной крови и закрывает ПВП, выводя интерстициальную жидкость обратно в ликвор (Kiviniemi et al., 2015).

В исследовании (Yamada et al., 2013) была показана синхронизация ритма работы сердца и дыхания с движением спинномозговой жидкости по данным МРТ-диагностики с использованием метода Time-SLIP, при которой краниальное движение ликвора отмечается во время глубокого вдоха, а каудальное — во время выдоха, что визуально подтверждает принцип Монро–Келли.

Помимо различных пульсаций на работу глимфатической системы влияют также нейромедиаторы. Норадреналин является ключевым регулятором глимфатической активности, и именно он ответственен за подавление глимфатической активности во время бодрствования. Реализация эффектов норадреналина осуществляется через астроциты (O'Donnell et al., 2012), которые экспрессируют α_1 -, α_2 - и β_1 -адренергические рецепторы, поэтому норадреналин можно рассматривать как усилитель функций астроцитов, а его высвобождение приводит к уменьшению интерстициального пространства и увеличению сопротивления обмену ликвора и интерстициальной жидкости, подавлению глимфатических потоков во время бодрствования (Plog, Nedergaard 2018). Еще одним механизмом влияния норадреналина на глимфатическую систему является то, что норадреналин подавляет выработку ликвора сосудистыми сплетениями. Также норадреналин может вызывать застой в глимфатической системе посредством активации микроглии (Sugama, Kakinuma, 2021). Местное применение коктейля антагонистов рецепторов норадреналина у бодрствующих мышей приводило к увеличению притока индикаторов ликвора, почти сопоставимому с тем, что наблюдалось во время сна или анестезии (Plog, Nedergaard, 2018).

Во время сна уровень норадреналина снижается (из-за уменьшения норадренергического тонуса, обусловленного *locus coeruleus*), что приводит к расширению внеклеточного пространства, снижению резистентности и, следовательно, увеличению притока ликвора и оттока интерстициальной жидкости. Таким образом, естественный сон связан с улучшением микроциркуляции в ПВП и повышенным клиренсом интерстициальных растворенных веществ, в том числе таких как бета-амилоид (Plog, Nedergaard, 2018; Reddy, van der Werf, 2020). Также было показано, что развитие болезни Альцгеймера связано с развитием патологических изменений в *locus coeruleus* (LC), основном источнике норадреналина (NA) в головном мозге (Lancini et al., 2023).

Несмотря на полученные данные, были необходимы дополнительные исследования, чтобы полностью описать роль, которую эти физиологические переменные играют в циркуляции глимфатической системы, однако это стало основой для понимания того, как нарушение функционирования глимфатической системы может способствовать риску развития нейродегенеративных заболеваний (Rasmussen et al., 2018).

НАРУШЕНИЕ КЛИРЕНСА ИЗ ЦНС ПРОДУКТОВ МЕТАБОЛИЗМА ПРИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ И НАРУШЕНИИ СНА

По данным Nedergaard M. (Nedergaard, Goldman, 2016), практически сразу после открытия глимфатической системы ученых заинтересовал вопрос, могут ли белки, которые накапливаются в мозге при нейродегенеративных заболеваниях, успешно вымываться в общий кровоток вместе с другими метаболитами. Было обнаружено, что в здоровом мозге бета-амилоид, а также синуклеиновые белки успешно выводятся глимфатической системой. В норме A β обычно существует в форме растворимого секретиремого пептида, который образуется в результате протеолитического расщепления белка-предшественника амилоида (Voespflug, Iliff, 2018). Согласно исследованию Bateman R.J. (Bateman et al., 2006), у здоровых молодых людей 8.3% общего β -амилоида свободно выводится через спинномозговую жидкость каждый час, т.е. в среднем весь β -амилоид в норме должен выводиться из головного мозга полностью примерно за 12 ч.

При этом необходимо отметить, что существуют различные механизмы клиренса амилоида из головного мозга, которые не сводятся исключительно к функционированию лимфатической системы, (van der Thiel et al., 2022), а именно:

1. Система удаления Аβ с участием периваскулярных пространств.
2. Трансваскулярный клиренс Аβ через кровь.
3. ферментативная деградация Аβ.

Однако, если бета-амилоид меняет конформацию, он становится нерастворимым и агрегирует во внеклеточном пространстве в олигомеры и амилоидные бляшки (Verghese et al., 2022). Таким образом, формируется петля положительной обратной связи, при которой плохой сон способствует отложению амилоида, а образование амилоидных бляшек нарушает сон, воздействуя на области мозга, способствующие сну (Ju et al., 2014).

Поскольку выведение бета-амилоида максимально во время сна, были проведены исследования функционирования мозга во сне, в т.ч. изучение медленной осцилляторной нейронной активности – явления, когда большие группы нейронов координируют свою электрическую активность, ритмично деполяризуясь. Согласно распространенной гипотезе, медленный сон (сон стадии N3) выполняет множество функций, включая обучение, память и выведение метаболитов. Согласно исследованию Fultz N.E. (Fultz et al., 2019), было обнаружено, что во время сна медленная осциллирующая активность предшествует сопряженным волнам потока крови и спинномозговой жидкости в головном мозге, поэтому вполне закономерно, что (Reddy, van der Werf, 2020) лимфатический клиренс в основном происходит при медленном сне, для которого характерны высоковольтные синхронизированные волны на ЭЭГ. Медленные волны обычно лежат в диапазоне от 0.5 до 4.5 Гц на ЭЭГ. Эти пульсации варьируют от 20 до 30 с и отражают важное физиологическое восстановление мозга и насыщение крови кислородом, точно совпадая со временем, ритмом и электрической активностью стадии N3, подтверждая, что лимфатическая система очищения головного мозга от отходов в основном активна во время медленного сна. Во время медленной фазы сна нейроны демонстрируют синхронную активность и бездействие, которые (Semyachkina-Glushkovskaya, Postnov et al., 2020), периодически сменяя друг друга, способствуют усилению циркуляции мозговых жидкостей и, по образно-

му выражению Semyachkina-Glushkovskaya O., приводят к т.н. “промыванию мозга” подобно тому, как морские волны перемещают (и перемешивают? – прим. авт.) соль и воду. Также высказано предположение, что параметры ЭЭГ могут отражать характер функционирования дренажа головного мозга (Semyachkina-Glushkovskaya, Karavaev et al., 2022), причем связь параметров ЭЭГ и сна может быть использована не только как диагностическая, но и как терапевтическая технология (Lee, Gerashchenko et al., 2020).

Высказана гипотеза о взаимосвязи продукции бета-амилоида в зависимости от режима сна и бодрствования. Так, возбуждение нейронов и синаптическая активность в процессе интенсивной деятельности во время бодрствования высвобождает Аβ, что приводит к увеличению концентрации Аβ в интерстициальной жидкости. Если качество сна низкое и человек бодрствует, или спит плохо и не может достичь и поддерживать фазу медленного сна, то длительность, в течение которого корковые нейроны будут деполяризоваться, вероятно, будет увеличена по сравнению с периодом сна хорошего качества. Это увеличение возбуждения нейронов во время некачественного сна приведет к большему высвобождению Аβ и более высоким уровням Аβ в интерстициальной жидкости по сравнению с тем, что происходит во время полноценного сна (Voespflug, Pliff, 2017; Verghese et al., 2022; Ju et al., 2014; Insel et al., 2021), что будет способствовать его накоплению и последующему отложению в виде амилоидных бляшек, поскольку, по данным Tarasoff-Conway J.M. (Tarasoff-Conway et al., 2015), избыточная агрегация Аβ является результатом дисбаланса между его образованием и клиренсом. Keable A. (Keable et al., 2016) была показана прямая связь между лимфатической дисфункцией, развитием церебральной амилоидной ангиопатии и старением:

1. Периваскулярный лимфодренаж ухудшается с возрастом и по мере развития атеросклероза сосудов головного мозга.
2. Нарушение периваскулярного дренажа связано с возрастным уплотнением стенок артерий и изменениями базальных мембран сосудов.
3. Бета-амилоид откладывается в периваскулярных дренажных путях лептоменингеальных артерий в виде церебральной амилоидной ангиопатии.

4. Улучшение периваскулярного дренажа способно предотвратить раннее развитие церебральной амилоидной ангиопатии и замедлить развитие болезни Альцгеймера.

За десятилетие исследований было накоплено много фактов о связи глимфатической дисфункции, сна, старения и нейродегенерации.

В исследовании Peng W. (Peng et al., 2016) с введением мышам флуоресцентно меченого бета-амилоида было достоверно показано угнетение глимфатической системы, а глимфатическая недостаточность была признана ранним достоверным маркером болезни Альцгеймера.

В исследованиях Eide P.K., Shokri-Kojori E. (Eide et al., 2021; Shokri-Kojori et al., 2018) была показана связь между депривацией сна и ухудшением глимфатического клиренса, а в исследовании Del Brutto O.H. (Del Brutto et al., 2018) показана связь нарушения сна с расширением периваскулярных пространств. По данным Xu Z., Rainey-Smith S.R., Silva I. показана связь между накоплением бета-амилоида и дисфункцией AQP4 (Xu et al., 2015, Rainey-Smith et al., 2018, Silva et al., 2021) и связь между болезнью Альцгеймера и аполипопротеином E4 (Liao et al., 2017). В публикациях Zhang Y., Berezuk C. была установлена зависимость между нарушениями сна, болезнью Альцгеймера и увеличением ПВП, по данным полисомнографии (Zhang et al. 2022; Berezuk et al., 2015) либо актиграфии (Winer et al., 2021).

Интересным представляется также исследование Hablitz L.M. (Hablitz et al., 2021) о том, что циркуляция ликвора находится под циркадианным контролем и что этот ритм поддерживается акваорином-4.

По данным Cordone S. (Cordone et al., 2019, 2021), такие нарушения сна, как фрагментация сна со снижением медленноволнового сна, ухудшение качества сна, инсомния, диагностируются уже на ранней стадии болезни Альцгеймера примерно у 60% пациентов и сохраняются на всех стадиях развития данной патологии, усугубляясь по мере ее прогрессирования.

В исследовании Ju Y.E. было показано, что лишение сна увеличивает концентрацию растворимого A β и приводит к его хроническому накоплению. В свою очередь, как только A β накапливается, развивается повышенное бодрствование и измененный режим сна. Люди с ранним отложением A β сообщают об аномалиях сна при еще

сохраненной когнитивной функции. Изменения во сне предшествуют появлению когнитивных симптомов у пациентов с болезнью Альцгеймера, а качество сна и/или циркадианная функция снижаются дальше параллельно как с когнитивной дисфункцией, так и с прогрессированием болезни Альцгеймера. Причем доклиническая стадия болезни Альцгеймера проявляется за 10–15 лет до начала развития симптоматической (Ju et al., 2014). Вoespflug было показано, что старение, нарушение сна и глимфатического клиренса могут представлять собой цикл прямой связи, способствующий отложению бляшек A β в стареющем мозге (Voespflug, Iliff, 2017).

Все это позволило Ju Y.E., Mander B.A., Wang C. (Ju et al., 2014; Mander et al., 2015, 2016, 2020; Wang, Holtzman 2020) установить наличие двусторонней связи для нарушений сна и болезни Альцгеймера, когда инсомния является не только симптомом, но и информативным ранним маркером болезни Альцгеймера.

В свою очередь, Lynch M. (Lynch et al., 2022) было высказано предположение, что увеличение ПВП за счет снижения глимфатического клиренса и накопления в данных ПВП бета-амилоида и белка тау также является индикатором прогрессирования болезни Альцгеймера, что может быть использовано в качестве второго раннего диагностического маркера данного заболевания.

Необходимо отметить, что поиски диагностических маркеров болезни Альцгеймера предпринимались ранее (Parnetti et al., 2019). Так, согласно работам Jack C.R. (Jack et al., 2010, 2016, 2018), были предложены биомаркеры развития болезни Альцгеймера, исследования которых показали, что у лиц с аномальными амилоидными биомаркерами наблюдается более быстрое прогрессирование когнитивных нарушений, чем у лиц без биомаркеров. Данные биомаркеры были систематизированы в виде схемы ATN, где A – это агрегированный бета-амилоид, T – агрегированный тау-белок, N – показатели нейродегенерации.

Данный подход позволил Dubois B. (Dubois et al., 2016) рассматривать болезнь Альцгеймера как континуум, в котором раннее выявление диагностических биомаркеров в доклинической стадии позволяет осуществлять раннее терапевтическое вмешательство с максимальными шансами на успех, поскольку наилучшим временным окном для того, чтобы терапевтическое средство было эффективным в замедлении или остановке прогрессирования болезни Альцгей-

мера, вероятно, является доклиническая стадия. Поскольку в дебюте болезнь Альцгеймера протекает без когнитивных нарушений, то качество сна и его нарушение, а также увеличение периваскулярных пространств потенциально могут быть использованы в качестве ранних биомаркеров у пациентов с доклинической стадией болезни Альцгеймера.

Однако проблема агрегации и отложения в тканях головного мозга “неправильных” белков не сводится только к бета-амилоиду и болезни Альцгеймера и является фактором, общим для нескольких нейродегенеративных заболеваний, включая, помимо болезни Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз (БАС), болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона и хроническую травматическую энцефалопатию (ХТЭ) (Frost, Diamond, 2010), что, наряду с разными механизмами патогенеза заболеваний, делает данную проблему более сложной.

НАРУШЕНИЕ СТРУКТУРНОЙ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ЦЕЛОСТНОСТИ ПЕРИВАСКУЛЯРНЫХ ПРОСТРАНСТВ (ПРОСТРАНСТВ ВИРХОВА–РОБИНА)

Согласно мнению Troili F. (Troili et al., 2020), большинство неврологических расстройств имеют гетерогенный патогенез с различным и перекрывающимся вкладом нейрональных, иммунных и сосудистых механизмов повреждения головного мозга. Периваскулярное пространство (пространство Вирхова–Робина) в головном мозге представляет собой ключевой анатомический компонент лимфатической системы и одновременно своеобразный перекресток, где эти механизмы интенсивно взаимодействуют.

По данным Yu X., Soto-Rojas L.O. (Yu et al., 2020; Soto-Rojas et al., 2021), ключевым патофизиологическим явлением при развитии болезни Альцгеймера является нарушение регуляции нейро(пери)васкулярной единицы (НВЕ) и ГЭБ, причем данная связь является двунаправленной – как дисфункция НВЕ/ГЭБ может вызывать отложение патологического белка, так и отложение белка вызывает изменение функционирования НВЕ/ГЭБ.

В физиологических условиях клетки микроглии находятся в “состоянии покоя”, а при патологии переходят в “активированное состояние”, связанное с фагоцитарной активностью и высвобождением провоспалительных цитокинов (Soto-Rojas et al., 2021; Edler et al., 2021; Arcuri et al., 2017; Heneka et al., 2015). Накопление вне-

клеточного бета-амилоида индуцирует активацию астроцитов и микроглии с последующим высвобождением медиаторов воспаления, которые способствуют дальнейшему прогрессированию заболевания.

В публикации Postnov D. (Postnov et al., 2023) также убедительно показано, что астроциты активно участвуют в регуляции функционирования нейронов головного мозга, в том числе за счет аденозина как нейротрансмиттера, когда выделение АТФ астроцитами и воздействие аденозина на рецепторы A1 приводит к изменению скорости синаптической передачи. В контексте функционирования астроцитов и нейронов в рамках нейроваскулярной единицы важно также упомянуть концепцию трехстороннего синапса, согласно которой тонкие отростки астроцитов, плотно охватывающие синапс, перехватывают вытекающий из синаптической щели нейромедиатор глутамат и поддерживают рециркуляцию глутамата и ГАМК посредством циклов глутамат/ГАМК-глутамин и таким образом контролируют уровень нейрональной активности и реагируют на нее (Newman 2003; Lee, Gerashchenko et al., 2020) путем регуляции синаптической передачи через астроцитарную кальциевую сигнализацию.

По данным Meraz-Ríos M.A. (Meraz-Ríos et al., 2013), активированная микроглия стимулирует нейроны к повышенному производству бета-амилоида, а дисфункция астроцитов при прогрессировании болезни Альцгеймера, в свою очередь, усугубляет внеклеточное и сосудистое накопление бета-амилоида за счет нарушения клиренса интерстициальной жидкости при дисфункции лимфатической системы, причем активация астроцитов модулируется астроцитарным AQP4, белком, который играет ключевую роль в лимфатическом клиренсе. Таким образом, патогенез болезни Альцгеймера связан не только с механической задержкой выведения бета-амилоида из тканей головного мозга, но и с иммунологическими механизмами реактивного астроглиоза и микроглиальной активации (Soto-Rojas et al., 2022; Rodríguez-Giraldo et al., 2022).

Помимо астроцитарной и нейронной дисфункции, в патогенезе болезни Альцгеймера играет роль дисфункция и других компонентов нейроваскулярной единицы – перицитов и клеток эндотелия. Взаимодействие между Аβ и рецепторами перицитов запускает высвобождение эндотелина-1 из перицитов, что приводит к сокращению перицитов и последующему сужению капилляров (Alcendor, 2020). Нарушение мик-

роциркуляции может вызвать дисфункцию нейронов, способствуя анаэробному метаболизму мозга и снижению выработки АТФ, что в свою очередь приводит к нейрональной эксайтотоксичности и последующей гибели нейронов (Shabir et al., 2018). Все это подтверждает тесную связь между глимфатическими, сосудистыми и иммуноопосредованными механизмами повреждения головного мозга.

Вторым доказательством связи глимфатической и иммунной систем является то, что, по данным Kirnis J. (Kirnis, 2016), глимфатическая система как периваскулярно-лимфатический путь представляет собой основной путь дренирования антигенов из головного мозга в шейные лимфатические узлы, а Т-клетки иммунной системы способны проникать в дренированные ликвором субарахноидальное и периваскулярное пространства. Данный факт был подтвержден иммуногистохимическими методами в исследовании Mezey É. с использованием антител LYVE1 и PDPN для визуализации лимфатических маркер-положительных клеток, по результатам которого в периваскулярных пространствах головного мозга были обнаружены Т-лимфоциты, а также показана их связь с периферическими лимфатическими сосудами полости носа, зрительного нерва и основания черепа (Mezey et al., 2021).

Следовательно, иммунный надзор за ЦНС ограничен пространствами, в которых циркулирует ликвор, к которым относится и пространство Вирхова–Робина, что, по образному выражению Engelhardt В. (Engelhardt et al., 2011, 2016), напоминает замковый ров, ограниченный внешней и внутренней стенами и патрулируемый охранниками – периваскулярными антигенпрезентирующими клетками. Именно поэтому анатомическое нарушение целостности ПВП может быть опасным не только с метаболической и нейродегенеративной, но и с иммунологической точки зрения.

Третьим доказательством связи между нервной и иммунной системой в головном мозге (в том числе с участием ПВП), а также с психикой человека является феномен стресс-индуцированной нейроиммуномодуляции, который связан с выработкой глюкокортикоидов и норадреналина. Как уже было указано выше, норадреналин вырабатывается в основном в *locus coeruleus* (LC), высвобождается из синаптических окончаний аксонов и является ключевым нейромедиатором в модуляции клеток мик-

роглии, тем самым определяя различные клеточные состояния и реакции, начиная от состояния покоя и заканчивая состоянием активации, в зависимости от уровня стресса или от того, бодрствует организм или спит (Sugama, Kakinuma 2020).

Таким образом, патологическое взаимодействие между нейронными, иммунными и сосудистыми факторами может создавать сложные механизмы повреждения головного мозга, но роль периваскулярного пространства и глимфатической системы в их развитии на начальном этапе может оказаться общей, а лечебное воздействие – наиболее эффективным. Тем не менее, несмотря на приведенные данные, необходимы дополнительные инструментальные исследования, чтобы полностью описать и подтвердить патологию глимфатической системы.

МРТ-ДИАГНОСТИКА ПАТОЛОГИИ ПЕРИВАСКУЛЯРНЫХ ПРОСТРАНСТВ И ГЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

Несмотря на то, что ряд фундаментальных данных о механизмах функционирования глимфатической системы был получен с использованием МРТ-контрастных исследований с введением гадолиния, в работе Provenzano D.A. (Provenzano, Pellis et al., 2019) был описан клинический случай фатальной гадолиний-индуцированной энцефалопатии после интратекального введения препарата с последующей смертью исследуемого, что делает данный метод потенциально опасным для широкого применения, тогда как неинвазивный метод диффузно-тензорной МРТ (DTI-ALPS) (Taoka et al., 2017; Harrison et al., 2018), позволяющий оценивать диффузию жидкости по периваскулярному пространству, недостаточно внедрен в практику. Это вынуждает оценивать глимфатическую дисфункцию по косвенным данным, к которым можно отнести изменения периваскулярных пространств (Вирхова–Робина) по результатам бесконтрастных МРТ-исследований головного мозга человека, что вызвано в первую очередь требованиями безопасности исследований.

Расширение периваскулярного пространства, ранее считавшееся доброкачественным нейрорадиологическим признаком или артефактом фиксации тканей, становится клинически значимым, поскольку увеличение размеров ПВП связано с заболеванием мелких сосудов головного мозга и церебральной амилоидной ангиопатией и болезнью Альцгеймера (Voessflug et al., 2017, 2018).

Интерес к ПВП в качестве диагностического маркера заболеваний нервной системы также связан с тем, что по мере увеличения напряженности поля МРТ (Varisano et al., 2020), используемого для диагностики, периваскулярные пространства также стали более легко распознаваемыми на МРТ-снимках, чем десятилетие назад. Небольшое количество ПВП по данным МРТ-диагностики встречается во всех возрастных группах, но с возрастом ПВП выявляются чаще и имеют большие размеры (Kwee, Kwee, 2007). Увеличение пространств Вирхова–Робина происходит в результате застоя жидкости вследствие лимфатической дисфункции, когда поток ликвора через ПВП недостаточен, в результате чего ПВП расширяются и становятся видимыми на МРТ. Хотя увеличение ПВП является признаком старения, распространенность увеличенных ПВП возрастает при нейродегенеративных процессах. Поскольку неврологические (нейродегенеративные) заболевания часто требуют проведения МРТ головного мозга, как части клинического обследования с целью подтверждения диагноза, метод оценки расширения ПВП стал достаточно доступен в клинических условиях.

Золотым стандартом диагностики патологии периваскулярных пространств остается прямой подсчет ПВП, однако в связи с трудоемкостью этого процесса были разработаны визуальные оценочные шкалы, основной из которых является шкала Wardlaw J.M. STRIVE (Wardlaw et al., 2013), включающая ручной подсчет ПВП на срезах полуовального окна, базальных ганглиев и среднего мозга по данным МРТ-диагностики. Согласно данному исследованию, ПВП описываются как заполненные жидкостью пространства, которые следуют по ходу соответствующего сосуда, имеют интенсивность сигнала, аналогичную интерстициальной жидкости на всех последовательностях, диаметром обычно менее 3 мм. При высоком разрешении в центре ПВП иногда можно увидеть центральный сосуд, который может отличать эти пространства от лакун. Также в отличие от лакун, диаметр ПВП обычно не превышает 3 мм и пространства не имеют T2-гиперинтенсивного края вокруг заполненного жидкостью пространства на T2-взвешенных изображениях или изображениях FLAIR.

Минимально допустимое МРТ-обследование должно включать, по мнению Wardlaw J.M., аксиально-диффузионно-взвешенную визуализацию, карту коэффициента диффузии, FLAIR, T2-взвешенную и T2*-взвешенную GRE- или

T1-взвешенную визуализацию с предпочтительным использованием МРТ с напряженностью поля 3·0 Тл (Wardlaw et al., 2013).

В исследовании Banerjee G. (Banerjee et al., 2017) продемонстрировано, что увеличение ПВП по данным МРТ-диагностики в режимах T1/2/2* МРТ и FLAIR является ранним нейровизуализирующим маркером заболеваний головного мозга, причем локализация ПВП в полуовальном центре связана с церебральной амилоидной ангиопатией, тогда как локализация в базальных ганглиях ассоциирована с артериосклерозом глубоких перфорантных артерий. Данное исследование позволяет расценивать наличие увеличенных ПВП в полуовальном центре в качестве визуализирующего маркера болезни Альцгеймера.

Согласно мнению Rowsthorn E., для более полной оценки лимфатической функции предлагается оценивать при МРТ-диагностике не только периваскулярные пространства, но и ряд других показателей, которые группируются в два кластера:

1. Кластеры, связанные с “сосудистой” дисфункцией.
2. Кластеры, связанные с дисфункцией транспорта жидкостей.

Данное исследование дополнительно подтверждает взаимосвязь периваскулярных пространств и лимфатической дисфункции, причем обращает на себя внимание то, что периваскулярные пространства базальных ганглиев присутствуют как в “сосудистом” кластере как маркер нозологий (Banerjee et al., 2017), так и в “жидкостном”, где их увеличение вызвано нарушением дренажа (Rowsthorn et al., 2023).

По данным обзора Gędek A. (Gędek et al., 2023), была показана связь между объемом ПВП и продолжительностью сна у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями, с использованием полисомнографии и 3D-МРТ, где общий объем ПВП и объем ПВП базальных ганглиев отрицательно коррелировали с продолжительностью эффективного сна (время сна, разделенное на время, проведенное в постели) и с продолжительностью фазы сна N3, что свидетельствует о том, что более короткое время сна связано с неэффективным дренажом мозга, что может привести к расширению ПВП (Gędek et al., 2023).

Таблица 1. Кластеры глимфатической дисфункции
Table 1. Clusters of glymphatic dysfunction

“Сосудистый” кластер	“Жидкостный” кластер
проницаемость ГЭБ	увеличенные ПВП
перфузия	свободная вода
ПВП базальных ганглиев	гиперинтенсивность белого вещества (WMH, white matter hyperintensities)

Поскольку визуальная оценка изображений МРТ – это весьма трудозатратный и длительный процесс, рядом исследователей было разработано большое количество автоматизированных алгоритмов для повышения надежности измерения ПВП и его полезности в качестве биомаркера для глимфатической системы, таких как исследование Voespflug E.L. (Voespflug et al., 2017, 2018), согласно которому автоматизированная оценка морфологических особенностей расширенных ПВП может быть успешно достигнута с помощью МР-визуализации с напряженностью поля 3.0 Т, причем увеличенные ПВП, идентифицированные с помощью автоматизированного метода, достоверно коррелируют с эталонными стандартными оценочными шкалами.

ВЫВОДЫ

За десять лет с момента повторного открытия глимфатической системы было проведено много исследований, которые доказали ее роль в развитии заболеваний нервной системы, однако данные знания еще не вполне нашли практическое применение. Одним из ранних неспецифических симптомов глимфатической дисфункции является нарушение сна, а частым спутником – расширение периваскулярных пространств (Вирхова–Робина) как анатомической основы глимфатической дисфункции. Представляется перспективным рассмотреть их одновременно и как симптомы, и как возможные ранние предикторы развития нейродегенеративных заболеваний с перспективой ранней диагностики, профилактики и лечения, начиная с доклинического этапа.

В связи с этим, помимо существующих биомаркеров нейродегенерации, данный перечень целесообразно расширить, дополнив его показателями ранней (возможно, донологической) диагностики болезни Альцгеймера и других нейродегенеративных заболеваний:

- Наличие инсомнии по данным сбора анамнеза и тестирования пациента с использованием стандартных шкал и опросников.

- Наличие/локализация/количество увеличенных периваскулярных пространств (Вирхова–Робина) по данным МРТ головного мозга.

ИНФОРМАЦИЯ О ВКЛАДЕ КАЖДОГО АВТОРА

А.В. Горбачевский - поиск аналитических материалов в отечественных и зарубежных источниках, проведение анализа и подготовка первоначальных выводов, подготовка литературного обзора, подготовка текста статьи. **О.А. Кичерова** - научное руководство, проведение критического анализа материалов и формирование выводов, подготовка текста статьи, осуществление критического анализа и доработка текста, совместное осуществление анализа научной литературы по проблеме исследования, решение организационных вопросов по подготовке текста. **Л.И. Рейхерт** - осуществление критического анализа и доработка текста, совместное осуществление анализа научной литературы по проблеме исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящий обзор не содержит описания каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

УКАЗАНИЕ НА ДОСТУПНОСТЬ ПЕРВИЧНЫХ ДАННЫХ

Первичными данными являются научные обзоры и статьи, доступные в базах данных PubMed и E-library.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Семячкина-Глушкова О.В., Постнов Д.Э., Хороводов А.П., Наволокин Н.А., Куртц Ю.Г.Г. Лимфодренажная система мозга: новый игрок в нейронауке. Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2023. 59 (1): 3–19.
<https://doi.org/10.31857/S0044452923010084>

- Николенко В.Н., Оганесян М.В., Яхно Н.Н., Орлов Е.А., Порубаева Е.Е., Попова Е.Ю. Глимфатическая система головного мозга: физиологическая анатомия и клинические перспективы. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018. 10 (4): 94–100. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-4-94-100>
- Alcendor D.J. Interactions between Amyloid- β Proteins and Human Brain Pericytes: Implications for the Pathobiology of Alzheimer's Disease. *J Clin Med*. 2020 May 15. 9 (5): 1490. <https://doi.org/10.3390/jcm9051490>
- Arcuri C., Mecca C., Bianchi R., Giambanco I., Donato R. The Pathophysiological Role of Microglia in Dynamic Surveillance, Phagocytosis and Structural Remodeling of the Developing CNS. *Front Mol Neurosci*. 2017 Jun 19; 10: 191. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00191>
- Banerjee G., Kim H.J., Fox Z., Jäger H., Wilson D., Charidimou A. et al. MRI-visible perivascular space location is associated with Alzheimer's disease independently of amyloid burden. *Brain*. 2017 Apr 1; 140 (4): 1107–1116. <https://doi.org/10.1093/brain/awx003>
- Barisano G., Sheikh-Bahaei N., Law M., Toga A.W., Seppehrband F. Body mass index, time of day and genetics affect perivascular spaces in the white matter. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2021 Jul; 41 (7): 1563–1578. <https://doi.org/10.1177/0271678X20972856>
- Barisano G., Law M., Custer R.M., Toga A.W., Seppehrband F. Perivascular Space Imaging at Ultrahigh Field MR Imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2021 Feb; 29 (1): 67–75. <https://doi.org/10.1016/j.mric.2020.09.005>
- Bateman R.J., Munsell L.Y., Morris J.C., Swarm R., Yarasheski K.E., Holtzman D.M. Human amyloid-beta synthesis and clearance rates as measured in cerebrospinal fluid in vivo. *Nat Med*. 2006 Jul; 12 (7): 856–861. <https://doi.org/10.1038/nm1438>
- Berezuk C., Ramirez J., Gao F., Scott C.J., Huroy M., Swartz R.H., Murray B.J., Black S.E., Boulous M.I. Virchow-Robin Spaces: Correlations with Polysomnography-Derived Sleep Parameters. *Sleep*. 2015 Jun 1; 38 (6): 853–858. <https://doi.org/10.5665/sleep.4726>
- Boespflug E.L., Iliff J.J. The Emerging Relationship Between Interstitial Fluid-Cerebrospinal Fluid Exchange, Amyloid- β , and Sleep. *Biol Psychiatry*. 2018 Feb 15; 83 (4): 328–336. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.11.031>
- Boespflug E.L., Schwartz D.L., Lahna D., Pollock J., Iliff J.J., Kaye J.A., et al. MR Imaging-based Multimodal Autoidentification of Perivascular Spaces (mMAPS): Automated Morphologic Segmentation of Enlarged Perivascular Spaces at Clinical Field Strength. *Radiology*. 2018 Feb; 286 (2): 632–642. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017170205>
- Boespflug E.L., Simon M.J., Leonard E., Grafe M., Woltjer R., Silbert L.C. et al. Targeted Assessment of Enlargement of the Perivascular Space in Alzheimer's Disease and Vascular Dementia Subtypes Implicates Astroglial Involvement Specific to Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2018; 66 (4): 1587–1597. <https://doi.org/10.3233/JAD-180367>
- Buccellato F.R., D'Anca M., Serpente M., Arighi A., Galimberti D. The Role of Glymphatic System in Alzheimer's and Parkinson's Disease Pathogenesis. *Biomedicines*. 2022 Sep 13; 10 (9): 2261. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10092261>
- Cordone S., Scarpelli S., Alfonsi V., De Gennaro L., Gorgoni M. Sleep-Based Interventions in Alzheimer's Disease: Promising Approaches from Prevention to Treatment along the Disease Trajectory. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021 Apr 19; 14 (4): 383. <https://doi.org/10.3390/ph14040383>
- Cordone S., Annarumma L., Rossini P.M., De Gennaro L. Sleep and β -Amyloid Deposition in Alzheimer Disease: Insights on Mechanisms and Possible Innovative Treatments. *Front Pharmacol*. 2019 Jun 20; 10: 695. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00695>
- Del Brutto O.H., Mera R.M., Del Brutto V.J., Castillo P.R. Enlarged basal ganglia perivascular spaces and sleep parameters. A population-based study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2019; 182:53–57. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2019.05.002>. Epub 2019 May 6. PMID: 31078956.
- Dubois B., Hampel H., Feldman H.H., Scheltens P., Aisen P., Andrieu S. et al. Proceedings of the Meeting of the International Working Group (IWG) and the American Alzheimer's Association on "The Preclinical State of AD"; July 23, 2015; Washington DC, USA. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimers Dement*. 2016
- Edler M.K., Mhatre-Winters I., Richardson J.R. Microglia in Aging and Alzheimer's Disease: A Comparative Species Review. *Cells*. 2021 May 8; 10 (5): 1138. <https://doi.org/10.3390/cells10051138>
- Eide P.K., Vinje V., Pripp A.H., Mardal K.A., Ringstad G. Sleep deprivation impairs molecular clearance from the human brain. *Brain*. 2021 Apr 12; 144 (3): 863–874. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa443>
- Engelhardt B., Coisne C. Fluids and barriers of the CNS establish immune privilege by confining immune surveillance to a two-walled castle moat surrounding the CNS castle. *Fluids Barriers CNS*. 2011 Jan 18; 8 (1): 4. <https://doi.org/10.1186/2045-8118-8-4>
- Engelhardt B., Carare R.O., Bechmann I., Flügel A., Laman J.D., Weller R.O. Vascular, glial, and lymphatic immune gateways of the central nervous system. *Acta Neuropathol*. 2016 Sep; 132 (3): 317–338. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1606-5>
- Frost B., Diamond M.I. Prion-like mechanisms in neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurosci*. 2010 Mar; 11 (3): 155–159. <https://doi.org/10.1038/nrn2786>

- Fultz N.E., Bonmassar G., Setsompop K., Stickgold R.A., Rosen B.R., Polimeni J.R., Lewis L.D. Coupled electrophysiological, hemodynamic, and cerebrospinal fluid oscillations in human sleep. *Science*. 2019. Nov 1; 366 (6465): 628–631. <https://doi.org/10.1126/science.aax5440>.
- Chang J.Guo B.Gao Y.Li .W.Tong X.Feng Y.Abumaria N. Characteristic Features of Deep Brain Lymphatic Vessels and Their Regulation by Chronic Stress. *Research (Wash D C)*. 2023 Apr 13; 6:0120. <https://doi.org/10.34133/research.0120>.
- Gędek A., Koziorowski D., Szlufik S. Assessment of factors influencing glymphatic activity and implications for clinical medicine. *Front Neurol*. 2023 Sep 7; 14:1232304. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1232304>.
- Hablitz L.M., Plá V., Giannetto M., Vinitsky H.S., Stæger F.F., Metcalfe T. et al. Circadian control of brain glymphatic and lymphatic fluid flow. *Nat Commun*. 2020 Sep 2; 11 (1): 4411. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18115-2>.
- Harrison I.F., Siow B., Akilo A.B., Evans P.G., Ismail O., Ohene Y. et al. Non-invasive imaging of CSF-mediated brain clearance pathways via assessment of perivascular fluid movement with diffusion tensor MRI. *Elife*. 2018 Jul 31; 7:e34028. <https://doi.org/10.7554/eLife.34028>.
- Heneka M.T., Carson M.J., El .Khoury J., Landreth G.E., Brosseron F., Feinstein D.L., et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2015 Apr; 14 (4): 388–405. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)70016-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)70016-5).
- Hladky S.B., Barrand M.A. The glymphatic hypothesis: the theory and the evidence. *Fluids Barriers CNS*. 2022 Feb 3; 19 (1): 9. <https://doi.org/10.1186/s12987-021-00282-z>.
- Hughes T.M., Kuller L.H., Barinas-Mitchell E.J., Mackey R.H., McDade E.M. et al. Pulse wave velocity is associated with β -amyloid deposition in the brains of very elderly adults. *Neurology*. 2013 Nov 5; 81 (19): 1711–1718. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000435301.64776.37>.
- Iliff J.J., Wang M., Liao Y., Plogg B.A., Peng W., Gundersen G.A., 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 Aug 15; 4 (147): 147ra111. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003748>.
- Iliff J.J., Lee H., Yu .M., Feng T., Logan J., Nedergaard M., Benveniste H. Brain-wide pathway for waste clearance captured by contrast-enhanced MRI. *J Clin Invest*. 2013 Mar; 123 (3):1299–1309. <https://doi.org/10.1172/JCI167677>.
- Insel P.S., Mohlenhoff B.S., Neylan T.C., Krystal A.D., Mackin R.S. Association of Sleep and β -Amyloid Pathology Among Older Cognitively Unimpaired Adults. *JAMA Netw Open*. 2021 Jul 1; 4 (7): e2117573. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.17573>.
- Jack C.R.Jr., Wiste H.J., Vemuri P., Weigand S.D., Senjem M.L., Zeng G. et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Brain beta-amyloid measures and magnetic resonance imaging atrophy both predict time-to-progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain*. 2010 Nov; 133 (11): 3336–48. <https://doi.org/10.1093/brain/awq277>.
- Jack C.R.Jr., Bennett D.A., Blennow K., Carrillo M.C., Feldman H.H., Frisoni G.B. et al. A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology*. 2016 Aug 2; 87 (5): 539–547. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002923>.
- Jack CR Jr., Bennett D.A., Blennow K., Carrillo M.C., Dunn B., Haeblerlein S.B. et al. Contributors. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018 Apr; 14 (4): 535–562. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>.
- Jessen N.A., Munk A.S., Lundgaard I., Nedergaard M. The Glymphatic System: A Beginner's Guide. *Neurochem Res*. 2015 Dec; 40 (12): 2583–2599. <https://doi.org/10.1007/s11064-015-1581-6>.
- Johanson C.E., Duncan J.A.3rd. Klinge P.M., Brinker T., Stopa E.G. Silverberg G.D. Multiplicity of cerebrospinal fluid functions: New challenges in health and disease. *Cerebrospinal Fluid Res*. 2008 May 14; 5:10. <https://doi.org/10.1186/1743-8454-5-10>.
- Johnston M., Zakharov A., Papaiconomou C., Salmasi G., Armstrong D. Evidence of connections between cerebrospinal fluid and nasal lymphatic vessels in humans, non-human primates and other mammalian species. *Cerebrospinal Fluid Res*. 2004 Dec 10; 1 (1): 2. <https://doi.org/10.1186/1743-8454-1-2>.
- Ju Y.E., Lucey B.P., Holtzman D.M. Sleep and Alzheimer disease pathology—a bidirectional relationship. *Nat Rev Neurol*. 2014 Feb; 10 (2): 115–119. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.269>.
- Keable A., Fenna K., Yuen H.M., Johnston D.A., Smyth N.R., Smith C. et al. Deposition of amyloid β in the walls of human leptomeningeal arteries in relation to perivascular drainage pathways in cerebral amyloid angiopathy. *Biochim Biophys Acta*. 2016 May; 1862 (5): 1037–1046. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.08.024>.
- Kipnis J. Multifaceted interactions between adaptive immunity and the central nervous system. *Science*. 2016 Aug 19; 353 (6301): 766–71. <https://doi.org/10.1126/science.aag2638>.
- Kiviniemi V., Wang X., Korhonen V., Keinänen T., Tuovinen T., Autio J., et al. Ultra-fast magnetic resonance encephalography of physiological brain activity – Glymphatic pulsation mechanisms? *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016 Jun; 36 (6): 1033–1045. <https://doi.org/10.1177/0271678X15622047>.
- Kwee R.M., Kwee T.C. Virchow-Robin spaces at MR imaging. *Radiographics*. 2007 Jul-Aug; 27 (4):1071–86. <https://doi.org/10.1148/rg.274065722>.
- Lancini E., Haag L., Bartl F., Rühling M., Ashton N.J., Zetterberg H. et al. Cerebrospinal fluid and positron-emission tomography biomarkers for noradrenergic

- dysfunction in neurodegenerative diseases: a systematic review and meta-analysis. *Brain Commun.* 2023 Mar 29; 5 (3): fcad085.
<https://doi.org/10.1093/braincomms/fcad085>.
- Lee Y.F., Gerashchenko D., Timofeev I., Bacskai B.J., Kastanenka K.V. Slow Wave Sleep Is a Promising Intervention Target for Alzheimer's Disease. *Front Neurosci.* 2020 Jun 30; 14: 705.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00705>.
- Liao F., Yoon H., Kim J. Apolipoprotein E metabolism and functions in brain and its role in Alzheimer's disease. *Curr Opin Lipidol.* 2017 Feb; 28 (1): 60–67.
<https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000383>.
- Lynch M., Pham W., Sinclair B., O'Brien T.J., Law M., Vivash L. Perivascular spaces as a potential biomarker of Alzheimer's disease. *Front Neurosci.* 2022 Oct 18; 16: 1021131.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2022.1021131>.
- Mander B.A., Marks S.M., Vogel J.W., Rao V., Lu B., Saletin J.M. et al. β -amyloid disrupts human NREM slow waves and related hippocampus-dependent memory consolidation. *Nat Neurosci.* 2015 Jul; 18 (7): 1051–1057.
<https://doi.org/10.1038/nn.4035>.
- Mander B.A., Winer J.R., Jagust W.J., Walker M.P. Sleep: A Novel Mechanistic Pathway, Biomarker, and Treatment Target in the Pathology of Alzheimer's Disease? *Trends Neurosci.* 2016 Aug; 39 (8): 552–566.
<https://doi.org/10.1016/j.tins.2016.05.002>.
- Mander B.A. Local Sleep and Alzheimer's Disease Pathophysiology. *Front Neurosci.* 2020 Sep 23; 14: 525970.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2020.525970>.
- Meraz-Ríos M.A., Toral-Ríos D., Franco-Bocanegra D., Villeda-Hernández J., Campos-Peña V. Inflammatory process in Alzheimer's Disease. *Front Integr Neurosci.* 2013 Aug 13; 7: 59.
<https://doi.org/10.3389/fnint.2013.00059>.
- Mestre H., Kostrikov S., Mehta R.I., Nedergaard M. Perivascular spaces, glymphatic dysfunction, and small vessel disease. *Clin Sci (Lond).* 2017 Aug 10; 131 (17): 2257–2274.
<https://doi.org/10.1042/CS20160381>.
- Mezey É., Szalayova I., Hogden C.T., Brady A., Dósa Á., Sótónyi P., Palkovits M. An immunohistochemical study of lymphatic elements in the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021 Jan 19; 118 (3): e2002574118.
<https://doi.org/10.1073/pnas.2002574118>.
- Naganawa S., Taoka T. The Glymphatic System: A Review of the Challenges in Visualizing its Structure and Function with MR Imaging. *Magn Reson Med Sci.* 2022 Mar 1; 21 (1): 182–194.
<https://doi.org/10.2463/mrms.rev.2020-0122>.
- Nedergaard M., Goldman S.A. BRAIN DRAIN. *Sci Am.* 2016 Mar; 314 (3): 44–49.
<https://doi.org/10.1038/scientificamerican0316-44>.
- Newman E.A. New roles for astrocytes: regulation of synaptic transmission. *Trends Neurosci.* 2003 Oct; 26 (10): 536–542.
[https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(03\)00237-6](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(03)00237-6).
- O'Donnell J., Zeppenfeld D., McConnell E., Pena S., Nedergaard M. Norepinephrine: a neuromodulator that boosts the function of multiple cell types to optimize CNS performance. *Neurochem Res.* 2012 Nov; 37 (11): 2496–2512.
<https://doi.org/10.1007/s11064-012-0818-x>. Epub 2012 Jun 21.
- Okar S.V., Hu F., Shinohara R.T., Beck E.S., Reich D.S., Ineichen B.V. The etiology and evolution of magnetic resonance imaging-visible perivascular spaces: Systematic review and meta-analysis. *Front Neurosci.* 2023 Mar 30; 17: 1038011.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1038011>.
- Parnetti L., Chipi E., Salvadori N., D'Andrea K., Eusebi P. Prevalence and risk of progression of preclinical Alzheimer's disease stages: a systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Res Ther.* 2019 Jan 15; 11 (1): 7.
<https://doi.org/10.1186/s13195-018-0459-7>.
- Peng W., Achariyar T.M., Li B., Liao Y., Mestre H., Hitomi E., et al. Suppression of glymphatic fluid transport in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis.* 2016 Sep; 93: 215–225.
<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2016.05.015>.
- Plog B.A., Nedergaard M. The Glymphatic System in Central Nervous System Health and Disease: Past, Present, and Future. *Annu Rev Pathol.* 2018 Jan 24; 13: 379–394.
<https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-051217-111018>.
- Postnov D., Semyachkina-Glushkovskaya O., Litvinenko E., Kurths J., Penzel T. Mechanisms of Activation of Brain's Drainage during Sleep: The Nightlife of Astrocytes. *Cells.* 2023 Nov 20; 12 (22): 2667.
<https://doi.org/10.3390/cells12222667>.
- Provenzano D.A., Pellis Z., DeRiggi L. Fatal gadolinium-induced encephalopathy following accidental intrathecal administration: a case report and a comprehensive evidence-based review. *Reg Anesth Pain Med.* 2019 Apr 25: rapm-2019–100422.
<https://doi.org/10.1136/rapm-2019-100422>.
- Rainey-Smith S.R., Mazzucchelli G.N., Villemagne V.L., Brown B.M., Porter T., Weinborn M. et al. AIBL Research Group. Genetic variation in Aquaporin-4 moderates the relationship between sleep and brain A β -amyloid burden. *Transl Psychiatry.* 2018 Feb 26; 8 (1): 47.
<https://doi.org/10.1038/s41398-018-0094-x>.
- Rasmussen M.K., Mestre H., Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders. *Lancet Neurol.* 2018 Nov; 17 (11): 1016–1024.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30318-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30318-1).
- Reddy O.C., van der Werf Y.D. The Sleeping Brain: Harnessing the Power of the Glymphatic System through Lifestyle Choices. *Brain Sci.* 2020 Nov 17; 10 (11): 868.
<https://doi.org/10.3390/brainsci10110868>.

- Robin C.* Recherches sur quelques particularites de la structure des capillaires de l'encephale. *J. Physiol. Homme. Anim.* 1859. 2: 537–548.
- Rodríguez-Giraldo M., González-Reyes R.E., Ramírez-Guerrero S., Bonilla-Trilleras C.E., Guardo-Maya S., Nava-Mesa M.O.* Astrocytes as a Therapeutic Target in Alzheimer's Disease-Comprehensive Review and Recent Developments. *Int J Mol Sci.* 2022 Nov 7; 23 (21): 13630. <https://doi.org/10.3390/ijms232113630>.
- Rowsthorn E., Pham W., Nazem-Zadeh M.R., Law M., Pase M.P., Harding I.H.* Imaging the neurovascular unit in health and neurodegeneration: a scoping review of interdependencies between MRI measures. *Fluids Barriers CNS.* 2023 Dec 21; 20 (1): 97. <https://doi.org/10.1186/s12987-023-00499-0>.
- Semyachkina-Glushkovskaya O., Postnov D., Penzel T., Kurths J.* Sleep as a Novel Biomarker and a Promising Therapeutic Target for Cerebral Small Vessel Disease: A Review Focusing on Alzheimer's Disease and the Blood-Brain Barrier. *Int J Mol Sci.* 2020 Aug 31; 21 (17): 6293. <https://doi.org/10.3390/ijms21176293>.
- Semyachkina-Glushkovskaya O.V., Karavaev A.S., Prokhorov M.D., Runnova A.E., Borovkova E.I., Yu M.I. et al.* EEG biomarkers of activation of the lymphatic drainage system of the brain during sleep and opening of the blood-brain barrier. *Comput Struct Biotechnol J.* 2022 Dec 15; 21: 758–768. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2022.12.019>.
- Semyachkina-Glushkovskaya O., Fedosov I., Penzel T., Li D., Yu T., Telnova V. et al.* Brain Waste Removal System and Sleep: Photobiomodulation as an Innovative Strategy for Night Therapy of Brain Diseases. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 6; 24 (4): 3221. <https://doi.org/10.3390/ijms24043221>.
- Shabir O., Berwick J., Francis S.E.* Neurovascular dysfunction in vascular dementia, Alzheimer's and atherosclerosis. *BMC Neurosci.* 2018 Oct 17; 19 (1): 62. <https://doi.org/10.1186/s12868-018-0465-5>.
- Shokri-Kojori E., Wang G.J., Wiers C.E., Demiral S.B., Guo M., Kim S.W. et al.* β -Amyloid accumulation in the human brain after one night of sleep deprivation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018 Apr 24; 115 (17): 4483–4488. <https://doi.org/10.1073/pnas.1721694115>.
- Silva I., Silva J., Ferreira R., Trigo D.* Glymphatic system, AQP4, and their implications in Alzheimer's disease. *Neurol Res Pract.* 2021 Jan 19; 3 (1):5. <https://doi.org/10.1186/s42466-021-00102-7>.
- Soto-Rojas L.O., Pacheco-Herrero M., Martínez-Gómez P.A., Campa-Córdoba B.B., Apátiga-Pérez R., Villegas-Rojas M.M., et al.* The Neurovascular Unit Dysfunction in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2021 Feb 18; 22 (4): 2022. <https://doi.org/10.3390/ijms22042022>.
- Sugama S., Kakinuma Y.* Noradrenaline as a key neurotransmitter in modulating microglial activation in stress response. *Neurochem Int.* 2021 Feb; 143: 104943. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2020.104943>.
- Taoka T., Masutani Y., Kawai H., Nakane T., Matsuoka K., Yasuno F. et al.* Evaluation of glymphatic system activity with the diffusion MR technique: diffusion tensor image analysis along the perivascular space (DTI-ALPS) in Alzheimer's disease cases. *Jpn J Radiol.* 2017 Apr; 35 (4): 172–178. <https://doi.org/10.1007/s11604-017-0617-z>.
- Tarasoff-Conway J.M., Carare R.O., Osorio R.S., Glodzik L., Butler T., Fieremans E. et al.* Clearance systems in the brain-implications for Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol.* 2015 Aug; 11 (8): 457–70. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.119>.
- Troili F., Cipollini V., Moci M., Morena E., Palotai M., Rinaldi V. et al.* Perivascular Unit: This Must Be the Place. The Anatomical Crossroad Between the Immune, Vascular and Nervous System. *Front Neuroanat.* 2020 Apr 16; 14:17. <https://doi.org/10.3389/fnana.2020.00017>. Erratum in: *Front Neuroanat.* 2020 Sep 15; 14:51.
- van der Thiel M.M., Backes W.H., Ramakers I.H.G.B., Jansen J.F.A.* Novel developments in non-contrast enhanced MRI of the perivascular clearance system: What are the possibilities for Alzheimer's disease research? *Neurosci Biobehav Rev.* 2023 Jan; 144: 104999. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104999>.
- Verghese J.P., Terry A., de Natale E.R., Politis M.* Research Evidence of the Role of the Glymphatic System and Its Potential Pharmacological Modulation in Neurodegenerative Diseases. *J Clin Med.* 2022 Nov 25; 11 (23): 6964. <https://doi.org/10.3390/jcm11236964>.
- Virchow R.* Ueber die erweiterung kleinerer gefäße. *Virchows Archiv.* 1851. 3: 427–462.
- Voumvourakis K.I., Sideri E., Papadimitropoulos G.N., Tsantzali I., Hewlett P., Kitsos D. et al.* The Dynamic Relationship between the Glymphatic System, Aging, Memory, and Sleep. *Biomedicines.* 2023 Jul 25; 11 (8): 2092. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11082092>.
- Xie L., Kang H., Xu Q., Chen M.J., Liao Y., Thiyagarajan M., et al.* Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science.* 2013 Oct 18; 342 (6156): 373–377. <https://doi.org/10.1126/science.1241224>.
- Xu Z., Xiao N., Chen Y., Huang H., Marshall C., Gao J. et al.* Deletion of aquaporin-4 in APP/PS1 mice exacerbates brain A β accumulation and memory deficits. *Mol Neurodegener.* 2015 Nov 2; 10: 58. <https://doi.org/10.1186/s13024-015-0056-1>.
- Yu X., Ji C., Shao A.* Neurovascular Unit Dysfunction and Neurodegenerative Disorders. *Front Neurosci.* 2020 Apr 29; 14: 334. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00334>.
- Wang C., Holtzman D.M.* Bidirectional relationship between sleep and Alzheimer's disease: role of amyloid, tau, and other factors. *Neuropsychopharmacology.* 2020 Jan; 45 (1): 104–120. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0478-5>.

- Wardlaw J.M., Smith E.E., Biessels G.J., Cordonnier C., Fazekas F., Frayne R. et al.* Standards for reporting vascular changes on neuroimaging (STRIVE v1). Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 2013 Aug; 12 (8): 822–838.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70124-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70124-8).
- Weed L.H.* Studies on Cerebro-Spinal Fluid. No. II: The Theories of Drainage of Cerebro-Spinal Fluid with an Analysis of the Methods of Investigation. *J Med Res.* 1914a Sep; 31 (1): 21–49.
- Weed L.H.* Studies on Cerebro-Spinal Fluid. No. IV: The dual Source of Cerebro-Spinal Fluid. *J Med Res.* 1914b Sep; 31 (1): 93–118.11.
- Winer J.R., Morehouse A., Fenton L., Harrison TM., Ayanma L., Reed M. et al.* Tau and β -Amyloid Burden Predict Actigraphy-Measured and Self-Reported Impairment and Misperception of Human Sleep. *J Neurosci.* 2021 Sep 8; 41 (36): 7687–7696.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0353-21.2021>.
- Yamada S., Miyazaki M., Yamashita Y., Ouyang C., Yui M., Nakahashi M. et al.* Influence of respiration on cerebrospinal fluid movement using magnetic resonance spin labeling. *Fluids Barriers CNS.* 2013 Dec 27; 10 (1): 36.
<https://doi.org/10.1186/2045-8118-10-36>.
- Zhang Y., Ren R., Yang L., Zhang H., Shi Y., Okhravi H.R. et al.* Sleep in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of polysomnographic findings. *Transl Psychiatry.* 2022 Apr 1; 12 (1): 136.
<https://doi.org/10.1038/s41398-022-01897-y>.

GLYMPHATIC SYSTEM, SLEEP, NEURODEGENERATION

A. V. Gorbachevskii[#], O. A. Kicherova, L. I. Reikhert

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Tyumen State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tyumen, Russia
[#]e-mail: gorbachevskyalex@mail.ru

The prevalence of neurodegenerative diseases and the complexity of their treatment in late stages make it urgent to identify early markers and symptoms of this group of diseases in order to optimize diagnosis, treatment and prevention. Materials and methods. The PubMed database was analyzed for the following queries: perivascular space, Virchow–Robin space, glymphatic system, sleep disorders, Alzheimer's disease. Conclusion: enlargement of perivascular spaces (Virchow–Robin) can be considered an early structural marker of both glymphatic dysfunction and neurodegenerative diseases, while sleep disturbance can be considered as a functional marker (symptom) of these disorders.

Keywords: perivascular space, Virchow–Robin space, glymphatic system, insomnia, Alzheimer's disease, astrocyte, norepinephrine, MRI, polysomnography