



Глимфатическая система у пациентов с рассеянным склерозом

Спирин Н. Н., Крыцкова Д. С., Аксёнова А. С.

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

Аннотация

Глимфатическая система у пациентов с рассеянным склерозом (РС) представляет собой важный объект исследования, так как она играет ключевую роль в удалении метаболитов и поддержании гомеостаза в центральной нервной системе. При РС, характеризующемся демиелинизацией и воспалением, функции глимфатической системы могут быть нарушены, что приводит к накоплению токсичных веществ в мозге и усугублению нейродегенеративных процессов. Понимание взаимосвязи между глимфатической системой и РС откроет новые горизонты для потенциальных терапий, может помочь улучшить клиническое состояние пациентов и замедлить прогрессирование болезни.

Ключевые слова: глимфатическая система; параваскулярное пространство; периваскулярное пространство; рассеянный склероз

Для цитирования: Спирин Н. Н., Крыцкова Д. С., Аксёнова А. С. Глимфатическая система у пациентов с рассеянным склерозом. *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2025;3(2):22–27. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0086>. EDN: FJSNPP.

Поступила: 21.02.2025. **В доработанном виде:** 16.05.2025. **Принята к печати:** 20.05.2025. **Опубликована:** 30.06.2025.

Glymphatic system in patients with multiple sclerosis

Nikolay N. Spirin, Darina S. Krytskova, Anastasia S. Aksenova

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

Abstract

The glymphatic system in patients with multiple sclerosis (MS) is an important object of research because it plays a key role in the removal of metabolites and maintenance of homeostasis in the central nervous system. In MS, which is characterized by demyelination and inflammation, the functions of the glymphatic system may be impaired, leading to the accumulation of toxic substances in the brain and aggravation of neurodegenerative processes. Understanding the relationship between the glymphatic system and MS will provide new horizons for potential therapies and may help improve the clinical condition of patients and slow disease progression.

Keywords: glymphatic system; paravascular space; perivascular space; multiple sclerosis

For citation: Spirin NN, Krytskova DS, Aksenova AS. Glymphatic system in patients with multiple sclerosis. *Patient-oriented medicine and pharmacy*. 2025;3(2):22–27. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0086>. EDN: FJSNPP.

Received: 21.02.2025. **Revision received:** 16.05.2025. **Accepted:** 20.05.2025. **Published:** 30.06.2025.

Введение / Introduction

Глимфатическая система — это относительно новая, но уже революционная концепция в нейробиологии, которая открывает новые горизонты в понимании механизмов очистки и регуляции головного мозга. Она представляет собой уникальную микроскопическую дренажную систему, которая работает как «мусорщик», выносящий из центральной нервной системы (ЦНС) отходы метаболизма и растворимые белки через периваскулярные

туннели, образованные астроглиальными клетками [1, 2].

Учёные долгое время утверждали об отсутствии лимфатической системы в ЦНС. Но в 1914 году Lewis H. провёл и опубликовал данные исследования про альтернативный механизм оттока спинномозговой жидкости (СМЖ). Он ввёл берлинскую лазурь в субарахноидальное пространство и заметил, что пигмент откладывается в лимфатической

системе, а именно в шейных лимфатических узлах. Повторить эксперименты в дальнейшем не получилось и изучение системы замерло практически на сто лет [3].

Первое описание глимфатической системы было опубликовано совсем недавно, в 2012 году, датским нейробиологом *Nedergaard M.* В основу названия легло признание зависимости системы от глиальных клеток и сходство её функций с периферической лимфатической системой [4]. Метод исследования был схож с тем, что использовал *Lewis H.* — в СМЖ мышей *in vivo* был введён флуоресцентный краситель и отслежен его отток. Сложность раннего открытия этой системы заключалась в том, что периаартериальные пространства, по которым идёт отток, отсутствуют в фиксированной ткани, они теряются после гибели организма и фиксации препарата. Периваскулярное пространство сокращается и в конечном итоге пропадает, жидкость перемещается в базальную пластинку и рядом расположенный гладкомышечный слой [5]. Чтобы доказать, что ток всё-таки есть, учёные использовали двухфотонную визуализацию и доказали, что СМЖ перемещается по периваскулярному пространству [6].

По словам самих исследователей, в частности исследователя-постдокторанта Университета Вирджинии (UVA) *Louveau A et al.* [7], факт отсутствия лимфатической системы в головном мозге является давно устоявшимся и кочующим от учебника к учебнику. Тем не менее, проведённая совместно с нейробиологом из Калифорнийского университета Джонатаном Кипнисом серия тестов показала обратное, полностью перевернув представление о строении головного мозга.

Глимфатическая система остаётся для нас загадкой, несмотря на увеличивающийся объём открытий в этой области. Практически все исследования из-за трудности обнаружения системы проведены на животных, что тоже указывает на то, что систему ещё только предстоит познать [7].

Анатомическое строение глимфатической системы / Anatomical structure of the glymphatic system

Глимфатическая система включает в себя такие компоненты, как периваскулярные пространства, которые образуются самой внешней стенкой кровеносного сосуда, именуемые иначе пространством Вирхова-Робина; ножки астроцитов; система AQP4 рецепторов астроцитов; интерстициальное пространство головного мозга [8].

Головной мозг получает кровоснабжение из двух внутренних сонных и двух позвоночных артерий. Ветви этих артерий анастомозируют друг с другом на основании мозга в средней черепной

ямке с образованием Виллизиева круга, который расположен в подпаутинном пространстве.

Церебральные артерии на поверхности коры больших полушарий дают начало богатой сети анастомозов лептоменингеальных (пиальных) артерий, от которых отходят множество пенетрирующих артериол, направляющихся через субарахноидальное и субпиальное пространства приблизительно под прямым углом [9]. Входя в перенхиму головного мозга, пиальные артерии переходят в пенетрирующие артериолы, которые окружены периваскулярным пространством, именуемым пространством Вирхова-Робина [10].

Пространство Вирхова-Робина с наружной и внутренней стороны выстлано лептоменингеальными клетками и заполнено цереброспинальной жидкостью (ЦСЖ). По мере перехода артериол в капилляры данный слой сужается, а его границы переходят в базальную мембрану со стороны сосуда и астроцитарную муфту со стороны наружной поверхности [11, 12, 13]. Это пространство напоминает цилиндр, окружающий сосудистую сеть. Между пиальной оболочкой внутри и базальной мембраной концевых ножек астроцитов снаружи располагается ликвор. В то время как проникающие артериолы внедряются вглубь паренхимы головного мозга и сужаются, переходя в капилляры, слой гладких мышц и пиальная оболочка истончаются и исчезают, а параваскулярные и периваскулярные пространства становятся непрерывными с эндотелиальной базальной мембраной [14]. Такая структура подразумевает под собой тонкий матрикс, образованный эндотелиальными и астроцитарными элементами [15]. Капилляры головного мозга собираются в венулы, затем в вены, пространство соответственно увеличивается и уже ограничивается венозной стенкой изнутри и глиальной мембраной снаружи. Таким образом, периваскулярное пространство представляет собой непрерывную полость от артерий до капилляров и вен [16].

Периваскулярное пространство обособленно от интерстициального пространства за счёт наличия плотных контактов в эндотелии капилляров головного мозга. Избирательную проницаемость для воды и некоторых растворённых в ней веществ обеспечивает аквапорин-4 каналы, они так же способствуют созданию градиента плотности воды, что приводит к циркуляции жидкости по периваскулярным пространствам головного мозга [17].

Наряду с периваскулярным пространством существует параваскулярное пространство. Оно представляет собой пространство, заключённое между средними слоями базальной мембраны гладкомышечных клеток артерий. Главной задачей параваскулярного пространства является клиренс

интерстициальной жидкости и потока растворённых веществ из паренхимы головного мозга в лимфатическую систему в направлении, противоположном направлению тока крови [18].

Функции глимфатической системы / Functions of the glymphatic system

Пик активности глимфатической системы приходится на ночные часы в фазу медленного сна [19]. Главной функцией системы является очищение головного мозга от метаболитов, продуктов распада, токсических веществ. Усиление клиренса приводит к снижению уровня лактата в головном мозге, что приводит к переходу от бодрствования ко сну. В то же время при нарушении клиренса происходит накопление в паренхиме β -амилоида и тау-белка, которые при накоплении агрегируют и образуют токсичные амилоидные бляшки и нейрофибриллярные клубки, исходом данного процесса будет болезнь Альцгеймера [20, 21]. С другой стороны, глимфатическая система не только очищает мозг от метаболитов, но и способствует распространению необходимых веществ: глюкозы, липидов, аминокислот, различных факторов роста и нейромодуляторов [22].

Модель потока глимфатической жидкости / Glymphatic fluid flow model

При описании модели потока глимфы *Iliff et al.* сформулировали последовательные этапы клиренса: прохождение субарахноидальной ЦСЖ по периваскулярным пространствам; осуществление транспаренхимальной конвекции — прохождение глимфы через AQP4-каналы, смешение с интерстициальной жидкостью и выведение веществ в паравенозное пространство; отток жидкости, содержащей воду и различные метаболиты, по паравенозным пространствам в субарахноидальное [23].

Спинномозговая жидкость поступает из субарахноидального пространства в паренхиму головного мозга за счёт тока по периваскулярному пространству — пространству Вирхова-Робина (ПВР). Там, где ПВР заканчивается в паренхиме, ЦСЖ продолжает движение вдоль базальных мембран, окружающих артериальные сосудистые гладкие мышцы, чтобы достичь базальной пластинки, окружающей мозговые капилляры. Далее начинается опосредованный конвективный ток через AQP4-каналы, расположенные на концевых ножках астроцитов. При этом происходит смешивание ЦСЖ с интерстициальной жидкостью и растворёнными веществами. Интерстициальная жидкость и содержащиеся в ней растворённые вещества покидают головной мозг через перивенозные пространства дренирующих вен с помощью подобных механизмов [6].

Метаболиты из перивенозного пространства могут быть выведены из мозга несколькими способами: путём дренирования в шейные лимфатические сосуды; рассеивания в субарахноидальной ЦСЖ, или пересечения сосудистой сети для попадания в кровоток [24]. Также отмечают роль лимфатических сосудов, выстилающих синусы твёрдой мозговой оболочки, в дренировании глимфатической системы в глубокие шейные лимфатические узлы.

Параваскулярный дренаж интерстициальной жидкости и растворённых в ней компонентов осуществляется вдоль средних слоев базальной мембраны артериальных гладкомышечных клеток и течёт в направлении, противоположном направлению глимфатического очищения.

Глимфатическая система при рассеянном склерозе / The glymphatic system in multiple sclerosis

Открытие и изучение глимфатической системы подтолкнуло учёных к более детальному изучению заболеваний ЦНС, природа которых до сих пор остаётся неизвестной. Возможно, одной из причин возникновения этих болезней или их прогрессирования является нарушения в глимфатической системе. Одним из таких заболеваний является рассеянный склероз, которым страдают около 2,3 млн человек по всему миру. Рассеянный склероз (РС) — это хроническое аутоиммунное заболевание центральной нервной системы, при котором иммунная система организма атакует миелиновую оболочку нейронов, что приводит к нарушению передачи нервных импульсов. С открытием системы появилась теория, что может быть именно лимфатические сосуды головного мозга, являются «виновниками» развития этого заболевания [25]. Была предложена и изучена такая теория, как нарушение динамики СМЖ в паренхиме головного мозга, приводящая к развитию рассеянного склероза [26]. Использовались данные МРТ спинного мозга мышей, которым определяли тканевое движение ликвора в спинном мозге. В моделях, у которых был вызван рассеянный склероз, наблюдалось снижение динамики спинномозговой жидкости [27]. Так же было проведено исследование у людей, с использованием 11C-PiB ПЭТ, что также показало сниженное движение СМЖ у лиц с РС. Все эти данные подтвердили, что глимфатическая система и скорость движения СМЖ играют роль в развитии РС [28]. Проводилось МРТ-исследование по оценке глимфатической системы, а именно индекса диффузии по периваскулярному пространству у людей с рассеянным склерозом и у контрольной группы, результатом которого является снижение диффузии у пациентов с РС, так же у них с большей

вероятностью обнаруживаются увеличенные периваскулярные пространства [29].

Другим важным предположением стала гипотеза о поражении периваскулярных пространств, так как эти пространства являются выводными, и именно по ним лимфатическая система выводит продукты метаболизма. При рассеянном склерозе наблюдаются воспалительные изменения в первую очередь в перивенозных пространствах [30]. Воспаление при РС может приводить к повреждению микрососудов с помощью разных механизмов. Клетки иммунной системы начинают атаковать эндотелиальные клетки сосудов, что способно вызвать каскад реакций, активацию системы комплемента, которые приведут к тромбозу и развитию локального отека тканей, что ещё больше усугубит микроциркуляцию. Отсюда можно сделать вывод, что нарушения перфузии способствуют дегенерации, что в дальнейшем приводит или усугубляет инвалидизацию пациента [31]. Нарушение работы лимфатической системы способно приводить к формированию лептоменингеальных эктопических лимфоцитарных скоплений, поддерживающих хроническое воспаление [32].

Воспалительный процесс может быть вызван различными причинами, например, инфицированием вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ), показателем которого являются специфические к ВЭБ CD8+ Т-клетки в ЦНС пациентов [33, 34]. У пациентов с РС более высокая частота CD4+ Т-клеток, в первую очередь нацеленных на EBNA-1, где возможно перекрёстное реагирование Т-клеток с антигенами ЦНС, что приводит к нарушению иммунной толерантности [35, 36]. При РС была обнаружена

повышенная экспрессия AQP4 с его сниженной поляризацией на концевых отростках астроцитов [37]. Как указывалось, ранее, нормальный лимфатический отток метаболитов зависит от динамики жидкости по каналам аквапорина-4 и любое нарушение в этой области способно привести к дисфункции в лимфатической системе. AQP4, динамика ЦСЖ в паренхиме головного мозга, нарушение движения жидкости в периваскулярных пространствах являются взаимосвязанными причинами, приводящими к препятствию оттока лимфы, накоплению нейротоксических, нейровоспалительных метаболитов, что в свою очередь приводит к прогрессированию повреждения нейронов и миелиновых оболочек, а миелиновые оболочки при воспалении могут нарушать физиологию астроцитов, что приведёт к ещё большему повреждению лимфатической системы и прогрессированию рассеянного склероза.

Заключение / Conclusion

Несмотря на проведённые исследования лимфатической системы у пациентов с рассеянным склерозом, при котором сочетаются и воспалительный и нейродегенеративный компоненты, многие аспекты проблемы остаются не изученными. В обзоре рассматривается несколько возможных вариантов повреждения лимфатической системы у людей с РС, что может указывать на участие лимфатической системы в патогенезе заболевания.

Дальнейшие исследования лимфатической системы у пациентов с РС и понимание её патогенетической роли на различных этапах болезни могут привести к новым возможностям терапии этого сложного заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Спирин Н. Н. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, ответственность за целостность всех частей статьи, редактирование; Крыцкова Д. С., Аксёнова А. С. — поиск и работа с литературными источниками, анализ статей, написание текста; редактирование.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors participation

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. Spirin NN — the concept and design of the research, the collection and processing of the material, responsibility for the integrity of all parts of the article; Krytskova DS., Aksenova AS. — searching for and working with literary sources, analyzing articles, writing texts, editing.

Financing

The work was carried out without sponsorship.



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Спирин Николай Николаевич — д. м. н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: nnspirin@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0001-9078-589X

РИНЦ AuthorID: 523232

Крыцкова Дарина Сергеевна — ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

e-mail: ku.dara@mail.ru

ORCID ID: 0009-0004-4256-4178

Аксёнова Анастасия Сергеевна — ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

e-mail: nastya.axs@yandex.ru

ORCID ID: 0009-0004-4256-4178

ABOUT THE AUTHOR

Nikolay N. Spirin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: nnspirin@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0001-9078-589X

RSCI AuthorID: 523232

Darina S. Krytskova — Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: ku.dara@mail.ru

ORCID ID: 0009-0004-4256-4178

Anastasia S. Aksenova — Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: nastya.axs@yandex.ru

ORCID ID: 0009-0004-4256-4178

Список литературы / References

- Mestre H, Mori Y, Nedergaard M. The Brain's Glymphatic System: Current Controversies. *Trends Neurosci.* 2020;43(7):458-466. doi: 10.1016/j.tins.2020.04.003.
- Habritz LM, Nedergaard M. The Glymphatic System: A Novel Component of Fundamental Neurobiology. *J Neurosci.* 2021;15;41(37):7698-7711. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0619-21.2021.
- Weed LH. Studies on Cerebro-Spinal Fluid. No. III : The pathways of escape from the Subarachnoid Spaces with particular reference to the Arachnoid Villi. *J Med Res.* 1914 Sep;31(1):51-91.
- Rasmussen MK, Mestre H, Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders. *Lancet Neurol.* 2018;17(11):1016-1024. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30318-1.
- Mestre H, Tithof J, Du T, et al. Flow of cerebrospinal fluid is driven by arterial pulsations and is reduced in hypertension. *Nat Commun.* 2018; 19;9(1):4878. doi: 10.1038/s41467-018-07318-3.
- Illiff 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 β . *Sci Transl Med.* 2012;15;4(147):147ra111. doi: 10.1126/scitranslmed.3003748.
- Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature.* 2015; 16;523(7560):337-41. doi: 10.1038/nature14432.
- Кондратьев А.Н., Ценципер Л.М. Глимфатическая система мозга: строение и практическая значимость. *Анестезиология и реаниматология.* 2019;(6):72-80. [Kondratiev AN, Tsentsiper LM. Glymphatic system of the brain: structure and practical significance. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology.* 2019;(6):72-80. (In Russ.).] <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201906172>.
- Драндрова Е.Г., Меркулова Л.М. Функциональная анатомия сосудов мозга и их роль в ликвороциркуляции. *Современные проблемы науки и образования.* 2022;6-2.URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=32114> (дата обращения: 06.06.2025).DOI: <https://doi.org/10.17513/spno.32114>.
- Chen X, Deng S, Lei Q, et al. miR-7-5p Affects Brain Edema After Intracerebral Hemorrhage and Its Possible Mechanism. *Front Cell Dev Biol.* 2020 Dec 16;8:598020. doi: 10.3389/fcell.2020.598020.
- Бабиянц А.Я., Хананашвили Я.А. Мозговое кровообращение: физиологические аспекты и современные методы исследования. *Журнал фундаментальной медицины и биологии.* 2018; 3:46–54. [Babiyants AY, Khananashvili YaA. Cerebral circulation: physiological aspects and modern research methods. *Journal of Fundamental Medicine and Biology.* 2018; 3:46–54.].
- Николенко ВН, Оганесян МВ, Яхно НН, Орлов ЕА, Порубаева ЭЭ, Попова ЕЮ. Глимфатическая система головного мозга: функциональная анатомия и клинические перспективы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018;10(4):94-100. [Nikolenko VN, Oganessian MV, Yakhno NN, Orlov EA, Porubayeva EE, Popova EY. The brain's glymphatic system: physiological anatomy and clinical perspectives. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018;10(4):94-100. (In Russ.).] <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-4-94-100>.



13. Jessen NA, Munk AS, Lundgaard I, Nedergaard M. The Glymphatic System: A Beginner's Guide. *Neurochem Res.* 2015;40(12):2583-99. doi: 10.1007/s11064-015-1581-6.
14. Morris AW, Sharp MM, Albargothy NJ, et al. Vascular basement membranes as pathways for the passage of fluid into and out of the brain. *Acta Neuropathol.* 2016 May;131(5):725-36. doi: 10.1007/s00401-016-1555-z.
15. Bakker EN, Bacskai BJ, Arbel-Ornath M, et al. Lymphatic Clearance of the Brain: Perivascular, Paravascular and Significance for Neurodegenerative Diseases. *Cell Mol Neurobiol.* 2016 Mar;36(2):181-94. doi: 10.1007/s10571-015-0273-8.
16. Weller RO, Djuanda E, Yow HY, Carare RO. Lymphatic drainage of the brain and the pathophysiology of neurological disease. *Acta Neuropathol.* 2009 Jan;117(1):1-14. doi: 10.1007/s00401-008-0457-0.
17. Nakada T, Kwee IL, Igarashi H, Suzuki Y. Aquaporin-4 Functionality and Virchow-Robin Space Water Dynamics: Physiological Model for Neurovascular Coupling and Glymphatic Flow. *Int J Mol Sci.* 2017 Aug 18;18(8):1798. doi: 10.3390/ijms18081798.
18. Zhang ET, Inman CB, Weller RO. Interrelationships of the pia mater and the perivascular (Virchow-Robin) spaces in the human cerebrum. *J Anat.* 1990 Jun;170:111-23.
19. Bah TM, Goodman J, Iliff JJ. Sleep as a Therapeutic Target in the Aging Brain. *Neurotherapeutics.* 2019 Jul;16(3):554-568. doi: 10.1007/s13311-019-00769-6.
20. Rangroo Thrane V, Thrane AS, Plog BA, et al. Paravascular microcirculation facilitates rapid lipid transport and astrocyte signaling in the brain. *Sci Rep.* 2013;3:2582. doi: 10.1038/srep02582.
21. Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, et al. Alzheimer's disease. *Lancet.* 2016 Jul 30;388(10043):505-17. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01124-1.
22. Breymann CS. Die lymphatischen Abflusswege von Gehirn und Hypophyse im Mausmodell Inaugural (Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades für Zahnheilkunde der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität zu Göttingen); 2016. <http://dx.doi.org/10.53846/goediss-5526>.
23. Mills S, Cain J, Purandare N, Jackson A. Biomarkers of cerebrovascular disease in dementia. *British Journal of Radiology.* 2007;80:S128-S145. <https://doi.org/10.1259/bjr/79217686>.
24. Hubbard JA, Hsu MS, Seldin MM, Binder DK. Expression of the Astrocyte Water Channel Aquaporin-4 in the Mouse Brain. *ASN Neuro.* 2015 Oct 21;7(5):1759091415605486. doi: 10.1177/1759091415605486.
25. Столяров И.Д., Осетрова Б.А. Рассеянный склероз. Санкт-Петербург 2002, 173 с. [Stolyarov I.D., Osetrova B.A. Multiple sclerosis. Saint Petersburg 2002, 173 p.].
26. Fournier AP, Gauberti M, Quenault A, Vivien D, Macrez R, Docagne F. Reduced spinal cord parenchymal cerebrospinal fluid circulation in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2019 Jul;39(7):1258-1265. doi: 10.1177/0271678X18754732.
27. Jakimovski D, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B, et al. Longitudinal analysis of cerebral aqueduct flow measures: multiple sclerosis flow changes driven by brain atrophy. *Fluids Barriers CNS.* 2020 Jan 31;17(1):9. doi: 10.1186/s12987-020-0172-3.
28. Schubert JJ, Veronese M, Marchitelli L, et al. Dynamic 11C-PiB PET Shows Cerebrospinal Fluid Flow Alterations in Alzheimer Disease and Multiple Sclerosis. *J Nucl Med.* 2019 Oct;60(10):1452-1460. doi: 10.2967/jnumed.118.223834.
29. Carotenuto A, Cacciaguerra L, Pagani E, Preziosa P, Filippi M, Rocca MA. Glymphatic system impairment in multiple sclerosis: relation with brain damage and disability. *Brain.* 2022 Aug 27;145(8):2785-2795. doi: 10.1093/brain/awab454.
30. Karussis D. The diagnosis of multiple sclerosis and the various related demyelinating syndromes: a critical review. *J Autoimmun.* 2014 Feb-Mar;48-49:134-42. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.022.
31. Lassmann H. Hypoxia-like tissue injury as a component of multiple sclerosis lesions. *J Neurol Sci.* 2003 Feb 15;206(2):187-91. doi: 10.1016/s0022-510x(02)00421-5.
32. Peng W, Achariyar TM, Li B, et al. Suppression of glymphatic fluid transport in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis.* 2016 Sep;93:215-25. doi: 10.1016/j.nbd.2016.05.015.
33. Serafini B, Rosicarelli B, Veroni C, et al. Epstein-Barr Virus-Specific CD8 T Cells Selectively Infiltrate the Brain in Multiple Sclerosis and Interact Locally with Virus-Infected Cells: Clue for a Virus-Driven Immunopathological Mechanism. *J Virol.* 2019 Nov 26;93(24):e00980-19. doi: 10.1128/JVI.00980-19.
34. Jaquière E, Jilek S, Schluep M, Meylan P, Lysandropoulos A, Pantaleo G, Du Pasquier RA. Intrathecal immune responses to EBV in early MS. *Eur J Immunol.* 2010 Mar;40(3):878-87. doi: 10.1002/eji.200939761. Erratum in: *Eur J Immunol.* 2011 May;41(5):1501.
35. Lünemann JD, Edwards N, Muraro PA, et al. Increased frequency and broadened specificity of latent EBV nuclear antigen-1-specific T cells in multiple sclerosis. *Brain.* 2006;129(6):1493-1506. Doi: 10.1093/brain/awl067.
36. Lünemann JD, Jelčić I, Roberts S, Lutterotti A, Tackenberg B, Martin R, Münz C. EBNA1-specific T cells from patients with multiple sclerosis cross react with myelin antigens and co-produce IFN-gamma and IL-2. *J Exp Med.* 2008 Aug 4;205(8):1763-73. doi: 10.1084/jem.20072397.
37. Rohr SO, Greiner T, Joost S, et al. Aquaporin-4 Expression during Toxic and Autoimmune Demyelination. *Cells.* 2020 Sep 28;9(10):2187. doi: 10.3390/cells9102187.