

Д.Г. Марченко
Р.О. Родинський

Дніпровський державний ме-
дичний університет
Дніпро, Україна

Надійшла: 22.01.2025
Прийнята: 12.03.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.1.6-12>

УДК 611.8:616.831-092:615.099

МОРФОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ЕТАНОЛ-ІНДУКОВАНИХ ЗМІН У ГЛІМФАТИЧНІЙ СИСТЕМІ ТА ЇХ ВПЛИВ НА ФУНКЦІЮ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

Marchenko D.H.  , Rodynskiy R.O.   Morphologic aspects of ethanol-induced changes in the glymphatic system and their effect on nervous system function. Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine.

ABSTRACT. The glymphatic system, a perivascular network responsible for the exchange of cerebrospinal (CSF) and interstitial (ISR) fluids, plays a critical role in the clearance of metabolic wastes, particularly neurotoxic proteins such as β -amyloid and microtubule-associated protein tau (MAPT). Disruption of its function is commonly associated with neurodegenerative diseases, including Alzheimer's disease. However, ethanol (C_2H_5OH), a widespread neurotoxic substance, has also been shown to cause profound structural and functional changes in the central nervous system (CNS); in particular, its effect on the glymphatic system cannot be ruled out, which is still poorly understood. This review examines ethanol-induced morpho-histological changes in the glymphatic pathways, focusing on astrocyte integrity, aquaporin-4 (AQP4) mislocalization, perivascular inflammation, and vascular dysfunction. A systematic review of available studies shows that ethanol consumption leads to redistribution of AQP4 away from perivascular astrocytic endings, impairing glymphatic flow and reducing the efficiency of waste clearance. Thus, histopathologic evidence suggests ethanol-induced gliosis (pathologic overgrowth of glial cells in the CNS), neuroinflammation, and oxidative stress further exacerbate glymphatic dysfunction. In addition, ethanol disrupts basic mechanisms of sleep, which in turn as a process is a critical regulator of glymphatic activity; thereby exacerbating the adverse effects on CNS homeostasis. These mechanisms suggest a potential link between chronic ethanol exposure and accelerated progression of neurodegenerative diseases associated with glymphatic dysfunction. Despite the accumulating evidence of ethanol's neurotoxicity, studies directly addressing its effects on the glymphatic system at the tissue-cellular level remain scarce. Future research, which is extremely promising, should focus on elucidating the reversibility of ethanol-induced glymphatic disturbances and identifying potential pharmacological and behavioral interventions to mitigate their effects. Understanding these interrelationships of these processes, as well as their overall analysis and awareness, is necessary for the development of targeted neuroprotective strategies, especially in populations with chronic alcohol use.

Key words: ethanol, glymphatic system, morphology, histology, aquaporin-4, astrocytes, neurodegeneration, cerebrospinal fluid, neuroinflammation, neurodegeneration, waste clearance.

Marchenko DH, Rodynskiy RO. [Morphologic aspects of ethanol-induced changes in the glymphatic system and their effect on nervous system function]. Morphologia. 2025;19(1):6-12. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.1.6-12>

 Marchenko D.H. 0000-0001-7616-3613

 Rodynskiy R.O. 0000-0002-2292-6977

 dasha19862305@ukr.net; r.rodinskiy@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Постановка проблеми

Вживання етанолу через алкогольні напої - широко поширена поведінка, що має значні наслідки для здоров'я населення. Хронічне вживання алкоголю пов'язане з численними неврологічними розладами, включно з нейродегенеративними захворюваннями та когнітивними порушеннями. Один з основних механізмів, що лежать в

основі цих ефектів, потенційно пов'язаний зі змінами в глімфатичній системі, яка відповідає за виведення продуктів життєдіяльності з мозку. Відповідно порушення цієї системи призводять до накопичення токсичних речовин, сприяючи пошкодженню нейронів і зниженню когнітивних здібностей. Розуміння конкретних механізмів на тка-

нинно-клітинному рівні, за допомогою яких етанол порушує роботу глімфатичної системи, має вирішальне значення для розробки цільових терапевтичних стратегій, спрямованих на пом'якшення, або теоретично-перспективне часткове знешкодження неврологічних наслідків хронічного споживання алкоголю.

Мета статті – на основі аналізу відповідної бази наукових знань із відповідних джерел висунути гіпотезу про морфо-гістологічні зміни в глімфатичній системі, спричинені впливом етанолу, та оцінити їхній потенційний вплив на функції нервової системи з основним акцентом на гіпокамп і кору головного мозку, що є першочергово вразливими до ушкоджень, спричинених алкоголем. Таким чином, ця робота також спрямована на аналіз та підкреслення необхідності цілеспрямованих морфологічних досліджень для поглиблення знань та розуміння механізмів нейротоксичної дії етанолу.

Основні аспекти проблеми

Глімфатична система являє собою нещодавно виявлену мережу, що охоплює весь мозок і має вирішальне значення для видалення метаболічних відходів і підтримки гомеостазу центральної нервової системи (ЦНС) [1]. Вперше описана у 2012 році, ця система сприяє обміну спинномозкової (СМР) з інтерстиціальною рідиною (ICP) через периваскулярні простори, що оточують церебральні кровоносні судини. Цей процес здійснюється за допомогою водних каналів аквапорин-4 (AQP4), локалізованих переважно в кінцевих частинах астроцитів [2, 3]. Глімфатичний шлях відіграє ключову роль у видаленні потенційно нейротоксичних речовин, таких як білки β -амілоїд і таубілок (Microtubule-associated protein tau, MAPT), які пов'язані з нейродегенеративними захворюваннями. Ефективність даної системи помітно підвищується під час сну, що свідчить про динамічну взаємодію між фізіологічними станами, циркадним (добовим) ритмом та механізмами видалення відповідних відходів з ЦНС [4]. Гістологічно глімфатична система характеризується наявністю периваскулярних просторів, астроцитарних закінчень і молекулярної архітектури AQP4, які можна візуалізувати за допомогою таких методів, як імуногістохімія, імунофлуоресценція (див. рис. 1. Імунофлуоресцентне зображення: Астроцити, забарвлені на GFAP, з кінцевими пальцями, що обрамляють кровоносні судини [6].

Етанол же, як вже було згадано, широко розповсюджений нейротоксикант, який чинить глибокий вплив на нервову систему, починаючи з гострих порушень синаптичної передачі і закінчуючи хронічними наслідками, такими як втрата нейронів і когнітивні порушення. Хронічний вплив етанолу викликає оксидативний стрес, нейрозапалення і зміну церебрального метаболізму, що ставить під загрозу по суті усі функції мозку

[7]. Нові ж дані, що з'являються, свідчать про те, що етанол може також порушувати глімфатичну функцію, потенційно через депривацію сну, порушення його фундаментальної нейрофізіологічної архітектури; зниження експресії AQP4 і судинну дисфункцію. Таким чином, наприклад, дослідження показали, що етанол пригнічує повільно-хвильовий сон - стан, критично важливий для оптимального глімфатичного кліренсу, і тим самим, можливо, посилює накопичення нейротоксичних метаболітів [8, 9]. Такі функціональні порушення викликають цілком резоні питання, щодо морфологічних змін, які обумовлюють, або ж обумовлюються згубним впливом етанолу.

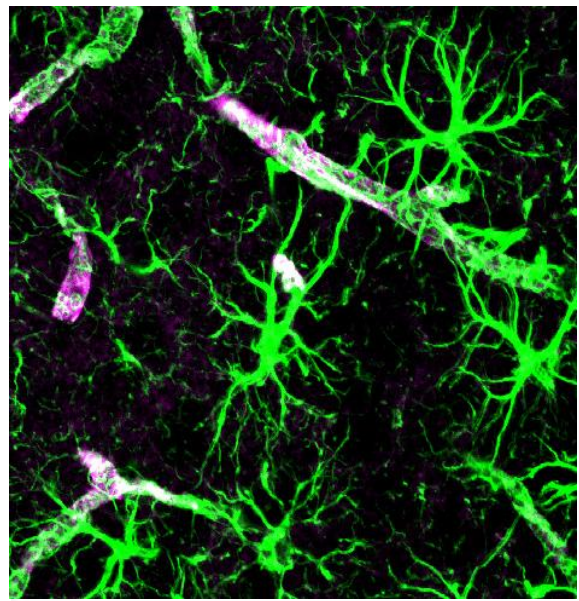


Рис. 1. Імунофлуоресцентне зображення: Астроцити, забарвлені на GFAP, з кінцевими пальцями, що обрамляють кровоносні судини [6].

Отож, попри зростаюче розуміння нейротоксичної дії етанолу та ролі глімфатичної системи в гомеостазі мозку, зберігається значна прогалина в знаннях щодо специфічних морфологічних змін, які спричиняються етанолом в елементах, які складають глімфатичну систему; та їхнього подальшого впливу на функції нервової системи. У той час як молекулярні та функціональні дослідження дають уявлення про вплив етанолу на AQP4 і сон, лише деякі дослідження вивчали ці зміни на гістологічному рівні, наприклад, зміни в периваскулярних просторах або морфологію астроцитів. Відсутність морфологічних досліджень обмежує наше розуміння того, як глімфатична дисфункція, викликана етанолом, сприяє ширшим нейропатологічним наслідкам, таким як нейродегенерація і нейрозапалення.

Додаткові елементи системи

Глімфатичний процес не тільки очищає головний мозок від відходів, а й розподіляє поживні речовини та сигнальні молекули по ділянках мозку. Дослідження з використанням двофотонної

мікроскопії на мишах показали, що глімфатичний потік порушується під час старіння та нейродегенеративних захворювань, що свідчить про його вразливість до фізіологічних стресорів [10, 11]. Наприклад, зниження експресії AQP4 в астроцитах корелює зі зменшенням ефективності кліренсу, що підкреслює молекулярні основи глімфатичної функції [12]. При цьому ця динаміка може бути концептуально проілюстрована для порівняння швидкості кліренсу під час сну і бадьорості [13].

Вплив етанолу на функцію глімфатичної системи: молекулярні та функціональні аспекти

Етанол чинить багатосторонній вплив на мозок, багато з яких можуть бути спрямовані на глімфатичну систему через молекулярні та функціональні шляхи. Один з основних механізмів пов'язаний із порушенням експресії та локалізації AQP4 в астроцитах. Таким чином, дослідження на моделях гризунів показують, що хронічний вплив етанолу знижує рівень мРНК і білка AQP4 у корі та гіпокампі, потенційно порушуючи ефективність обміну CSF-ISF [14, 15]. Вважається, що це зниження зумовлене викликаним етанолом оксидативним стресом, який активує сигнальні шляхи, що пригнічують транскрипцію AQP4 [16]. Такі молекулярні зміни припускають прямий вплив на глімфатичну функцію, хоча гістологічне підтвердження зміненого розподілу AQP4 й залишається обмеженим.

Ще один важливий шлях, яким етанол може впливати на глімфатичну систему, - це порушення архітектури сну. Глімфатична система демонструє максимальний кліренс під час повільно-хвильового сну - стану, що характеризується синхронізованою активністю нейронів і розширеним інтерстиціальним простором [4]. Таким чином, етанол пригнічує повільнохвильовий сон, сприяючи фрагментації сну, про що свідчать полісомнографічні дослідження на людях і тваринах [8]. У щурів, які зазнавали хронічного впливу етанолу шляхом вдихання парів, скорочення тривалості повільно-хвильового сну корелює зі зниженням кліренсу трасуючих речовин у СМР, що, в свою чергу, знову ж свідчить про функціональне порушення глімфатичної системи [17]. Це порушення може посилювати накопичення нейротоксичних метаболітів, створюючи основу для морфо-гістологічних змін у глімфатичних компонентах.

Етанол також викликає оксидативний стрес і запалення, обидва з яких можуть побічно порушувати функцію глімфатичної системи. Хронічний вплив етанолу збільшує вироблення реактивних видів кисню (ROS) у мозку, пошкоджуючи астроцити та ендотеліальні клітини судин - ключові компоненти глімфатичного шляху [7]. Крім того, етанол спричиняє вивільнення прозапальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлини-альфа (TNF- α) та інтерлейкін-1 бета (IL-1 β), які можуть

змінювати периваскулярну динаміку та астроцитарну функцію [18]. Наприклад, викликане запаленням набрякання астроцитарних закінчень може фізично перешкоджати периваскулярним просторам, зменшуючи потік СМР. Втім гістологічні наслідки у вигляді змін морфології периваскулярних просторів або ультраструктури астроцитів вимагають подальшого дослідження [19].

Передбачувані гістологічні зміни в глімфатичній системі під впливом етанолу

З огляду на молекулярні та функціональні порушення, спричинені етанолом, можна припустити кілька гістологічних змін у глімфатичній системі. Одна з можливих змін стосується периваскулярних просторів, які можуть зазнати звуження або оклюзії через спричинену етанолом дисфункцію ендотелію. Відомо, що хронічний вплив етанолу порушує цілісність судин унаслідок окисного стресу та запалення, що може призвести до відкладення компонентів позаклітинного матриксу або клітинних залишків у цих просторах [20]. Такі зміни можна виявити за допомогою просвічувальної електронної мікроскопії, що виявляє зменшення діаметра периваскулярних просторів або неправильну морфологію ендотеліальних клітин.

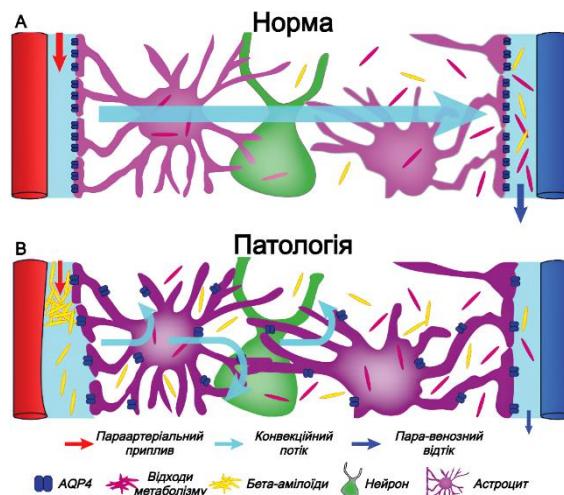


Рис. 2. Схематичне порівняння нормального стану видільних процесів, здійснюваних глімфатичною системою та патологічного. А – картина характерна молодим та здоровим організмам (крім дії токсичних речовин, ттких як етанол; діяльність глімфатичної системи також змінюється із віком та пошкоджується при таких захворюваннях як Альцгеймер). СМР надходить до паренхіми мозку периаартеріальними шляхами, вививає відходи з інтерстиціального простору і випорожнюється венами. В – за патологічних станів, зокрема спричинених довготривалою дією етанолу, периваскулярний простір пенетруючих артерій схильний до накопичення β -амілоїдних пептидів. Подібні зміни призводять до аномального розширення периваскулярного простору вниз за течією, що ще більше знижує глісадний кліренс (інформація – [21]).

Ці зміни можуть механічно перешкоджати потоку СМР, посилюючи накопичення відходів у мозку.

Друга передбачувана зміна пов'язана з дисфункцією астроцитів, особливо в кінцевих відділах, які експресують AQP4. Зниження наявності AQP4 під дією етанолу, як зазначалося раніше, може супроводжуватися морфологічними змінами, такими як набрякання або втягування астроцитарних закінчень, що потенційно порушує їхню взаємодію з периваскулярними просторами [14]. Набухання може бути результатом осмотичного дисбалансу, спричиненого метаболізмом етанолу, а втягування може відображати цитоскелетне пошкодження внаслідок окисного стресу. Ці зміни можна візуалізувати за допомогою імуногістохімічного дослідження (ІГХ) для AQP4 і GFAP, порівнюючи контрольні тканини та тканини, на які було застосовано вплив етанолу, для виявлення відмінностей у забарвленні та морфології кінцевих ніжок астроцитів. Такі гістологічні зміни, у свою ж чергу порушують здатність глімфатичної системи сприяти обміну рідин, знову ж сприяючи розвитку патологій нервової системи.

Крім того, етанол може сприяти активації мікроглії в периваскулярних просторах, що відображає локалізовану запальну реакцію на дисфункцію глімфатичної системи. Хронічний вплив етанолу активує мікроглію, про що свідчить підвищена експресія іонізованої кальцієзв'язувальної адаптерної молекули-1 (Iba-1), що зв'язує кальцій, у різних ділянках мозку [22]. У контексті глімфатичної системи активована мікроглія може накопичуватися в периваскулярних просторах, виділяючи цитокіни, які посередництвом індукують запалення ще більше порушують динаміку рідини та виконання функції астроцитів.

Вплив патологічного низхідного потоку на функції нервової системи

Порушення глімфатичної функції внаслідок впливу етанолу, чинить глибокий подальший вплив на функції нервової системи, про що дають судити зокрема й гістологічні зміни. Одним з основних результатів є нейродегенерація, зумовлена накопиченням нейротоксичних метаболітів. Роль глімфатичної системи в очищенні від амілоїду-бета та тау-білків припускає, що її дисфункція може призвести до агрегації відповідних білків та загибелі нейронів, особливо в таких вразливих ділянках, як гіпокамп [23]. У моделях гризунів порушення глімфатичної функції (наприклад, у мишей з нокаутом (з видаленням відповідним геном) AQP4) зниження кліренсу корелює зі збільшенням бляшок амілоїду-бета і загибеллю нейронів, що дає змогу припустити ймовірний механізм впливу етанолу [12]. Гістологічно це може проявлятися в зниженні щільності нейронів у ділянці CA1 гіпокампа, що можна виявити за забарвленням NeuN у мозку, який зазнав впливу етанолу, порівнюючи його із контрольною здоровою групою.

Знову ж нейрозапалення являє собою не тільки чинник, але й ще один наслідок порушення

роботи глімфатичної системи. Порушений кліренс прозапальних молекул, таких як цитокіни, що вивільняються під впливом етанолу, може посилити активацію мікроглії та астрогліоз (патологічне розростання астроцитів) у всьому мозку [18]. Такий хронічний запальний стан може посилити пошкодження нейронів, особливо в корі та підкірці, які беруть участь у когнітивній обробці інформації. Своєю чергою, гістологічними доказами нейрозапалення можуть бути й підвищене ІГХ забарвлення на TNF- α та IL-1 β , а також морфологічні зміни мікроглії (наприклад, амебоїдна форма), які спостерігаються за допомогою ІГХ-дослідження Iba-1. Це відображає обернений зв'язок: порушення глімфатичної функції є результатом запалення і сприяє йому, створюючи порочне коло.

Також і синаптична дисфункція та когнітивні порушення є цілком ймовірними наслідками таких змін. Глімфатична система очищає інтерстиціальний простір від збуджувальних нейротрансмітерів, таких як глутамат, запобігаючи ексайтотоксичності [24]. Якщо ж етанол порушує цей процес, тривалий вплив глутамату може призводити до втрати синапсів і порушення нейропластичності, особливо в таких ділянках, як префронтальна кора. Гістологічно це може проявлятися у зменшенні щільності синапсів, що можна виявити за допомогою ІГХ для синаптичних маркерів, таких як постсинаптичний білок щільності-95 (PSD-95) (діє як каркас, утримуючи різні білки; бере участь у процесах, які змінюють силу синаптичних зв'язків, що є основою навчання та пам'яті; допомагає доставляти рецептори до постсинаптичної мембрани) та синаптофізин (бере участь в утворенні та рециркуляції синаптичних везикул, регуляції вивільнення нейротрансмітерів, а також підтримці загальної структури синапсів).

Клінічна значущість та наслідки для алко-голічних розладів

Морфофункціональні наслідки глімфатичної дисфункції, спричиненої етанолом, характеризуються важливим клінічним значенням, особливо для неврологічних захворювань, пов'язаних із вживанням алкоголю. Таким чином, порушення глімфатичного кліренсу може сприяти патогенезу таких станів, як алкогольна деменція та синдром Верніке-Корсакова, за яких характерними ознаками є зниження когнітивних здібностей та нейродегенерація [25]. Наприклад, накопичення нейротоксичних метаболітів унаслідок порушення роботи глімфатичної системи може посилювати спричинену дефіцитом тіаміну втрату нейронів за синдрому Верніке-Корсакова, що передбачає синергетичний механізм ще більшого ушкодження (див рис. 3).

Застосування потенційних гістологічних біомаркерів створює ще один шлях для клінічного застосування наведеної концепції нейротоксичності. Такі зміни, як неправильна локалізація AQP4

в астроцитарних кінцевих ніжках або периваскулярна мікрогліальна активація, можуть слугувати діагностичними індикаторами ранньої глімфатичної дисфункції в осіб з алкогольною залежністю. Посмертні дослідження мозку хронічних алкоголіків підтверджують наявність цих біомаркерів, використовуючи ІГХ і стереологію, для кількісної оцінки змін у глімфатичних компонентах [26]. Це дозволяє виявляти алкогольні ушкодження мозку на більш ранніх стадіях, що сприяло б своєчасному втручанню до настання незворотної нейродегенерації, отже становить значний діагностичний потенціал та перспективи [27].

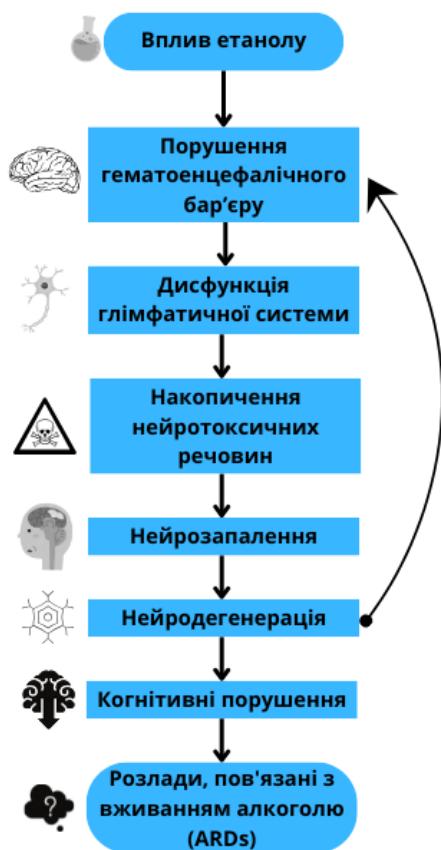


Рис. 3. Концептуальна схема зв'язку глімфатичної дисфункції з відповідними клінічними наслідками.

З терапевтичної точки зору, поліпшення глімфатичної функції представляється багатообіцяючою стратегією пом'якшення нейротоксичної дії етанолу. Вже зараз заходи, що сприяють розвитку повільнохвильового сну (фармакологічні засоби, спрямовані на зміну архітектури сну) поліпшують

глімфатичний кліренс у людей, які зазнали токсичного впливу етанолу [28]. Крім того, модуляція експресії AQP4 або зменшення периваскулярного запалення за допомогою протизапальної терапії також можуть зберегти цілісність глімфатичної системи. Наявність подібних підходів відображає значний терапевтичний потенціал впливу на глімфатичну систему для лікування нейропатології, пов'язаної з алкоголем. Таким чином, майбутні перспективні дослідження, які будуть об'єднувати морфо-гістологічні, молекулярні та клінічні дані, матимуть вирішальне значення для втілення цих ідей у повноцінні ефективні діагностичні та терапевтичні стратегії, що, в свою чергу, допоможе лікувати наведені патологічні стани.

Підсумок

Етанол спричиняє морфо-гістологічні зміни в глімфатичній системі, включно зі звуженням периваскулярних просторів, руйнуванням астроцитарних закінчень та активацією периваскулярних мікрогліальних клітин, погіршуючи кліренс відходів. Ці зміни, своєю чергою, призводять до накопичення нейротоксичних метаболітів, нейрозапалення та синаптичної дисфункції, особливо в гіпокампі та корі головного мозку, що може сприяти розвитку пов'язаних з алкоголем неврологічних розладів, таких як когнітивні порушення та нейродегенерація. Інтеграція ж гістологічних даних із візуалізацією глімфатичного потоку та молекулярним профілюванням спинномозкової рідини дає глибше розуміння і безпосередньо бере участь у формуванні терапевтичного погляду. Таким чином, було встановлено, що поліпшення глімфатичної функції шляхом оптимізації сну або модуляції AQP4 пом'якшує нейротоксичні ефекти етанолу та є одним з найбільш перспективних напрямків для лікування алкоголічних розладів. Дослідження літератури підкреслили необхідність саме міждисциплінарних підходів, включно з морфологічними, для обґрунтування патологічної дії етанолу, формування діагностичних і терапевтичних стратегій.

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

Джерела фінансування

Роботу проведено в рамках науково-дослідної теми «Гістогенез компонентів серцево-судинної системи людини та лабораторних тварин в нормі та за умов експерименту» (номер державної реєстрації 0118U004730).

Літературні джерела References

1. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, Plogg BA, Peng W, Gundersen GA, et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the

clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Sci Transl Med.* 2012;4(147):147ra111. doi: 10.1126/scitranslmed.3003748.

2. Johansson PB, Wehrheim C, Engel JA. Aquaporin-4 and the blood-brain barrier. *Front Physiol.* 2015;6:357. doi: 10.3389/fphys.2015.00357.
3. Mestre H, Mori Y, Nedergaard M. The brain's glymphatic system: current controversies and future directions. *Trends Mol Med.* 2020;26(9):844-57. doi: 10.1016/j.molmed.2020.05.003.
4. Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiagarajan M, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science.* 2013;342(6156):373-7. doi: 10.1126/science.1241224.
5. Smith AJ, Verkman AS. Aquaporin-4: physiology, pathophysiology, and structure. *Physiol Rev.* 2018;98(3):1387-417. doi:10.1152/physrev.00022.2017.
6. Jeffery JJ. Astrocytes.jpg [Internet]. Wikipedia, The Free Encyclopedia; 2012 Jan 10. Available from: <https://en.wikipedia.org/wiki/File:Astrocytes.jpg>.
7. Crews FT, Nixon K. Mechanisms of neurodegeneration and regeneration in alcoholism. *Alcohol Alcohol.* 2009;44(2):115-27. doi: 10.1093/alcalc/agn079.
8. Thakkar MM, Sharma R, Sahota P. Alcohol disrupts sleep homeostasis. *Alcohol.* 2015;49(4):299-310. doi: 10.1016/j.alcohol.2014.07.019.
9. Zhang Y, Wang X, Liu Y, et al. Chronic ethanol exposure impairs glymphatic function via downregulation of AQP4 in rats. *J Neurochem.* 2020;152(4):429-440. doi: 10.1111/jnc.14983.
10. Kress BT, Iliff JJ, Xia M, Wang M, Wei HS, Zeppenfeld D, et al. Impairment of paravascular clearance pathways in the aging brain. *Ann Neurol.* 2014;76(6):845-61. doi: 10.1002/ana.24271.
11. Benveniste H, Liu X, Koundal S, Sanggaard S, Lee H, Wardlaw J. The glymphatic system and waste clearance with brain aging: a review. *Gerontology.* 2019;65(2):106-19. doi: 10.1159/00049247131.
12. Iliff JJ, Chen MJ, Plog BA, Zeppenfeld DM, Soltero M, Yang L, et al. Impairment of glymphatic pathway function promotes tau pathology after traumatic brain injury. *J Neurosci.* 2014;34(49):16180-93. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3020-14.2014.
13. Moro C, Valverde A, Dole M, Hoh Kam J, Hamilton C, Liebert A, et al. The effect of photobiomodulation on the brain during wakefulness and sleep. *Front Neurosci.* 2022;16:942536. doi: 10.3389/fnins.2022.942536.
14. Asada T, Yamamoto K, Tojo H, Nishimoto I. Ethanol exposure alters brain aquaporin-4 expression: a potential mechanism for cerebral edema in alcoholism. *J Neurosci Res.* 2012;90(4):875-84. doi: 10.1002/jnr.227974.
15. Wang X, Zhang Y, Liu Y, Zhang X, Zhao J, Wang H, et al. Ethanol-induced downregulation of AQP4 contributes to glymphatic dysfunction and cognitive impairment in mice. *Neuropharmacology.* 2021;198:108763. doi: 10.1016/j.neuropharm.2021.1087623.
16. Harper C. The neuropathology of alcohol-specific brain damage, or does alcohol damage the brain? *J Neuropathol Exp Neurol.* 1998;57(2):101-10. doi: 10.1097/00005072-199802000-00001.
17. Lundgaard I, Wang W, Eberhardt A, Vinitzsky HS, Reeves BC, Peng S, et al. Beneficial effects of low alcohol exposure, but adverse effects of high alcohol intake on glymphatic function. *Sci Rep.* 2018;8(1):2246. doi: 10.1038/s41598-018-20424-y.
18. Qin L, Crews FT. Chronic ethanol increases systemic TLR3 agonist-induced neuroinflammation and neurodegeneration. *J Neuroinflammation.* 2012;9:130. doi: 10.1186/1742-2094-9-130.
19. Walter TJ, Crews FT. Microglial depletion alters the brain neuroimmune response to acute binge ethanol withdrawal. *J Neuroinflammation.* 2017;14(1):86. doi: 10.1186/s12974-017-0856-z.
20. Rosenberg GA. Matrix metalloproteinases and their multiple roles in neurodegenerative diseases. *Lancet Neurol.* 2009;8(2):205-16. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70016-X.
21. Jessen NA, Munk ASF, 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.
22. Marshall SA, McClain JA, Kelso ML, Hopkins DM, Pauly JR, Nixon K. Microglial activation is not equivalent to neuroinflammation in alcohol-induced neurodegeneration: The importance of microglia phenotype. *Neurobiol Dis.* 2013;54:239-51. doi: 10.1016/j.nbd.2012.12.016.
23. Rasmussen MK, Mestre H, Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders. *Lancet Neurol.* 2018;17(11):1016-24. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30318-1.
24. Thrane AS, Rangroo Thrane V, Zeppenfeld D, Lou N, Xu Q, Nagelhus EA, et al. General anesthesia selectively disrupts astrocyte calcium signaling in the awake mouse cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(46):18974-9. doi: 10.1073/pnas.1209448109.
25. Zahr NM, Kaufman KL, Harper CG. Clinical and pathological features of alcohol-related brain damage. *Nat Rev Neurol.* 2011;7(5):284-94. doi: 10.1038/nrneurol.2011.42.
26. Verkhratsky A, Rodríguez JJ, Parpura V. Astroglia in neurological diseases. *Future Neurol.* 2013;8(2):149-58. doi: 10.2217/fnl.12.90.
27. de la Monte SM, Kril JJ. Human alcohol-related neuropathology revisited: what we know and what we don't know after 50 years. *Acta Neuropathol Commun.* 2023;11(1):35. doi: 10.1186/s40478-023-01531-5.
28. Plog BA, Nedergaard M. The glymphatic system in central nervous system health and disease: past, present, and future. *Annu Rev Pathol.* 2018;13:379-94. doi: 10.1146/annurev-pathol-051217-111018.

Марченко Д.Г., Родинський Р.О. Морфологічні аспекти етанол-індукованих змін у глімфатичній системі та їх вплив на функцію нервової системи.

РЕФЕРАТ. Глімфатична система – периваскулярна мережа, що відповідає за обмін спинномозкової (СМР) та інтерстиціальної (ІСР) рідин, – відіграє найважливішу роль у кліренсі метаболічних відходів, зокрема нейротоксичних білків, таких як β -амілоїд і тау-білок (Microtubule-associated protein tau, МАРТ). Порушення його функції зазвичай пов'язане з нейродегенеративними захворюваннями, включно з хворобою Альцгеймера. Втім, також було показано, що й етанол (C_2H_5OH), широко поширена нейротоксична речовина, спричиняє глибокі структурні та функціональні зміни в центральній нервовій системі (ЦНС); зокрема не виключається його вплив на глімфатичну систему, що все ж таки наразі залишається недостатньо вивченим. У цьому огляді розглядаються морфологічно-гістологічні зміни, спричинені етанолом у глімфатичних шляхах, з акцентом на цілісність астроцитів, міслокалізацію аквапорина-4 (AQP4), периваскулярне запалення і судинну дисфункцію. Систематичний аналіз наявних досліджень показує, що вживання етанолу призводить до перерозподілу AQP4 у бік від периваскулярних астроцитарних закінчень, порушуючи глімфатичний потік і знижуючи ефективність кліренсу відходів. Таким чином, гістопатологічні дані свідчать про гліоз (патологічне розростання гліальних клітин у ЦНС), нейрозапалення та окислювальний стрес, спричинені етанолом, які ще більше посилюють глімфатичну дисфункцію. Крім того, етанол порушує основні механізми сну, який в свою чергу як процес є найважливішим регулятором глімфатичної активності; тим самим посилюючи несприятливий вплив на гомеостаз ЦНС. Ці механізми дають змогу припустити потенційний зв'язок між хронічним впливом етанолу і прискореним прогресуванням нейродегенеративних захворювань, пов'язаних із порушеннями глімфатичної системи. Попри накопичення доказів нейротоксичності етанолу, досліджень, безпосередньо присвячених його впливу на глімфатичну систему на тканинно-клітинному рівні, як і раніше, мало. Майбутні дослідження, які у свою чергу є вкрай перспективними, мають бути спрямовані на з'ясування оборотності глімфатичних порушень, спричинених етанолом, і визначення потенційних фармакологічних і поведінкових заходів для пом'якшення їхніх наслідків. Розуміння цих взаємозв'язків цих процесів, а також їхній загальний аналіз та усвідомлення необхідне для розроблення цільових нейропротекторних стратегій, особливо в популяціях із хронічним вживанням алкоголю.

Ключові слова: етанол, глімфатична система, морфологія, гістологія, аквапорин-4, астроцити, нейродегенерація, спинномозкова рідина, нейрозапалення, нейродегенерація, виділення відходів.