

<https://doi.org/10.34883/PI.2023.14.3.004>



Широлапов И.В. ✉, Захаров А.В., Булгакова С.В., Куликовских И.М., Павлова О.Н.,
Лямин А.В., Смирнова Д.А., Хивинцева Е.В.

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Деменция альцгеймеровского типа как следствие нарушений в глимфатической системе мозга

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Широлапов И.В., Захаров А.В. – разработка концептуальной модели, редактирование окончательного варианта статьи, окончательное утверждение версии для публикации; Булгакова С.В., Куликовских И.М., Павлова О.Н., Лямин А.В. – анализ литературы, сбор первичных материалов, существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, переработка ее важного научного и интеллектуального содержания; Смирнова Д.А., Хивинцева Е.В. – дизайн и методология исследования, поиск и анализ литературных данных, структурирование материала; Широлапов И.В. – написание текста.

Подана: 29.06.2023

Принята: 11.08.2023

Контакты: ishirapolapov@mail.ru

Резюме

Определение основных патогенетических механизмов развития наиболее распространенной формы деменции – болезни Альцгеймера, а также поиск эффективных решений для замедления и прекращения прогрессирования заболевания относятся к одним из приоритетных направлений фундаментальной нейробиологии и практической медицины. Гипотеза бета-амилоида и тау-белка в значительной степени объясняет ключевые патологические особенности деменции альцгеймеровского типа. Системные механизмы и молекулярные процессы, вследствие которых такие белки накапливаются и приводят к прогрессированию заболевания, вызывают выраженный научный и практический интерес, что актуализировано сохранением терапевтического пробела в определении рациональных вмешательств, модифицирующих болезнь, а также поиском доступных биомаркеров, высокоинформативных на доклинической стадии нейродегенеративных расстройств и у людей без когнитивных нарушений и определяемых клинических симптомов. Тем не менее недавнее открытие аквапорин-зависимого глимфатического пути, управляющего центральным клиренсом растворенных веществ в головном мозге, выявило новый механизм, лежащий в основе патогенеза и прогрессирования нейродегенерации и нейровоспаления. Настоящий обзор представляет и систематизирует современные данные о причинно-следственных связях дисфункции глимфатической системы мозга и накопления патологических белков с недостаточным выведением токсических продуктов метаболизма из функционального пространства нейронов, являющихся ключевыми звеньями в развитии деменции альцгеймеровского типа.

Ключевые слова: деменция, болезнь Альцгеймера, глимфатическая система, нейродегенеративные заболевания, аквапорин, клиренс метаболитов

Shirolapov I. ✉, Zakharov A., Bulgakova S., Kulikovskikh I., Pavlova O., Lyamin A.,
Smirnova D., Khivintseva E.
Samara State Medical University, Samara, Russia

Alzheimer Dementia as a Consequence of the Brain Glymphatic System Dysfunction

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Shirolapov I., Zakharov A. – development of a conceptual model, editing the final version of the article, final approval of the version for publication; Bulgakova S., Kulikovskikh I., Pavlova O., Lyamin A. – analysis of literature, collection of primary materials, significant contribution to the concept and design of the study, processing of its important scientific and intellectual content; Smirnova D., Khivintseva E. – research design and methodology, search and analysis of literature data, structuring of material; Shirolapov I. – writing text.

Submitted: 29.06.2023

Accepted: 11.08.2023

Contacts: ishirolapov@mail.ru

Abstract

Determination of the main pathological mechanisms of the development of the most common form of dementia – Alzheimer's disease, as well as the search for effective solutions to slow down and stop the progression of the disease, is one of the priority areas of fundamental neurobiology and practical medicine. The beta-amyloid and tau hypothesis largely explains the key pathological features of Alzheimer's dementia. Systemic mechanisms and molecular processes, due to which such proteins accumulate and lead to the progression of the disease, are of great scientific and practical interest, which is updated by the persistence of a therapeutic gap in the definition of rational disease-modifying interventions, as well as by the search for available biomarkers that are highly informative at the preclinical stage of neurodegenerative disorders and in people without cognitive dysfunction. However, the recent discovery of an aquaporin-dependent glymphatic pathway that controls central solute clearance in the brain has revealed a new mechanism underlying the pathogenesis and progression of neurodegeneration and neuroinflammation. This review presents and systematizes current data on causal relationships between dysfunction of the glymphatic system of the brain and the accumulation of pathological proteins with insufficient excretion of toxic metabolic products from the functional space of neurons, which are key links in the development of dementia of the Alzheimer's type.

Keywords: dementia, Alzheimer's disease, glymphatic system, neurodegenerative diseases, aquaporin, metabolite clearance

■ ВВЕДЕНИЕ

Деменция является ведущей причиной инвалидности и одним из наиболее экономически обременительных заболеваний. При распространенности 5–7% среди лиц старше 60 лет и с увеличением средней продолжительности жизни населения ожидается, что к 2030 году более 70 миллионов человек будут страдать деменцией. При этом болезнь Альцгеймера (БА) является наиболее распространенным типом

деменции с предполагаемой распространенностью в течение жизни 3–4%, характеризуется аномальной экспрессией и процессингом специфических белков – амилоида Аβ и тау-протеина, которые при накоплении агрегируют и образуют токсичные амилоидные бляшки и нейрофибриллярные клубки [1–4]. Одной из актуальных задач фундаментальной науки и практической медицины в расширении знаний об альцгеймеровской деменции является выяснение ключевых патогенетических механизмов развития данной протеинопатии и поиск решений для замедления и прекращения ее прогрессирования. Хотя современные фармакологические подходы могут отсрочить снижение когнитивных функций, глобальных терапевтических стратегий, модифицирующих заболевание, до сих пор не существует [5, 6].

В настоящее время сформирована концепция глимфатической системы, которая гидродинамическим путем соединяет спинномозговую жидкость (СМЖ) с лимфатическими сосудами мозговых оболочек через интерстиций головного мозга [7–9]. Молекулярные механизмы функционирования глимфатического пути продолжают изучаться, однако основные закономерности транспорта растворенных веществ и клиренса метаболитов во многом определены [10]. Показано, что глимфатическая система осуществляет клиренс амилоидогенных белков, опосредующих развитие деменции альцгеймеровского типа, при этом на мышиных моделях отмечено значительное возрастное снижение глимфатической активности. Нарушение в глимфатической системе может инициировать каскад событий, влияющих на клиренс продуктов жизнедеятельности и метаболитов в головном мозге, что в последующем приводит к нейродегенерации и деменции [11, 12]. В целом, значение глимфатической системы в мозговой гидродинамике, особенности ее функционирования при сопутствующей церебральной патологии и возможная дисфункция в процессе старения определяют ее ключевую роль в патогенезе нейродегенеративных протеинопатий, характеризующихся аномальной агрегацией белков и недостаточным удалением нейротоксических метаболитов, в частности в развитии когнитивных нарушений и деменции [13, 14].

■ БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА КАК ОСНОВНАЯ ПРИЧИНА ДЕМЕНЦИИ

Для деменции как полиэтиологического нейropsychиатрического синдрома характерны нарушения памяти и других когнитивных функций. В настоящее время число людей с деменцией во всем мире составляет 55 миллионов человек, при этом количество страдающих этим синдромом составляло 20 млн в 1990 году, а к 2030 году, по оценкам, оно достигнет более 70 миллионов [15, 16]. Старение населения рассматривается в качестве основной причины роста распространенности деменции. Болезнь Альцгеймера как нейродегенеративное заболевание является наиболее распространенным типом деменции, далее следуют сосудистая деменция, деменция с тельцами Леви и лобно-височная деменция. В целом на долю деменции альцгеймеровского типа приходится до 70% от общего количества случаев деменции. Поскольку отмечается выраженная тенденция к повышению средней продолжительности жизни, а феномен старения является глобальным, захватывая население как развитых, так и развивающихся стран, поэтому к 2050 году прогнозируется до 130 млн больных деменцией, при этом Россия входит в число 9 стран с наивысшими показателями ее распространенности [4, 17].

Гетерогенная группа нейродегенеративных заболеваний характеризуется отложением в головном мозге агрегированных белков, таких как Аβ-амилоид, тау, α-синуклеин, TDP-43. При спорадической форме БА накопление амилоида начинается более чем за 20 лет до начала заболевания без каких-либо симптомов вследствие нарушения выведения метаболитов и нейротоксического «мусора» головного мозга, а не только из-за перепроизводства амилоидогенных пептидов [1, 18]. БА характеризуется непрерывным прогрессированием от доклинической стадии до стадии легких когнитивных нарушений и в последующем до деменции с инвалидностью в повседневной жизни. Бляшки бета-амилоида и фосфорилирование тау-протеина во внутринейрональных нейрофибриллярных клубках являются основными и классическими характеристиками патологии БА. Агрегаты амилоидогенных белков обладают нейротоксичностью и вызывают нейровоспаление и нейродегенерацию, но в целом БА имеет гетерогенную этиологию и многофакторный патогенез [19, 20]. Для обеспечения эффективной терапии и профилактики деменции необходимо как можно более раннее вмешательство в патогенез нейродегенеративного процесса. Стратегии терапии, модифицирующие заболевание на доклинических стадиях деменции, могут быть наиболее эффективными, однако требуются ранние и высокоспецифичные инструменты оценки и мониторинга начала и прогрессирования заболевания, еще до значительного снижения когнитивных функций [5, 21].

Биомаркеры БА и когнитивных нарушений на основе исследования периферической крови и СМЖ продолжают интенсивно разрабатываться, классическими из них являются количественные показатели Аβ и тау-протеина. Также, в соответствии с результатами крупных когортных исследований, содержание патологических белков в плазме коррелирует с Аβ-нагрузкой, оцениваемой с помощью амилоидной ПЭТ [22]. Комбинация этих биомаркеров на основе исследования крови может предсказать начало БА, тем не менее они не являются определяющими диагностическими точками для оценки ответа на терапию, поскольку снижение отложения амилоида на ПЭТ не всегда связано с улучшением когнитивной функции [23]. В целом, весьма сложно оценить легкие изменения снижения когнитивных функций на доклинических стадиях. Для терапевтического вмешательства на более ранней стадии заболевания классические нейropsychологические подходы малоэффективны при необходимости выявления очень незначительных изменений. Оценка «суррогатных маркеров» представляется крайне полезной при изучении тяжелых угрожающих жизни заболеваний, поскольку дает возможность определить риск их развития на ранних этапах и осуществить необходимые меры профилактики. Поэтому разработка высокоинформативных суррогатных биомаркеров для раннего выявления когнитивных нарушений имеет жизненно важное значение для снижения риска развития деменции. Так, нейровизуализация эффективности удаления метаболитов и путей выведения отходов из мозговой паренхимы является потенциальной целью в разработке суррогатных биомаркеров и может быть полезна для оценки прогрессирования БА [24].

■ КЛИРЕНС МЕТАБОЛИТОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ДЕМЕНЦИИ

Современные научные данные свидетельствуют о том, что нарушение механизмов клиренса играет особую роль в развитии и прогрессировании патологии аномальной агрегации белков, формирования их фибриллярных нерастворимых структур и депонирования в виде гистопатологических включений при развитии

нейродегенеративных процессов [25, 26]. В частности, использование стабильных изотопов, масс-спектрометрии и динамической нейровизуализации показывает, что спорадические формы БА с поздним началом имеют в качестве ключевого механизма патогенеза нейродегенерации сниженную скорость клиренса Аβ в СМЖ, одновременно с этим наследственная семейная форма БА с ранним началом изначально связана с повышенной скоростью продукции Аβ [27, 28]. Поскольку клиренс Аβ и тау-белка может быть опосредован комбинацией различных внутриклеточных или внеклеточных механизмов, включая ферментативную деградацию и транспорт через ГЭБ, аутофагально-лизосомный путь, убиквитин-протеасомную систему, а также недавно описанный глиально-опосредованный путь транспорта, дисфункция этих механизмов может инициировать и способствовать ухудшению прогнозов БА [29].

Проблема, объединяющая патологическое накопление нейротоксического белка и поиск способов коррекции этого нарушения, может быть связана с недостаточным пониманием динамики клиренса растворенных веществ в головном мозге. Мозговая интерстициальная жидкость и спинномозговая жидкость представляют собой два типа внеклеточной жидкости со специфической гидродинамикой в ЦНС. Интерстициальная жидкость окружает и заполняет промежутки между клетками паренхимы головного мозга и составляет 12–20% мозговой жидкости [3, 30]. СМЖ окружает головной и спинной мозг, заполняя желудочки головного мозга и субарахноидальное пространство, составляя 10% объема внутричерепной жидкости. Эти внеклеточные жидкости не только обеспечивают защитный амортизирующий эффект для мозга, но также играют решающую гомеостатическую роль, способствуя транспортировке питательных веществ и продуктов обмена, поддержанию электролитного баланса и передаче сигналов [31]. Водный гомеостаз в этих компартментах регулируется специализированными водными каналами, наиболее специфичными из которых являются аквапорины 4-го типа, дисфункция которых приводит к уменьшению объемно-зависимого клиренса интерстициальных растворенных веществ, патологических белков и нейротоксических метаболитов до 70% [32].

До недавнего времени считалось, что нейрональные внеклеточные белковые агрегаты удаляются такими известными физиологическими путями, как клеточное поглощение, ферментативная деградация и транспорт через гематоэнцефалический барьер [33]. Однако недавно сформированная концепция глимфатической системы, определяющая объемный поток жидкости и растворенных веществ через паренхиму головного мозга, опосредованный функцией астроцитов и экспрессией специфических водных каналов, открывает новые горизонты для понимания клиренса метаболитов и нейротоксических продуктов [9, 12, 34]. Использование МРТ с динамическим контрастным усилением позволило выявить возраст-ассоциированное нарушение глимфатического пути в процессе старения мозга. Такая визуализация клиренса специфических белков и метаболитов в головном мозге показывает эффективность для оценки прогрессирования заболевания в патобиологии деменции [24, 27, 29].

■ АСТРОГЛИАЛЬНЫЙ АКВАПОРИН И КОНЦЕПЦИЯ ГЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ МОЗГА

Аквапорины (AQP) представляют собой семейство трансмембранных белков, которые функционируют как каналы, избирательно проницаемые для воды. Структура водных каналов высококонсервативна у разных типов и видов, что отражает

критическую роль этих белков в поддержании водного баланса в клетках и тканях. AQP 4-го типа является наиболее распространенным водным каналом в головном мозге, для которого характерна преимущественно периваскулярная экспрессия на плазматической мембране астроцитов [35, 36].

Функции AQP-4 в физиологических условиях оставались неопределенными, пока не была обнаружена его роль во внеклеточном потоке жидкости, мозговой гидродинамике и в качестве ключевой молекулы лимфатической системы мозга [37]. Лимфатический путь опосредован активностью астроглии и имеет функциональные сходства и конечный выход в периферическую лимфатическую систему, что отражено авторами в его названии [7, 8, 30, 38]. Концепция лимфатической системы продолжает развиваться. Современная модель включает сеть экстраваскулярных каналов, которые обеспечивают циркуляцию СМЖ и интерстициальной жидкости через паренхиму головного мозга. Приток спинномозговой жидкости из желудочковой системы в субарахноидальные пространства и в последующем в периартериальные каналы организует объемный поток, обусловленный артериальной пульсацией, изменениями давления на вдохе и выдохе и продукцией СМЖ. Затем периартериальный лимфатический транспорт опосредуется астроглиальным AQP-4 и направляется в интерстиций мозга, где СМЖ смешивается с внеклеточной жидкостью мозга, содержащей патологические белки, нейротоксические продукты и прочие метаболиты. В итоге жидкость с растворенными веществами оттекает через перивенозное пространство или пересекает твердую мозговую оболочку и очищается в шейные лимфатические сосуды [39, 40].

Лимфатический путь церебрального транспорта был впервые обнаружен и охарактеризован в экспериментах на животных, последующие исследования с использованием МРТ с динамическим контрастным усилением показали, что он также присутствует у людей, а артериальная пульсация является одной из движущих сил этого конвективного потока [35, 41]. Специализированный водный канал AQP-4 имеет решающее значение для нормального функционирования лимфатической системы, его ключевая роль была подтверждена в линиях мышей с нокаутом гена AQP-4, а также в фармакологической блокаде с помощью ингибиторов астроглиального водного канала. По сравнению с диффузионным транспортом молекул, экспрессия аквапоринов на плазматических мембранах увеличивает проницаемость воды и гидродинамику в целом до 10 раз [42].

Дефицит AQP-4 ускоряет развитие патологии нейрофибриллярных клубков и нейродегенерации в посттравматическом мозге. Снижение лимфатического клиренса с сопутствующим нарушением периваскулярной экспрессии AQP-4, патологические изменения мозговой гидродинамики у пациентов с БА подтверждают, что старение головного мозга и процессы нейродегенерации связаны с лимфатической дисфункцией [43]. Нейровизуализация с использованием методов ПЭТ и МРТ демонстрирует сниженный приток воды в СМЖ у пациентов с БА по сравнению с контрольной группой, а также у APP-трансгенных мышей [44]. При генетическом анализе выявлено, что однонуклеотидные полиморфизмы в некодирующей области AQP-4 связаны со снижением когнитивных функций при наблюдении пациентов после установления диагноза БА. У мышей, лишенных AQP-4, наблюдается усиленное отложение амилоида, когнитивная дисфункция и эпилептиформная активность нейронов в мышинной модели патологии Аβ [45, 46]. Делеция AQP-4 у трансгенных по тау-протеину мышей

не только повышает уровни специфического белка в СМЖ, но также значительно усугубляет патологию тау и потерю нейронов, указывая на дисфункцию глимфатического клиренса как одну из причин нейродегенерации, связанной с тау [47].

В то время как дефицит AQP-4 увеличивает патологию как A β , так и тау, накопление этих aberrантных белков может, в свою очередь, влиять на экспрессию или локализацию AQP-4. Потеря периваскулярной экспрессии AQP-4 коррелирует со снижением глимфатического клиренса, который подавляется у мышей с нокаутом α -синтрофина [48, 49]. Экспрессия AQP-4 демонстрирует выраженную периваскулярную поляризацию у мышей дикого типа, однако такая экспрессия нарушена в известных мышинных моделях БА, где отмечается значительное увеличение паренхиматозной локализации водного канала. В частности, в экспериментах выявлено снижение глимфатического клиренса с сопутствующим функциональным снижением обмена потоков интерстициальной и СМЖ у APP-трансгенных мышей, а также отмечается дисфункция поляризации AQP-4 у мышей линии rTg4510-tau, моделирующих важные аспекты тау-патологии [50]. Аналогично результатам на экспериментальных животных, посмертный гистологический анализ тканей головного мозга человека также продемонстрировал нарушение периваскулярной локализации AQP-4 и связь с патологией A β -амилоида и фосфорилированного тау. Несмотря на то что количество молекул AQP-4 по данным иммуногистохимического анализа даже увеличивалось с возрастом, полярность специализированного водного канала сохранялась только у пожилых людей без когнитивных нарушений, более того, потеря периваскулярной экспрессии AQP-4 коррелировала с клинически подтвержденными случаями деменции и стадией заболевания [51, 52]. В целом, такие наблюдения подтверждают наличие порочного круга между глимфатическим клиренсом и формированием патологии БА.

Реактивный глиоз как признак дегенерации глимфатической системы и ее начальных патофизиологических изменений может непосредственно индуцировать сверхэкспрессию AQP-4 в астроцитах, что демонстрируется увеличением его уровней в СМЖ. Альтернативная теория рассматривает нейродегенерацию как причину потери белковой селективности на плазматической мембране астроцитов, что замедляет глимфатический поток, поэтому требуется сверхэкспрессия специализированных водных каналов как механизм положительной обратной связи [53]. В целом, вызывает ли нейродегенерация глимфатическую дисфункцию или наоборот – этот вопрос к настоящему времени остается дискуссионным. Однако клинические исследования и изучение фундаментальных молекулярных связей подтверждают, что оба механизма действуют синергетически с прямой связью, выделяя особую роль астроглиально-опосредованного транспорта метаболитов в патогенезе болезни накопления в целом и развития БА в частности [54].

Дополнительные сведения о взаимосвязях между патобиологией развития деменции альцгеймеровского типа и глимфатической недостаточностью были получены при исследовании изменений в цикле сон-бодрствование [55, 56]. Известно, что у пациентов с БА часто наблюдаются нарушения архитектуры и снижение качества сна. В целом при старении ночной сон характеризуется рядом особенностей, включая уменьшение доли глубокого медленного сна со значительным преобладанием поверхностных стадий. При этом, согласно современным данным, глимфатическая система более активна в состоянии естественного сна, чем в

процессе бодрствования, что может быть связано с изменениями во внеклеточном пространстве, которые модулируют сопротивление потокам жидкости. Следствием такого физиологического подавления глимфатического клиренса можно объяснить, почему уровни внеклеточного $A\beta$ и τ au в интерстициальной жидкости мозга выше в период бодрствования [57, 58].

Несмотря на активный научный интерес к роли аквапорина-4 в глимфатической системе мозга и дисфункции этого пути в патогенезе нейродегенеративных расстройств, с терапевтической точки зрения остается открытым вопрос о способах эффективного воздействия на глимфатический клиренс в целях замедления и предотвращения прогрессирования таких заболеваний [36, 59]. Астроглиальный канал может быть перспективной терапевтической мишенью при БА. В частности, рассматривается возможность прямого облегчения функции этого трансмембранного белка, другой стратегией является регуляция «доставки» и экспрессии AQP-4 на плазматическую мембрану [60]. Изучение полиморфизмов AQP-4 расширило знания о генетической предрасположенности к нейродегенеративным заболеваниям и подчеркнуло связь полиморфизмов AQP-4 с когнитивными характеристиками при альцгеймеровской деменции и болезни Паркинсона в патофизиологии этих заболеваний. Однако количество исследований по манипулированию глимфатической системой, например с помощью ингибиторов AQP-4 или нейропротекторов, весьма ограничено [46, 61]. Новые подходы, касающиеся разработки подходящих моделей *in vitro* и теоретических сетевых моделей для скрининга и изучения фармакологической регуляции функции AQP-4, могут значительно расширить трансляционные исследования в этой области [59].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Транспорт и дренирование жидкости и растворенных веществ в головном мозге представляют собой сложную интегрированную систему, при этом глимфатический путь и его аквапорин-зависимый механизм клиренса имеет глубокие причинно-следственные связи в патогенезе когнитивных нарушений, развитии и прогрессировании деменции [23, 62]. Рациональное терапевтическое вмешательство для модификации глимфатической системы неизвестно и активно изучается. Предполагается, что поведенческие или фармакологические подходы, которые позитивно влияют на архитектуру и качество ночного сна, могут улучшить глимфатический клиренс, особенно на ранних стадиях болезни Альцгеймера [10, 56, 63, 64]. Таким образом, повышение функции и эффективности глимфатической системы может способствовать предотвращению или замедлению накопления патологических белков в головном мозге, что по праву можно считать перспективной мишенью в направлениях профилактики и терапии нейродегенеративных заболеваний. Наконец, представляется особенно важным идентифицировать информативные маркеры нейровизуализации для обнаружения изменений глимфатической системы, а неинвазивные методы рассматривать в качестве доступных и валидных инструментов при выявлении глимфатической дисфункции на доклинических стадиях и у когнитивно здоровых людей.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tarutani A., Adachi T., Akatsu H. (2022) Ultrastructural and biochemical classification of pathogenic tau, α -synuclein and TDP-43. *Acta Neuropathologica*, vol. 143, no 6, pp. 613–640. doi: 10.1007/s00401-022-02426-3
2. Golubeva T., Dokukina T., Korotkevich T. (2020) Incidence and Disability in Dementia in the Republic of Belarus. *Psychiatry, psychotherapy and clinical psychology*, vol. 11, no 1, pp. 114–125. doi: 10.34883/Pl.2020.11.1.011
3. Patterson B.W., Elbert D.L., Mawuenyega K.G. (2015) Age and amyloid effects on human central nervous system amyloid-beta kinetics. *Ann. Neurol.*, vol. 78, pp. 439–453. doi: 10.1002/ana.24454.
4. Damulin I.V., Yakhno N.N. (2021) *Dementsiya. Boznyi nervnoi sistemy. Rukovodstvo dlya vrachei v 2 tomakh. 5-e izd. Ed. acad. RAS prof. Yakhno N.N., reprinted. M.: MEDpress-inform*; vol. 1, pp. 193–204. (in Russian)
5. Atri A. (2019) The Alzheimer's disease clinical spectrum: diagnosis and management. *Med Clin North Am*, vol. 103, no 2, pp. 263–293. doi: 10.1016/j.mcna.2018.10.009
6. Tahami Monfared A.A., Byrnes M.J., White L.A., Zhang Q. (2022) Alzheimer's disease: epidemiology and clinical progression. *Neurol Ther*, vol. 11, no 2, pp. 553–569. doi: 10.1007/s40120-022-00338-8
7. Iliff J.J., Wang M., Liao Y. (2012) A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid beta. *Science Translational Medicine*, vol. 4, no 147, pp. 147ra11. doi: 10.1126/scitranslmed.3003748
8. Nedergaard M. (2013) Garbage Truck of the Brain. *Science*, vol. 340, no 6140, pp. 1529–1530. doi: 10.1126/science.1240514
9. Hablitz L., Nedergaard M. (2021) The Glymphatic System: A Novel Component of Fundamental Neurobiology. *Journal of Neuroscience*, vol. 41, no 37, pp. 7698–7711. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0619-21.2021
10. Hladky S.B., Barrand M.A. (2022) The glymphatic hypothesis: the theory and the evidence. *Fluids and Barriers of the CNS*, vol. 19, no 1, pp. 9. doi: 10.1186/s12987-021-00282-z
11. Bah T.M., Siler D.A., Ibrahim A.H. (2023) Fluid dynamics in aging-related dementias. *Neurobiology of Disease*, vol. 177, pp. 105986. doi: 10.1016/j.nbd.2022.105986
12. Nedergaard M., Goldman S.A. (2020) Glymphatic failure as a final common pathway to dementia. *Science*, vol. 370, no 6512, pp. 50–56. doi: 10.1126/science.abb8739
13. Rasmussen M.K., Mestre H., Nedergaard M. (2018) The glymphatic pathway in neurological disorders. *Lancet Neurology*, vol. 17, no 11, pp. 1016–1024. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30318-1
14. Kamagata K., Andica C., Takabayashi K. (2022) Association of MRI indices of glymphatic system with amyloid deposition and cognition in mild cognitive impairment and alzheimer disease. *Neurology*, vol. 99, no 24, pp. 2648–2660. doi: 10.1212/WNL.00000000000201300
15. Burzhunova M.G., Garabova N.I., Katyba Yu.N. (2022) Historical aspects of the study of dementia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*, vol. 122, no 4, pp. 122–126. doi: 10.17116/jnevro2022122041122
16. Gauthier S., Rosa-Neto P., Morais J.A., Webster C. (2021) World Alzheimer Report 2021: Journey through the Diagnosis of Dementia. *Alzheimer's Disease International*, London, UK: 2021.
17. Fang Y.-C., Hsieh Y.-C., Hu C.-J. (2023) Endothelial Dysfunction in Neurodegenerative Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 24, no 3, pp. 2909. doi: 10.3390/ijms24032909
18. Livingston G., Huntley J., Sommerlad A. (2020) Dementia Prevention, Intervention, and Care. *Lancet*, vol. 396, pp. 413–446. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30367-6
19. Mawuenyega K.G., Sigurdson W., Ovod V. (2010) Decreased Clearance of CNS Beta-Amyloid in Alzheimer's Disease. *Science*, vol. 330, pp. 1774. doi: 10.1126/science.1197623
20. Jack C.R. Jr, Wiste H.J., Weigand S.D. (2015) Age, Sex, and APOE ϵ 4 effects on Memory, Brain Structure, and beta-Amyloid Across the Adult Life Span. *JAMA Neurology*, vol. 72, no 5, pp. 511–519. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.4821
21. Diack A.B., Alibhai J.D., Barron R. (2016) Insights into Mechanisms of Chronic Neurodegeneration. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 17, no 1, pp. 82. doi: 10.3390/ijms17010082
22. Hernaiz A., Toivonen J.M., Bolea R. (2022) Epigenetic Changes in Prion and Prion-like Neurodegenerative Diseases: Recent Advances, Potential as Biomarkers and Future Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 23, no 20, pp. 12609. doi: 10.3390/ijms232012609
23. Carrera-Gonzalez M.D.P., Canton-Habas V., Rich-Ruiz M. (2022) Aging, depression and dementia: The inflammatory process. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, vol. 31, pp. 469–473. doi: 10.17219/acem/149897
24. Klostranec J.M., Vucevic D., Bhatia K.D. (2021) Current Concepts in Intracranial Interstitial Fluid Transport and the Glymphatic System: Part II-Imaging Techniques and Clinical Applications. *Radiology*, vol. 301, pp. 516–532. doi: 10.1148/radiol.2021204088
25. Ivanisevic J., Stauch K., Petrascheck M. (2016) Metabolic drift in the aging brain. *Aging*, vol. 8, no 5, pp. 1000–1020. doi: 10.18632/aging.100961
26. Keil S.A., Braun M., O'Boyle R. (2022) Dynamic infrared imaging of cerebrospinal fluid tracer influx into the brain. *Neurophotonics*, vol. 9, no 3, pp. 31915. doi: 10.1117/1.NPh.9.3.031915
27. Suzuki Y., Nakamura Y., Yamada K. (2015) Reduced CSF Water Influx in Alzheimer's Disease Supporting the β -Amyloid Clearance Hypothesis. *PLoS ONE*, vol. 10, pp. e0123708. doi: 10.1371/journal.pone.0123708
28. Carare R., Aldea R., Agarwal N. (2020) Clearance of interstitial fluid and CSF group – part of Vascular Professional Interest Area. *Alzheimer's and dementia*, vol. 12, no 1, pp. e12053. doi: 10.1002/dad2.12053
29. Harrison I., Ismail O., Machhada A. (2020) Impaired glymphatic function and clearance of tau in an Alzheimer's disease model. *Brain*, vol. 143, no 8, pp. 2576–2593. doi: 10.1093/brain/awaa179
30. Plog B.A., Nedergaard M. (2018) The Glymphatic System in Central Nervous System Health and Disease: Past, Present, and Future. *Ann Rev Pathol Mech Dis*, vol. 13, pp. 379–394. doi: 10.1146/annurev-pathol-051217-111018
31. Mehta N.H., Suss R.A., Dyke J.P. (2022) Quantifying cerebrospinal fluid dynamics: a review of human neuroimaging contributions to CSF physiology and neurodegenerative disease. *Neurobiology of Disease*, vol. 170, pp. 105776. doi: 10.1016/j.nbd.2022.105776
32. Vargas-Sanchez K., Losada-Barragan M., Mogilevskaya M. (2021) Screening for Interacting Proteins with Peptide Biomarker of Blood-Brain Barrier Alteration under Inflammatory Conditions. *Int J Mo. Sci.*, vol. 22, pp. 4725. doi: 10.3390/ijms22094725
33. Tarasoff-Conway J.M., Carare R.O., Osorio R.S. (2015) Clearance systems in the brain – implications for Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*, vol. 11, no 8, pp. 457–470. doi: 10.1038/nrneurol.2015.119
34. Iliff J.J., Lee H., Yu M. (2013) Brain-wide pathway for waste clearance captured by contrast-enhanced MRI. *Journal of Clinical Investigation*, vol. 123, no 3, pp. 1299–1309. doi: 10.1172/JCI67677

35. Albargothy N., Johnston D., MacGregor-Sharp M. (2018) Convective influx/glymphatic system: tracers injected into the CSF enter and leave the brain along separate periaxonal basement membrane pathways. *Acta Neuropathologica*, vol. 136, no 1, pp. 139–152. doi: 10.1007/s00401-018-1862-7
36. Salnan M.M., Kitchen P., Iliff J.J. (2021) Aquaporin 4 and glymphatic flow have central roles in brain fluid homeostasis. *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 22, pp. 650–651. doi: 10.1038/s41583-021-00514-z
37. Mestre H., Hablitz L., Xavier A. (2018) Aquaporin-4-dependent glymphatic solute transport in the rodent brain. *eLife*, vol. 7, pp. e40070. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.7554/eLife.40070>
38. Kress B., Iliff J., Xia M. (2014) Impairment of paravascular clearance pathways in the aging brain. *Annals of Neurology*, vol. 76, no 6, pp. 845–861. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/ana.242710>
39. Louveau A., Plog B.A., Antila S. (2017) Understanding the functions and relationships of the glymphatic system and meningeal lymphatics. *J Clin Invest*, vol. 127, pp. 3210–3219. doi: 10.1172/JCI90603
40. Nauen D.W., Troncoso J.C. (2022) Amyloid-beta is present in human lymph nodes and greatly enriched in those of the cervical region. *Alzheimers Dement*, vol. 18, no 2, pp. 205–210. doi: 10.1002/alz.12385
41. Eide P.R., Vatnehol S., Emblem K. (2018) Magnetic resonance imaging provides evidence of glymphatic drainage from human brain to cervical lymph nodes. *Scientific Reports*, vol. 8, no 1, pp. 7194. doi: 10.1038/s41598-018-25666-4
42. Zhang J., Zhao H., Xue Y. (2022) Impaired Glymphatic Transport Kinetics Following Induced Acute Ischemic Brain Edema in a Mouse pMCAO Model. *Frontiers in Neurology*, vol. 13, pp. 860255. doi: 10.3389/fneur.2022.860255
43. Peng W., Acharyar T.M., Li B. (2016) Suppression of glymphatic fluid transport in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol. Dis.*, vol. 93, pp. 215–225. doi: 10.1016/j.nbd.2016.05.015
44. Tang J., Zhang M., Liu N. (2022) The Association Between Glymphatic System Dysfunction and Cognitive Impairment in Cerebral Small Vessel Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, vol. 14, pp. 916633. doi: 10.3389/fnagi.2022.916633
45. Xu Z., Xiao N., Chen Y. (2015) Deletion of aquaporin-4 in APP/PS1 mice exacerbates brain A β accumulation and memory deficits. *Molecular Neurodegeneration*, vol. 10, no 1, pp. 1–16. doi: 10.1186/s13024-015-0056-1
46. Burfeind K.G., Murchison C.F., Westaway S.K. (2017) The effects of noncoding aquaporin-4 single-nucleotide polymorphisms on cognition and functional progression of Alzheimer's disease. *Alzheimer's and dementia*, vol. 3, no 3, pp. 348–359. doi: 10.1016/j.trci.2017.05.001
47. Abe Y., Ikegawa N., Yoshida K. (2020) Behavioral and Electrophysiological Evidence for a Neuroprotective Role of Aquaporin-4 in the 5xFAD Transgenic Mice Model. *Acta Neuropathol. Commun*, vol. 8, pp. 67. doi: 10.1186/s40478-020-00936-3
48. Ishida K., Yamada K., Nishiyama R. (2022) Glymphatic system clears extracellular tau and protects from tau aggregation and neurodegeneration. *Journal of Experimental Medicine*, vol. 219, no 3, pp. 20211275. doi: 10.1084/jem.20211275
49. Wang M.X., Ray L., Tanaka K. (2021) Varying perivascular astroglial endfoot dimensions along the vascular tree maintain perivascular-interstitial flux through the cortical mantle. *Glia*, vol. 69, no 3, pp. 715–728. doi: 10.1002/glia.23923
50. Marin-Moreno A., Canoysa S., Fernandez-Borges N. (2023) Transgenic Mouse Models for the Study of Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Bioscience*, vol. 28, no 1, pp. 21. doi: 10.31083/j.fbi2801021
51. Zeppenfeld D.M., Simon M., Haswell J.D. (2017) Association of Perivascular Localization of Aquaporin-4 With Cognition and Alzheimer Disease in Aging Brains. *JAMA Neurology*, vol. 74, pp. 91–99. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.4370
52. Simon M., Wang M.X., Ismail O. (2022) Loss of perivascular aquaporin-4 localization impairs glymphatic exchange and promotes amyloid beta plaque formation in mice. *Alzheimer's Research and Therapy*, vol. 14, pp. 59. doi: 10.1186/s13195-022-00999-5
53. Arighi A., Arcaro M., Fumagalli G.G. (2022) Aquaporin-4 cerebrospinal fluid levels are higher in neurodegenerative dementia: looking at glymphatic system dysregulation. *Alzheimer's Research and Therapy*, vol. 14, pp. 135. doi: 10.1186/s13195-022-01077-6
54. Gouveia-Freitas N., Bastos-Leite A.J. (2021) Perivascular spaces and brain waste clearance systems: relevance for neurodegenerative and cerebrovascular pathology. *Neuroradiology*, vol. 63, no 10, pp. 1581–1597. doi: 10.1007/s00234-021-02718-7
55. Zhang R., Liu Y., Chen Y. (2020) Aquaporin 4 deletion exacerbates brain impairments in a mouse model of chronic sleep disruption. *CNS Neuroscience and Therapeutics*, vol. 26, no 2, pp. 228–239. doi: 10.1111/cns.13194
56. Holth J.K., Fritsch S.K., Wang C. (2019) The sleep-wake cycle regulates brain interstitial fluid tau in mice and CSF tau in humans. *Science*, vol. 363, pp. 880–884. doi: 10.1126/science.aav2546
57. Fultz N.E., Bonmassar G., Setsompop K. (2019) Coupled electrophysiological, hemodynamic and cerebrospinal fluid oscillations in human sleep. *Science*, vol. 366, pp. 628–631. doi: 10.1126/science.aax5440
58. Vasciaveo V., Iadarola A., Casile A. (2023) Sleep fragmentation affects glymphatic system through the different expression of AQP4 in wild type and 5xFAD mouse models. *Acta Neuropathologica Communications*, vol. 11, pp. 16. doi: 10.1186/s40478-022-01498-2
59. Soden P.A., Henderson A.R., Lee E. (2022) A Microfluidic Model of AQP4 Polarization Dynamics and Fluid Transport in the Healthy and Inflamed Human Brain: The First Step Towards Glymphatics-on-a-Chip. *Advanced Biology*, vol. 6, no 12, pp. e2200027. doi: 10.1002/adbi.202200027
60. Alghamity A., Martin C., Gallagher L., Holmes W.M. (2023) The effect of a novel AQP4 facilitator, TGN-073, on glymphatic transport captured by diffusion MRI and DCE-MRI. *PLoS One*, vol. 18, no 3, pp. e0282955. doi: 10.1371/journal.pone.0282955
61. Chandra A., Farrell C., Wilson H. (2021) Aquaporin-4 polymorphisms predict amyloid burden and clinical outcome in the Alzheimer's disease spectrum. *Neurobiol Aging*, vol. 97, pp. 1–9. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2020.06.007
62. Jessen N., Munk A., Lundgaard I. (2015) The glymphatic system – a beginner's guide. *Neurochem Res*, vol. 40, no 12, pp. 2583–2599. doi: 10.1007/s11064-015-1581-6
63. Bohr T., Hjorth P.G., Holst S.C. (2022) The glymphatic system: Current understanding and modeling. *iScience*, vol. 25, no 9, pp. 104987. doi: 10.1016/j.isci.2022.104987
64. Ge G.R., Song W., Nedergaard M. (2022) Theory of sleep/wake cycles affecting brain elastography. *Phys Med Biol*, vol. 67, no 22, pp. 10. doi: 10.1088/1361-6560/ac9e40