

В.Ю. Лобзин, К.А. Колмакова,
А.Ю. Емелин, А.В. Лапина

Глимфатическая система мозга и ее роль в патогенезе болезни Альцгеймера

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Болезнь Альцгеймера является самым распространенным заболеванием, приводящим к развитию когнитивных нарушений и деменции. Патоморфологической основой заболевания является образование амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков. Важное значение имеют также нейровоспаление, дисрегуляция работы гематоэнцефалического барьера, нарушение клиренса и накопление β -амилоида в паренхиме и кровеносных сосудах головного мозга, нарушение синаптической передачи. Атеросклероз, сахарный диабет и наличие эpsilon-4 аллели аполипопротеина E идентифицированы в качестве главных факторов риска в патогенезе спорадической болезни Альцгеймера. Предполагается, что накопление β -амилоида является результатом дисбаланса между его продукцией и клиренсом. Чтобы разработать эффективную стратегию замедления или остановки нейродегенеративного процесса, важно понимать, как β -амилоид выводится из головного мозга. Клиренс внеклеточного β -амилоида может происходить с помощью различных систем, однако наибольший интерес вызывает транспорт через гематоэнцефалический барьер. Недавние исследования продемонстрировали важность глимфатической системы в удалении из головного мозга β -амилоида через периваскулярные пространства Вирхова – Робена. Интересно, что глимфатическая система функционирует в основном во время сна и в значительной степени уменьшает свою активность во время бодрствования. Поскольку концепция этой системы является относительно новой, в статье рассматриваются ее основные структурные элементы, организация, регулирование и функции. С учётом разнообразия гипотез, которые рассматриваются в основе патогенеза болезни Альцгеймера, нами сделана попытка объединить эти данные в единую унифицирующую модель и продемонстрировать значимость баланса между синтезом и способностью выведения β -амилоида из головного мозга.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, β -амилоид, периваскулярные пространства Вирхова – Робена, глимфатическая система, расстройства сна, когнитивные нарушения, деменция, нарушения памяти, аполипопротеин E, клиренс β -амилоида, нейрофибриллярные клубки, амилоидные бляшки.

Болезнь Альцгеймера (БА) – прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, являющееся наиболее распространенной причиной деменции среди населения. Клинически БА характеризуется рядом симптомов, таких как значимое снижение когнитивных функций, снижение функциональной активности, аффективные и поведенческие нарушения, что в свою очередь приводит к социальной дезадаптации пациентов и по мере прогрессирования заболевания – к инвалидизации.

Ключевым механизмом в развитии нейродегенеративного процесса является последовательность патологических реакций β -амилоидного каскада, заключающаяся в формировании амилоидных бляшек вследствие нарушения метаболизма белка-предшественника амилоида (БПА). Синтез патологических форм β -амилоида происходит посредством протеолитического расщепления БПА β - и γ -секретазами, что приводит к образованию β -амилоидных пептидов A β -40, A β -42 и A β -43, содержащих соответствующее количество аминокислотных остатков, которые в определенных условиях агрегируются, формируя олигомеры, а затем и амилоидные бляшки. Тем не менее амилоидный белок выполняет и ряд важных физиологических функций. Физиологический β -амилоид

защищает головной мозг от эксайтотоксичности, синаптической депрессии, способствует нейрогенезу, участвует в механизмах врожденного иммунитета, тем самым выполняя трофическую, защитную и транспортную функции [3].

Роль образования патологического β -амилоида и его агрегации в патогенезе болезни Альцгеймера хорошо изучена и не подвергается сомнению. Ежегодно во всем мире тратятся десятки миллиардов долларов на разработку новых методик диагностики и лечения болезни Альцгеймера, ежегодно публикуется более 10 тысяч статей, посвященных этой проблеме. Исследуемые в настоящее время лекарственные препараты направлены на восстановление нейротрансмиссии, коррекцию нейронального воспаления и нарушенного нейрогенеза, стимуляцию межклеточных взаимодействий, а также предотвращение аккумуляции патологически измененных белков. Однако многочисленные клинические исследования пока не продемонстрировали преимуществ новых молекул перед применяющейся сегодня базисной терапией болезни Альцгеймера. Подобные результаты говорят о том, что необходимо более детальное изучение физиологической роли бета-амилоида, а также поиск новых сигнальных путей, вовлеченных в патогенез БА,

и новых объектов потенциального терапевтического воздействия.

В последнее время внимание исследователей привлекают механизмы элиминации амилоидного белка из паренхимы мозга. Это стало возможным благодаря открытию роли периартериальных и перивенозных пространств в процессе транспорта цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), реализующегося под влиянием многих факторов. Недавние исследования J.J. Iliff, M. Nedergaard [9] показали, что классическая модель циркуляции цереброспинальной жидкости утратила свою актуальность. Производство и обмен ЦСЖ зависят не только от функционирования сосудистых сплетений, но и от циркуляции ее в периваскулярных пространствах Вирхова – Робена.

Периваскулярные пространства Вирхова – Робена (синоним: Гиса – Робена периваскулярные пространства, интраадвентициальные пространства) представляют собой щелевидные пространства, окружающие пенетрирующие сосуды головного мозга малого калибра и играющие важную роль в дренажной функции цереброспинальной жидкости и метаболитов в головном мозге. Впервые периваскулярные пространства описал R. Virchow в 1851 г.

На поверхности коры головного мозга церебральные артерии дают начало пиальным артериям, проходящим через ликворосодержащее субарахноидальное и субпиальное пространство [21]. По мере того как пиальные артерии погружаются в паренхиму головного мозга, они переходят в проникающие артериолы, и вокруг них образуется пространство Вирхова – Робена, которое заполнено цереброспинальной жидкостью и окаймлено слоем лептоменингеальных клеток как на внутренней стенке, обращенной к сосуду, так и на внешней стенке, обращенной к так называемому периваскулярному астроцитарному концу. Внешнюю границу, или пограничную глиальную мембрану периваскулярных пространств, образуют расширяющиеся и переплетающиеся отростки астроцитов, покрытые базальной пластинкой. Таким образом, особенностью цереброваскулярного русла является то, что все артериолы, капилляры и вены внутри паренхимы головного мозга окружены астроцитами, формирующими астроцитарную муфту, напоминающую «туннель». Пространство Вирхова – Робена исчезает на уровне капилляров, где периваскулярное пространство, по сути, состоит исключительно из базальной мембраны [7]. Из-за пористой структуры внеклеточного матрикса базальная пластинка обеспечивает минимальную устойчивость к потоку ЦСЖ. В посткапиллярных венах базальные мембраны эндотелиальных клеток и астроцитов расширяются, чтобы снова обеспечить «опустошение» уже перивенозного пространства от ЦСЖ, при этом есть данные о связи перивенозных пространств с шейными лимфатическими узлами [11, 14, 19]. Помимо образования путей с низкой устойчивостью к притоку ЦСЖ, периваскулярные пространства также реализуют важнейшие функции – доставку энергетических субстратов и регуляцию кровотока (рис. 1).

Кровь из глубоких отделов вещества головного мозга впадает в большие центральные/глубокие вены, а затем через поверхностные кортикальные вены, которые анастомозируют с глубокими венами, попадает в верхний сагиттальный синус. Церебральная венозная кровь из верхнего сагиттального синуса и глубоких вен покидает мозг через слияние синусов и попадает в сигмовидные пазухи и яремные вены.

Между цереброспинальной, интерстициальной жидкостью и кровью происходит непрерывный обмен. Этому способствует непрерывный конвективный поток ЦСЖ вдоль периартериального пространства [10]. Вначале из субарахноидального пространства ЦСЖ перемещается в пространства Вирхова – Робена за счет артериальной пульсации, дыхания и градиента давления ЦСЖ. Последующий перенос ЦСЖ в паренхиму мозга и далее в перивенозные пространства осуществляется посредством селективных водных каналов, образованных белком аквапорин-4, которые находятся в астроцитарных ножках, формируя своеобразный каскадный ряд [12]. Движение ЦСЖ в паренхиме приводит к конвективному потоку веществ по отросткам астроцитов в сторону перивенозных пространств, окружающих глубокие вены. Интерстициальная жидкость аккумулируется в перивенозном пространстве, откуда в последующем поступает в шейную лимфатическую систему (шейные лимфатические узлы) [11, 14]. Эта система конвективного обмена ЦСЖ и интерстициальной жидкости в головном мозге названа глимфатической системой из-за ее функционального сходства с лимфатической системой человека (рис. 2).

В 2012 г. исследователями из клиники Мейо Рочестерского университета Соединенных Штатов Америки (США) работа глимфатической системы впервые была изучена *in vivo* с использованием двухфотонной микроскопии у трансгенных мышей. При маркировке ЦСЖ флуоресцентными мечеными лигандами-индикаторами, вводимыми в большую цистерну мозга, исследователи подтвердили, что лиганд быстро проникает в мозг вдоль корковых артерий, а затем поступает в пространства Вирхова – Робена вдоль проникающих артериол [8]. Было очевидно, что маркеры ЦСЖ поступали в паренхиму через периартериальный путь, окружающий сосудистые гладкомышечные клетки, ограниченный периваскулярным астроцитарным концом, а не диффузно распределялись в паренхиме. Данные *ex vivo* показали, что введенные вещества выводились из головного мозга вдоль центральных глубоких вен и латерально-вентральных хвостовых вен экспериментальных животных. Последующий анализ также показал, что конвективное перемещение ЦСЖ через паренхиму мозга из периартериального в перивенозное пространство посредством дренажа способствовало очистке интерстициальной жидкости от примесей. Следовательно, такой механизм выведения интерстициальной жидкости может иметь особое значение для развития нейродегенеративных заболеваний, в том числе и БА, которая характеризу-

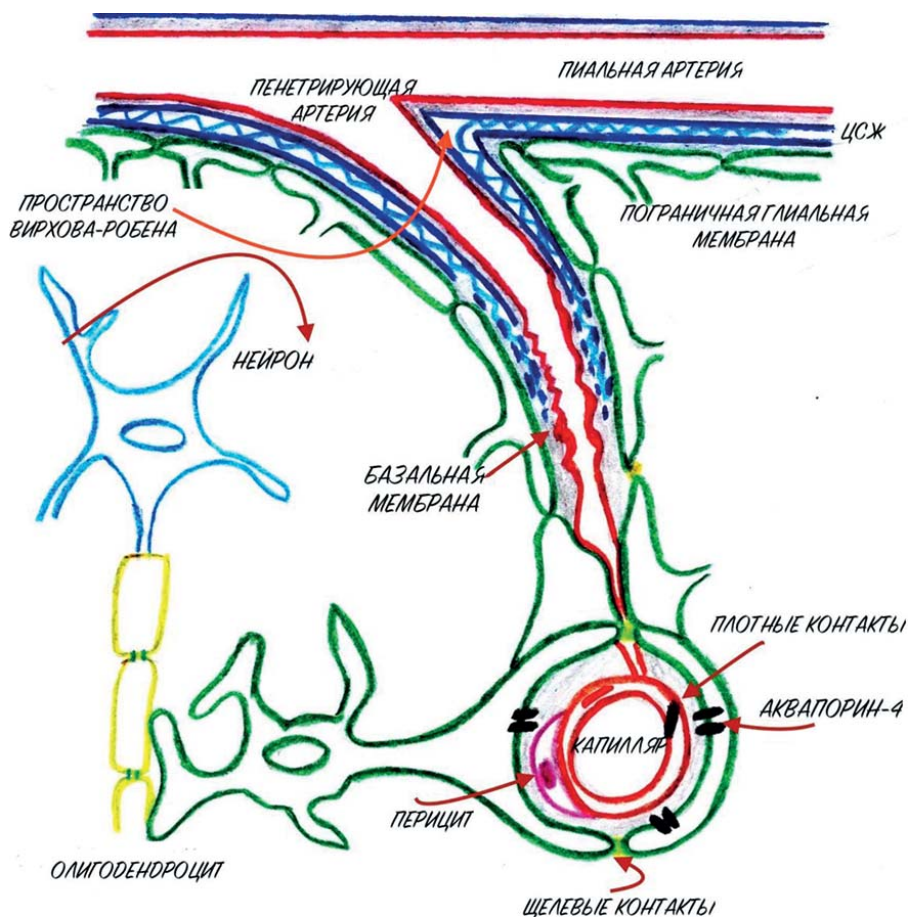


Рис. 1. Нейрососудистая сеть (адаптировано из N.A. Jessen, 2015)

ется накоплением протеинов, включая образование амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков.

Образование и метаболизм β -амилоида происходят с высокой скоростью. У здоровых молодых субъектов 8,3% общего β -амилоида очищается каждый час через ЦСЖ [13]. Клиренс через глимфатическую систему в сочетании с транспортом через гематоэнцефалический барьер обеспечивает необходимое и достаточное выведение внеклеточного β -амилоида,

при этом недостаточность адекватного объемного потока ЦСЖ приводит к накоплению β -амилоида [19]. Это говорит о том, что низкая активность глимфатической системы может быть основным фактором риска развития нейродегенеративных заболеваний.

Чтобы оценить, элиминируется ли β -амилоид глимфатическим путем, J. Iliff et al. [10] инъецировали флуоресцентный радиоактивный изотоп амилоида β 1-40 в стриатум мыши и обнаружили, что β -амилоид

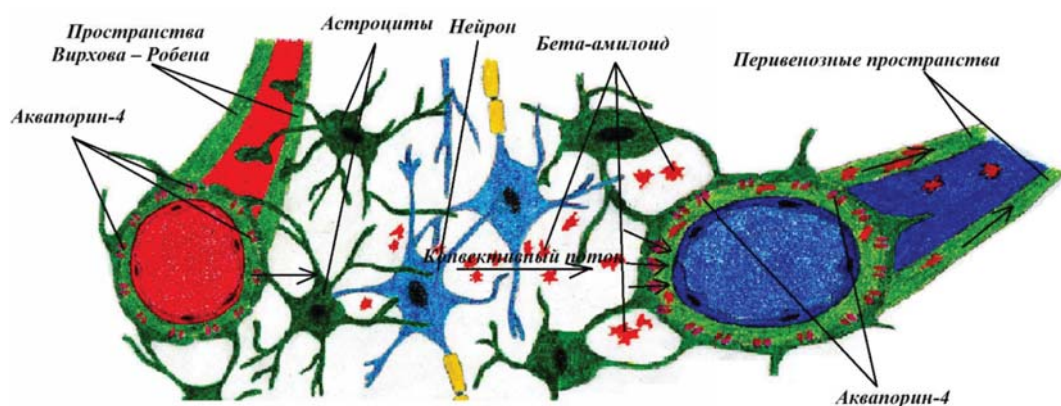


Рис. 2. Периваскулярный транспорт и глимфатическая система

быстро выводился из головного мозга вдоль глимфатического перивенозного пространства. Кроме того, визуализация движения лиганда ЦСЖ у мышей с дефектными аквапориновыми каналами показала уменьшение транспортного потока через паренхиму на 65% по сравнению с мышами контрольной группы. Выведение же радиомеченного β -амилоида, предварительно введенного в организм мыши, у этих животных было снижено на 55%. Таким образом, авторы подтвердили, что периваскулярный глифматический путь является одним из основных способов удаления интерстициальной жидкости и продуктов обмена центральной нервной системы из паренхимы головного мозга [9].

Движение цереброспинальной жидкости по периваскулярным пространствам имеет решающее значение для реализации функции обмена между интерстициальной и цереброспинальной жидкостью через глимфатическую систему. Возникает вопрос: что обеспечивает поступление ЦСЖ в периваскулярные пространства? В.Т. Kress et al. [13] установили, что для артерий – это пульсация, генерируемая гладкомышечными клетками, которая создает пульсовые волны вдоль всей длины пиальных и проникающих артерий, впадающих в паренхиму с поверхности коры головного мозга. Именно поэтому в функционировании этой сложной системы чрезвычайно важны адекватное пульсовое артериальное давление и эластикотонические свойства сосудов [5, 6].

При введении мышам добутамина, адренергического агониста, значительно повышался пульсаторный эффект, что приводило к проникновению большего количества ЦСЖ в паренхиму. Противоположный эффект был получен, когда артериальная пульсация была ослаблена путем лигирования внутренней сонной артерии. Кроме того, снижение пульсовой волны уменьшило обмен цереброспинальной и интерстициальной жидкости [20]. Это говорит о том, что глимфатическая активность, по крайней мере частично, обусловлена артериальной пульсацией, а также объясняет, почему периваскулярный приток происходит преимущественно вокруг пульсирующих артерий, а не церебральных вен.

Известно, что выведение $A\beta$ осуществляется по градиенту пульсового давления преимущественно в диастолическую фазу и преимущественно в ночное время. При этом за счет включения компенсаторных механизмов диастолическое давление в ночные часы стремится к наименьшим значениям. В недавних исследованиях L. Xie et al. [20] было показано, что уровень ночного артериального давления сам по себе обладает более высоким прогностическим значением в отношении сердечно-сосудистых заболеваний, чем дневное артериальное давление. Известно, что большие артериальной гипертензией с нарушенным циркадным профилем артериального давления независимо от типа изменения суточного индекса имеют более высокий риск развития раннего атеросклеротического поражения экстракраниальной части сонных

артерий. Кроме того, установлено, что более 50% пациентов, страдающих БА и имеющих нормальные значения артериального давления в течение дневного цикла измерений, не имеют достаточного снижения давления ночью, а 16,2% и вовсе характеризуются отсутствием какого-либо его снижения ночью.

При этом клиренс β -амилоида из головного мозга напрямую зависит от продолжительности и качества сна. Сон занимает почти треть жизни человека, а его полноценность необходима для правильного функционирования головного мозга. На сегодняшний день взаимосвязь между расстройством сна и когнитивными нарушениями очевидна [4]. Энергетический метаболизм мозга снижается на 25% во время сна, но сон не просто является способом сохранения энергии. Оказывается, физиологическое значение сна уникально в том смысле, что эффективность работы глимфатической системы резко усиливается в ночное время и, наоборот, снижается во время бодрствования. В исследованиях на мышах 2-фотонное изображение глимфатического пути показало, что приток ЦСЖ в бодрствующем состоянии снижен на 90%, по сравнению с мышами, введенными в медикаментозный сон [16]. Чтобы проверить, было ли это связано с бессознательным состоянием или же являлось побочным эффектом используемых анестетиков, такой же эксперимент проводили у естественно спящих мышей. Было показано, что глимфатическая функция очень активна как у мышей, введенных в медикаментозный сон, так и у естественно спящих мышей [16]. Разница в глимфатическом притоке во время сна коррелировала с объемной долей интерстициального пространства, которая составляла 13–15% в активном состоянии и была увеличена до 22–24% у анестезированных мышей.

Таким образом, состояние сна, преимущественно его медленная фаза, связано с увеличением межклеточного пространства мозга, что снижает сопротивление конвективному потоку межклеточной жидкости и улучшает клиренс бета-амилоида. Механизм, за счет которого происходят данные изменения, связан с секрецией норадреналина голубым пятном. Во время сна его секреция снижается, что приводит к уменьшению активности нейронов, а это в свою очередь с помощью преимущественно осмотических механизмов приводит к увеличению межклеточного пространства. В экспериментальных работах J. O'Donnell et al. [15] также показано, что норадреналин может подавлять активность глимфатической системы во время бодрствования. Локальное применение антагонистов рецепторов норадреналина у бодрствующих мышей приводило к увеличению притока цитокинов в ЦСЖ, почти сравнимого с таковым во время сна или анестезии. Напротив, применение норадреналина в идентичных состоянии бодрствования концентрациях значительно уменьшало объем интерстициальной жидкости [17].

В свою очередь увеличение сопротивления конвективному обмену ЦСЖ и интерстициальной

жидкости (ИСЖ) приводит к снижению скорости движения жидкости по глимфатической системе во время бодрствования. Норадреналин также действует непосредственно на эпителиальные клетки сосудистого сплетения и ингибирует продукцию ЦСЖ. И наоборот, снижение воздействия норадреналина, имитирующего состояние сна, усиливает продукцию спинномозговой жидкости. Исходя из этого, норадреналин можно считать ключевым регулятором цикла сон-бодрствование и клиренса церебральных продуктов обмена.

В эксперименте у трансгенных мышей наблюдалось изменение качества ночного сна, колебание уровня лактата в головном мозге, изменение уровня активности в ночное время и уменьшение фазы быстрого сна. В клинических исследованиях показано, что у пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера, фаза и быстрого сна, и медленного сна значительно меньше, чем у пациентов контрольной группы. Также показано, что по результатам позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с лигандами амилоида (питтсбургская субстанция) пациенты с накоплением радиолиганда имели более выраженные нарушения сна, нежели пациенты в группе без накопления. В эксперименте продемонстрировано, что уровень амилоида в ЦСЖ зависит от суточных биоритмов. По результатам исследований J.J. Liff et al. [9] на трансгенных мышцах показано, что в ночное время уровень бета-амилоида был самым высоким и наиболее низким в дневное время. У пациентов с установленным люмбальным шунтом выявлены аналогичные суточные колебания бета-амилоида в ЦСЖ. Одна из гипотез состоит в том, что уровень бета-амилоида в цереброспинальной жидкости колеблется в результате аналогичных изменений нейрональной активности. Предполагается, что увеличение активности нейронов во время фазы пробуждения может опосредовать суточный рост концентрации β -амилоида. Нарушение медленной фазы сна приводит к более высокому уровню активности нейронов, тем самым увеличивая производство бета-амилоида. A.E. Roher et al. [18] в своих исследованиях продемонстрировали, что лактат (маркер активности нейронов) также имеет суточные колебания в ЦСЖ. В то же время сон может регулировать клиренс β -амилоида из головного мозга. Таким образом, одна из функций сна заключается в том, что происходит активация глимфатической системы, вследствие чего стимулируется очищение головного мозга от нейротоксичных веществ, образующихся во время бодрствования, в особенности – амилоидного белка [1, 4].

Предполагается, что эффективность глимфатической системы ухудшается с возрастом. Оценка глимфатической функции на моделях старых и молодых мышей показала снижение активности глимфатической системы на 80–90% у старых по сравнению с молодыми [8]. Также к факторам, способствующим снижению глимфатической активности с возрастом, относят снижение общей продукции ликвора на 66%

и снижение давления ЦСЖ на 27% [18]. Известно, что изменение эластико-тонических свойств артерий с возрастом приводит к уменьшению их пульсации, что в свою очередь снижает активность «глимфатического притока» [18]. Установлено, что генетическая делеция аквапорина-4 нарушает обмен между ЦСЖ и ИСЖ на 65% и уменьшает клиренс β -амилоида на 55% [12]. Отсутствие паритета снижения обмена между интерстициальной и цереброспинальной жидкостью, а также клиренсом бета-амилоида, вероятно, объясняется тем, что некоторая часть инъецируемого β -амилоида очищается непосредственно в крови благодаря лиганд-рецепторному трансэндотелиальному транспорту [6]. С возрастом аквапорин-4 теряет периваскулярную поляризацию, что, вероятно, также приводит к снижению глимфатической функции. Таким образом, снижение функции глимфатической системы при старении может способствовать накоплению несвязанных и гиперфосфорилированных белков и тем самым потенцировать нейродегенеративные процессы.

При болезни Альцгеймера чаще, чем у пациентов контрольных групп, наблюдается аномальное увеличение (расширение) периваскулярного пространства, что может свидетельствовать о срыве компенсаторных возможностей глимфатических путей, приводящем к снижению клиренса белков и их накоплению. Аномалии в периваскулярном пространстве также выявляются и при сосудистой деменции, являющейся второй наиболее распространенной причиной когнитивной дисфункции, что в очередной раз подтверждает сходный патогенез сосудистой и нейродегенеративной патологии.

Изменения сосудов головного мозга вследствие артериальной гипертензии, атеросклероза, сахарного диабета и других наследственных заболеваний являются значимыми факторами риска развития сосудистой деменции. Одной из основных причин развития сосудистой деменции является повреждение кровеносных сосудов головного мозга малого калибра, в связи с чем часто используется термин «болезнь малых сосудов». При этих состояниях также часто наблюдается увеличение периваскулярного пространства. Похожие изменения отмечаются и при церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией [19]. Предполагается, что анатомические аномалии периваскулярных пространств могут оказывать важное влияние на глимфатический поток из-за измененных физических и, возможно, клеточных сигнальных путей, которые не обеспечивают достаточный объемный поток в периваскулярных пространствах. В многочисленных исследованиях у больных, страдающих церебральной аутосомно-доминантной артериопатией с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией, было обнаружено аномальное расширение периваскулярных пространств. Одним из объяснений расширения периваскулярного пространства может быть «блокада» периартериального пространства

продуктами метаболизма, приводящая к локальной обструкции лимфатического потока [19]. Вероятно, ткань, богатая миелином, более чувствительна к снижению конвективного потока жидкости, и, возможно, именно это объясняет, почему при сосудистых заболеваниях, в том числе при аутосомно-доминантной артериопатии мозга, в первую очередь поражается белое вещество. Очевидно, что грубые изменения периваскулярного пространства могут отрицательно влиять на функционирование лимфатической системы, что в свою очередь также усугубляет патологию.

Также через лимфатическую систему реализуется и липидный транспорт. Масса мозга человека составляет только 2% от общей массы тела, однако мозг содержит до 25% всего холестерина организма человека. Несмотря на то, что мозг обогащен холестерином, гематоэнцефалический барьер предотвращает непосредственное поступление липидов и липопротеидов из крови в мозг, включая общий холестерин. В отличие от периферических тканей, которые получают передаваемый через кровь холестерин, выделяемый печенью, мозг синтезирует весь свой холестерин *de novo*. Избыток холестерина исключается из мозга путем гидроксилирования холестерина до 24-ОН-холестерина. Фактически лимфатическая и периваскулярная системы действуют как поглотители избыточного холестерина, продуцируемого в мозге. Головной мозг хорошо приспособлен для внутреннего переноса липидов через собственный переносчик липопротеидов высокой плотности, секретируемых астроцитами.

Секреция липопротеидов высокой плотности из астроцитов зависит в основном от аполипопротеина Е (АПОЕ). Ген белка АПОЕ, в частности его аллель *e4*, является основным генетическим фактором риска развития болезни Альцгеймера. Этот липидный носитель важен для поддержания гомеостаза, необходимого для нормального функционирования головного мозга. АПОЕ наиболее сконцентрирован в мембранах астроцитов вокруг кровеносных сосудов. Кроме того, сосудистое сплетение и клетки эндимины в стенке третьего желудочка также продуцируют АПОЕ. Таким образом, производство АПОЕ и ликвора локализовано практически в одном месте, а транспортируются они единым путем благодаря лимфатической системе. Инъекции липофильных меченых веществ в ЦСЖ показали, что несколько различных липофильных молекул размером < 1 кДа, сходных с размером холестерина (0,387 кДа), и липофильные молекулы > 3 кДа попадали в головной мозг через периартериальное пространство, а выводились через перивенозные подобно гидрофильным молекулам. Однако только липофильные индикаторы < 1 кДа проникали в паренхиму головного мозга, тогда как более крупные меченые вещества могли транспортироваться только лишь периваскулярным путем [3]. Это говорит о том, что лимфатическая система играет центральную роль в макроскопическом распределении липидов в головном мозге, а для средних и больших растворимых в

липидных молекул могут потребоваться частицы-носители для их доставки через ЦСЖ. Поэтому астроциты играют ключевую роль в синтезе липидов и их распределении путем высвобождения белков-носителей липидов, таких как АПОЕ. Следовательно, нарушение функции лимфатической системы способно приводить к повышению уровня холестерина непосредственно в головном мозге, что в свою очередь может влиять на уровень бета-амилоида.

Таким образом, проведенные исследования демонстрируют важность лимфатической системы в клиренсе бета-амилоида из головного мозга через периваскулярные пространства Вирхова – Робена. С учетом разнообразия гипотез, которые в настоящее время рассматриваются в основе патогенеза болезни Альцгеймера, вышеописанная взаимосвязанная модель позволяет объединить эти звенья (гиперпродукция амилоида – агрегация – нарушение клиренса – нейродегенерация) в единую модель. Накопленные данные свидетельствуют о том, что значительное снижение клиренса через лимфатическую систему в существенной степени способствует накоплению бета-амилоида. Стимуляция деятельности лимфатической системы, нормализация сна, нормализация гемодинамики может способствовать повышению эффективности терапии пациентов с додементными когнитивными нарушениями при болезни Альцгеймера и других нейродегенеративных заболеваниях, сопровождающихся когнитивными расстройствами.

Литература

1. Гайкова, О.Н. Морфологические особенности нейронов коры головного мозга при деменции альцгеймеровского типа и сосудистой деменции / О.Н. Гайкова [и др] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2012. – № 3 (39). – С. 193–200.
2. Дамулин, И.В. Деменция и заболевания мелких церебральных сосудов / И.В. Дамулин // Журн. невролог. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 8. – С. 105–110.
3. Емелин, А.Ю. Когнитивные нарушения при цереброваскулярной болезни (патогенез, клиника, дифференциальная диагностика): дис. ... д-ра мед. наук / А.Ю. Емелин. – СПб., 2010. – 413с.
4. Литвиненко, И.В. Нарушения сна и памяти, ацетилхолин при некоторых нейродегенеративных заболеваниях, применение пролонгированной формы галантамина / И.В. Литвиненко // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. – № 2. – С. 100–105.
5. Лобзин, В.Ю. Комплексная ранняя диагностика нарушений когнитивных функций / В.Ю. Лобзин // Журн. невролог. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 11. – С. 72–79.
6. Лобзин, В.Ю. Новый взгляд на патогенез болезни Альцгеймера: современные представления о клиренсе амилоида / В.Ю. Лобзин, К.А. Колмакова, А.Ю. Емелин // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. – 2018. – № 2. – С. 22–28.
7. Brinker, T. A new look at cerebrospinal fluid circulation / T. Brinker [et al] // Fluids Barriers CNS. – 2014. – Vol. 1, № 11. – P. 10.
8. Deane, R. Role of the blood-brain barrier in the pathogenesis of Alzheimer's disease / R. Deane, B.V. Zlokovic // Curr Alzheimer Res. – 2007. – Vol. 4, № 2. – P. 191–197.
9. Iliff, J.J. Is there a cerebral lymphatic system? / J.J. Iliff, M. Nedergaard // Stroke. – 2013. – Vol. 44, № 6. – P. 93–95.

10. Iliff, J.J. A Paravascular Pathway Facilitates CSF Flow Through the Brain Parenchyma and the Clearance of Interstitial Solutes, Including Amyloid – / J.J. Iliff, M. Wang, Y. Liao // *Science translational medicine*. – 2012. – Vol. 4, № 147. – P. 147.
11. Iliff, J.J. Cerebral arterial pulsation drives paravascular CSF-interstitial fluid exchange in the murine brain / J.J. Iliff et al. // *Neurosci*. – 2013. – Vol. 13, № 33. – P. 18190–18199.
12. Johnston, M. Evidence of connections between cerebrospinal fluid and nasal lymphatic vessels in humans, non-human primates and other mammalian species / M. Johnston [et al.] // *Cerebrospinal Fluid Res*. – 2004. – № 1. – P. 1–2.
13. Kress, B.T. Impairment of paravascular clearance pathways in the aging brain / B.T. Kress et al. // *Annals of neurology*. – 2014. – Vol. 76, № 6. – P. 845–861.
14. Murtha, L.A. Cerebrospinal fluid is drained primarily via the spinal canal and olfactory route in young and aged spontaneously hypertensive rats / L.A. Murtha [et al.] // *Fluids Barriers CNS*. – 2014. – Vol. 6, № 11. – P. 12.
15. Nilsson, C. Neuroendocrine regulatory mechanisms in the choroid plexus-cerebrospinal fluid system / C. Nilsson, M. Lindvall-Axelsson, C. Owman // *Brain Res Rev*. – 1992. – Vol. 17, № 2. – P. 109–138.
16. O'Donnell, J. Norepinephrine: a neuromodulator that boosts the function of multiple cell types to optimize CNS performance / J. O'Donnell [et al.] // *Neurochem Res*. – 2012. – Vol. 37, № 11. – P. 2496–2512.
17. Palop, J.J. Amyloid-beta-induced neuronal dysfunction in Alzheimer's disease: from synapses toward neural networks / J.J. Palop, L. Mucke // *Nat Neurosci*. – 2010. – Vol. 13, № 7. – P. 812–818.
18. Roher, A.E. Cortical and Leptomeningeal Cerebrovascular Amyloid and White Matter Pathology in Alzheimer's Disease / A.E. Roher et al. // *Mol Med*. – 2003. – Vol. 9, № 3–4. – P. 112–122.
19. Weller, R.O. Perivascular drainage of amyloid-beta peptides from the brain and its failure in cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer's disease / R.O. Weller [et al.] // *Brain Pathol*. – 2008. – Vol. 18, № 2. – P. 253–266.
20. Xie, L. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain / L. Xie [et al.] // *Science*. – 2013. – Vol. 18, № 342. – P. 373–377.
21. Zlokovic, B.V. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders / B.V. Zlokovic // *Nat. Rev. Neurosci*. – 2011. – Vol. 3, № 12. – P. 723–738.

V.Yu. Lobzin, K.A. Kolmakova, A.Yu. Emelin, A.V. Lapina

Glymphatic brain system and its role in pathogenesis of Alzheimer's disease

Abstract. *Alzheimer's disease is the most common disease leading to the development of cognitive impairment and dementia. The pathological basis of the disease is the formation of amyloid plaques and neurofibrillary tangles. Also important are neuroinflammation, dysregulation of the blood-brain barrier, impaired clearance and accumulation of β -amyloid in the parenchyma and blood vessels of the brain, impaired synaptic transmission. Atherosclerosis, diabetes mellitus and the presence of epsilon-4 apolipoprotein E alleles are identified as one of the main risk factors in the pathogenesis of sporadic Alzheimer's disease. It is assumed that the accumulation of β -amyloid is the result of an imbalance between its production and clearance. To develop an effective strategy for slowing down or stopping a neurodegenerative process, it is important to understand how β -amyloid is derived from the brain. The clearance of extracellular β -amyloid can occur through various systems, however, transport through the blood-brain barrier is of the greatest interest. recent studies have demonstrated the importance of the lymphatic system in removing β -amyloid from the brain through the perivascular spaces of Virkhov-Roben. Interestingly, the lymphatic system functions mainly during sleep and to a large extent reduces its activity during wakefulness. Since the concept of this system is relatively new, its the main structural elements are considered in the research, organization, regulation, and functions. Considering the variety of hypotheses that are considered as the basis of the pathogenesis of Alzheimer's disease, we attempted to combine these data into a single unifying model and demonstrate the significance of the balance between synthesis and the ability of β -amyloid elimination from the brain.*

Key words: *Alzheimer diseases, β -amyloid, perivascular Virkhov-Roben space, glymphatic system, sleep disorders, cognitive impairment, dementia, memory impairment, apolipoprotein E, A β -clearance, neurofibrillary tangle, amyloid plaques.*

Контактный телефон: +7-911-911-41-48; e-mail: vmeda-nio@mil.ru