

Глимфатическая дисфункция в патогенезе нейродегенеративных заболеваний и патологического старения

И.В. Широлапов¹, А.В. Захаров¹, С.В. Булгакова¹, Е.В. Хивинцева¹, М.С. Сергеева¹, Н.П. Романчук¹, О.Н. Павлова¹, В.Б. Казанцев^{1,2}

¹ Самарский государственный медицинский университет, Самара, Российская Федерация;

² Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Недавно сформирована концепция глимфатической системы как высокоорганизованной периваскулярной сети, которая гидродинамическим путём с ключевым участием аквапорина-4 в качестве центральной молекулы соединяет спинномозговую жидкость с лимфатическими сосудами мозговых оболочек через интерстиций головного мозга. Современные исследования демонстрируют потенциальную роль глимфатической дисфункции в развитии процессов нейродегенерации и патологического старения. Несмотря на то, что точные молекулярные механизмы функционирования глимфатического пути ещё полностью не охарактеризованы, решающие процессы, лежащие в основе церебрального транспорта растворённых веществ и клиренса амилоида и метаболитов, уже во многом определены. Сложное взаимодействие между рядом возраст-ассоциированных факторов, включая клеточное старение, нарушение в цикле сон-бодрствование с изменением архитектуры и качества сна, вялотекущее системное воспаление, развитие сопутствующих заболеваний, не только определяет продолжительность жизни в целом, но и формирует основы здорового и нездорового старения мозга в частности. Дисбаланс гомеостатических функций, изменения в активности глимфатического клиренса и гематоэнцефалического барьера, поддерживающих обмен жидкости и растворённых веществ в церебральной ткани, которые могут наблюдаться как в норме при физиологическом старении, так и при развитии нейропатологии, имеют лонгитюдные последствия — от нарушения синаптической передачи сигнала до начала нейродегенеративных процессов.

В настоящем обзоре проанализирована актуальная научная информация в данной области исследований, детально описаны особенности периваскулярной глиально-опосредованной системы транспорта и обсуждается фундаментальная роль её дисфункции в патологическом накоплении метаболитов при старении, развитии возраст-ассоциированных изменений в мозге и прогрессировании нейродегенеративных заболеваний.

Ключевые слова: глимфатический путь; аквапорин 4-го типа; дисфункция; клиренс; нейродегенерация; амилоид; гематоэнцефалический барьер.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Широлапов И.В., Захаров А.В., Булгакова С.В., Хивинцева Е.В., Сергеева М.С., Романчук Н.П., Павлова О.Н., Казанцев В.Б. Глимфатическая дисфункция в патогенезе нейродегенеративных заболеваний и патологического старения // Гены и клетки. 2023. Т. 18, № 4. С. XX–XX. DOI: <https://doi.org/10.23868/gc546022>

Рукопись получена: 12.07.2023 **Рукопись одобрена:** 17.10.2023 **Опубликована:** 11.11.2023

© Эко-Вектор, 2023

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International

Glymphatic dysfunction in the pathogenesis of neurodegenerative diseases and pathological aging

Igor V. Shirolapov¹, Alexander V. Zakharov¹, Svetlana V. Bulgakova¹, Elena V. Khivintseva¹, Mariya S. Sergeeva¹, Natalia P. Romanchuk¹, Olga N. Pavlova¹, Victor B. Kazantsev^{1,2}

¹ Samara State Medical University, Samara, Russian Federation;

² National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Nizhni Novgorod, Russian Federation

ABSTRACT

Recently, the concept of the glymphatic system as a highly organized perivascular network has been formed, which by hydrodynamic approach, with the key participation of aquaporin-4 as a central molecule, connects the cerebrospinal fluid with the lymphatic vessels of the meninges through the brain interstitium. The latest scientific works demonstrate the potential role of glymphatic dysfunction in the development of neurodegeneration and pathological aging. Although the precise molecular mechanisms of glymphatic pathway function have not yet been fully characterized, the critical processes underlying cerebral solute transport and clearance of amyloid and metabolites have been largely elucidated. The complex interaction between a number of age-associated factors, including cellular aging, disturbances in the sleep-wake cycle with changes in sleep architecture and quality, low-grade systemic inflammation, and the development of concomitant diseases, determines not only life expectancy in general, but also forms the basis of healthy and unhealthy aging the brain in particular. Imbalances in homeostatic functions, changes in the activity of glymphatic clearance and the blood-brain barrier that support the exchange of fluid and solutes in cerebral tissue, which can be observed both normally with physiological aging and with the development of neuropathology, have longitudinal consequences ranging from disruption of synaptic signal transmission to onset of neurodegenerative processes.

This review analyzes the current scientific information in this area of research, details the features of the perivascular glial-mediated transport system, and discusses how its dysfunction plays a fundamental role in the pathological accumulation of metabolites during aging, the development of age-associated changes in the brain, and the progression of neurodegenerative diseases.

Keywords: glymphatic pathway; aquaporin-4; dysfunction; clearance; neurodegeneration; amyloid; blood-brain barrier.

TO CITE THIS ARTICLE:

Shirolapov IV, Zakharov AV, Bulgakova SV, Khivintseva EV, Sergeeva MS, Romanchuk NP, Pavlova ON, Kazantsev VB. Glymphatic dysfunction in the pathogenesis of neurodegenerative diseases and pathological aging. *Genes & cells*. 2023;18(4):XX–XX. DOI: <https://doi.org/10.23868/gc546022>

Received: 12.07.2023 **Accepted:** 17.10.2023 **Published:** 11.11.2023

© Eco-Vector, 2023

Article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 International License

ВВЕДЕНИЕ

Параллельное течение и взаимодействие различных клеточных и молекулярных процессов, лежащих в основе опосредованного провоспалительными цитокинами нейровоспаления, накопления в мозговой ткани метаболитов вследствие их повышенной продукции и недостаточного клиренса, активации микроглии и астроглиоза, изменения архитектуры и паттернов сна, индуцируют старение мозга и формируют его сложный нейробиологический механизм [1, 2]. Глубокое и всестороннее исследование этого механизма позволит приблизиться не только к пониманию основных детерминант здорового и нездорового старения мозга, первичной профилактике возраст-ассоциированных заболеваний и к их диагностике на доклиническом этапе, но даже к вопросу увеличения продолжительности жизни.

Недавние исследования глимфатической системы обеспечивают новый взгляд на значение поддержания церебрального гомеостаза воды и растворённых веществ, клиренса метаболитов и функции естественного сна в процессе физиологического старения и в патогенезе нейродегенеративных заболеваний (НЗ) [3–6]. Глиально-зависимый макроскопический путь функционирует в основном во время естественного сна и способствует выведению нейротоксических веществ в ЦНС. Уникальная высокоорганизованная система церебрального транспорта включает периваскулярные пространства и астроглиальные клетки, а также водные каналы аквапорина-4. Показано, что глимфатическая система осуществляет клиренс белков, опосредующих развитие НЗ, включая болезнь Альцгеймера (БА) и болезнь Паркинсона (БП), а в экспериментах на мышах отмечено значительное возрастное снижение глимфатической активности [7–9]. Эти наблюдения могут объяснять повышенную уязвимость к развитию нейродегенеративных процессов и снижение когнитивных функций у пожилых людей, поскольку дисфункция глимфатического пути инициирует дальнейшее накопление нейротоксических белков и прогрессирование НЗ [10, 11].

Таким образом, связанные с возрастом изменения циркадианных ритмов и снижение скорости обмена церебральной жидкости могут способствовать падению эффективности клиренса метаболитов в стареющем головном мозге. С учётом критической роли глимфатической системы в поддержании церебрального гомеостаза дисфункция этого глиально-опосредованного транспорта имеет значительные последствия [12–15]. Потенциальная роль глимфатической системы в мозговой гидродинамике, особенности её функционирования в возрастном аспекте и возможные нарушения в процессе старения актуализируют глубокое и многостороннее изучение этой системы во взаимосвязи с патогенезом нейродегенеративных протеинопатий, характеризующихся аномальной агрегацией белков и недостаточным удалением нейротоксических метаболитов.

ВОЗРАСТНЫЕ АСПЕКТЫ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Нейродегенеративные заболевания, из которых наиболее известны БА и БП, являются причиной значительной части нарушений когнитивных и двигательных функций у пожилых людей. Поскольку эти функции локализованы в головном мозге, исследование таких нарушений сосредоточено на поражениях мозговой ткани [16, 17]. Известно, что в основе НЗ лежат процессы аномальной агрегации белков, таких как А β -амилоид, α -синуклеин, тау-протеин и других, формирования фибриллярных нерастворимых структур и депонирования их в виде гистопатологических включений в тканях нервной системы [18, 19]. Несмотря на то, что к сегодняшнему дню достигнут большой прогресс в понимании патогенеза нейродегенерации, первоначально большинство исследований были сосредоточены на изучении биомаркеров, а не анализе ключевых патофизиологических механизмов, особенно во взаимосвязи с влиянием возраст-ассоциированных факторов и в контексте старения мозга [20, 21]. В настоящее время изучение генетических вариаций, белковых аномалий, особенностей межклеточного взаимодействия, причинных факторов и эпигенетических вопросов позволяет раскрывать специфику отдельных НЗ и создавать новые экспериментальные модели, которые облегчают наше понимание общих механизмов нейродегенерации [22–25].

Возраст является наиболее важным немодифицируемым фактором риска развития НЗ [16, 22]. В работе С.Р. Jr. Jack с соавт. [26] проанализировано более тысячи человек в возрасте 30–95 лет и выявлено увеличение риска БА с возрастом, особенно у людей старше 70 лет и у группы носителей аллеля $\epsilon 4$ гена аполипопротеина Е. Кроме того, у людей без когнитивной дисфункции с возрастом прогрессивно увеличивается задержка лиганда, что установлено при исследовании методом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с амилоидами. Высказано предположение, что наличие хотя бы одного маркера амилоидоза головного мозга при исследовании спинномозговой жидкости (СМЖ) или при ПЭТ-сканировании когнитивно-нормальных лиц может быть достаточным для установления диагноза НЗ даже при отсутствии каких-либо клинических проявлений [27]. При этом своевременное определение начала заболевания особенно важно для его профилактики, поскольку невозможно установить, какая часть когнитивно-здоровых людей с положительными биомаркерами будет прогрессировать до клинического состояния БА [28]. Возрастное увеличение амилоида в той или иной степени описывается у здоровых людей при патологоанатомическом исследовании. В метаанализе возраст-ассоциированной распространённости положительного биомаркера бета-амилоида у трёх тысяч людей с нормальными когнитивными способностями выявлено, что в возрасте от 50 до 90 лет амилоидная патология увеличилась с 10 до 44%. Одновременно отмечен более чем 20-летний интервал времени между первым определением положительного биомаркера амилоида и началом клинических проявлений деменции [29, 30]. Таким образом, возраст оказывает прямое влияние на прогрессирование гетерогенной группы НЗ и также играет косвенную роль с учётом сопутствующих заболеваний [2, 21, 27]. Однако физиологические возрастные изменения необходимо отделять от патологических, происходящих в головном мозге при развитии процесса нейродегенерации, при этом вопрос о фундаментальных механизмах таких явлений и ключевых молекулах остаётся открытым и активно изучается.

ГЛИАЛЬНО-ОПОСРЕДОВАННЫЙ ПУТЬ ТРАНСПОРТА В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) защищает нервную ткань от нейротоксических факторов и выполняет транспортную функцию, поэтому его проницаемость и целостность не только обеспечивают избирательный молекулярный транспорт через этот плотный барьер, но имеют ключевое значение в норме (в процессе физиологического старения) и в патологии (при развитии нейродегенерации и нейровоспаления). С возрастом отмечается повышение проницаемости ГЭБ, и

в последнее время такое изменение стали рассматривать как биомаркер нормального процесса старения [31, 32].

В случае накопления нейротоксических белков во внеклеточном пространстве происходит активация иммунных эффекторов ЦНС, осуществляющих удаление этих белков и одновременно — секрецию воспалительных цитокинов. Амилоидогенные белки в неправильно свёрнутых конформациях и в виде нейротоксических олигомеров индуцируют реактивный ответ микроглии, который способствует последующей дегенерации синапсов и нейронов [12, 33]. Высокая производительность патологических белков (для А β -амилоида частота составляет до одной молекулы в секунду на нейрон) в комбинации с нейротоксическими эффектами и микроглиальным ответом требуют высокоэффективных механизмов клиренса для предотвращения их накопления и прогрессирования нейровоспаления и нейродегенерации. Их удаление может происходить путём деградации ферментами или клеточным поглощением нейронами и глией. Имеются убедительные доказательства выведения А β и тау-протеина в СМЖ, при этом ГЭБ является не единственным путём выхода из ЦНС для таких белков [5, 13, 32].

В исследованиях на животных выявлены альтернативные пути клиренса, при которых растворённые вещества и специфические трассеры, не способные в норме в большом количестве преодолеть ГЭБ, выводятся вдоль кровеносных сосудов в менингеальные лимфатические сосуды [3, 7, 34]. Концепция системы альтернативного глиально-опосредованного клиренса (рис. 1) предложена на основании цикла научных работ, в которых авторы продемонстрировали преимущественно конвективные пути движения СМЖ и растворённых веществ с помощью двухфотонной визуализации. Метод магнитно-резонансной томографии (МРТ) с динамическим контрастным усилением способствовал более глубокому изучению церебральной гидродинамики у экспериментальных животных и нейровизуализации периваскулярного притока и обмена жидкостей в режиме реального времени [35, 36]. В частности, путём интрацистеральной инъекции флуоресцентно меченного трассера учёные наблюдали субарахноидальный приток СМЖ в периадвертебральные пространства и далее в паренхиму мозга, где он смешивался с интерстициальной жидкостью с последующим перивенозным оттоком. Показано, что скорость элиминации веществ значительно выше, чем при изучении диффузионных процессов, а пульсация церебральных артерий является ключевым фактором периваскулярного обмена. Шейные лимфатические узлы рассматриваются как первичные ворота поступления выводимого из мозговой паренхимы амилоида в системную лимфатическую циркуляцию, что подтверждается значительно более высокой его концентрацией в этих узлах по сравнению с другими регионарными лимфоузлами [37–40].



Рис 1. Глиально-опосредованный путь транспорта в головном мозге.

Fig 1. Glymphatic pathway of the brain.

Патологическая взаимосвязь между развитием нейродегенеративных процессов и дисфункцией глимфатического пути подтверждается в экспериментах на мышинных моделях, где отмечено выраженное снижение интерстициального клиренса растворённых веществ одновременно с повышением содержания β -амилоида [3, 41, 42]. Поскольку в экспериментах снижение потока СМЖ через паренхиму до 70% и более отмечалось у мышей с нокаутом по аквапорину-4, было высказано предположение, что наблюдаемая гидродинамика мозга контролируется через двунаправленный водный канал с его преимущественной экспрессией на концевых периадвертебральных участках астроцитов. Двухфотонная визуализация показала уменьшение более чем на 50% паренхиматозного клиренса А β -протеина, подтверждая гипотезу, что значительная

фракция растворимых амилоидогенных белков выводится периваскулярным путём, в отличие от локального удаления, опосредованного ГЭБ [43–45].

АКВАПОРИН-4-ЗАВИСИМЫЙ МЕХАНИЗМ И ЕГО ДИСФУНКЦИЯ

Экспрессия аквапорина-4 на плазматическую мембрану астроцитов регулирует гомеостаз воды в норме и при патологии, при этом фармакологическое ингибирование водного канала способствует формированию отёка [46, 47]. Не исключается, что определяющее значение астроглиального аквапорина-4 для клиренса растворённых веществ может быть первичным по отношению к гидродинамической функции в ходе обмена между периваскулярным и межклеточным пространством в головном мозге [45, 48]. В настоящее время физиологический механизм аквапорин-4-ассоциированной регуляции периваскулярно-паренхиматозного транспорта продолжает изучаться [49, 50]. Аквапорин-4 является высокоселективным каналом для воды, который максимально поляризован и экспрессируется на концевых участках астроцитов, где покрывает большой процент поверхности. Имеющиеся промежутки между концевыми отростками с терминальными расширениями («ножками») астроглии составляют порядка 20 нм [5, 51]. Периваскулярно-паренхиматозный интерфейс представляет из себя полупроницаемую мембрану, включающую внутриклеточные и внеклеточные компартменты с зависимым от градиентов гидростатического и осмотического давления функционалом. Размер концевых ножек астроцитов варьирует вдоль сосудистой сети, коррелируя с диаметром сосудов. При моделировании гидродинамики такое изменение обеспечивает почти постоянный поток через астроглиальные промежутки [52, 53]. Растворённые вещества могут проходить из периваскулярных пространств в паренхиму мозга непосредственно через интегральный водный канал и тела астроцитов или через промежутки между «ножками» астроцитов, и такой поток модулируется функцией аквапорина-4. При этом как делеция данного белка, так и нарушение его локализации или поляризации снижают лимфатический поток [51, 54].

Возраст-ассоциированное нарушение периваскулярной поляризации аквапорина-4 коррелирует с прогрессивным снижением эффективности лимфатического клиренса растворённых веществ в стареющем головном мозге. Обнаружено, что нарушение выведения меченого радиоактивным йодом амилоидогенного белка на 40% больше у старых животных по сравнению с молодыми [8, 55]. Амилоид в СМЖ образуется в основном из головного мозга, а концентрация одной из его разновидностей (A β 42-пептид) используется в качестве биомаркера БА. В последующем количество A β 42-белка может снижаться по мере прогрессирования заболевания, предположительно из-за накопления в ткани [26, 56]. Поскольку требуется определённое время для удаления внеклеточного β -амилоида до того, как он будет включён в бляшки, с помощью индикаторов стабильных изотопов у людей обнаружено замедление скорости его оборота с возрастом. Так, период полураспада всех бета-изоформ амилоида, включая A β 42, снижается на 60% в течение пятидесяти лет физиологического старения, подтверждая возраст-ассоциированное нарушение механизмов клиренса [57]. В мышинной модели БА с обширными отложениями A β -амилоида и без них лимфатический транспорт у более старых животных был снижен из-за накопления нейротоксичных растворимых олигомеров белка. Полученный из СМЖ растворимый амилоид локализуется совместно с эндогенными сосудистыми и паренхиматозными его скоплениями и доставляется в паренхиму мозга по периваскулярному пути, при этом лимфатическая недостаточность может способствовать прогрессированию нейродегенеративного процесса [51, 58]. Так, лимфатический клиренс снижается до появления существенных отложений амилоида у более молодых двойных трансгенных мышей линии APP/PS1, экспрессирующих белок-предшественник амилоида и мутантный пресенилин-1 человека, по сравнению с контрольными мышами того же возраста [59, 60].

Установлено, что накопление амилоида связано с нарушением поляризации водного канала астроцитов, которые вблизи отложений патологического белка находятся в реактивном состоянии. Растворимые олигомеры амилоида как более токсичная его форма также обнаруживаются преимущественно не в церебральной паренхиме, а периваскулярно вблизи аквапорин-4-позитивных астроцитов [38, 61]. Более того, по сравнению с молодыми мышами у мышей старшего возраста концентрации растворимых и нерастворимых A β 40 и A β 42 были увеличены практически в 2 раза, а количество растворимых олигомеров — повышено в 6 раз. Отмечено, что элиминация A β 40 выше, чем элиминация A β 42, а молекулярная масса обратно пропорционально модулирует лимфатический транспорт, что выражается в различном распределении разных форм A β -амилоида в головном мозге [62, 63]. Поэтому в мышинных моделях предварительное введение A β 40, но не

A β 42, вызывало подавление глимфатического притока СМЖ, что, с одной стороны, указывает на отрицательную аквапорин-4-зависимую петлю обратной связи и, с другой стороны, может способствовать долговременному эффекту амилоида на подавление глимфатического транспорта при старении и в патогенезе нейродегенеративных процессов. Рассматривается, что снижение глимфатической активности и повышение содержания A β 40 может служить ранним биомаркером развития нейродегенеративных процессов, а разработка способов и терапевтических подходов к восстановлению нормального клиренса метаболитов из мозга может дать преимущество в профилактике нормального старения и лечения НЗ на доклиническом этапе [64, 65]. Кроме того, изучается действие потенциальных посредников и активаторов глимфатического транспорта (например, TGN-073), которые в эксперименте показывают возможность к облегчению аквапорин-4-зависимой гидродинамики и при использовании МРТ с динамическим контрастным усилением демонстрируют увеличение диффузионного транспорта воды в головном мозге крыс [66].

Сравнительный анализ концентрации аквапорина-4 в СМЖ у пациентов с клинически подтверждённой альцгеймеровской нейродегенерацией (в выборке более 100 человек) выявил почти двукратное её увеличение в сравнении со здоровыми людьми [63]. Положительная корреляция содержания тау-протеина отмечена с сигнальными белками и молекулами, задействованными в процессах экспрессии и закрепления аквапорина-4 на периваскулярных концах астроцитов, что дополнительно связывает роль данного водного канала с патогенезом протеинопатических заболеваний. В мышинных моделях делеция аквапорина-4 значительно повышала содержание тау-белка в СМЖ трансгенных мышей, экспрессирующих мутантный тау-белок, и способствовала увеличенному отложению его фосфорилированной формы, усугубляя последующую дегенерацию нейронов [41, 42, 51]. Проведённые генетические исследования однонуклеотидных полиморфизмов в гене аквапорина-4 показали связь генетической изменчивости водного канала с его функцией, накоплением и клиренсом амилоида, снижением когнитивных функций, прогрессированием стадии НЗ и его исходом [55, 62].

Морфологические изменения в астроцитах, опосредованные астроглиозом, дополнительно усиливают глимфатическую дисфункцию. С возрастом покрытие кровеносных сосудов астроцитарными окончаниями и периваскулярная концентрация аквапорина-4 уменьшаются, тогда как экспрессия ассоциированных с астроглиозом молекул увеличивается. Поскольку олигомеры и фибриллы амилоидогенных белков стимулируют высвобождение провоспалительных цитокинов с участием микроглии, воспаление является важным элементом патогенеза нейродегенеративного процесса [14, 64]. Так, одновременно с ключевым значением глимфатического клиренса метаболитов в патогенезе НЗ отмечена роль микроглии, которая в экспериментах на нокаутных мышцах увеличивала фагоцитоз A β -амилоида в коре головного мозга [33]. В то же время избирательная элиминация микроглии в лобной коре мышей приводила к отложению A β -протеина. При этом подавление экспрессии аполипопротеина Е снижало внутринейрональные уровни амилоида в мышинной модели нейродегенерации и при делеции аквапорина-4 у таких мышей. Полученные результаты указывают на ингибирующий эффект аполипопротеина Е на клиренс амилоидогенных белков и согласуются с данными, что наследование его аллеля ϵ 4 является одним из основных генетических факторов риска развития БА [27, 67].

Отдельно стоит отметить, что доказана потенциальная взаимосвязь между работой глимфатической системы и качеством сна, дисфункцией часовых генов и дисрегуляцией циркадианных ритмов при НЗ [9, 15, 68]. Фармакологическое усиление медленного сна или его долгосрочное стимулирование в мышинных моделях БП и БА способствует глимфатическому транспорту, периваскулярной экспрессии аквапорина-4 и уменьшает накопление α -синуклеина и A β -амилоида. Корреляция между протеинопатиями и расстройствами в цикле сон–бодрствование подтверждают фундаментальную роль нормального естественного сна для выведения нейротоксических веществ [69]. Установлено, что глимфатическая активность значительно усиливается во время естественного сна: периваскулярный приток СМЖ и интерстициальный отток растворённых веществ происходят быстрее во сне по сравнению с бодрствующим мозгом. При этом возрастные нарушения в регуляции цикла сон–бодрствование, изменение в архитектуре и глубине сна не только коррелируют со снижением когнитивных функций у пожилых людей, но и способствуют нарушению глимфатического клиренса метаболитов, накоплению амиолидных белков и прогрессированию нейродегенеративных процессов [68, 70].

Количественное определение α -синуклеина в посмертных образцах пациентов с нарушениями сна выявило повышенную нагрузку амилоидогенным белком в тканях головного мозга [71]. В исследовании W. Zou и соавт. [72] обнаружены периваскулярная агрегация α -синуклеина и нарушение поляризации аквапорина-4 на мышинной модели БП. В сочетании с глимфатической

дисфункцией нейродегенерация и агрегация α -синуклеина дополнительно усиливались при лигировании шейных лимфатических узлов. Поскольку дефицит аквапорина-4 усиливает дофаминергическую нейродегенерацию, а дофамин участвует в регуляции притока СМЖ и непосредственно модулирует глиальную дифференцировку и экспрессию аквапорина-4, роль глимфатической системы в патогенезе БП также связывают с нарушением метаболизма данного моноаминового нейромедиатора [73]. Таким образом, глимфатический обмен является физиологически регулируемым процессом, в ходе которого периваскулярный приток спинномозговой жидкости и интерстициальный клиренс растворённых веществ происходят быстрее во время сна и изменяются под действием циркадианной динамики [74, 75].

В целом опосредованной функцией астроцитов периваскулярный транспорт способствует выведению интерстициальных растворённых веществ, включая бета-амилоид, синуклеин и тау-белок, из паренхиматозного внеклеточного пространства головного мозга в норме и при патологии [76, 77]. Процесс старения и развивающееся нейровоспаление при БА и БП в совокупности с окислительным стрессом способствуют реактивному астроглиозу и могут нарушать глимфатический клиренс. Увеличение доли метаболитов и патологических протеинов в свою очередь усиливает прогрессирование когнитивной дисфункции и нейродегенеративных процессов [41, 56, 78].

В исследованиях установлено нарушение глимфатической функции у трансгенных мышей при моделировании ключевых патологических событий других НЗ, как, например бокового амиотрофического склероза, или в мышинной модели, экспрессирующей гентингтин (болезнь Гентингтона). Помимо нейродегенеративных процессов, также сообщалось об изменениях в глимфатической системе и экспрессии аквапорина-4 как основной её детерминанты при гидроцефалии, инсульте, черепно-мозговой травме, церебральной амилоидной ангиопатии, рассеянном склерозе, сахарном диабете и других патологиях. В частности, показано, что черепно-мозговая травма, являясь фактором риска НЗ, способствует развитию тау-патологии на модели мышей с дефицитом аквапорина-4 [79–81]. Астроглиальный водный канал сверхэкспрессирован в месте инфаркта при ишемическом инсульте, а отложения фибрина и фибриногена способствуют окклюзии периваскулярных пространств при геморрагическом инсульте [4, 44, 64]. В целом дисрегуляция клиренса метаболитов, ассоциированная с возрастом и накоплением амилоидогенных белков, может быть в полной мере экстраполирована на любые экспериментальные модели нейродегенерации, поскольку одинаковым образом связана со снижением глимфатического транспорта жидкости [10, 34, 82–84] (рис. 2).

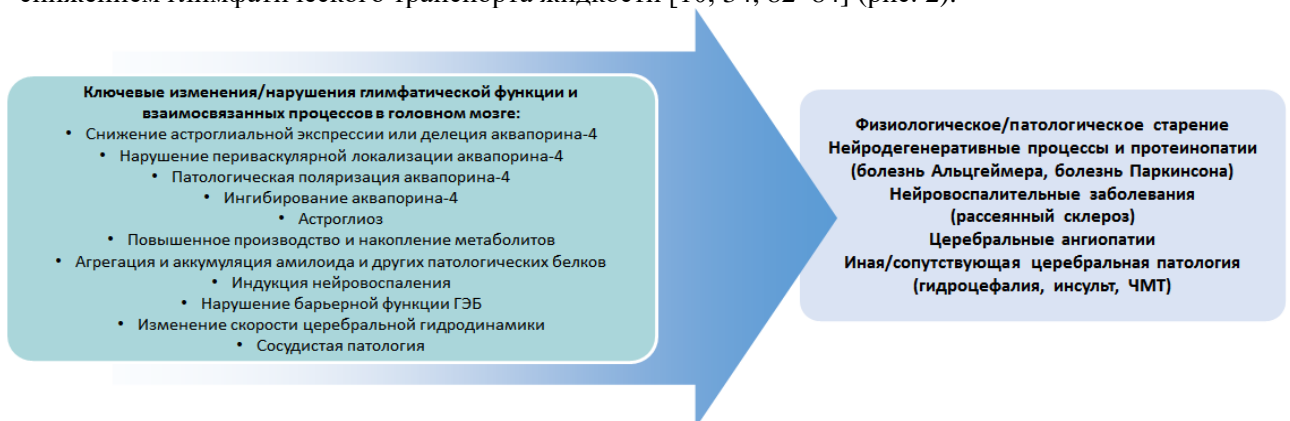


Рис 2. Потенциальная роль дисфункции глимфатической системы и смежных церебральных процессов в мозговой гидродинамике и развитии патологии. Здесь: ГЭБ — гематоэнцефалический барьер; ЧМТ — черепно-мозговая травма.

Fig 2. The potential role of dysfunction of the glymphatic system and interconnected cerebral processes in cerebral fluid dynamics and the development of pathology. Here: ГЭБ — blood-brain barrier; ЧМТ — traumatic brain injury.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы растущий объём научных исследований недавно предложенной концепции глимфатического пути недвусмысленно продемонстрировал его важную роль в поддержании церебрального гомеостаза. Показаны долговременные последствия дисбаланса в системе периваскулярного клиренса, а также потенциальное участие в возникновении и прогрессировании гетерогенной группы нейродегенеративных заболеваний. В то время как стратегии визуализации *in*

vivo и патологоанатомические исследования на людях подтвердили предложенную концепцию глиально-опосредованной системы клиренса, большая часть текущей информации была получена на животных моделях. Принимая во внимание технические сложности и ограничения методов клинической нейровизуализации, а также факт того, что определённые нейропатологии и возрастные нарушения в их типичном виде встречаются только у людей, необходимо продолжить поиск новых и предлагать альтернативные стратегии и методы, в том числе *in vitro*, теоретические сетевые и математические модели, обеспечивающие максимальный контроль и персонализацию с учётом особенностей пациента. В частности, динамика и воспроизведение в органоидных технологиях ключевых аспектов развития нейродегенеративных заболеваний и роли лимфатической системы в этом процессе, включая изучение патологической поляризации и экспрессии аквапорина-4, накопление амилоидогенных белков, индукцию нейровоспаления, моделирование аквапорин-4-опосредованного клиренса основных патологических белков, нарушения барьерной функции и мозговой гидродинамики в целом, формируют основу для дальнейшего исследования на молекулярном уровне синуклеино-, таупатии и физиологического старения. А теоретические сетевые и математические модели позволяют разрабатывать новые гипотезы, доказывать существующие концепции и прогнозировать клинические последствия в вопросах лечения и профилактики при дисфункции лимфатического пути как одного из звеньев общих механизмов патологического старения и генеза нейродегенеративных заболеваний.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. И.В. Шиrolапов — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; А.В. Захаров — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; С.В. Булгакова — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; Е.В. Хивинцева — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; М.С. Сергеева — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников; Н.П. Романчук — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников; О.Н. Павлова — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; В.Б. Казанцев — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Author contribution: I.V. Shirolapov — literature review, collection and analysis of literary sources, writing the text and editing the article; A.V. Zakharov — literature review, collection and analysis of literary sources, writing the text and editing the article; S.V. Bulgakova — literature review, collection and analysis of literary sources, writing the text and editing the article; E.V. Khivintseva — literature review, collection and analysis of literary sources, writing the text and editing the article; M.S. Sergeeva — literature review, collection and analysis of literary sources; N.P. Romanchuk — literature review, collection and analysis of literary sources; O.N. Pavlova — literature review, collection and analysis of literary sources, writing the text and editing the article; V.B. Kazantsev — literature review, collection and analysis of literary sources, writing the text and editing the article. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bah T.M., Siler D.A., Ibrahim A.H., et al. Fluid dynamics in aging-related dementias // *Neurobiol Dis.* 2023. Vol. 177. P. 105986. doi: 10.1016/j.nbd.2022.105986
2. Ivanisevic J., Stauch K., Petrascheck M., et al. Metabolic drift in the aging brain // *Aging (Albany NY)*. 2016. Vol. 8, N 5. P. 1000–1020. doi: 10.18632/aging.100961
3. Iliff J.J., Lee H., Yu M., et al. Brain-wide pathway for waste clearance captured by contrast-enhanced MRI // *J Clin Invest.* 2013. Vol. 123, N 3, P. 1299–1309. doi: 10.1172/JCI67677
4. Rasmussen M.K., Mestre H., Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders // *Lancet Neurol.* 2018. Vol. 17, N 11. P. 1016–1024. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30318-1
5. Bohr T., Hjorth P.G., Holst S.C., et al. The glymphatic system: current understanding and modeling // *iScience.* 2022. Vol. 25, N 9. P. 104987. doi: 10.1016/j.isci.2022.104987
6. Gordleeva S., Kanakov O., Ivanchenko M., et al. Modelling the role of sleep, glymphatic system, and microglia senescence in the propagation of inflammaging // *Semin Immunopathol.* 2020. Vol. 42, N 5. P. 647–665. doi: 10.1007/s00281-020-00816-x
7. Jessen N.A., Munk A.S., Lundgaard I., Nedergaard M. The glymphatic system: a beginner's guide // *Neurochem Res.* 2015. Vol. 40, N 12. P. 2583–2599. doi: 10.1007/s11064-015-1581-6
8. Kress B., Iliff J., Xia M., et al. Impairment of paravascular clearance pathways in the aging brain // *Ann Neurol.* 2014. Vol. 76, N 6. P. 845–861. doi: 10.1002/ana.24271
9. Xie L., Kang H., Xu Q., et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain // *Science.* 2013. Vol. 342, N 6156. P. 373–377. doi: 10.1126/science.1241224
10. Salman M.M., Kitchen P., Iliff J.J., Bill R.M. Aquaporin 4 and glymphatic flow have central roles in brain fluid homeostasis // *Nat Rev Neurosci.* 2021. Vol. 22, N 10. P. 650–651. doi: 10.1038/s41583-021-00514-z
11. Shirolapov I., Zakharov A., Smirnova D., et al. Aging brain, dementia and impaired glymphatic pathway: causal relationships // *Psychiatr Danub.* 2023. Vol. 35, Suppl. 2. P. 236–244.
12. Fang Y.C., Hsieh Y.C., Hu C.J., Tu Y.K. Endothelial dysfunction in neurodegenerative diseases // *Int J Mol Sci.* 2023. Vol. 24, N 3. P. 2909. doi: 10.3390/ijms24032909
13. Mehta N.H., Suss R.A., Dyke J.P., et al. Quantifying cerebrospinal fluid dynamics: a review of human neuroimaging contributions to CSF physiology and neurodegenerative disease // *Neurobiol Dis.* 2022. Vol. 170. P. 105776. doi: 10.1016/j.nbd.2022.105776
14. Zhou Y., Cai J., Zhang W., et al. Impairment of the glymphatic pathway and putative meningeal lymphatic vessels in the aging human // *Ann Neurol.* 2020. Vol. 87, N 3. P. 357–369. doi: 10.1002/ana.25670
15. Широлапов И.В., Захаров А.В., Смирнова Д.А., и др. Роль глимфатического клиренса в механизмах взаимосвязи цикла сон-бодрствование и развития нейродегенеративных процессов // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2023. Т. 123, № 9. С. 31–36. doi: 10.17116/jnevro202312309131
16. Diack A.B., Alibhai J.D., Barron R., et al. Insights into mechanisms of chronic neurodegeneration // *Int J Mol Sc.* 2016. Vol. 17, N 1. P. 82. doi: 10.3390/ijms17010082
17. Abubakar M.B., Sanusi K.O., Ugusman A., et al. Alzheimer's disease: an update and insights into pathophysiology // *Front Aging Neurosci.* 2022. Vol. 14. P. 742408. doi: 10.3389/fnagi.2022.742408
18. Chen H.L., Chen P.C., Lu C.H., et al. Associations among cognitive functions, plasma DNA, and Diffusion Tensor Image along the Perivascular Space (DTI-ALPS) in patients with Parkinson's disease // *Oxid Med Cell Longev.* 2021. Vol. 2021. P. 4034509. doi: 10.1155/2021/4034509
19. Tarutani A., Adachi T., Akatsu H., et al. Ultrastructural and biochemical classification of pathogenic tau, α -synuclein and TDP-43 // *Acta Neuropathol.* 2022. Vol. 143, N 6. P. 613–640. Corrected and republished from: *Acta Neuropathol.* 2022. Vol. 144. P. 165. doi: 10.1007/s00401-022-02426-3
20. Aramadaka S., Mannam R., Sankara Narayanan R., et al. Neuroimaging in Alzheimer's disease for early diagnosis: a comprehensive review // *Cureus.* 2023. Vol. 15, N 5. P. e38544. doi: 10.7759/cureus.38544
21. Sengupta U., Kaye R. Amyloid β , Tau, and α -Synuclein aggregates in the pathogenesis, prognosis, and therapeutics for neurodegenerative diseases // *Prog Neurobiol.* 2022. Vol. 214. P. 102270. doi: 10.1016/j.pneurobio.2022.102270

22. Hernaiz A., Toivonen J.M., Bolea R., et al. Epigenetic changes in prion and prion-like neurodegenerative diseases: recent advances, potential as biomarkers and future perspectives // *Int J Mol Sci.* 2022. Vol. 23, N 20. P. 12609. doi: 10.3390/ijms232012609
23. Marin-Moreno A., Canoyra S., Fernández-Borges N., et al. Transgenic mouse models for the study of neurodegenerative diseases // *Front Biosci (Landmark Ed).* 2023. Vol. 28, N 1. P. 21. doi: 10.31083/j.fbl2801021
24. Li K., Wang Z. lncRNA NEAT1: key player in neurodegenerative diseases // *Ageing Res Rev.* 2023. Vol. 86. P. 101878. doi: 10.1016/j.arr.2023.101878
25. Huang M., Chen S. DJ-1 in neurodegenerative diseases: pathogenesis and clinical application // *Prog Neurobiol.* 2021. Vol. 204. P. 102114. doi: 10.1016/j.pneurobio.2021.102114
26. Jack C.R. Jr., Knopman D.S., Jagust W.J., et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers // *Lancet Neurol.* 2013. Vol. 12, N 2. P. 207–216. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70291-0
27. Jack C.R. Jr., Wiste H.J., Weigand S.D., et al. Age, sex, and APOE ϵ 4 effects on memory, brain structure, and beta-amyloid across the adult life span // *JAMA Neurol.* 2015. Vol. 72, N 5. P. 511–519. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.4821
28. Carare R.O., Aldea R., Agarwal N., et al. Clearance of interstitial fluid and CSF group — part of vascular Professional Interest Area (PIA): cerebrovascular disease and the failure of elimination of Amyloid- β from the brain and retina with age and Alzheimer's disease-opportunities for therapy // *Alzheimers Dement (Amst).* 2020. Vol. 12, N 1. P. e12053. doi: 10.1002/dad2.12053
29. Jansen W.J., Ossenkoppele R., Knol D.L., et al. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis // *JAMA.* 2015. Vol. 313, N 19. P. 1924–1938. doi: 10.1001/jama.2015.4668
30. Широпапов И.В., Захаров И.В., Булгакова С.В., и др. Деменция альцгеймеровского типа как следствие нарушений в глимфатической системе мозга // *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология.* 2023. Т. 14, № 3. С. 291–300. doi: 10.34883/PI.2023.14.3.004
31. Carrera-González M.D.P., Cantón-Habas V., Rich-Ruiz M. Aging, depression and dementia: the inflammatory process // *Adv Clin Exp Med.* 2022. Vol. 31, N 5. P. 469–473. doi: 10.17219/acem/149897
32. Vargas-Sanchez K., Losada-Barragán M., Mogilevskaya M., et al. Screening for interacting proteins with peptide biomarker of blood-brain barrier alteration under inflammatory conditions // *Int J Mol Sci.* 2021. Vol. 22, N 9. P. 4725. doi: 10.3390/ijms22094725
33. Feng W., Zhang Y., Wang Z., et al. Microglia prevent beta-amyloid plaque formation in the early stage of an Alzheimer's disease mouse model with suppression of glymphatic clearance // *Alzheimers Res Ther.* 2020. Vol. 12, N 1. P. 125. doi: 10.1186/s13195-020-00688-1
34. Hablitz L.M., Nedergaard M. The glymphatic system: a novel component of fundamental neurobiology // *J Neurosci.* 2021. Vol. 41, N 37. P. 7698–7711. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0619-21.2021
35. Albargothy N.J., Johnston D.A., MacGregor-Sharp M., et al. Convective influx/glymphatic system: tracers injected into the CSF enter and leave the brain along separate periarterial basement membrane pathways // *Acta Neuropathol.* 2018. Vol. 136, N 1. P. 139–152. doi: 10.1007/s00401-018-1862-7
36. Eide P.R., Vatnehol S.A.S., Emblem K., et al. Magnetic resonance imaging provides evidence of glymphatic drainage from human brain to cervical lymph nodes // *Sci Rep.* 2018. Vol. 8, N 1. P. 7194. doi: 10.1038/s41598-018-25666-4
37. Keil S.A., Braun M., O'Boyle R., et al. Dynamic infrared imaging of cerebrospinal fluid tracer influx into the brain // *Neurophotonics.* 2022. Vol. 9, N 3. P. 031915. doi: 10.1117/1.NPh.9.3.031915
38. Gouveia-Freitas K., Bastos-Leite A.J. Perivascular spaces and brain waste clearance systems: relevance for neurodegenerative and cerebrovascular pathology // *Neuroradiology.* 2021. Vol. 63, N 10. P. 1581–1597. doi: 10.1007/s00234-021-02718-7
39. Wu C.H., Lirng J.F., Ling Y.H., et al. Noninvasive characterization of human glymphatics and meningeal lymphatics in an in vivo model of blood-brain barrier leakage // *Ann Neurol.* 2021. Vol. 89, N 1. P. 111–124. doi: 10.1002/ana.25928
40. Nauen D.W., Troncoso J.C. Amyloid-beta is present in human lymph nodes and greatly enriched in those of the cervical region // *Alzheimers Dement.* 2022. Vol. 18, N 2. P. 205–210. doi: 10.1002/alz.12385

41. Ishida K., Yamada K., Nishiyama R., et al. Glymphatic system clears extracellular tau and protects from tau aggregation and neurodegeneration // *J Exp Med*. 2022. Vol. 219, N 3. P. e20211275. doi: 10.1084/jem.20211275
42. Harrison I.F., Ismail O., Machhada A., et al. Impaired glymphatic function and clearance of tau in an Alzheimer's disease model // *Brain*. 2020. Vol. 143, N 8. P. 2576–2593. doi: 10.1093/brain/awaa179
43. Klostranec J.M., Vucevic D., Bhatia K.D., et al. Current concepts in intracranial interstitial fluid transport and the glymphatic system: part II — imaging techniques and clinical applications // *Radiology*. 2021. Vol. 301, N 3. P. 516–532. doi: 10.1148/radiol.2021204088
44. Nedergaard M., Goldman S.A. Glymphatic failure as a final common pathway to dementia // *Science*. 2020. Vol. 370, N 6512. P. 50–56. doi: 10.1126/science.abb8739
45. Hladky S.B., Barrand M.A. The glymphatic hypothesis: the theory and the evidence // *Fluids Barriers CNS*. 2022. Vol. 19, N 1. P. 9. doi: 10.1186/s12987-021-00282-z
46. Mestre H., Hablitz L.M., Xavier A.L., et al. Aquaporin-4-dependent glymphatic solute transport in the rodent brain // *Elife*. 2018. Vol. 7. P. 40070. doi: 10.7554/eLife.40070
47. Zhang J., Zhao H., Xue Y., et al. Impaired glymphatic transport kinetics following induced acute ischemic brain edema in a mouse pMCAO model // *Front Neurol*. 2022. Vol. 13. P. 860255. Corrected and republished from: *Front Neurol*. 2022. Vol. 13. P. 929798. doi: 10.3389/fneur.2022.860255
48. Tithof J., Boster K.A.S., Bork P.A.R., et al. Network model of glymphatic flow under different experimentally-motivated parametric scenarios // *iScience*. 2022. Vol. 25, N 5. P. 104258. doi: 10.1016/j.isci.2022.104258
49. Shirolapov I., Zakharov A., Gochhait S., et al. Aquaporin-4 as the main element of the glymphatic system for clearance of abnormal proteins and prevention of neurodegeneration: a review // *WSEAS Transactions on Biology and Biomedicine*. 2023. Vol. 20. P. 110–118. doi: 10.37394/23208.2023.20.11
50. Yamada K. Multifaceted roles of aquaporins in the pathogenesis of Alzheimer's disease // *Int J Mol Sci*. 2023. Vol. 24, N 7. P. 6528. doi: 10.3390/ijms24076528
51. Simon M., Wang M.X., Ismail O., et al. Loss of perivascular aquaporin-4 localization impairs glymphatic exchange and promotes amyloid beta plaque formation in mice // *Alzheimers Res Ther*. 2022. Vol. 14, N 1. P. 59. doi: 10.1186/s13195-022-00999-5
52. Wang M.X., Ray L., Tanaka K.F., et al. Varying perivascular astroglial endfoot dimensions along the vascular tree maintain perivascular-interstitial flux through the cortical mantle // *Glia*. 2021. Vol. 69, N 3. P. 715–728. doi: 10.1002/glia.23923
53. Soden P.A., Henderson A.R., Lee E. 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 // *Adv Biol (Weinh)*. 2022. Vol. 6, N 12. P. e2200027. doi: 10.1002/adbi.202200027
54. Hajal C., Offeddu G.S., Shin Y., et al. Engineered human blood–brain barrier microfluidic model for vascular permeability analyses // *Nat Protoc*. 2022. Vol. 17, N 1. P. 95–128. doi: 10.1038/s41596-021-00635-w
55. Chandra A., Farrell C., Wilson H., et al. Aquaporin-4 polymorphisms predict amyloid burden and clinical outcome in the Alzheimer's disease spectrum // *Neurobiol Aging*. 2021. Vol. 97. P. 1–9. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2020.06.007
56. Kamagata K., Andica C., Takabayashi K., et al. Association of MRI indices of glymphatic system with amyloid deposition and cognition in mild cognitive impairment and Alzheimer disease // *Neurology*. 2022. Vol. 99, N 24. P. e2648–e2660. doi: 10.1212/WNL.0000000000201300
57. Patterson B.W., Elbert D.L., Mawuenyega K.G., et al. Age and amyloid effects on human central nervous system amyloid-beta kinetics // *Ann Neurol*. 2015. Vol. 78, N 3. P. 439–453. doi: 10.1002/ana.24454
58. Peng S., Liu J., Liang C., et al. Aquaporin-4 in glymphatic system, and its implication for central nervous system disorders // *Neurobiol Dis*. 2023. Vol. 179. P. 106035. doi: 10.1016/j.nbd.2023.106035
59. Xu Z., Xiao N., Chen Y., et al. Deletion of aquaporin-4 in APP/PS1 mice exacerbates brain A β accumulation and memory deficits // *Mol Neurodegener*. 2015. Vol. 10. P. 58. doi: 10.1186/s13024-015-0056-1
60. Peng W., Achariyar T.M., Li B., et al. Suppression of glymphatic fluid transport in a mouse model of Alzheimer's disease // *Neurobiol Dis*. 2016. Vol. 93. P. 215–225. doi: 10.1016/j.nbd.2016.05.015

61. Zeppenfeld D.M., Simon M., Haswell J.D., et al. Association of perivascular localization of aquaporin-4 with cognition and alzheimer disease in aging brains // *JAMA Neurology*. 2017. Vol. 74, N 1. P. 91–99. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.4370
62. Burfeind K.G., Murchison C.F., Westaway S.K., et al. The effects of noncoding aquaporin-4 single-nucleotide polymorphisms on cognition and functional progression of Alzheimer's disease // *Alzheimers Dement (N Y)*. 2017. Vol. 3, N 3. P. 348–359. doi: 10.1016/j.trci.2017.05.001
63. Arighi A., Arcaro M., Fumagalli G.G., et al. Aquaporin-4 cerebrospinal fluid levels are higher in neurodegenerative dementia: looking at glymphatic system dysregulation // *Alzheimers Res Ther*. 2022. Vol. 14, N 1. P. 135. doi: 10.1186/s13195-022-01077-6
64. Mogensen F.L., Delle C., Nedergaard M. The glymphatic system (En)during inflammation // *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22, N 14. P. 7491. doi: 10.3390/ijms22147491
65. Verghese J.P., Terry A., de Natale E.R., Politis M. Research evidence of the role of the glymphatic system and its potential pharmacological modulation in neurodegenerative diseases // *J Clin Med*. 2022. Vol. 11, N 23. P. 6964. doi: 10.3390/jcm11236964
66. Alghanimy A., Martin C., Gallagher L., Holmes W.M. The effect of a novel AQP4 facilitator, TGN-073, on glymphatic transport captured by diffusion MRI and DCE-MRI // *PLoS One*. 2023. Vol. 18, N 3. P. 282955. doi: 10.1371/journal.pone.0282955
67. Achariyar T.M., Li B., Peng W., et al. Glymphatic distribution of CSF-derived apoE into brain is isoform specific and suppressed during sleep deprivation // *Molecular Neurodegener*. 2016. Vol. 11, N 1. P. 74. Corrected and republished from: *Mol Neurodegener*. 2017. Vol. 12. P. 3. doi: 10.1186/s13024-016-0138-8
68. Ju Y.S., Ooms S.J., Sutphen C., et al. Slow wave sleep disruption increases cerebrospinal fluid amyloid-beta levels // *Brain*. 2017. Vol. 140, N 8. P. 2104–2111. doi: 10.1093/brain/awx148
69. Holth J.K., Fritsch S.K., Wang C., et al. The sleep-wake cycle regulates brain interstitial fluid tau in mice and CSF tau in humans // *Science*. 2019. Vol. 363, N 6429. P. 880–884. doi: 10.1126/science.aav2546
70. Vasciaveo V., Iadarola A., Casile A., et al. Sleep fragmentation affects glymphatic system through the different expression of AQP4 in wild type and 5xFAD mouse models // *Acta Neuropathol Commun*. 2023. Vol. 11, N 1. P. 16. doi: 10.1186/s40478-022-01498-2
71. Захаров А.В., Калинин В.А., Хивинцева Е.В. Нарушение сна при синуклеинопатиях // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021. Т. 121, № 4, вып. 2. С. 98–102. doi: 10.17116/jnevro202112104298
72. Zou W., Pu T., Feng W., et al. Blocking meningeal lymphatic drainage aggravates Parkinson's disease-like pathology in mice overexpressing mutated α -synuclein // *Transl Neurodegener*. 2019. Vol. 8. P. 7. doi: 10.1186/s40035-019-0147-y
73. Morawska M.M., Moreira C.G., Ginde V.R., et al. Slow-wave sleep affects synucleinopathy and regulates proteostatic processes in mouse models of Parkinson's disease // *Sci Transl Med*. 2021. Vol. 13, N 623. P. eabe7099. doi: 10.1126/scitranslmed.abe7099
74. Fultz N.E., Bonmassar G., Setsompop K., et al. Coupled electrophysiological, hemodynamic and cerebrospinal fluid oscillations in human sleep // *Science*. 2019. Vol. 366, N 6465. P. 628–631. doi: 10.1126/science.aax5440
75. Zakharov A.V., Khivintseva E.V., Pyatin V.F., et al. Melatonin — known and novel areas of clinical application // *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2019. Vol. 49, N 1. P. 60–63. doi: 10.1007/s11055-018-0692-3
76. Дудченко Н.Г., Чимагомедова А.Ш., Васенина Е.Е., Левин О.С. Глимфатическая система // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022. Т. 122, № 7. С. 20–26. doi: 10.17116/jnevro202212207120
77. Buccellato F.R., D'Anca M., Serpente M., et al. The role of glymphatic system in Alzheimer's and Parkinson's disease pathogenesis // *Biomedicines*. 2022. Vol. 10, N 9. P. 2261. doi: 10.3390/biomedicines10092261
78. Frolov N., Pitsik E., Grubov V., et al. Perceptual integration compensates for attention deficit in elderly during repetitive auditory-based sensorimotor task // *Sensors (Basel)*. 2023. Vol. 23, N 14. P. 6420. doi: 10.3390/s23146420
79. Abe Y., Ikegawa N., Yoshida K., et al. Behavioral and electrophysiological evidence for a neuroprotective role of aquaporin-4 in the 5xFAD transgenic mice model // *Acta Neuropathol Commun*. 2020. Vol. 8, N 1. P. 67. doi: 10.1186/s40478-020-00936-3

80. Silva I., Silva J., Ferreira R., Trigo D. Glymphatic system, AQP4, and their implications in Alzheimer's disease // *Neurol Res Pract.* 2021. Vol. 3, N 1. P. 5. doi: 10.1186/s42466-021-00102-7
81. Zhang R., Liu Y., Chen Y., et al. Aquaporin 4 deletion exacerbates brain impairments in a mouse model of chronic sleep disruption // *CNS Neurosci Ther.* 2020. Vol. 26, N 2. P. 228–239. doi: 10.1111/cns.13194
82. Ding Z., Fan X., Zhang Y., et al. The glymphatic system: a new perspective on brain diseases // *Front Aging Neurosci.* 2023. Vol. 15. P. 1179988. doi: 10.3389/fnagi.2023.1179988
83. Lohela T.J., Lilius T.O., Nedergaard M. The glymphatic system: implications for drugs for central nervous system diseases // *Nat Rev Drug Discov.* 2022. Vol. 21, N 10. P. 763–779. doi: 10.1038/s41573-022-00500-9
84. Spitz S., Ko E., Ertl P., Kamm R.D. How organ-on-a-chip technology can assist in studying the role of the glymphatic system in neurodegenerative diseases // *Int J Mol Sci.* 2023. Vol. 24, N 3. P. 2171. doi: 10.3390/ijms24032171

REFERENCES

1. Bah TM, Siler DA, Ibrahim AH, et al. Fluid dynamics in aging-related dementias. *Neurobiol Dis.* 2023;177:105986. doi: 10.1016/j.nbd.2022.105986
2. Ivanisevic J, Stauch K, Petrascheck M, et al. Metabolic drift in the aging brain. *Aging (Albany NY).* 2016;8(5):1000–1020. doi: 10.18632/aging.100961
3. Iliff JJ, Lee H, Yu M, et al. Brain-wide pathway for waste clearance captured by contrast-enhanced MRI. *J Clin Invest.* 2013;123(3):1299–1309. doi: 10.1172/JCI67677
4. Rasmussen MK, Mestre H, Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders. *Lancet Neurol.* 2018;17(11):1016–1024. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30318-1
5. Bohr T, Hjorth PG, Holst SC, et al. The glymphatic system: current understanding and modeling. *iScience.* 2022;25(9):104987. doi: 10.1016/j.isci.2022.104987
6. Gordleeva S, Kanakov O, Ivanchenko M, et al. Modelling the role of sleep, glymphatic system, and microglia senescence in the propagation of inflammaging. *Semin Immunopathol.* 2020;42(5):647–665. doi: 10.1007/s00281-020-00816-x
7. Jessen N, Munk A, Lundgaard I, Nedergaard M. The glymphatic system: a beginner's guide. *Neurochem Res.* 2015;40(12):2583–2599. doi: 10.1007/s11064-015-1581-6
8. Kress BT, Iliff JJ, Xia M, et al. Impairment of paravascular clearance pathways in the aging brain. *Ann Neurol.* 2014;76(6):845–861. doi: 10.1002/ana.24271
9. Xie L, Kang H, Xu Q, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science.* 2013;342(6156):373–377. doi: 10.1126/science.1241224
10. Salman MM, Kitchen P, Iliff JJ, Bill RM. Aquaporin 4 and glymphatic flow have central roles in brain fluid homeostasis. *Nat Rev Neurosci.* 2021;22(10):650–651. doi: 10.1038/s41583-021-00514-z
11. Shirolapov I, Zakharov A, Smirnova D, et al. Aging brain, dementia and impaired glymphatic pathway: causal relationships. *Psychiatr Danub.* 2023;35 Suppl 2:236–244.
12. Fang YC, Hsieh YC, Hu CJ, et al. Endothelial dysfunction in neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):2909. doi: 10.3390/ijms24032909
13. Mehta NH, Suss RA, Dyke JP, et al. Quantifying cerebrospinal fluid dynamics: a review of human neuroimaging contributions to CSF physiology and neurodegenerative disease. *Neurobiol Dis.* 2022;170:105776. doi: 10.1016/j.nbd.2022.105776
14. Zhou Y, Cai J, Zhang W, et al. Impairment of the glymphatic pathway and putative meningeal lymphatic vessels in the aging human. *Ann Neurol.* 2020;87(3):357–369. doi: 10.1002/ana.25670
15. Shirolapov IV, Zakharov AV, Smirnova DA, et al. The significance of the glymphatic pathway in the relationship between the sleep-wake cycle and neurodegenerative diseases. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2023;123(9):31–36. doi: 10.17116/jnevro202312309131
16. Diack AB, Alibhai JD, Barron R, et al. Insights into mechanisms of chronic neurodegeneration. *Int J Mol Sci.* 2016;17(1):82. doi: 10.3390/ijms17010082
17. Abubakar MB, Sanusi KO, Ugusman A, et al. Alzheimer's disease: an update and insights into pathophysiology. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:742408. doi: 10.3389/fnagi.2022.742408
18. Chen HL, Chen PC, Lu CH, et al. Associations among cognitive functions, plasma DNA, and Diffusion Tensor Image along the Perivascular Space (DTI-ALPS) in patients with Parkinson's disease. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:4034509. doi: 10.1155/2021/4034509

19. Tarutani A, Adachi T, Akatsu H, et al. Ultrastructural and biochemical classification of pathogenic tau, α -synuclein and TDP-43. *Acta Neuropathol.* 2022;143(6):613–640. Corrected and republished from: *Acta Neuropathol.* 2022;144(1):165. doi: 10.1007/s00401-022-02426-3
20. Aramadaka S, Mannam R, Sankara Narayanan R, et al. Neuroimaging in Alzheimer's disease for early diagnosis: a comprehensive review. *Cureus.* 2023;15(5):e38544. doi: 10.7759/cureus.38544
21. Sengupta U, Kaye R. Amyloid β , Tau, and α -Synuclein aggregates in the pathogenesis, prognosis, and therapeutics for neurodegenerative diseases. *Prog Neurobiol.* 2022;214:102270. doi: 10.1016/j.pneurobio.2022.102270
22. Hernaiz A, Toivonen JM, Bolea R, Martín-Burriel I. Epigenetic changes in prion and prion-like neurodegenerative diseases: recent advances, potential as biomarkers and future perspectives. *Int J Mol Sci.* 2022;23(20):12609. doi: 10.3390/ijms232012609
23. Marin-Moreno A, Canoyra S, Fernández-Borges N, et al. Transgenic mouse models for the study of neurodegenerative diseases. *Front Biosci.* 2023;28(1):21. doi: 10.31083/j.fbl2801021
24. Li K, Wang Z. lncRNA NEAT1: key player in neurodegenerative diseases. *Ageing Res Rev.* 2023;86:101878. doi: 10.1016/j.arr.2023.101878
25. Huang M, Chen S. DJ-1 in neurodegenerative diseases: pathogenesis and clinical application. *Prog Neurobiol.* 2021;204:102114. doi: 10.1016/j.pneurobio.2021.102114
26. Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol.* 2013;12(2):207–216. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70291-0
27. Jack CR Jr, Wiste HJ, Weigand SD, et al. Age, sex, and APOE ϵ 4 effects on memory, brain structure, and beta-amyloid across the adult life span. *JAMA Neurol.* 2015;72(5):511–519. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.4821
28. Carare RO, Aldea R, Agarwal N, et al. Clearance of interstitial fluid and CSF group — part of vascular Professional Interest Area (PIA): cerebrovascular disease and the failure of elimination of amyloid- β from the brain and retina with age and Alzheimer's disease-opportunities for therapy. *Alzheimers Dement (Amst).* 2020;12(1):e12053. doi: 10.1002/dad2.12053
29. Jansen WJ, Ossenkopppele R, Knol DL, et al. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. *JAMA.* 2015;313(19):1924–1938. doi: 10.1001/jama.2015.4668
30. Shirolapov I, Zakharov A, Bulgakova S, et al. Alzheimer dementia as a consequence of the brain glymphatic system dysfunction. *Psychiatry, Psychotherapy and Clinical Psychology.* 2023;14(3):291–300. doi: 10.34883/PI.2023.14.3.004
31. Carrera-González MDP, Cantón-Habas V, Rich-Ruiz M. Aging, depression and dementia: the inflammatory process. *Adv Clin Exp Med.* 2022;31(5):469–473. doi: 10.17219/acem/149897
32. Vargas-Sanchez K, Losada-Barragán M, Mogilevskaya M, et al. Screening for interacting proteins with peptide biomarker of blood-brain barrier alteration under inflammatory conditions. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4725. doi: 10.3390/ijms22094725
33. Feng W, Zhang Y, Wang Z, et al. Microglia prevent beta-amyloid plaque formation in the early stage of an Alzheimer's disease mouse model with suppression of glymphatic clearance. *Alzheimers Res Ther.* 2020;12(1):125. doi: 10.1186/s13195-020-00688-1
34. Hablitz LM, Nedergaard M. The glymphatic system: a novel component of fundamental neurobiology. *J Neurosci.* 2021;41(37):7698–7711. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0619-21.2021
35. Albargothy NJ, Johnston DA, MacGregor-Sharp M, et al. Convective influx/glymphatic system: tracers injected into the CSF enter and leave the brain along separate periarterial basement membrane pathways. *Acta Neuropathol.* 2018;136(1):139–152. doi: 10.1007/s00401-018-1862-7
36. Eide PR, Vatnehol SAS, Emblem KE, Ringstad G. Magnetic resonance imaging provides evidence of glymphatic drainage from human brain to cervical lymph nodes. *Sci Rep.* 2018;8(1):7194. doi: 10.1038/s41598-018-25666-4
37. Keil SA, Braun M, O'Boyle R, et al. Dynamic infrared imaging of cerebrospinal fluid tracer influx into the brain. *Neurophotonics.* 2022;9(3):031915. doi: 10.1117/1.NPh.9.3.031915
38. Gouveia-Freitas K, Bastos-Leite AJ. Perivascular spaces and brain waste clearance systems: relevance for neurodegenerative and cerebrovascular pathology. *Neuroradiology.* 2021;63(10):1581–1597. doi: 10.1007/s00234-021-02718-7
39. Wu CH, Lirng JF, Ling YH, et al. Noninvasive characterization of human glymphatics and meningeal lymphatics in an in vivo model of blood-brain barrier leakage. *Ann Neurol.* 2021;89(1):111–124. doi: 10.1002/ana.25928

40. Nauen DW, Troncoso JC. Amyloid-beta is present in human lymph nodes and greatly enriched in those of the cervical region. *Alzheimers Dement.* 2022;18(2):205–210. doi: 10.1002/alz.12385
41. Ishida K, Yamada K, Nishiyama R, et al. Glymphatic system clears extracellular tau and protects from tau aggregation and neurodegeneration. *J Exp Med.* 2022;219(3):e20211275. doi: 10.1084/jem.20211275
42. Harrison I, Ismail O, Machhada A, et al. Impaired glymphatic function and clearance of tau in an Alzheimer's disease model. *Brain.* 2020;143(8):2576–2593. doi: 10.1093/brain/awaa179
43. Klostranec JM, Vucevic D, Bhatia KD, et al. Current concepts in intracranial interstitial fluid transport and the glymphatic system: part II — imaging techniques and clinical applications. *Radiology.* 2021;301:516–532. doi: 10.1148/radiol.2021204088
44. Nedergaard M, Goldman SA. Glymphatic failure as a final common pathway to dementia. *Science.* 2020;370(6512):50–56. doi: 10.1126/science.abb8739
45. Hladky SB, Barrand MA. The glymphatic hypothesis: the theory and the evidence. *Fluids Barriers CNS.* 2022;19(1):9. doi: 10.1186/s12987-021-00282-z
46. Mestre H, Hablitz LM, Xavier AL, et al. Aquaporin-4-dependent glymphatic solute transport in the rodent brain. *Elife.* 2018;7:e40070. doi: 10.7554/eLife.40070
47. Zhang J, Zhao H, Xue Y, et al. Impaired glymphatic transport kinetics following induced acute ischemic brain edema in a mouse pMCAO model. *Front Neurol.* 2022;13:860255. Corrected and republished from: *Front Neurol.* 2022;13:929798. doi: 10.3389/fneur.2022.860255
48. Tithof J, Boster KAS, Bork PAR, et al. Network model of glymphatic flow under different experimentally-motivated parametric scenarios. *iScience.* 2022;25(5):104258. doi: 10.1016/j.isci.2022.104258
49. Shirolapov I, Zakharov A, Gochhait S, et al. Aquaporin-4 as the main element of the glymphatic system for clearance of abnormal proteins and prevention of neurodegeneration: a review. *WSEAS Transactions on Biology and Biomedicine.* 2023;20:110–118. doi: 10.37394/23208.2023.20.11
50. Yamada K. Multifaceted roles of aquaporins in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci.* 2023;24(7):6528. doi: 10.3390/ijms24076528
51. Simon M, Wang MX, Ismail O, et al. Loss of perivascular aquaporin-4 localization impairs glymphatic exchange and promotes amyloid beta plaque formation in mice. *Alzheimers Res Ther.* 2022;14(1):59. doi: 10.1186/s13195-022-00999-5
52. Wang MX, Ray L, Tanaka KF, et al. Varying perivascular astroglial endfoot dimensions along the vascular tree maintain perivascular-interstitial flux through the cortical mantle. *Glia.* 2021;69(3):715–728. doi: 10.1002/glia.23923
53. Soden PA, Henderson AR, Lee E. 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. *Adv Biol (Weinh).* 2022;6(12):e2200027. doi: 10.1002/adbi.202200027
54. Hajal C, Offeddu GS, Shin Y, et al. Engineered human blood–brain barrier microfluidic model for vascular permeability analyses. *Nat Protoc.* 2022;17:95–128. doi: 10.1038/s41596-021-00635-w
55. Chandra A, Farrell C, Wilson H, et al. Aquaporin-4 polymorphisms predict amyloid burden and clinical outcome in the Alzheimer's disease spectrum. *Neurobiol Aging.* 2021;97:1–9. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2020.06.007
56. Kamagata K, Andica C, Takabayashi K, et al. Association of MRI indices of glymphatic system with amyloid deposition and cognition in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Neurology.* 2022;99(24):e2648–e2660. doi: 10.1212/WNL.0000000000201300
57. Patterson BW, Elbert DL, Mawuenyega KG, et al. Age and amyloid effects on human central nervous system amyloid-beta kinetics. *Ann Neurol.* 2015;78:439–453. doi: 10.1002/ana.24454
58. Peng S, Liu J, Liang C, et al. Aquaporin-4 in glymphatic system, and its implication for central nervous system disorders. *Neurobiol Dis.* 2023;179:106035. doi: 10.1016/j.nbd.2023.106035
59. Xu Z, Xiao N, Chen Y, et al. Deletion of aquaporin-4 in APP/PS1 mice exacerbates brain A β accumulation and memory deficits. *Mol Neurodegener.* 2015;10:58. doi: 10.1186/s13024-015-0056-1
60. Peng W, Achariyar TM, Li B, et al. Suppression of glymphatic fluid transport in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis.* 2016;93:215–225. doi: 10.1016/j.nbd.2016.05.015
61. Zeppenfeld DM, Simon M, Haswell JD, et al. Association of perivascular localization of aquaporin-4 with cognition and alzheimer disease in aging brains. *JAMA Neurol.* 2017;74(1):91–99. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.4370

62. Burfeind KG, Murchison CF, Westaway SK, et al. The effects of noncoding aquaporin-4 single-nucleotide polymorphisms on cognition and functional progression of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2017;3(3):348–359. doi: 10.1016/j.trci.2017.05.001
63. Arighi A, Arcaro M, Fumagalli GG, et al. Aquaporin-4 cerebrospinal fluid levels are higher in neurodegenerative dementia: looking at glymphatic system dysregulation. *Alzheimers Res Ther*. 2022;14(1):135. doi: 10.1186/s13195-022-01077-6
64. Mogensen FL, Delle C, Nedergaard M. The glymphatic system (En)during inflammation. *Int J Mol Sci*. 2021;22(14):7491. doi: 10.3390/ijms22147491
65. Verghese JP, Terry A, de Natale ER, Politis M. Research evidence of the role of the glymphatic system and its potential pharmacological modulation in neurodegenerative diseases. *J Clin Med*. 2022;11(23):6964. doi: 10.3390/jcm11236964
66. Alghanimy A, Martin C, Gallagher L, Holmes WM. The effect of a novel AQP4 facilitator, TGN-073, on glymphatic transport captured by diffusion MRI and DCE-MRI. *PLoS One*. 2023;18(3):e0282955. doi: 10.1371/journal.pone.0282955
67. Achariyar TM, Li B, Peng W, et al. Glymphatic distribution of CSF-derived apoE into brain is isoform specific and suppressed during sleep deprivation. *Mol Neurodegener*. 2016;11(1):74. Corrected and republished from: *Mol Neurodegener*. 2017;12(1):3. doi: 10.1186/s13024-016-0138-8
68. Ju YS, Ooms SJ, Sutphen C, et al. Slow wave sleep disruption increases cerebrospinal fluid amyloid-beta levels. *Brain*. 2017;140(8):2104–2111. doi: 10.1093/brain/awx148
69. Holth JK, Fritschi SK, Wang C, et al. The sleep-wake cycle regulates brain interstitial fluid tau in mice and CSF tau in humans. *Science*. 2019;363(6429):880–884. doi: 10.1126/science.aav2546
70. Vasciaveo V, Iadarola A, Casile A, et al. Sleep fragmentation affects glymphatic system through the different expression of AQP4 in wild type and 5xFAD mouse models. *Acta Neuropathol Commun*. 2023;11(1):16. doi: 10.1186/s40478-022-01498-2
71. Zakharov AV, Kalinin VA, Khivintseva EV. Sleep disorders in synucleinopathy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(4 issue 2):98–102. doi: 10.17116/jnevro202112104298
72. Zou W, Pu T, Feng W, et al. Blocking meningeal lymphatic drainage aggravates Parkinson's disease-like pathology in mice overexpressing mutated α -synuclein. *Transl Neurodegener*. 2019;8:7. doi: 10.1186/s40035-019-0147-y
73. Morawska MM, Moreira CG, Ginde VR, et al. Slow-wave sleep affects synucleinopathy and regulates proteostatic processes in mouse models of Parkinson's disease. *Sci Transl Med*. 2021;13(623):eabe7099. doi: 10.1126/scitranslmed.abe7099
74. Fultz NE, Bonmassar G, Setsompop K, et al. Coupled electrophysiological, hemodynamic and cerebrospinal fluid oscillations in human sleep. *Science*. 2019;366(6465):628–631. doi: 10.1126/science.aax5440
75. Zakharov AV, Khivintseva EV, Pyatin VF, et al. Melatonin — known and novel areas of clinical application. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2019;49(1):60–63. doi: 10.1007/s11055-018-0692-3
76. Dudchenko NG, Chimagomedova AS, Vasenina EE, Levin OS. Glymphatic system. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(7):20–26. doi: 10.17116/jnevro202212207120
77. Buccellato FR, D'Anca M, Serpente M, et al. The role of glymphatic system in Alzheimer's and Parkinson's disease pathogenesis. *Biomedicines*. 2022;10(9):2261. doi: 10.3390/biomedicines10092261
78. Frolov N, Pitsik E, Grubov V, et al. Perceptual integration compensates for attention deficit in elderly during repetitive auditory-based sensorimotor task. *Sensors (Basel)*. 2023;23(14):6420. doi: 10.3390/s23146420
79. Abe Y, Ikegawa N, Yoshida K, et al. Behavioral and electrophysiological evidence for a neuroprotective role of aquaporin-4 in the 5xFAD transgenic mice model. *Acta Neuropathol Commun*. 2020;8(1):67. doi: 10.1186/s40478-020-00936-3
80. Silva I, Silva J, Ferreira R, Trigo D. Glymphatic system, AQP4, and their implications in Alzheimer's disease. *Neurol Res Pract*. 2021;3(1):5. doi: 10.1186/s42466-021-00102-7
81. Zhang R, Liu Y, Chen Y, et al. Aquaporin 4 deletion exacerbates brain impairments in a mouse model of chronic sleep disruption. *CNS Neurosci Ther*. 2020;26(2):228–239. doi: 10.1111/cns.13194

82. Ding Z, Fan X, Zhang Y, et al. The glymphatic system: a new perspective on brain diseases. *Front Aging Neurosci.* 2023;15:1179988. doi: 10.3389/fnagi.2023.1179988
83. Lohela TJ, Lilius TO, Nedergaard M. The glymphatic system: implications for drugs for central nervous system diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2022;21(10):763–779. doi: 10.1038/s41573-022-00500-9
84. Spitz S, Ko E, Ertl P, Kamm RD. How organ-on-a-chip technology can assist in studying the role of the glymphatic system in neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):2171. doi: 10.3390/ijms24032171

ОБ АВТОРАХ | AUTHORS' INFO

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author	
<p>* Шиrolапов Игорь Викторович, к.м.н., доцент; адрес: Российская Федерация, 443099, Самара, ул. Чапаевская, д. 89;</p> <p>ORCID: 0000-0002-7670-6566; eLibrary SPIN: 3939-3590; e-mail: ishirolapov@mail.ru</p>	<p>* Igor V. Shirolapov, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor; address: 89 Chapayevskaya street, 443099 Samara, Russian Federation; ORCID: 0000-0002-7670-6566; eLibrary SPIN: 3939-3590; e-mail: ishirolapov@mail.ru</p>
Соавторы:	
<p>Захаров Александр Владимирович, к.м.н., доцент; ORCID: 0000-0003-1709-6195; eLibrary SPIN: 9348-2044; e-mail: a.v.zaharov@samsmu.ru</p> <p>Булгакова Светлана Викторовна, д.м.н., доцент; ORCID: 0000-0003-0027-1786; eLibrary SPIN: 9908-6292; e-mail: s.v.bulgakova@samsmu.ru</p> <p>Хивинцева Елена Викторовна, к.м.н., доцент; ORCID: 0000-0002-1878-7951; eLibrary SPIN: 6820-6072; e-mail: e.v.hivinceva@samsmu.ru</p> <p>Сергеева Мария Станиславовна, к.б.н., доцент; ORCID: 0000-0002-0926-8551; eLibrary SPIN: 3075-1082; e-mail: m.s.sergeeva@samsmu.ru</p> <p>Романчук Наталья Петровна, к.м.н., доцент; ORCID: 0000-0003-3522-6803; eLibrary SPIN: 2469-9414; e-mail: n.p.romanchuk@samsmu.ru</p> <p>Павлова Ольга Николаевна, д.б.н., доцент; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8055-1958 ORCID: 0000-0002-8055-1958; eLibrary SPIN: 6326-6884;</p>	<p>Alexander V. Zakharov, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor; ORCID: 0000-0003-1709-6195; eLibrary SPIN: 9348-2044; e-mail: a.v.zaharov@samsmu.ru</p> <p>Svetlana V. Bulgakova, MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor; ORCID: 0000-0003-0027-1786; eLibrary SPIN: 9908-6292; e-mail: s.v.bulgakova@samsmu.ru</p> <p>Elena V. Khivintseva, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor; ORCID: 0000-0002-1878-7951; eLibrary SPIN: 6820-6072; e-mail: e.v.hivinceva@samsmu.ru</p> <p>Mariya S. Sergeeva, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor; ORCID: 0000-0002-0926-8551; eLibrary SPIN: 3075-1082; e-mail: m.s.sergeeva@samsmu.ru</p> <p>Natalia P. Romanchuk, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor; ORCID: 0000-0003-3522-6803; eLibrary SPIN: 2469-9414; e-mail: n.p.romanchuk@samsmu.ru</p> <p>Olga N. Pavlova, Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor; ORCID: 0000-0002-8055-1958; eLibrary SPIN: 6326-6884; e-mail: o.n.pavlova@amsmu.ru</p>

<p>e-mail: o.n.pavlova@samsmu.ru</p> <p>Казанцев Виктор Борисович, д.ф.-м.н., профессор; ORCID: 0000-0002-2881-6648; eLibrary SPIN: 2149-5148; e-mail: vkazan@unn.ru</p>	<p>Victor B. Kazantsev, Dr. Sci. (Phys.-Math.), Professor; ORCID: 0000-0002-2881-6648; eLibrary SPIN: 2149-5148; e-mail: vkazan@unn.ru</p>
---	---