

Новый взгляд на патогенез болезни Альцгеймера: современные представления о клиренсе амилоида

Лобзин В.Ю., Колмакова К.А., Емелин А.Ю.
Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Болезнь Альцгеймера является наиболее распространенной причиной деменции среди пожилых людей. Патоморфологическая картина характеризуется отложением амилоидных бляшек и образованием нейрофибриллярных клубков в головном мозге. Наиболее значимую роль в патогенезе развития нейродегенерации играет отложение β -амилоида, сосудистые факторы риска, наличие генетической предрасположенности, а также дисрегуляция работы гематоэнцефалического барьера. Недавние исследования продемонстрировали роль глимфатической системы в клиренсе бета-амилоида через периваскулярные пространства Вирхова-Робена.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, β -амилоид, периваскулярные пространства Вирхова-Робена, глимфатическая система

A novel view on Alzheimer's disease pathogenesis: modern concept of amyloid clearance.

Lobzin V.Yu., Kolmakova K.A., Emelin A.Yu.
Military Medical Academy, Saint Petersburg

Summary. Alzheimer's disease is the most common cause of dementia among the elderly. The pathological changes characterize by the deposition of amyloid plaques and the formation of neurofibrillar tangles in the brain. The most significant role in the pathogenesis of neurodegeneration development is deposition of β -amyloid, vascular risk factors, the presence of a genetic predisposition, and the dysregulation of the blood-brain barrier. Recent studies have demonstrated the role of the glymphatic system in the clearance of beta-amyloid through the perivascular spaces of Virchow-Robin.

Key words: Alzheimer diseases, β -amyloid, perivascular Virchow-Robin space, glymphatic system.

Нарушения когнитивных функций и деменция в настоящее время являются одной из наиболее частых причин инвалидизации среди пациентов различного возраста. Отмечается неуклонный рост распространенности цереброваскулярной патологии, а также нейродегенеративных заболеваний. По данным ВОЗ, в настоящее время во всем мире насчитывается 47 миллионов пациентов с деменцией, к 2030 году это число достигнет 75 миллионов, а к 2050 году почти утроится [1].

Наиболее частой причиной деменции является болезнь Альцгеймера (БА). Но в настоящее время развитие когнитивных нарушений все чаще объясняется смешанным (сосудисто-нейродегенеративным) поражением головного мозга. По данным патоморфологических исследований, около 60% пациентов с деменцией имеют признаки как сосудистого, так и дегенеративного повреждения, что объясняется сходностью факторов риска, особенностями развития гистохимических и патоморфологических изменений [3]. Убедительно показано, что в развитии сосудистой деменции на определенной стадии заболевания принимают участие те же механизмы амилоидогенеза, нейродегенерации и апоптоза, что и при болезни Альцгеймера.

Одной из наиболее жизнеспособных и на сегодняшний день общепринятых гипотез развития болезни Альцгеймера является «амилоидная гипотеза», согласно которой главной причиной запуска

каскада нейродегенеративного процесса является нарушение метаболизма белка-предшественника амилоида (amyloid precursor protein, APP). Ключевым звеном в этом каскаде является образование и отложение амилоидных бляшек в паренхиме мозга. В норме APP расщепляется ферментом альфа-секретазой на одинаковые по величине полипептиды, которые не являются патогенными, то есть не обладают склонностью к агрегации. При генетически-детерминированной БА с ранним началом нарушается процесс расщепления APP α -секретазой, а расщепление APP ферментом β -секретазой приводит к образованию нерастворимого мембранного белка с большей молекулярной массой, разрушение которого γ -секретазой в свою очередь приводит к образованию патологической изоформы амилоидного белка ($A\beta$ -42). $A\beta$ -42 накапливается в головном мозге, приводя к образованию внеклеточных агрегатов — амилоидных бляшек — и запуская каскад патологических процессов, приводящих к развитию нейрофибриллярных клубков и прогрессированию БА.

Однако β -амилоид ($A\beta$) обнаруживается в умеренных количествах в плазме крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и у здоровых лиц, выполняя трофическую и защитную функции. Кроме того, скорость агрегации $A\beta$ не связана с развитием когнитивных нарушений и имеет более важное значение на инициальных стадиях заболевания. Концентрация несвязанного бета-амилоида в головном мозге в физиологиче-

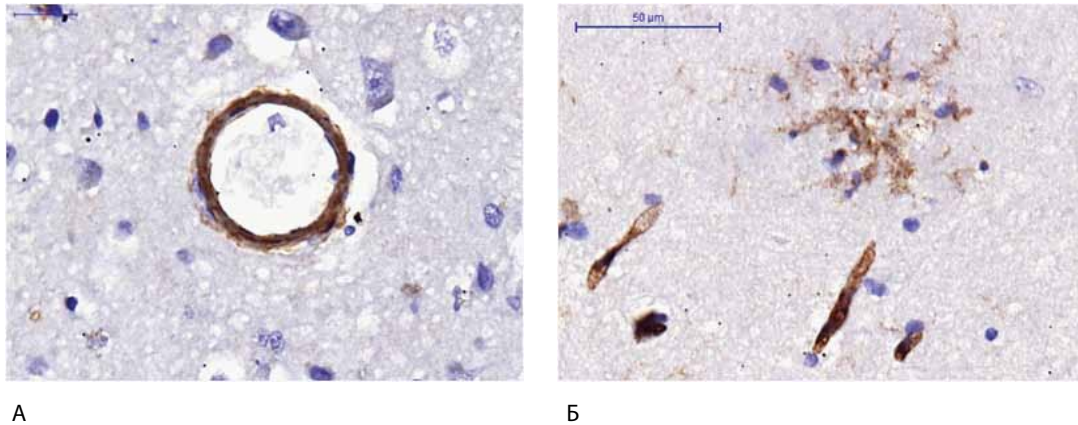


Рисунок 1.А. Скопление амилоидного (А β -амилоид) белка (коричневое окрашивание) в интима сосудов микроциркуляторного русла ткани коры головного мозга у умершей Л., 80 лет с прижизненным диагнозом «болезнь Альцгеймера». ИГХ метод, DAB. Ув. X1000.Б. Гранулярная внеклеточная экспрессия CD31 в области отложения амилоида у умершей Д., 88 лет с прижизненно диагностированной болезнью Альцгеймера. ИГХ метод, DAB. Ув. X400.

ских условиях приблизительно в шесть раз выше, чем в плазме крови. Уровень А β в головном мозге определяется балансом между его синтезом и его клиренсом. Любое изменение клиренса амилоида оказывает влияние на уровень растворимого β -амилоида в головном мозге.

Судьба амилоидного белка в головном мозге вариабельна: он может агрегироваться и откладываться в виде амилоидных бляшек, тем самым нарушая взаимодействие между нейронами и нейромедиаторную передачу, что, в свою очередь, вызывает когнитивный дефицит; утилизироваться путем расщепления протеолитическими ферментами, такими как неврилин [4], молекулами шаперонами [5], ферментами лизосом и протеосом [6,7]. Небольшая часть белка может выводиться через гематоэнцефалический барьер с помощью взаимодействия с рецептор-связывающим белком липопротеидов низкой плотности (LRP1) [8], а также откладываться в стенках церебральных артерий различного калибра, приводя к формированию амилоидной ангиопатии, изменяя архитектуру сосудистой стенки с формированием фибриноидного некроза, гиалиновой дегенерации сосудов с облитерацией их просвета [9]. Такие изменения являются инициальным механизмом гипоксически-ишемического повреждения мозга у пациентов с болезнью Альцгеймера и развития смешанной деменции (Рис. 1).

Наличие бета-амилоида в пограничной глиальной мембране при болезни Альцгеймера предполагает прямое сообщение интерстициального пространства и содержащейся в нем жидкости с цереброспинальной жидкостью (ЦСЖ). Внеклеточная жидкость головного мозга включает спинномозговую жидкость в желудочках и субарахноидальном пространстве и интерстициальную жидкость во внеклеточных пространствах паренхимы головного мозга. Деятельность структур нервной системы человека в среднем обеспечивают около 280 мл интерстициальной жидкости и 140 мл

спинномозговой жидкости, из которых 30 мл находятся в желудочках, 80 мл в субарахноидальном пространстве и 30 мл в спинальном субарахноидальном пространстве [10]. ЦСЖ продуцируется активной секрецией из сосудистых сплетений боковых, III и IV желудочков и резорбируется грануляциями паутинной оболочки в области верхнего сагиттального синуса. Тем не менее, становится ясно, что этот традиционный взгляд на циркуляцию ЦСЖ слишком упрощен, а процесс резорбции, на самом деле, намного сложнее, чем предполагалось ранее [11].

Недавние исследования показали, что между цереброспинальной и интерстициальной жидкостью непрерывно происходит обмен. Этому способствует конвективный приток ЦСЖ вдоль периваскулярного пространства [12]. Из субарахноидального пространства ЦСЖ перемещается в пространства Вирхова-Робена благодаря взаимосвязи артериальной пульсации, дыхания и градиента давления ЦСЖ. Последующий перенос ЦСЖ в паренхиму мозга обеспечивается движением веществ по отросткам астроцитов через глиальные элементы между щелевыми контактами, образованными аквапорином-4, и выведением жидкости с продуктами обмена в периваскулярные венозные пространства. У трансгенных мышей с дефектом синтеза аквапорина-4 объем проходящей через астроциты ЦСЖ ниже на 60% [12,13]. Дальнейший путь транслокации ЦСЖ по периваскулярным венозным пространствам оканчивается в лимфатической системе. Такой путь резорбции продуктов обмена головного мозга был описан в 2012 году исследователями из клиники Мейо (США) и получил название «глиолимфатической системы мозга» (Рис. 2).

В этой связи особую роль в развитии БА, в особенности спорадической, играет нарушение клиренса А β через периваскулярные пространства Вирхова-Робена. Периваскулярные пространства представляют собой щелевидные простран-

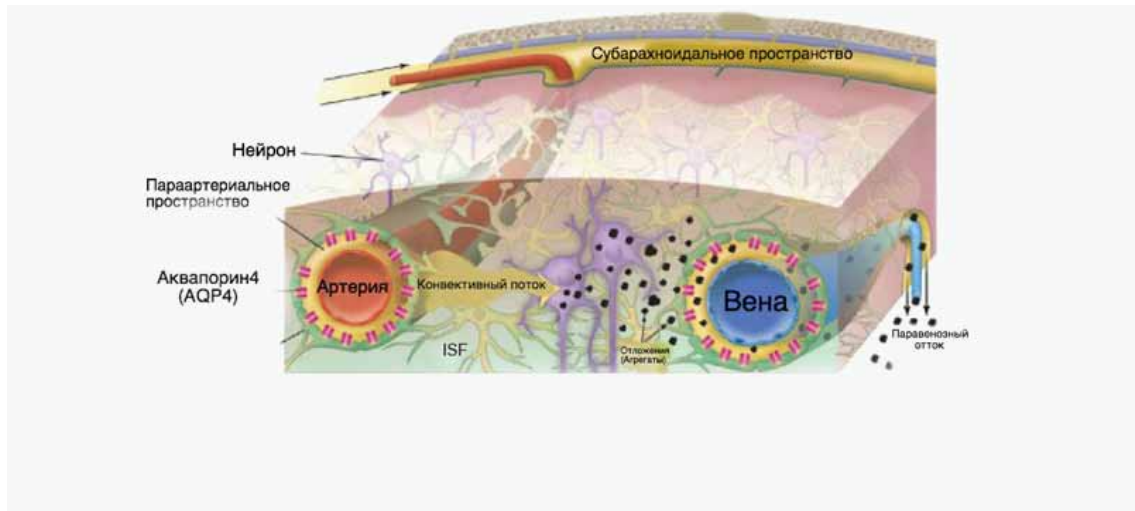


Рис. 2. Периваскулярный и трансastrocytic транспорт амилоидного белка («глимфатическая система мозга»).

ства, окружающие пенетрирующие сосуды головного мозга малого калибра, и играющие важную роль в дренажной функции цереброспинальной жидкости и метаболитов в головном мозге. Первые периваскулярные пространства описал в 1851 году R. Virchow как анатомические пространства между адвентициальной и мышечной оболочками, сообщающиеся с субарахноидальным пространством. В 1859 году Ch.-Ph. Robin подтвердил эти данные и впервые описал микроскопические пространства как каналы, существующие в норме. В настоящее время периваскулярные пространства рассматриваются как ключевое звено для выведения продуктов метаболизма мозга, который лишен истинного лимфатического пути

[23]. Пространства Virchow-Robena — щелевидные пространства между стенкой сосуда — эндотелием, образующей внутреннюю границу пространства и концевыми ножками — отростками астроцитов. Периваскулярный транспорт осуществляется только прижизненно, что и объясняет тот факт, что этот механизм не был известен вплоть до сегодняшних дней (Рис.3).

Таким образом, периваскулярные пространства — это аналог лимфатической системы для мозга, выполняющей схожие функции. Обеспечение транспорта по периваскулярному пространству реализуется в соответствии с «гипотезой прилива», согласно которой сердечные сокращения создают и поддерживают волны давле-

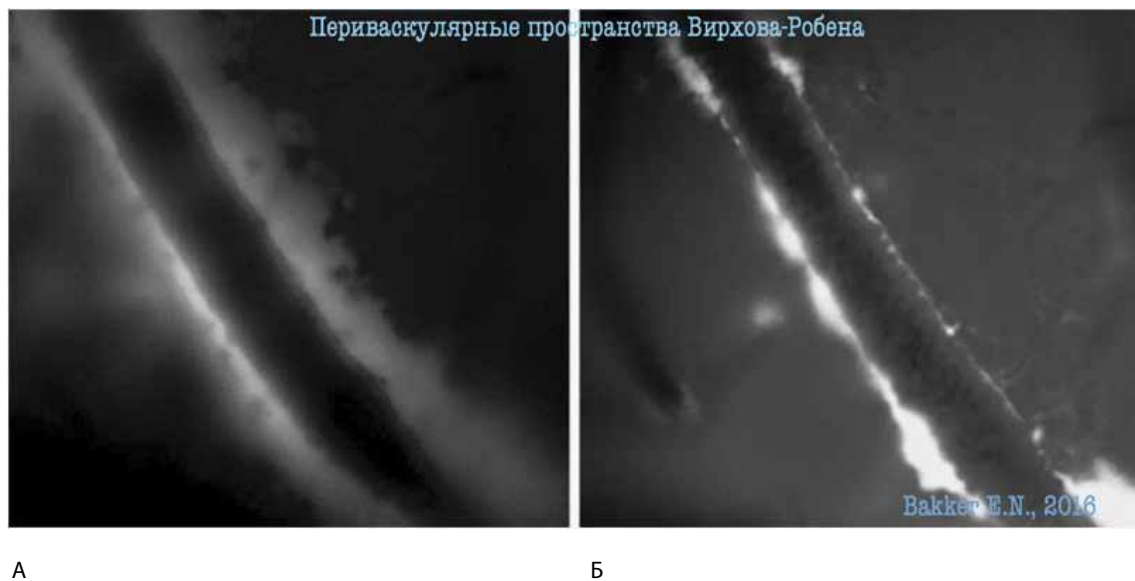


Рис. 3. Флуоресцентная микроскопия. Периваскулярные пространства. А. Расширение пространства вокруг кортикальной артерии *in vivo*. Б. Коллапс периваскулярного пространства (сразу же после декапитации крысы).

ния для модуляции потока из субарахноидального пространства в периваскулярные пространства и обратно. Поэтому пространства Вирхова-Робена участвуют в циркуляции цереброспинальной жидкости и обмене растворимых веществ между ликвором и тканевой жидкостью. Второй немаловажной функцией периваскулярных пространств является их участие в структурной организации гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). ГЭБ в большинстве случаев описывается только как совокупность плотных контактов между эндотелиальными клетками и астроцитами и не учитывается сложная роль периваскулярных пространств, изолирующих кровь, особенно венозную, от паренхимы мозга. И если раньше полагали, что продукты жизнедеятельности клеток и инородные частицы, которые в норме не проходят через ГЭБ, способны проникать через эндотелиоциты и фагоцитироваться в периваскулярных пространствах, то сейчас становится очевидным, что транспорт осуществляется именно через аквапориновые структуры астроцитарной муфты, эндотелиоциты не являются проницаемыми, а фагоцитоз не может рассматриваться как основной механизм утилизации продуктов обмена мозга, поскольку лимфатическая система и периваскулярные венозные пространства играют ключевую роль в выведении этих веществ из мозга в лимфатическую систему.

Третьей важной функцией пространств Вирхова-Робена является их участие в иммунорегуляции, так как в пространстве содержатся иммунокомпетентные клетки. Из крови постоянно мигрируют макрофаги, которые не проходят мембрану, образованную ножками астроцитов. Продвижение продуктов обмена по периваскулярному пространству осуществляется прерывисто за счет обратной рефлекторной волны, с максимальной скоростью сразу после прохождения пульсовой волны по сосуду. Еще одной особенностью периваскулярного транспорта веществ является однонаправленность этого движения — существует своеобразный клапанный механизм: за счет веществ, способных тесно прилегать к сосудистой стенке, создается препятствие обратному току жидкости и достигается поступательное движение в направлении, обратном пульсовой волне. Очевидно, что любое изменение сосудистой стенки при атеросклерозе проксимальных церебральных сосудов, снижении реактивности и эластичности микроциркуляторного русла, гипергомоцистеинемии, увеличении жесткости сосудистой стенки за счет отложения в ней амилоида влечет за собой не только нарушение прямого тока крови к головному мозгу за счет снижения интенсивности пульсовой волны, но и нарушение обратного периваскулярного дренажа. Такие нарушения способствуют не только расширению периваскулярных пространств, которое в данном случае носит характер компенсаторного, но и отложению амилоидного белка в стенке сосуда.

Выведение А β осуществляется по градиенту пульсового давления преимущественно в диастолическую фазу. В экспериментальных данных убе-

дительно показано, что клиренс А β наиболее интенсивен в ночное время, когда диастолическое давление стремится к наименьшим значениям. Относительно недавно было показано, что уровень ночного артериального давления сам по себе, независимо от уровня дневного или среднесуточного артериального давления, обладает высоким прогностическим значением в отношении сердечно-сосудистых заболеваний и превосходит в этом отношении дневное артериальное давление. Известно, что больные 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 60% пациентов с БА, имеющие нормальные значения артериального давления в течение дневного цикла измерений, не имеют достаточного снижения давления ночью («non-dipper»), а 16,2% и вовсе характеризуются отсутствием какого-либо ночного снижения («reverse-dipper»).

Результаты, подтверждающие это предположение, были получены и в нашем исследовании. Нами обследованы 42 пациента в возрасте 82 \pm 11 лет с различной степенью выраженности когнитивных нарушений — от легкой до умеренно тяжелой деменции. Всем пациентам проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с оценкой вариабельности систолического и диастолического артериального давления в ночные и дневные часы. Суточное мониторирование АД проводилось в течение 24–26 часов основным осциллометрическим методом измерения. Интервал между измерениями составлял 15 минут в дневные часы и 30 минут ночью. Все пациенты во время исследования заполняли индивидуальные дневники, где отражали физическую активность, умственную и эмоциональную нагрузку в дневное время, время отхода ко сну и подъем, а также качество сна.

По результатам оценки показателей СМАД у пациентов с БА было установлено, что, несмотря на нормальные величины систолического и диастолического артериального давления в дневное время, в ночное время наблюдается недостаточное снижение как САД, так ДАД («night-peakers»). Среднее ночное САД составляло — 142 мм рт.ст. \pm 13 мм рт.ст., среднее ночное ДАД — 83 мм рт.ст. \pm 9 мм рт.ст., при этом ночное снижение САД составляло в среднем — 7% (при норме 10–20%), а ночное снижение ДАД и вовсе 8%. Среднее дневное САД — 148 \pm 21 мм рт.ст., среднее дневное ДАД — 83 \pm 11 мм рт.ст. Таким образом, у пациентов с болезнью Альцгеймера выявлено недостаточное снижение систолического и диастолического артериального давления в ночное время.

Отсутствие ночного снижения АД препятствует адекватному функционированию периваскулярных пространств и глиолимфатической системы и нарушает клиренс амилоида. Артериальная гипертензия, гипергомоцистеинемия, сахарный

диабет, курение, гиперлипидемия приводят к ремоделированию сосудов большого калибра, изменению эластико-тонических свойств мелких артерий, что, в свою очередь, нарушает процесс выведения А β , способствует его отложению, в том числе и в стенках артерий, и компенсаторному расширению периваскулярных пространств, гипоперфузии головного мозга.

Наряду с изменениями суточного профиля артериального давления важнейшее значение в процессе клиренса амилоида имеет и сон. Сон занимает почти 1/3 жизни человека, а его полноценность необходима для правильного функционирования головного мозга. На сегодняшний день взаимосвязь между расстройствами сна и когнитивными нарушениями очевидна. Например, уменьшение длительности или качества сна может приводить к развитию или усугублению имеющихся структурных церебральных дефектов. Магнитно-резонансная спектроскопия, выполненная пациентам с синдромом обструктивного апноэ сна, показала нарушение соотношения метаболитов как белого вещества передних отделов головного мозга [14], так и серого вещества, преимущественно коры лобных и височных отделов головного мозга [15]. W.P. Chang и соавт. [16] установили, что риск развития деменции прямо связан с имеющимися нарушениями сна. В ходе исследования, проведенного ранее, M. Jelicic и соавт. [17] получили сходные результаты. По мнению исследователей, нарушения сна служат предиктором когнитивного снижения и возникают задолго до развития у больных собственно когнитивных нарушений. L. Xie и соавт. [18] установили, что клиренс А β различен во время сна и во время бодрствования: во время сна скорость элиминации А β возрастает в 10 раз. Не вызывает сомнений и взаимосвязь нарушений сна с цереброваскулярной патологией: частота инсомнии у пациентов с острыми и хроническими сосудистыми церебральными заболеваниями достоверно выше, чем в общей популяции. Напротив, у больных с нарушением сна артериальная гипертензия, сахарный диабет и проявления дислипидемии протекают тяжелее и труднее поддаются лечению.

Кроме того, нарушения когнитивных функций сами по себе способны приводить к развитию нарушений сна. Циркадианные расстройства являются распространенными симптомами болезни Альцгеймера, и обычно расцениваются как следствие нейродегенеративного процесса. Однако недавние исследования свидетельствуют о том, что нарушение сна и расстройство суточного сна часто возникают уже на ранних стадиях заболевания и даже предшествуют развитию когнитивных нарушений. Показано, что уровень растворимого β -амилоида в спинномозговой жидкости повышается во время бодрствования и снижается во время сна [19, 20]. Кроме того, цикл «сон-бодрствование», вполне возможно, взаимосвязан с уровнем бета-амилоида в головном мозге [21]. У пациентов с болезнью Альцгеймера меняется длительность и цикл сна, что прежде всего прояв-

ляется бодрствованием ночью (из-за повышенной латентности сна и частых ночных пробуждений) и дневной гиперсомнии, что в ряде случаев может привести к полному изменению вариации «день-ночь» [22].

Повышению уровня гомоцистеина в последнее время уделяется особое внимание в связи с возможностью развития церебральных, кардиальных и периферических сосудистых нарушений, а также нейродегенеративных процессов. Гипергомоцистеинемия является значимым фактором риска развития и прогрессирования когнитивных нарушений, причем как при сосудистой деменции, так и при болезни Альцгеймера. В наших исследованиях пациентов с наличием гипергомоцистеинемии, в целом, наблюдались более тяжелые когнитивные нарушения, что подтверждалось результатами нейропсихологического тестирования. Изменения отмечались в интеллектуально-мнемических показателях различной модальности, в том числе расстройства затрагивали кратковременную память и зрительно-пространственные функции [23, 24].

Еще одним немаловажным фактором риска в прогрессировании нейродегенерации являются генетические факторы развития болезни Альцгеймера, в особенности гетеро- или гомозиготное носительство четвертой изоформы гена апополипротеина Е (АПОЕ). Носительство патологического аллеля характеризуется злокачественным течением заболевания, когнитивным дефицитом и более ранним развитием БА, чем у людей с $\epsilon 2$ или $\epsilon 3$ изоформами АПОЕ. Аполипротеин Е — белок, экспрессирующийся в глиальных клетках, участвующий в процессах регенерации при повреждении центральной нервной системы, а также участвующий в компенсаторном холинергическом синаптогенезе. Он является доминирующим апополипротеином в головном мозге, который секретируется в основном астроцитами, а также микроглией и липопротеинами высокой плотности [27].

Белок и рецепторы участвуют в клиренсе А β через гематоэнцефалический барьер. Дисфункция барьера при болезни Альцгеймера, продемонстрированная на моделях животных и людях, связана с недостаточностью мозгового кровообращения, гипоксией и накоплением нейротоксических веществ в паренхиме головного мозга [28]. В исследованиях показано, что носители патологического гена АРОЕ $\epsilon 4$ имеют более выраженную церебральную амилоидную ангиопатию, в частности капиллярную амилоидную ангиопатию, по сравнению с теми, кто не являлся носителем АРОЕ $\epsilon 4$ [29].

Несомненно, подход к лечению болезни Альцгеймера должен быть комплексным, направленным на основные патофизиологические процессы заболевания. В первую очередь, необходима своевременная коррекция сосудистых факторов риска, таких как артериальная гипертензия, коррекция дислипидемий, гипергомоцистеинемии. Кроме того, особое внимание должно уделяться воздействию на медиаторные системы с целью восполнения нейротрансмиттерного дефицита (холинергической, глутаматергической, серотонинергической

передачи). С учетом новой концепции клиренса бета-амилоида через глиолимфатическую систему, важным и перспективным представляется усиление клиренса путем воздействия на венозную систему [26], нормализацию сна, регуляцию цикла «сон-бодрствование», и, кроме того, путем облигатной терапии в отношении недостаточного снижения артериального давления в ночное время.

Таким образом, современные данные позволяют предположить, что образующиеся в головном мозге амилоидные бляшки являются не только и не столько следствием агрегации амилоидного белка или олигомеров амилоида, а возможно, в большей степени, связаны с нарушением

взаимоотношения между синтезом и клиренсом амилоидного белка из головного мозга. Возможно, именно этим объясняются многочисленные неудачные попытки создания эффективного препарата, оказывающего влияние на синтез амилоидного белка или лизирование амилоидных бляшек. Пересмотр представлений о необходимости адекватного выведения белка из паренхимы мозга открывает широкие перспективы для применения препаратов, которые могли бы оказывать потенциальный стимулирующий эффект в отношении деятельности глимфатической системы, периваскулярных артериальных пространств, перивенозных пространств и лимфатической системы.

Литература

1. World Health Organization. *Dementia: A public health priority.*—Geneva: World Health Organization. — 2017.
2. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр (МКБ-10). — Женева. — 1995. — №1. — С. 510—511.
3. Jellinger K.A., Attems J. Prevalence and pathology of vascular dementia in the oldest-old. — *Journal of Alzheimer's disease.* — 2010. — Vol.21. — P. 1283-1293.
4. Iwata N., Tsubuki S., Takaki Y. et al. Metabolic-regulation of brain Abeta by neprilysin. — *Science.* — 2001. — Vol.292. — P. 1550-1552.
5. Kim J., Basak J.M., Holtzman D.M. The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease. — *Neuron.* — 2009. — Vol.63. — P. 287-303.
6. Bendiske J., Bahr B.A. Lysosomal activation is a compensatory response against protein accumulation and associated synaptopathogenesis—an approach for slowing Alzheimer disease? — *J Neuro-pathol Exp Neurol.* — 2003. — Vol.62. — P. 451-463.
7. Marambaud P., Zhao H., Davies P. Resveratrol promotes clearance of Alzheimer's disease amyloid-beta peptides. — *J Biol Chem.* — 2005. — Vol.280. — P. 37377-37382.
8. Zlokovic, B.V. Clearing amyloid through the blood-brain barrier. — *J. Neurochem.* — 2004. — Vol.89. — P. 807-811.
9. Van Broeck B., Van Broeckhoven C., Kumar-Singh S. Current insights into molecular mechanisms of Alzheimer disease and their implications for therapeutic approaches. — *Neurodegener Dis.* — 2007. — Vol.4. — P.349-365.
10. Bozanovic-Sosic R., Mollanji R., Johnston M.G. Spinal and cranial contributions to total cerebrospinal fluid transport. — *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* — 2001. — Vol.281. — P.909-916.
11. Brinker T., Stopa E., Morrison J. et al. A new look at cerebrospinal fluid circulation. — *CNS.* — 2014. — Vol.11. — P. 10. doi:10.1186/2045-8118-11-10
12. Ilyff J.J., Wang M., Liao Y. et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . — *SciTransl Med.* — 2012. — Vol.4. — P.147. ra111.10.1126/scitranslmed.3003748
13. Ilyff J.J., Nedergaard M. Is there a cerebral lymphatic system? — *Stroke.* — 2013. — Vol.44. — P.93-95. STROKEAHA.112.678698
14. Erik S Musiek, David D Xiong and David M Holtzman, Sleep, circadian rhythms, and the pathogenesis of Alzheimer Disease. — *Experimental & Molecular Medicine.* — 2015. — P.47. e148; doi:10.1038/emm.2014.121
15. Hatfield C.F., Herbert J., van Someren E.J. et al. Disrupted daily activity/rest cycles in relation to daily cortisol rhythms of home-dwelling patients with early Alzheimer's dementia. — *Brain.* — 2004. — Vol.127. — P. 1061-1074.
16. Prinz P.N., Peskind E.R., Vitaliano P.P. et al. Changes in the sleep and waking EEGs of non-demented and demented elderly subjects. — *J Am Geriatr Soc.* — 1982. — Vol.30. — P. 86-93.
17. Hahn E.A., Wang H.X., Andel R. et al. A change in sleep pattern may predict Alzheimer Disease. — *Am J Geriatr Psychiatry.* — 2014. — Vol.22. — P. 1262-1271.
18. Sterniczuk R., Theou O., Rusak B. et al. Sleep disturbance is associated with incident dementia and mortality. — *Curr Alzheimer Res.* — 2013. — Vol.10. — P. 767-775.
19. Andrew S.P., Yu L.L., Kowgier M., Schneider J.A. et al. Sleep modifies the relation of APOE to the risk of Alzheimer. — 2013.
20. Kang J.E., Lim M.M., Bateman R.J. — 2009.
21. Musiek E.S., Xiong D.D., Holtzman D.M. Sleep, circadian rhythms, and the pathogenesis of Alzheimer Disease. — *Experimental & Molecular Medicine.* — 2015. — Vol.47. e148; doi:10.1038/emm.2014.121;
22. Hatfield C.F., Herbert J., van Someren E.J. et al. Disrupted daily activity/rest cycles in relation to daily cortisol rhythms of home-dwelling patients with early Alzheimer's dementia. — *Brain.* — 2004. — Vol.127. — P. 1061-1074.
23. Лобзин В.Ю. Комплексная ранняя диагностика нарушений когнитивных функций. — *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* — 2015. — Т.115. — №11. — С.7279.
24. Лобзин В.Ю., Емелин А.Ю. Гипергомоцистемия — фактор риска цереброваскулярно-

- го повреждения, нейродегенерации и прогрессирования нарушений когнитивных функций при деменциях. Вестн. Российской Воен.-мед. акад. — 2015. — №4. — С. 100-105.
25. Orešković D., Klarica M. *The formation of cerebrospinal fluid: nearly a hundred years of interpretations and misinterpretations.* — *Brain Research Reviews.* — 2010. — Vol.64. — P. 241-262.
26. Sawmiller D., Habib A., Li S. et al. *Diosmin reduces cerebral A β levels, tau hyperphosphorylation, neuroinflammation and cognitive impairment in the 3xTg-AD Mice.* — *J Neuroimmunol.* — 2016. — Vol.299. — P. 98-106.
27. Bu G. *Apolipoprotein E and its receptors in Alzheimer's disease: pathways, pathogenesis and therapy.* — *Nat Rev Neurosci.* — 2009. — Vol.10. — P. 333-344.
28. Zlokovic B.V. *Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders.* — *Nat Rev Neurosci.* — 2011. — Vol.12. — P. 723-738.
29. Richard E., Carrano A., Hoozemans J.J. et al. *Characteristics of dyschoric capillary cerebral amyloid angiopathy.* — *J Neuropathol Exp Neurol.* — 2009. — Vol.69. — P. 1158-1167.

Сведения об авторах

Лобзин Владимир Юрьевич — доктор медицинский наук, профессор кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. E-mail: vladimirlobzin@mail.ru

Колмакова Кристина Андреевна - врач-невролог клиники нервных болезней Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. E-mail: kris_kolmakova@mail.ru

Емелин Андрей Юрьевич – доктор медицинский наук, профессор, заместитель начальника кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. E-mail: emelinand@rambler.ru