



УДК 616.831–005: 616–008.9: 616.89–008.454
<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-235-3-44-54>

Неочевидная близость между метаболическим синдромом, когнитивным дефицитом, астроцитарной дисфункцией и лимфатической активностью мозга: общие закономерности и связи

Шиrolапов И.В., Захаров А.В., Павлова О.Н., Борисова О.В., Булгакова С.В., Курмаев Д.П.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (Чапаевская ул., 89, Самара, 443099, Россия)

Для цитирования: Шиrolапов И.В., Захаров А.В., Павлова О.Н., Борисова О.В., Булгакова С.В., Курмаев Д.П. Неочевидная близость между метаболическим синдромом, когнитивным дефицитом, астроцитарной дисфункцией и лимфатической активностью мозга: общие закономерности и связи. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(3): 44–54 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-235-3-44-54

✉ Для переписки:

Булгакова

Светлана

Викторвна

osteoporosis63

@gmail.com

Шиrolапов Игорь Викторович, к.м.н., доцент, заведующий лабораторией НИИ нейронаук

Захаров Александр Владимирович, к.м.н., доцент, директор НИИ нейронаук

Павлова Ольга Николаевна, доцент, д.б.н., заведующая кафедрой физиологии

Борисова Оксана Вячеславовна, к.б.н., доцент, кафедра физиологии

Курмаев Дмитрий Петрович, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии

Булгакова Светлана Викторовна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой эндокринологии и гериатрии

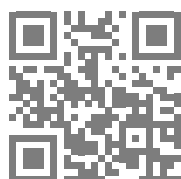
Резюме

Метаболический синдром традиционно ассоциируется с сердечно-сосудистыми заболеваниями, ожирением и диабетом 2-го типа и играет критическую роль в их развитии, одновременно с этим все больше рассматривается его причинно-следственная связь с формированием когнитивного дефицита и прогрессией нейродегенеративных расстройств. Длительная метаболическая дисрегуляция может вызывать изменение фенотипа и функциональной роли астроцитов, что проявляется нарушением гидродинамики мозга, субстратного обеспечения и взаимосвязей между нейронами, снижением лимфатического клиренса метаболитов, накоплением нейротоксических белков и в последующем ухудшением когнитивной продуктивности. Дисфункция астроцитов и прямое влияние на метаболическое снабжение нейронов, гомеостаз метаболитов мозга и процессы синаптической пластичности и функциональной активности нервных клеток может быть важным механизмом, открывающим уникальную возможность для модификации многих заболеваний, в том числе различных аспектов метаболического синдрома и нейродегенеративных процессов.

Ключевые слова: метаболический синдром, обмен веществ, когнитивные нарушения, астроциты, аквапорин-4, астроглиоз, лимфатическая система мозга, нейродегенерация, дисфункция

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: LIZMPL





Unexpected links between metabolic syndrome, cognitive deficit, astrocyte dysfunction and brain glymphatic activity: general patterns and relationships

I.V. Shirolapov, A.V. Zakharov, O.N. Pavlova, O.V. Borisova, S.V. Bulgakova, D.P. Kurmaev

Samara State Medical University, (89, Chapaevskaja Str., 443099, Russia)

For citation: Shirolapov I.V., Zakharov A.V., Pavlova O.N., Borisova O.V., Bulgakova S.V., Kurmaev D.P. Unexpected links between metabolic syndrome, cognitive deficit, astrocyte dysfunction and brain glymphatic activity: general patterns and relationships. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(3): 44–54. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-235-3-44-54

✉ **Corresponding author:**

Svetlana V. Bulgakova

osteoporosis63@gmail.com

Igor V. Shirolapov, Associate Professor, Ph.D. (Medical Sciences), Head of the Laboratory, Research Institute of Neuroscience; ORCID: 0000–0002–7670–6566

Aleksandr V. Zakharov, Associate Professor, PhD, Director of the Research Institute of Neurosciences; ORCID: 0000–0003–1709–6195

Olga N. Pavlova, Associate Professor, D. Sc. (Biology), Head of the Physiology Department; ORCID: 0000–0002–8055–1958

Oksana V. Borisova, Associate Professor, PhD, Department of Physiology; ORCID: 0009–0006–4396–1065

Dmitry P. Kurmaev, PhD (Medicine), Associate Professor of department of Endocrinology and geriatrics; ORCID: 0000–0003–4114–5233

Svetlana V. Bulgakova, MD, PhD, Associate Professor, Head of department of Endocrinology and geriatrics; ORCID: 0000–0003–0027–1786

Summary

Metabolic syndrome is traditionally associated with cardiovascular diseases, obesity and type 2 diabetes and plays a critical role in their development, while its causal relationship with the formation of cognitive deficit and the progression of neurodegenerative disorders is increasingly being considered. Long-term metabolic dysregulation can cause disruption of the phenotype and functional role of astrocytes, which is manifested by impaired brain hydrodynamics, substrate supply and interneuronal connections, decreased glymphatic clearance, accumulation of neurotoxic proteins and subsequent deterioration of cognitive performance. Dysfunction of astrocytes and direct influence on the metabolic supply of neurons, homeostasis of brain metabolites and processes of synaptic plasticity and functional activity of nerve cells can be an important mechanism that opens up a unique opportunity to modify many diseases, including various aspects of metabolic syndrome and neurodegenerative processes.

Keywords: metabolic syndrome, metabolism, cognitive impairment, astrocytes, aquaporin-4, astrogliosis, brain glymphatic system, neurodegeneration, dysfunction

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Метаболический синдром (МетС) относится к кластеру расстройств обмена веществ, включая ожирение и сахарный диабет, и достигает уровня пандемии во всем мире. Результаты последних исследований демонстрируют, что распространенность метаболических расстройств увеличивается до 50% у людей старше 65 лет. МетС и его сопутствующие параметры метаболической дисфункции распространены в России, западных странах и мировом масштабе в целом, но стоит отметить, что они являются модифицируемыми. Этот факт подразумевает потенциал для стратегического улучшения показателей общественного здравоохранения в борьбе с глобальными последствиями метаболического синдрома [1, 2].

Несмотря на традиционную взаимосвязь и критическую роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета

2 типа, исследования также свидетельствуют о причинно-следственных связях метаболического синдрома с развитием когнитивного дефицита. Накапливаются доказательства, подтверждающие о существовании прочной ассоциации между метаболическим синдромом и нейродегенерацией. По современным представлениям, нейродегенеративные заболевания, которые характеризуются прогрессирующей потерей структуры или функции нейронов, классифицируются как гетерогенная группа патологий, для которых можно отметить возраст-ассоциированную динамику и нарастание при метаболических нарушениях [3, 4]. МетС приводит к цереброваскулярным повреждениям, нейродегенеративным и нейровоспалительным процессам посредством сложных механизмов, которые в конечном итоге способствуют изменению когнитивной функции.

Данный аспект приобретает отдельную важность в отношении изучения патофизиологии нарушений обмена веществ, формирования возможных сопутствующих расстройств и поиска инновационных стратегий профилактики и терапии различных компонентов Мет С.

Системное воспаление, эндокринные расстройства и ауторегуляторные нарушения приводят к нейродегенерации и микроциркуляторному повреждению при метаболическом синдроме. Астроциты являются основными глиальными клетками и необходимы для поддержания гомеостаза мозга. Благодаря своим уникальным свойствам и функциональным возможностям астроциты воспринимают и интегрируют множественные метаболические сигналы и выполняют ключевую функциональную роль в глимфатическом клиренсе метаболитов мозга и поддержании водного, электролитного и энергетического гомеостаза в ЦНС. Не исключено, что астроциты действуют как связующее звено между МетС и формированием когнитивной дисфункции, подвергаясь разнообразной активации в ответ на метаболические нарушения. При развитии церебральных

заболеваний выявляются дисфункциональные нарушения трансастроцитарного пути выведения продуктов обмена и нейротоксических веществ в головном мозге [5, 6]. По этой причине изучение критического значения глимфатического клиренса и активности астроцитов как ключевой детерминанты в механизмах регуляции церебрального гомеостаза при когнитивных расстройствах, обусловленных метаболическими нарушениями, представляет отдельный научный интерес. В настоящей статье систематизирована современная научная информация о причинно-следственных связях метаболического синдрома, когнитивной дисфункции и глимфатической активности мозга, рассматриваются функциональная роль и изменения фенотипических характеристик астроцитов при множественных патологических факторах при метаболических нарушениях, а также поднимается вопрос о клинической значимости астроцитов как критического диагностического маркера и потенциальной терапевтической цели при когнитивной дисфункции и нейродегенеративных нарушениях, ассоциированных с метаболическим синдромом.

Метаболический синдром

Метаболический синдром представляет собой сочетание множественных нарушений обмена веществ и является одной из наиболее актуальных проблем мирового здравоохранения, поскольку приводит к метаболической, гемодинамической и микроциркуляторной дисфункции. Объединяя несколько признанных диагностических критериев, основные признаки МетС включают абдоминальное ожирение, дислипидемию, гипергликемию, инсулинорезистентность и повышенное артериальное давление [2, 7, 8, 9]. Факторы риска метаболического синдрома ставят под угрозу церебральную сосудистую сеть и снижают церебральную перфузию, ускоряя старение и дегенерацию нейрональных клеток [10]. Метаболический синдром имеет мировую тенденцию к увеличению и рассматривается как одна из самых распространенных проблем общественного здравоохранения, которой в настоящее время страдает до 30% населения планеты. Рост метаболических расстройств наблюдается одновременно с индустриализацией развивающихся стран и в ближайшие 20 лет затронет более половины населения. Высокая распространенность МетС связана со многими факторами, включая малоподвижный образ жизни, влияние окружающей среды, нарушение диеты и возрастные аспекты. Во многих регионах России МетС встречается с частотой более 40%, при этом отмечается эпидемический рост заболеваемости. По общим оценкам, в диапазоне от 20% до 50% взрослого населения Азии, Европы и США страдают от различных компонентов Мет С. Исторически

МетС был описан как кластер кардиометаболических факторов риска, включая гипергликемию, центральное ожирение, гиперинсулинемию и инсулинорезистентность, гипертонию, гипертриглицеридемию, низкий уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в плазме и высокий уровень холестерина [11–14]. В соответствии с результатами клинических исследований, экспериментальных работ и метаанализов, накапливаются многочисленные подтверждения, что патологическое старение, нейродегенеративные расстройства, когнитивный дефицит и гормональные нарушения ассоциированы с развитием Мет С. В целом, нарушение как системного, так и мозгового метаболизма тесно связано с нейродегенерацией и является важными областями продолжающихся исследований [15, 16, 17].

Совершенствование методов диагностики и постоянное развитие новых знаний об основных факторах риска метаболического синдрома, понимание многосторонних связей с ассоциированными патологиями, включая развитие диабета, сердечно-сосудистых, иммунных и нейроэндокринных нарушений, нейродегенерации и нейровоспаления, а также обоснование потенциальных стратегических подходов к профилактике осложнений метаболического синдрома и в частности предупреждение формирования и прогрессирования когнитивной дисфункции, невозможно без глубокого и всестороннего исследования механизмов развития данного сложного патологического состояния.

Когнитивные нарушения, ассоциированные с компонентами метаболического синдрома

Возникновение прогрессирующих когнитивных нарушений в клинической практике часто связывают с развитием болезни Альцгеймера, представляющее собой нейродегенеративное расстройство с высоким риском инвалидности, на долю которого приходится около 70% всех диагнозов деменции у пожилых людей во всем мире. Одной из актуальных задач фундаментальной науки по углублению наших знаний о когнитивном дефиците различной природы является понимание механизмов, лежащих в основе его патогенеза, и поиск решений для замедления или остановки прогрессирования процесса [18, 19, 20]. Так, существуют доказательства причинно-следственной связи между патобиологией развития болезни Альцгеймера и снижением глимфатического клиренса церебральных метаболитов и нейротоксических белков, изменениями в регуляции цикла сон-бодрствование и электрической активности нейронных сетей мозга. Ранние когнитивные изменения обычно включают прогрессирующую потерю памяти, снижение зрительного и пространственного внимания, дезориентацию в пространстве [21, 22, 23].

Когнитивные нарушения возникают в континууме от легкого когнитивного нарушения, приводящего к более серьезной потере когнитивной функции, присутствующей при клинически установленной болезни Альцгеймера, поэтому на доклинических и ранних стадиях заболевания трудно выявить специфические изменения, диагностировать легкое когнитивное расстройство и различить нейродегенеративные процессы. В практике также отмечают возрастное когнитивное снижение, при этом старение характеризуется прогрессирующими изменениями в ключевых областях с высокой активностью нейронов [24, 25].

МетС способствует развитию цереброваскулярных повреждений и нейродегенеративных процессов посредством сложных механизмов, которые в последующем вызывают изменение когнитивных функций [26, 27]. Клинические исследования выявили сопутствующие факторы риска болезни Альцгеймера, включая компоненты метаболического синдрома, такие как диабет и ожирение [28, 29]. При этом деменция альцгеймеровского типа сама по себе также характеризуется дисфункциональным метаболизмом, включая резистентность к инсулину и нарушением метаболизма глюкозы и липидов в мозге [30, 31]. Обнаружено, что различные компоненты МС вызывают снижение памяти, внимания, зрительно-пространственных и исполнительных функций, а также скорости обработки информации [32]. В соответствии с данными Qureshi D. (2024), 15-летний анализ более чем 176 000 участников без деменции показал, что МетС приводит к повышению риска развития деменции любой причины на 12% [33]. А метаанализы с минимальным периодом наблюдения 2 года показали, что избыточный вес или ожирение как компоненты МетС положительно коррелируют с возникновением деменции у участников моложе 65 лет [34]. В клинических исследованиях выявлены связанные

с МетС изменения при нейровизуализации, включая такие, как уменьшение объема серого вещества, микроструктурные изменения белого вещества мозга, атрофию мозга и лакунарные церебральные инфаркты [35]. В исследовании более 200 пожилых пациентов без клинической деменции, представленном Feinkohl I. с соавт. (2019), продемонстрировано, что участники с более низким уровнем ЛПВП и повышенным уровнем триглицеридов, и отдельно лица с более высоким уровнем глюкозы, имели повышенную вероятность когнитивных нарушений. Авторами отмечено, что ассоциации для ЛПВП и глюкозы, были в значительной степени независимы друг от друга, от других параметров метаболической дисфункции, а также от возраста, пола, табакокурения и клинического анамнеза макрососудистых нарушений [36].

У пациентов с диабетом и гипергликемией снижение когнитивной продуктивности начинается незаметно, но может прогрессировать до легких когнитивных нарушений или клинически выраженной болезни Альцгеймера. При этом когнитивные нарушения, вторичные по отношению к диабету, сопровождаются структурными изменениями мозга и патологическими биохимическими процессами, такими как центральная инсулинорезистентность, воспаление и окислительный стресс [37, 38, 39].

Метаболический синдром является фактором риска неврологических расстройств, поскольку высокое потребление кислорода мозгом способствует его большей уязвимости, в сравнении с другими органами и системами. Одновременно с этим, липидный гомеостаз в нервной системе нарушается в процессе старения и при различных нейродегенеративных заболеваниях [15, 40]. Клеточные мембраны содержат липидные плоты, включающие белковые комплексы, которые необходимы для сигнальной регуляции каскада передачи сигнала. Инициированные метаболическим синдромом изменения в липидных рафтах оказывают влияние на амилоидогенный процесс и агрегацию белков Аβ и α-синуклеина, способствуя усугублению и прогрессии нейропатологических процессов, что наблюдается при болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона [41, 42].

Окислительный стресс и митохондриальная дисфункция при МетС способствуют нейровоспалению и нейродегенерации, а высокие уровни циркулирующих воспалительных маркеров могут рассматриваться в качестве одной из общих закономерностей данного заболевания и когнитивных нарушений [43]. В частности, в когортном исследовании Kirinoinen T. (2022) с группой участников порядка 1000 человек выявлена значимая связь хронического воспаления, оцененного по ряду провоспалительных цитокинов, со снижением когнитивных способностей после 10-летнего периода наблюдения. По заключению авторов, наличие повышенного уровня ряда изученных маркеров (например, IL-6 и TNF-α) является предиктором когнитивного дефицита и независимым фактором

риска ухудшения когнитивных способностей в более позднем возрасте [44]. В анимальных моделях установлено, что крысы с использованием диеты с высоким содержанием жиров более чувствительны к ишемически-реперфузионному повреждению. По сравнению с крысами с нормальным питанием, у них наблюдалось более значительное снижение мозгового кровотока и повышенный уровень окислительного стресса [45]. Также в моделях животных продемонстрировано, что длительное снижение уровней экспрессии рецепторов инсулина в вентромедиальном гипоталамусе вызывает в последующем непереносимость глюкозы. Такие исследования связывают инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа, висцеральное ожирение и МетС с церебральной атрофией и когнитивными нарушениями со снижением памяти и исполнительных функций. Для объяснения сложных взаимоотношений между метаболическими и когнитивными расстройствами был предложен метаболическо-когнитивный синдром, который рассматривает метаболические изменения как континуум, приводящий к различной степени когнитивных

расстройств. При этом метаболические нарушения вызывают окислительный стресс, нейровоспаление и апоптотическую гибель клеток [46, 47, 48].

Повышенные уровни циркулирующих провоспалительных цитокинов при МетС способны преодолевать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) или даже вызывать его повреждение, инициируют и поддерживают реактивную активацию астроцитов и микроглии и последующую нейровоспалительную реакцию, что запускает длительный критический механизм формирования когнитивной дисфункции. Результаты экспериментальных работ показывают, что ранние нарушения системного метаболизма оказывают долгосрочное и прогрессирующее воздействие на когнитивную продуктивность, однако точные метаболические механизмы, приводящие к когнитивным нарушениям, продолжают изучаться. Вполне вероятно, что ранние события, приводящие к когнитивным нарушениям, происходят одновременно с нарушением как нейронной, так и глиальной функции, в частности, их метаболического перекрестного взаимодействия.

Астроцитарная функция в норме и при метаболических нарушениях

В здоровом мозге тщательно организованные метаболические взаимодействия глии и нейронов поддерживают нормальное функционирование мозга, при этом сложная и динамическая сеть астроцитов является анатомической основой для поддержания ими метаболического, водного и электролитного гомеостаза в ЦНС. Астроциты формируют синаптическую пластичность нейронов и окружающую их микросреду, регулируют структуру и перфузию сосудов головного мозга и могут напрямую влиять на нейровоспаление [49].

Астроциты вовлечены в регуляцию ключевых механизмов церебрального гомеостаза и играют непосредственную роль в регуляции цикла сон-бодрствование, что во многом опосредовано экспрессией астроглиального водного канала 4 типа (AQP4) – основной транспортной молекулы глимфатической системы. Церебральный глимфатический путь – один из важнейших метаболических путей в мозге, и известно, что его нормальная активность и клиренс патологических белков, ответственных за развитие нейродегенеративных заболеваний, зависят от функции AQP4, локализованного периваскулярно в терминальных участках астроцитов [50, 51].

Астроциты обеспечивают связь между нейронами, создают оптимальную биохимическую среду для их функционирования и взаимодействия с сосудами головного мозга и в целом являются одним из основных элементов нейроваскулярных структурно-функциональных единиц мозга. В частности, астроглия может опосредовать активность нейронов от синапса до базальной мембраны, где также присутствуют сосудистые эндотелиальные и перicyтарные клетки. Постоянная секреция астроцитами различных биологически активных веществ модулирует просветы сосудистых каналов,

что, в свою очередь, вызывает изменения в периваскулярных микротуннелях и регулирует гидродинамику проходящей через них спинномозговой жидкости (СМЖ) [5, 48, 52].

Синаптическая пластичность и высвобождение пресинаптических везикул в нейронах являются механизмами, лежащими в основе рабочей памяти. Астроциты контролируют синаптическую пластичность, вырабатывая нейротрофические факторы, высвобождая и очищая нейротрансммиттеры и регулируя уровни ионов во внеклеточной среде [53]. Астроциты регулируют нейросинаптическую микросреду с помощью своей уникальной глиально-изолированной структуры и иммунометаболических свойств, в частности, образуют глиальные изоляты, которые охватывают 50–60% синапсов мозга и регулируют синаптическую пластичность посредством гликолитического энергоснабжения и высвобождения ряда нейронально-ассоциированных с когнитивными процессами веществ, включая глутамат, АТФ, аденозин и D-серин [54]. Сообщается, что астроциты регулируют электрическую активность нейронных сетей и могут хранить следы нейронной активации при обработке информации, в связи с чем могут рассматриваться в качестве новой таргетной мишени для улучшения когнитивной функции [55, 56].

Астроглия формирует фундаментальную модель энергетического метаболизма мозга, обеспечивая распространение и обмен низкомолекулярными метаболическими сигналами на уровне всей клеточной сети, и являются основными клетками для хранения гликогена и гликолиза в мозге. Обсуждается, что астроциты могут функционально объединять текущие энергетические потребности нейросинаптической активности с поставкой циркулирующего метаболического субстрата [57]. При

этом блокирование астроцитарного гликогенолиза препятствует консолидации памяти и формированию долговременной памяти, подразумевая, что биоэнергетическая поддержка гликогеном имеет решающее значение для когнитивной функции [58, 59]. Таким образом, астроциты играют центральную роль в гомеостазе глюкозы, регуляции энергетического обмена и водного баланса мозга и его повседневной нормальной активности.

Астроциты становятся «реактивными», когда стимулируются метаболическими сигналами и негативными изменениями метаболического микроокружения, и в результате принимают решающую и одновременно гетерогенную роль в цитотоксичности (посредством высвобождения нейротоксических факторов и провоспалительных цитокинов) и нейропротекции, поскольку опосредуют ремоделирование сосудов. Реактивный астроглиоз, который отражается в их функциональных и морфологических изменениях, при нарушении метаболизма гликолипидов часто считается адаптивным механизмом для метаболической перестройки и снятия нейронального стресса, но также может оказывать выраженные модулирующие эффекты на обеспечение метаболического гомеостаза при высших интегративных функциях мозга и, в частности, когнитивных процессах [52, 60]. Постоянная пролиферация астроцитов и нейротоксический фенотип являются одними из основных путей распространения нейровоспалительного и нейродегенеративного процессов и их хронизации. Фенотипические изменения, структурные и функциональные повреждения и перестройки астроцитов влияют на их основные функции, а также нарушают проницаемость ГЭБ. Проникновение патогенов и нейротоксинов в ЦНС запускает и закрепляет провоспалительный фенотип глиальных клеток, что отражает один из путей, посредством которого системное воспаление запускает нейровоспаление [6, 61, 62]. Поэтому предполагается, что определение состояния реактивной активации таких астроцитов и связанных с ними молекулярных механизмов может предоставить новые цели для лечения когнитивной дисфункции, ассоциированной с МетС [55].

Хотя нейроны предпочтительно используют окислительный метаболизм и генерируют относительно большое количество активных форм кислорода, они ограничены в выработке собственных антиоксидантов, что делает их особенно восприимчивыми к окислительному повреждению. Гипергликемия является одним из ключевых компонентов Мет С. Высокая концентрация глюкозы в крови способствует окислительному стрессу и образованию реактивных соединений кислорода посредством таких механизмов, как аутоокисление глюкозы, образование конечных гликированных продуктов и повышенное окисление арахидоновой кислоты [17, 63]. Интенсивное изменение уровня глюкозы имеет много побочных эффектов, нарушая окислительно-восстановительный баланс, увеличивая циркулирующие свободные жирные кислоты и активность НАДФН-оксидазы, что непосредственно изменяет нормальную функциональную активность нейронов. В то же время

гипергликемия усиливает экспрессию и секрецию ряда провоспалительных факторов, таких как IL-6, TNF α и IL-8, которые, как было показано в исследованиях на первичных астроцитах и клетках астроцитомы человека, способствуют нейровоспалению [43, 64].

МетС приводит к глиальным нарушениям напрямую, а также инициирует дисбаланс во взаимодействиях астроглии в части потери передачи энергетического субстрата нейронам, нуждающимся в метаболической поддержке. В условиях МетС растущая резистентность к инсулину и избыток энергетических субстратов, в частности глюкозы и липидов, нарушают глиальный гомеостаз и обмен веществ, что дополнительно вызывает нейровоспаление [65]. Когда клетки не могут компенсировать инсулинорезистентность за счет повышенной продукции инсулина, происходит снижение толерантности к глюкозе, а избыточная продукция митохондриальных активных форм кислорода вызывает внутриклеточный окислительный стресс, с последующим повреждением астроглиальных клеточных макромолекул, десенситизацией и инактивацией рецепторов инсулина и выраженным нарушением его субстратной функции [63, 66].

Системная резистентность к инсулину как характерный признак дислипидемии и МетС, параллельно с резистентностью мозга к инсулину, развивается с течением времени и взаимосвязана с когнитивными нарушениями и развитием деменции [30]. Нокаут рецептора инсулина в астроцитах снижает высвобождение АТФ и нарушает энергетический обмен астроцитов с нейронами и снижает высвобождение дофамина из дофаминергических нейронов, что в последующем влияет на когнитивные функции, при этом у животных отмечается изменение поведения, депрессия и тревога. Кроме того, метаболическая дисфункция снижает экспрессию рецепторов ряда нейротрансмиттеров, в частности ацетилхолиновых рецепторов, что также рассматривается как один из механизмов нарушения когнитивной продуктивности [67, 68].

Обработка астроцитов жирными кислотами для моделирования дислипидемии и МетС, снижает аутофагический поток в астроцитах, что может опосредовать цитотоксичность как для астроцитов, так и для нейронов [69]. В анимальных моделях крысы, получавшие диету с высоким содержанием жиров, демонстрируют нейронную эксайтотоксичность с повышенной экспрессией рецепторов лептина в астроцитах и сниженной экспрессией рецепторов и транспортеров глутамата, что встречается при ожирении и других компонентах МетС и обнаруживает корреляционную связь с когнитивными нарушениями. Одновременно сообщается о снижении клиренса астроцитов от глутамата у мышей с диабетом 2 типа, что впоследствии подавляет трансмиссию ГАМК нейронам и нарушает синаптическую пластичность [70, 71]. Примечательно, что на ранних стадиях нарушений липидного обмена астроциты могут оказывать компенсаторный нейропротекторный эффект и регулировать содержание и экспрессию провоспалительных цитокинов в нейронах. Так, было обнаружено, что предоставление мышам

8-недельной диеты с высоким содержанием жиров индуцировало реактивный астроглиоз, пролиферацию астроцитов и ограничивало повреждение нейронов за счет высвобождения белка теплового шока 70 и цилиарного нейротрофического фактора. В последующем компенсаторный нейропротекторный эффект астроцитов истощался после 20 последовательных недель такой диеты, что по мнению авторов демонстрирует времязависимый регуляторный механизм [72].

Таким образом, процесс реактивной активации астроцитов сопровождается сдвигом их метаболической парадигмы. Патологические изменения астроцитов при метаболическом синдроме активируют различные патогенетические механизмы, что, в частности, проявляется в увеличении секреции астроглией множества факторов, которые

повреждают ГЭБ-связанные белки и вызывают повышение проницаемости барьера, а также нарушают пути сопряжения метаболизма липидов, глюкозы и аминокислот между астроцитами и нейронами. Это постепенно и неуклонно приводит к дисбалансу нейрональной возбудимости, снижению синаптической пластичности и в последующем когнитивной дисфункции и интенсификации процессов нейродегенерации и нейровоспаления [73, 74]. В целом, метаболический дисбаланс между астроцитами и нейронами способствует когнитивным нарушениям при различных компонентах Мет С. Более того, ожирение, диабет и проявления МетС в фокусе астроглиальной дисфункции имеют критическое значение при развитии и прогрессировании специфических проявлений гетерогенной группы нейродегенеративных заболеваний [53, 75].

Глимфатическая дисфункция и клиренс церебральных метаболитов

Являясь активным интегративным органом, головной мозг нуждается в своевременном и эффективном очищении от продуктов обмена, что приобретает отдельную актуальность у пациентов с метаболическим синдромом. Современная концепция глимфатического пути описывает не только специфику динамики церебральной жидкости через паренхиму мозга, но и то, как СМЖ взаимодействует с сосудистой системой для клиренса метаболитов [21, 76, 77]. Глимфатическая система основана на функционально-зависимом от аквапорина 4 типа трансастроцитарном потоке ликвора с участием сети периваскулярных пространств, окружающих артериолы, капилляры и венулы в паренхиме мозга. Критическая роль специфических водных каналов астроцитов в деятельности церебрального глимфатического пути была продемонстрирована несколькими исследовательскими группами, а ключевое значение этого аквапоринного канала в клиренсе различных патологических белков, включая растворимый амилоид Аβ и тау-протеин, представляет особый клинический интерес в фокусе развития нейродегенеративных заболеваний и когнитивного дефицита [4, 22, 78].

Снижение глимфатического клиренса с сопутствующим нарушением периваскулярной экспрессии астроглиального AQP4, патологические изменения мозговой гидродинамики у пациентов с легкими когнитивными нарушениями и деменцией подтверждают, что старение головного мозга и процессы нейродегенерации связаны с глимфатической дисфункцией. Нейровизуализация с использованием методов позитронно-эмиссионной и магниторезонансной томографии демонстрирует сниженный приток воды в СМЖ в мышинных моделях и у пациентов с болезнью Альцгеймера уже на ранних стадиях когнитивных нарушений [76, 79]. Реактивный глиоз при МетС одновременно является причиной глимфатической дисфункции и ее начальных патофизиологических изменений и может непосредственно индуцировать сверхэкспрессию AQP4 в астроцитах, что демонстрируется увеличением его уровней в ликворе.

Изменения в нормальной динамике жидкости по дренажной системе мозга отмечаются при многих патологических процессах и расстройствах, сопровождающихся когнитивными нарушениями. Экспериментальные и клинические исследования на различных животных моделях показали, что изменение фенотипа астроцитов, потеря или нарушение поляризации AQP4 связаны с патогенезом различных когнитивных расстройств, включая сосудистые заболевания, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и лобно-височную деменцию [51, 80]. Во многих случаях когнитивные нарушения являются результатом взаимодействия множества факторов, что затрудняет объяснение механизмов, но какова бы ни была причина когнитивных расстройств, астроглиальные водные каналы играют важную роль в общем патогенезе. Было показано, что глимфатическая функция мозга снижена у трансгенных мышей в моделях, имитирующих ключевые патофизиологические события при боковом амиотрофическом склерозе, хорее Хантингтона и других нейродегенеративных расстройствах. Более того, нарушение глимфатической активности, экспрессии и локализации аквапорина-4 в качестве основной детерминанты церебрального транспорта метаболитов были зарегистрированы при инсульте, черепно-мозговой травме, ангиопатиях, рассеянном склерозе и сахарном диабете [81].

Высвобождение патологических амилоидогенных белков регулируется возбуждением нейронов, поэтому хроническая активация нейронов усугубляет патологические изменения при болезнях накопления, одновременно с этим недостаточность функции астроглиальных водных каналов напрямую влияет на клиренс Аβ-амилоида и тау [82]. При развитии церебральной патологии нарушения со стороны аквапорина-4 демонстрируют различные изменения, включая ненормальное количественное распределение, нарушение поляризации и локализации. По этой причине изучение критической роли трансастроцитарного глимфатического транспорта церебральных продуктов обмена при

Рисунок 1. Причинно-следственные связи метаболического синдрома, когнитивных нарушений и астроцитарной дисфункции.

Figure 1. Metabolic syndrome, cognitive impairment and astrocytes dysfunction: causal relationships.



когнитивных расстройствах, обусловленных метаболическими нарушениями, представляет отдельный научный интерес. Вопрос о том, приводят ли нейродегенеративные процессы к дисфункции глимфатического пути первично или наоборот, продолжает обсуждаться. Однако очевидно, что описанные патологические механизмы действуют синергически и напрямую связаны между собой, подчеркивая особую роль транспорта метаболитов, опосредованного астроцитами, в развитии когнитивных нарушений при метаболическом синдроме, деменции и других церебральных расстройствах различного генеза [16, 83].

Глимфатическая система участвует в поддержании гомеостаза в ЦНС, включая доставку питательных веществ, выведение продуктов обмена и регуляцию ионного микроокружения, что приобретает дополнительную значимость у пациентов с метаболическими нарушениями и при развитии патологии, ассоциированной с различными компонентами метаболического синдрома. В целом, транспорт и дренирование жидкости и растворенных веществ в головном мозге представляет собой сложную интегрированную систему, при этом глимфатический путь и его аквапорин-зависимый механизм клиренса имеет глубокие причинно-следственные связи в патогенезе когнитивных нарушений, развитии и прогрессировании деменции. Улучшение

эффективности глимфатической системы и функционального вклада AQP4 может способствовать предотвращению или замедлению накопления патологических белков в головном мозге, что по праву можно считать перспективной мишенью в направлениях профилактики и терапии когнитивного дефицита [84, 85]. Можно подчеркнуть отдельную актуальность и ценность поиска и идентификации специфических информативных маркеров для обнаружения изменений глимфатической системы у пациентов с метаболическим синдромом, при этом малоинвазивные методы следует рассматривать в качестве основных на доклинических этапах и у когнитивно-здоровых людей.

Небезосновательно предположить, что с одной стороны, ключевая роль трансастроцитарного клиренса в поддержании гомеостаза головного мозга и целостности ГЭБ, и с другой стороны, нарушение фенотипа, поляризации, морфологии и в целом функционирования астроцитов при различных компонентах MetS могут играть определяющее значение в пересечении механизмов патогенеза и двусторонних связей в формировании когнитивной дисфункции, осложнений и сопутствующих неврологических расстройств при данном сочетанном синдроме метаболических нарушений вследствие его прямого или косвенного влияния на активность глимфатической системы (рис. 1).

Заключение

Результаты клинических исследований демонстрируют, что компоненты MetS, диабет и ожирение связаны с развитием когнитивного дефицита, начиная от легких когнитивных нарушений до деменции, и подчеркивают важность метаболизма в поддержании здоровой когнитивной функции. В нормальных физиологических условиях астроглия выполняет различные вспомогательные функции для нейронов, включая поддержание водного и энергетического гомеостаза мозга, клиренс нейрональных метаболитов, пополнения пула нейротрансмиттеров и антиоксидантов. Диета с высоким содержанием жиров, расстройства регуляции обмена веществ и другие проявления метаболического синдрома

со временем приводят к множественным патологическим изменениям в функции астроцитов, что проявляется нарушением церебральной гидродинамики и субстратного обеспечения, снижением глимфатической активности мозга, а также способствует накоплению нейротоксических белков, нарушению межнейронных связей и оптимальной биохимической среды для функциональной активности нервных клеток и их взаимодействия с церебральными сосудами. В совокупности эти патологические изменения последовательно и неуклонно нарушают основные этапы метаболического взаимодействия, эффективного клиренса метаболитов и нормального энергетического обеспечения

нейронов, что способствует их повреждению и развитию когнитивного дефицита. Более того, реактивный астроглиоз, нарушение функции астроцитов и их непосредственное влияние на метаболическое обеспечение нейронов, гомеостаз церебральных продуктов обмена и процессы синаптической

пластичности и функциональной активности нейронов могут являться ключевыми механизмами, модуляция и контроль за которыми представляет собой уникальную возможность для модификации многих заболеваний, включая различные аспекты проявления метаболического синдрома.

Литература | References

- Eckel R.H., Alberti K.G., Grundy S.M., Zimmet P.Z. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2010;375(9710):181–3. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61794-3.
- Lemieux I., Després J.P. Metabolic syndrome: past, present and future. *Nutrients*. 2020;12:3501. doi: 10.3390/nut12113501
- Capucho A.M., Chegão A., Martins F.O., Vicente Miranda H., Conde S.V. Dysmetabolism and Neurodegeneration: Trick or Treat? *Nutrients*. 2022;14(7):1425. doi: 10.3390/nut14071425.
- Shirolapov I.V., Zakharov A.V., Bulgakova S.V. et al. Glymphatic dysfunction in the pathogenesis of neurodegenerative diseases and pathological aging. *Genes and cells*. 2023;18(4):309–322. (In Russ.). doi: 10.23868/gc546022.
Шиrolапов И.В., Захаров А.В., Булгакова С.В. и др. Глимфатическая дисфункция в патогенезе нейродегенеративных заболеваний и патологического старения. Гены и клетки. 2023;18(4):309–322. doi: 10.23868/gc546022.
- Cooper M.L., Pasini S., Lambert W.S. et al. Redistribution of metabolic resources through astrocyte networks mitigates neurodegenerative stress. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2020;117:18810. doi: 10.1073/pnas.2009425117.
- Ding Z.B., Song L.J., Wang Q. et al. Astrocytes: A double-edged sword in neurodegenerative diseases. *Neural Regener Res*. 2021;16:1702–1710. doi: 10.4103/1673-5374.306064.
- Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366:1059–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67402-8.
- Saklayen M.G. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20:12. doi: 10.1007/s11906-018-0812-z.
- Sharonova L.A., Bulgakova S.V., Dolgikh Yu.A. et al. Obesity as a main component of metabolic syndrome and a risk factor for comorbidity. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(2):101–110. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-222-2-101-110.
Шаронова Л.А., Булгакова С.В., Долгих Ю.А. и др. Ожирение как основной компонент метаболического синдрома и фактор риска коморбидности. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(2):101–110. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-222-2-101-110.
- Livingston J.M., McDonald M.W., Gagnon T. et al. Influence of metabolic syndrome on cerebral perfusion and cognition. *Neurobiol Dis*. 2020;137:104756. doi: 10.1016/j.nbd.2020.104756.
- Engin A. The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017;960:1–17. doi: 10.1007/978-3-319-48382-5_1.
- Ivanov S.V., Uspenskiy Yu.P., Fominikh Yu.A. Metabolic syndrome: from anthropoid primate to human. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;(7):135–140. (In Russ.)
Иванов С.В., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А. Метаболический синдром: от человекообразного примата до человека. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017;(7):135–140.
- Kassi E., Pervanidou P., Kaltsas G., Chrousos G. Metabolic syndrome: Definitions and controversies. *BMC Med*. 2011;9:48. doi: 10.1186/1741-7015-9-48.
- Kytikova O.Y., Antonyuk M.V., Kantur T.A., Novgorodtseva T.P., Denisenko Y.K. Prevalence and biomarkers in metabolic syndrome. *Obesity and metabolism*. 2021;18(3):302–312. (In Russ.) doi: 10.14341/omet12704.
Кытикова О.Ю., Антонюк М.В., Кантур Т.А., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К. Распространенность и биомаркеры метаболического синдрома. Ожирение и метаболизм. 2021;18(3):302–312. doi: 10.14341/omet12704.
- Farooqui A.A., Farooqui T., Panza F., Frisardi V. Metabolic syndrome as a risk factor for neurological disorders. *Cell. Mol. Life Sci*. 2012;69:741–762. doi: 10.1007/s00018-011-0840-1.
- Shirolapov I., Zakharov A., Smirnova D., Khivintseva E., Sergeeva M. Aging brain, Dementia and Impaired Glymphatic Pathway: causal relationships. *Psychiatry Danubina*. 2023;35(Suppl. 2):236–244. PMID: 37800234
- Martemucci G., Fracchiolla G., Muraglia M. et al. Metabolic Syndrome: A Narrative Review from the Oxidative Stress to the Management of Related Diseases. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(12):2091. doi: 10.3390/antiox12122091.
- Shirolapov I.V., Zakharov A.V., Shishkina A.A. et al. Efficiency of computerized cognitive training for prevention of cognitive impairments and stimulation of neuroplasticity. *Adv Gerontol*. 2024;37(3):221–229. (In Russ.). doi: 10.34922/AE.2024.37.3.007.
Шиrolапов И.В., Захаров А.В., Шишкина А.А. и др. Эффективность компьютеризированного когнитивного тренинга для профилактики когнитивных нарушений и стимуляции нейропластичности. Успехи геронтологии. 2024;37(3):221–229. doi: 10.34922/AE.2024.37.3.007.
- Guarino A., Forte G., Giovannoli J., Casagrande M. Executive functions in the elderly with mild cognitive impairment: a systematic review on motor and cognitive inhibition, conflict control and cognitive flexibility. *Aging Ment Health*. 2020;24(7):1028–1045. doi: 10.1080/13607863.2019.1584785.
- Strelnik A., Strelnik S., Markina E. et al. The Effects of Transcranial Magnetic Stimulation on Cognitive Functioning in Bipolar Depression: A Systematic Review. *Psychiatr Danub*. 2022;34(Suppl 8):179–188.
- Nedergaard M., Goldman S.A. Glymphatic failure as a final common pathway to dementia. *Science*. 2020;370(65120):50–56. doi: 10.1126/science.abb8739.
- Shirolapov I.V., Zakharov A.V., Smirnova D.A., Lyamin A.V., Gayduk A.Ya. 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 = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(9):31–36. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro202312309131.
Шиrolапов И.В., Захаров А.В., Смирнова Д.А., Лямин А.В., Гайдук А.Я. Роль глимфатического клиренса в механизмах взаимосвязи цикла сон-бодрствование и развития нейродегенеративных процессов.

- Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2023;123(9):31–36. doi: 10.17116/jnevro202312309131.
23. Kuts A., Poluektov M., Zakharov A. et al. Clinical and neurophysiological characteristics of 89 patients with narcolepsy and cataplexy from the Russian Narcolepsy Network. *J Clin Sleep Med*. 2023;19(2):355–359. doi: 10.5664/jcsm.10340.
24. Diack A.B., Alibhai J.D., Barron R. et al. Insights into Mechanisms of Chronic Neurodegeneration. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016;17(1):82. doi: 10.3390/ijms17010082.
25. 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.
26. Kouvari M., D'Cunha N.M., Travica N. et al. Metabolic syndrome, cognitive impairment and the role of diet: A narrative review. *Nutrients*. 2022;14:333. doi: 10.3390/nu14020333.
27. Fakih W., Zeitoun R., AlZaim I. et al. Early metabolic impairment as a contributor to neurodegenerative disease: mechanisms and potential pharmacological intervention. *Obesity*. 2022;30:982–993. doi: 10.1002/oby.23400.
28. O'Brien P.D., Hinder L.M., Callaghan B.C., Feldman E.L. Neurological consequences of obesity. *Lancet Neurol*. 2017;16(6):465–477. doi: 10.1016/S1474–4422(17)30084–4.
29. Biessels G.J., Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(10):591–604. doi: 10.1038/s41574–018–0048–7.
30. Kellar D., Craft S. Brain insulin resistance in Alzheimer's disease and related disorders: mechanisms and therapeutic approaches. *Lancet Neurol*. 2020;19(9):758–766. doi: 10.1016/S1474–4422(20)30231–3.
31. Butterfield D.A., Halliwell B. Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci*. 2019;20(3):148–160. doi: 10.1038/s41583–019–0132–6.
32. Kazlauskaitė R., Janssen I., Wilson R.S. et al. Is midlife metabolic syndrome associated with cognitive function change? The study of women's health across the nation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:e1093–1105. doi: 10.1210/clinem/dgaa067.
33. Qureshi D., Collister J., Allen N.E., Kuzma E., Littlejohns T. Association between metabolic syndrome and risk of incident dementia in uk biobank. *Alzheimers Dement*. 2024;20:447–458. doi: 10.1002/alz.13439.
34. Pedditzi E., Peters R., Beckett N. The risk of overweight/obesity in mid-life and late life for the development of dementia: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Age Ageing*. 2016;45(1):14–21. doi: 10.1093/ageing/afv151.
35. Kotkowski E., Price L.R., Franklin C. et al. A neural signature of metabolic syndrome. *Hum Brain Mapp*. 2019;40:3575–3588. doi: 10.1002/hbm.24617.
36. Feinkohl I., Janke J., Hadzidiakos D. et al. Associations of the metabolic syndrome and its components with cognitive impairment in older adults. *BMC Geriatr*. 2019;19(1):77. doi: 10.1186/s12877–019–1073–7.
37. Arnold S.E., Arvanitakis Z., Macauley-Rambach S.L. et al. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(3):168–181. doi: 10.1038/nrneurol.2017.185.
38. Mallorquí-Bagué N., Lozano-Madrid M., Toledo E. et al. Type 2 diabetes and cognitive impairment in an older population with overweight or obesity and metabolic syndrome: baseline cross-sectional analysis of the PREDIMED-plus study. *Sci Rep*. 2018;8(1):16128. doi: 10.1038/s41598–018–33843–8.
39. Bulgakova S.V., Merzlova P. Ya., Kurmaev D.P., Treneva E.V. Correlation of Hypoglycemia and Cognitive Impairment in Older Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2024;(2):108–116. (In Russ.) doi: 10.37586/2686–8636–2–2024–108–116.
- Булгакова С.В., Мерзлова П.Я., Курмаев Д.П., Тренева Е.В. Взаимосвязь гипогликемии и когнитивных нарушений у пожилых пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2024;(2):108–116. doi: 10.37586/2686–8636–2–2024–108–116.
40. Wong M.W., Braidy N., Poljak A. et al. Dysregulation of lipids in Alzheimer's disease and their role as potential biomarkers. *Alzheimers Dement*. 2017;13:810–827. doi: 10.1016/j.jalz.2017.01.008.
41. Marin R., Fabelo N., Fernández-Echevarría C., Canerina-Amaro A. et al. Lipid Raft Alterations in Aged-Associated Neuropathologies. *Curr. Alzheimer Res*. 2016;13:973–984. doi: 10.2174/1567205013666160314150017.
42. Grassi S., Giussani P., Mauri L. et al. Lipid rafts and neurodegeneration: Structural and functional roles in physiologic aging and neurodegenerative diseases. *J. Lipid Res*. 2020;61:636–654. doi: 10.1194/jlr.TR119000427.
43. Pedersen K.M., Cordua S., Hasselbalch H.C., Ellervik C. The association between circulating inflammatory markers and metabolic syndrome: A general population study. *Blood*. 2018;132:4305. doi: 10.1182/blood-2018–99–120356.
44. Kipinoinen T., Toppala S., Rinne J.O. et al. Association of Midlife Inflammatory Markers With Cognitive Performance at 10-Year Follow-up. *Neurology*. 2022;99(20):e2294–e2302. doi: 10.1212/WNL.0000000000201116.
45. Obadia N., Lessa M.A., Daliry A. et al. Cerebral microvascular dysfunction in metabolic syndrome is exacerbated by ischemia-reperfusion injury. *BMC Neurosci*. 2017;18:67. doi: 10.1186/s12868–017–0384–x.
46. Frisardi V., Solfrizzi V., Seripa D. et al. Metabolic-cognitive syndrome: A cross-talk between metabolic syndrome and Alzheimer's disease. *Ageing Res. Rev*. 2010;9:399–417. doi: 10.1016/j.arr.2010.04.007.
47. Yates K.F., Sweat V., Yau P.L., Turchiano M.M., Convit A. Impact of metabolic syndrome on cognition and brain: A selected review of the literature. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2012;32:2060–2067. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.252759.
48. Martín-Jiménez C.A., García-Vega Á., Cabezas R. et al. Astrocytes and endoplasmic reticulum stress: A bridge between obesity and neurodegenerative diseases. *Prog Neurobiol*. 2017;158:45–68. doi: 10.1016/j.pneurobio.2017.08.001.
49. Belanger M., Allaman I., Magistretti P.J. Brain energy metabolism: focus on astrocyte-neuron metabolic cooperation. *Cell Metab*. 2011;14(6):724–738. doi: 10.1016/j.cmet.2011.08.016.
50. 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.
51. Mestre H., Hablitz L., Xavier A. et al. Aquaporin-4-dependent glymphatic solute transport in the rodent brain. *eLife*. 2018;7:e40070. doi: 10.7554/eLife.40070.
52. Escartin C., Galea E., Lakatos A. et al. Reactive astrocyte nomenclature, definitions, and future directions. *Nat Neurosci*. 2021;24:312–325. doi: 10.1038/s41593–020–00783–4.
53. Zhang H., Zheng Q., Guo T. et al. Metabolic reprogramming in astrocytes results in neuronal dysfunction in intellectual disability. *Mol Psychiatry*. 2022;29(6):1569–1582. doi: 10.1038/s41380–022–01521–x.

54. Santello M., Toni N., Volterra A. Astrocyte function from information processing to cognition and cognitive impairment. *Nat Neurosci.* 2019;22:154–166. doi: 10.1038/s41593-018-0325-8.
55. Dallérac G., Rouach N. Astrocytes as new targets to improve cognitive functions. *Prog Neurobiol.* 2016;144:48–67. doi: 10.1016/j.pneurobio.2016.01.003.
56. Tsybina Y., Kastalskiy I., Krivonosov M. et al. Astrocytes mediate analogous memory in a multi-layer neuron-astrocyte network. *Neural Comput Appl.* 2022;34:9147–60. doi: 10.1007/s00521-022-06936-9.
57. Marina N., Turovsky E., Christie I.N. et al. Brain metabolic sensing and metabolic signaling at the level of an astrocyte. *Glia.* 2018;66:1185–1199. doi: 10.1002/glia.23283.
58. Suzuki A., Stern S.A., Bozdagi O. et al. Astrocyte-neuron lactate transport is required for long-term memory formation. *Cell.* 2011;144(5):810–823. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.018.
59. Shen Z., Li Z.Y., Yu M.T., Tan K.L., Chen S. Metabolic perspective of astrocyte dysfunction in Alzheimer's disease and type 2 diabetes brains. *BioMed Pharmacother.* 2023;158:114206. doi: 10.1016/j.biopha.2022.114206.
60. Kaur D., Sharma V., Deshmukh R. Activation of microglia and astrocytes: A roadway to neuroinflammation and Alzheimer's disease. *Inflammopharmacology.* 2019;27:663–677. doi: 10.1007/s10787-019-00580-x.
61. Giovannoni F., Quintana F.J. The role of astrocytes in cns inflammation. *Trends Immunol.* 2020;41:805–819. doi: 10.1016/j.it.2020.07.007.
62. Hashioka S., Wu Z., Klegeris A. Glia-driven neuroinflammation and systemic inflammation in Alzheimer's disease. *Curr Neuroparmacol.* 2021;19:908–924. doi: 10.2174/1570159x18666201111104509.
63. Bloch-Damti A., Bashan N. Proposed mechanisms for the induction of insulin resistance by oxidative stress. *Antioxid. Redox Signal.* 2005;7:1553–1567. doi: 10.1089/ars.2005.7.1553.
64. Ioannou M.S., Jackson J., Sheu S.H. et al. Neuron-astrocyte metabolic coupling protects against activity-induced fatty acid toxicity. *Cell.* 2019;177:1522–1535. doi: 10.1016/j.cell.2019.04.001.
65. O'Grady J.P., Dean D.C. 3rd, Yang K.L. et al. Elevated Insulin and Insulin Resistance are Associated with Altered Myelin in Cognitively Unimpaired Middle-Aged Adults. *Obesity.* 2019;27(9):1464–1471. doi: 10.1002/oby.22558.
66. Ceriello A., Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(5):816–823. doi: 10.1161/01.ATV.0000122852.22604.78.
67. Xu Y., Cao K., Guo B. et al. Lowered levels of nicotinic acetylcholine receptors and elevated apoptosis in the hippocampus of brains from patients with type 2 diabetes mellitus and db/db mice. *Aging.* 2020;12(14):14205–14218. doi: 10.18632/aging.103435.
68. Martinelli I., Tomassoni D., Roy P., Amenta F., Tayebati S.K. Altered Brain Cholinergic and Synaptic Markers in Obese Zucker Rats. *Cells.* 2021;10(10):2528. doi: 10.3390/cells10102528.
69. Ortiz-Rodriguez A., Arevalo M.A. The Contribution of Astrocyte Autophagy to Systemic Metabolism. *Int J Mol Sci.* 2020;21(7):2479. doi: 10.3390/ijms21072479.
70. Zheng H., Zheng Y., Zhao L. et al. Cognitive decline in type 2 diabetic db/db mice may be associated with brain region-specific metabolic disorders. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2017;1863(1):266–273. doi: 10.1016/j.bba-dis.2016.11.003.
71. Liu X., Zheng H. Leptin-Mediated Sympathoexcitation in Obese Rats: Role for Neuron-Astrocyte Crosstalk in the Arcuate Nucleus. *Front Neurosci.* 2019;13:1217. doi: 10.3389/fnins.2019.01217.
72. Dalvi P.S., Chalmers J.A., Luo V. et al. High fat induces acute and chronic inflammation in the hypothalamus: effect of high-fat diet, palmitate and TNF- α on appetite-regulating NPY neurons. *Int J Obes (Lond).* 2017;41(1):149–158. doi: 10.1038/ijo.2016.183.
73. Osipova E.D., Semyachkina-Glushkovskaya O.V., Morgun A.V. et al. Gliotransmitters and cytokines in the control of blood-brain barrier permeability. *Rev Neurosci.* 2018;29:567–591. doi: 10.1515/revneuro-2017-0092.
74. Popov A., Brazhe A., Denisov P. et al. Astrocyte dystrophy in ageing brain parallels impaired synaptic plasticity. *Aging Cell.* 2021;20: e13334. doi: 10.1111/ace1.13334.
75. Mitra S., Banik A., Saurabh S., Maulik M., Khatri S.N. Neuro immunometabolism: A New Pathological Nexus Underlying Neurodegenerative Disorders. *J Neurosci.* 2022;42(10):1888–1907. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0998-21.2022.
76. Iliff 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 beta. *Science Translational Medicine.* 2012;4(147):147ra11. doi: 10.1126/scitranslmed.3003748.
77. Bohr T., Hjorth P.G., Holst S.C. et al. The glymphatic system: Current understanding and modeling. *iScience.* 2022;25(9):104987. doi: 10.1016/j.isci.2022.104987.
78. Rasmussen M.K., Mestre H., Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders. *Lancet Neurology.* 2018;17(11):1016–1024. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30318-1.
79. 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;93:215–225. doi: 10.1016/j.nbd.2016.05.015.
80. Shirolapov I.V., Zakharov A.V., Bulgakova S.V. et al. Alzheimer dementia as a consequence of the brain glymphatic system dysfunction. *Psychiatry, psychotherapy and clinical psychology.* 2023;14(3):291–300. (In Russ.) doi: 10.34883/PI.2023.14.3.004.
- Шиrolапов 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;14(3):291–300. doi: 10.34883/PI.2023.14.3.004.
81. Zhang R., Liu Y., Chen Y. et al. Aquaporin-4 deletion exacerbates brain impairments in a mouse model of chronic sleep disruption. *CNS Neuroscience and Therapeutics.* 2020;26(2):228–239. doi: 10.1111/cns.13194.
82. Ishida K., Yamada K., Nishiyama R. et al. Glymphatic system clears extracellular tau and protects from tau aggregation and neurodegeneration. *Journal of Experimental Medicine.* 2022;219(3): e20211275. doi: 10.1084/jem.20211275.
83. Gouveia-Freitas K., Bastos-Leite A.J. 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.
84. Shirolapov I.V., Zakharov A.V., Smirnova D.A., Lyamin A.V., Gayduk A.Ya. The Role of the Glymphatic Clearance System in the Mechanisms of the Interactions of the Sleep-Waking Cycle and the Development of Neurodegenerative Processes. *Neurosci Behav Physiol.* 2024;54(2):199–204. doi: 10.1007/s11055-024-01585-y.
85. Jessen N., Munk A., Lundgaard I. et al. The glymphatic system – a beginner's guide. *Neurochem Res.* 2015;40(12):2583–2599. doi: 10.1007/s11064-015-1581-6.