

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ»**

На правах рукописи

ЦЫПУШТАНОВА МАРИЯ МИХАЙЛОВНА

**МАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА И
МОЗГА ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ МИКРОАНГИОПАТИИ (КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ)**

3.1.24 – Неврология

3.3.8 – Клиническая лабораторная диагностика

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Л.А. Добрынина

доктор медицинских наук

А.А. Шабалина

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	11
1.1. Церебральная микроангиопатия и связанные с ней когнитивные расстройства	11
1.2. Гематоэнцефалический барьер. Нейроваскулярная единица.....	14
1.3. Коморбидность церебральной микроангиопатии и болезни Альцгеймера. Морфологические свидетельства смешанных форм церебральной микроангиопатии и болезни Альцгеймера. Сложности диагностики смешанных форм церебральной микроангиопатии и болезни Альцгеймера	19
1.4. Маркеры повреждения гематоэнцефалического барьера и мозга в крови и цереброспинальной жидкости при сосудистых, нейродегенеративных и смешанных когнитивных расстройствах	22
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	33
2.1. Общая характеристика групп исследования.....	33
2.2. Клиническое обследование	35
2.3. МРТ-исследование головного мозга	37
2.4. Лабораторные методы определения показателей крови и цереброспинальной жидкости	38
2.5. Статистическая обработка полученных результатов	40
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	42
3.1. Клиническая характеристика основной группы, групп сравнения и контроля.....	42
3.2. Нейровизуализационная характеристика церебральной микроангиопатии и болезни Альцгеймера	45
3.3. Лабораторные маркеры повреждения гематоэнцефалического барьера и головного мозга у больных с церебральной микроангиопатией.....	47
3.4. Диагностическая значимость биохимических маркеров повреждения гематоэнцефалического барьера и мозга в крови.....	55

3.5. Связь клинических и диагностических МРТ-проявлений с лабораторными маркерами повреждения гематоэнцефалического барьера и мозга в крови и цереброспинальной жидкости при церебральной микроангиопатии	62
ОБСУЖДЕНИЕ	78
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	89
ВЫВОДЫ.....	90
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	91
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	92
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	94

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Возраст-зависимая церебральная микроангиопатия (ЦМА)/ болезнь мелких сосудов (англ. – cerebral small vessel disease / cerebral microangiopathy) является главной причиной сосудистых и смешанных с дегенерацией когнитивных расстройств (КР), одной из ведущих причин инсультов [Боголепова А. Н., 2015; Парфенов В.А., 2017; Пирадов М.А. и др., 2017; Калашникова Л. А., Гулевская Т.С., Добрынина Л.А., 2018; Gorelick P., et.al., 2011; Wardlaw J. M. et.al., 2013].

Ведущим в повреждении мозга при ЦМА является ишемия/ гипоксия белого вещества, обусловленная прогрессирующим артериолосклерозом [Гулевская Т.С., Моргунов В. А., 2009; Гераскина Л. А., Фонякин А. В., 2009; Максимова М.Ю., Гулевская Т.С., 2019; Pantoni L., 2010]. Другим обсуждаемым механизмом является повреждение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) с развитием нейровоспаления [Low A. et.al., 2019]. Поскольку повреждение ГЭБ является признанным механизмом развития и болезни Альцгеймера (БА) [Sweeney M. D., Sagare A. P., Zlokovic B. V., 2018], можно предполагать его определяющее значение в развитии коморбидности ЦМА и БА [Toledo J.V. et.al., 2013; Attems J., Jellinger K.A., 2014]. Доминирование смешанных форм КР у пожилых, имеющих более высокий риск развития деменции [Sachdev P. et al., 2014; Karasi A. et.al., 2017; Kim H.W. et al., 2020], схожесть нейропсихологического профиля и наличие гиперинтенсивности белого вещества (ГИБВ) на МРТ головного мозга у значительной части пациентов с ЦМА и БА, обосновывают актуальность поиска биомаркеров дифференцирования причин КР и перехода от сосудистой к смешанной форме ЦМА с БА.

Потенциальные возможности дифференцирования данных форм могут иметь показатели крови и ЦСЖ, ассоциированные с повреждением ГЭБ, мозга и нейродегенерацией. Данные исследования при ЦМА с КР немногочисленны. Они включают оценку нескольких показателей, в основном без уточнения их связей с особенностями КР и МРТ-проявлениями и без сопоставления маркеров, характерных для КР вследствие ЦМА, с таковыми при БА.

К классическим маркерам повреждения ГЭБ, подтвердившим свое значение при ЦМА, относят фибриноген в ЦСЖ и коэффициент альбумина в крови и ЦСЖ [Hermann P., et al., 2014; Wallin A., et al., 2017; McAleese K., et al., 2019]. Другими установленными маркерами повреждения ГЭБ у пациентов с ЦМА и КР в ЦСЖ являются повышенные уровни – ММР-2 и -9 (matrix metalloproteinase, матриксная металлопротеиназа) [Bjerke M. et al., 2014], в крови – TNF α (tumor necrosis factor- α , фактор некроза опухоли- α) [Добрынина Л.А. и др., 2020; Dobrynina L.A. et.al., 2020], t-PA (tissue-type plasminogen activator, тканевой активатор плазминогена) [Забитова М.Р., 2018]. Установлена связь объема ГИБВ с повышенными уровнями ММР-9 и возможность

использования MMP-2 и -9 в дифференцировании сосудистых КР от дегенеративных [Bjerke M. et.al., 2011, Rosenberg G.A. et.al., 2014, Rosenberg G.A. et.al., 2015]. Фибриноген и t-PA также показали корреляцию с выраженностью ГИБВ при ЦМА, а t-PA – с тяжестью КР [Забитова М.Р., 2018].

Среди маркеров повреждения мозга и нейродегенерации в нескольких исследованиях показана связь повышения NEFL (neurofilament light chain, легкие цепи нейрофиламентов) с поражением белого вещества и венрикуломегалией при ЦМА [Wallin A. et al., 2017], снижения Аβ (β-амилоид) 1-42 в ЦСЖ при сосудистой деменции с низкими показателями общего когнитивного уровня [Skillback T. et al., 2014] и при БА – с наличием микрокровоизлияний (Мкр) [Goos J.D. et.al., 2012].

Таким образом, актуальность диагностирования чисто сосудистых форм и их перехода в смешанные с БА обосновывает оценку показателей повреждения ГЭБ, мозга и нейродегенерации при ЦМА и их сравнения с БА для уточнения общих и дифференцирующих маркеров и связанных с ними механизмов. Доступность диагностических маркеров ЦМА позволит объективизировать вклад сосудистого поражения в развитие БА и смешанных форм, оценивать прогрессирование заболевания на основании сочетания маркеров ЦМА и БА, а также может стать инструментом идентификации однородных выборок с деменцией для будущих клинических исследований.

Цель исследования:

определить маркеры повреждения гематоэнцефалического барьера, мозга и нейродегенерации при ЦМА и оценить их диагностические возможности.

Задачи исследования:

1. Оценить клинические проявления и тяжесть поражения мозга у пациентов основной группы – церебральной микроангиопатии (ЦМА), группы сравнения – вероятной болезни Альцгеймера (далее БА) и в контроле.
2. Определить уровень показателей, ассоциированных с повреждением гематоэнцефалического барьера, в крови и ЦСЖ у пациентов с ЦМА и БА, в крови – в контроле.
3. Определить уровень показателей, ассоциированных с повреждением мозга, в крови и ЦСЖ у пациентов с ЦМА и БА, в крови – в контроле.
4. Определить уровень амилоидных белков (Аβ1-42, Аβ1-40), тау-протеина в крови и ЦСЖ у пациентов с ЦМА и БА, в крови – в контроле.

5. Оценить связь клинических проявлений, сосудистых факторов риска и тяжести поражения мозга у пациентов с ЦМА с показателями, ассоциированными с повреждением гематоэнцефалического барьера и мозга.

Научная новизна

Впервые одновременно на одной выборке пациентов с ЦМА, вероятной БА и в контроле с едиными методическими стандартами были оценены биохимические показатели повреждения ГЭБ, мозга и нейродегенерации в крови и ЦСЖ и проведены их сопоставления.

Впервые уточнены диагностические маркеры ЦМА и ее дифференцирования от БА, сосудистых КР от дегенеративных вследствие вероятной БА. Диагностическая значимость данных маркеров подтверждена сопоставлением их уровней с особенностями клинических проявлений, нейровизуализационными изменениями и сосудистыми факторами риска.

Впервые предложен подход диагностирования смешанных форм ЦМА и БА и высокого риска развития деменции по сочетанию установленных маркеров ЦМА и БА.

Впервые установлено, что маркеры ЦМА имеют диагностическую значимость, начиная с ранних стадий заболевания – субъективных КР и минимальных МРТ-изменений.

Для ЦМА и БА были выявлены общие патологические механизмы, опосредуемые повышением VEGF-C (vascular endothelial growth factor type C, сосудистый эндотелиальный фактор лимфоангиогенеза), MMP-2, -9 в крови. Отличающими данные заболевания маркерами являются: для ЦМА – повышение TNF- α в крови и ЦСЖ и GFAP (glial fibrillary acidic protein, глиофибрилярный кислый белок) в ЦСЖ; для БА – повышение NEFL и снижение A β 1-40 в крови, снижение A β 1-42 и его соотношение с A β 1-40 в ЦСЖ, повышение тау-протеина в крови и ЦСЖ.

Теоретическая значимость работы

Установлены биохимические маркеры, позволяющие диагностировать ЦМА и дифференцировать ее от БА на основании стандартизированной диагностики показателей повреждения гематоэнцефалического барьера, мозга и нейродегенерации в крови и ЦСЖ на одной выборке пациентов и группы контроля.

Высокая чувствительность и специфичность установленных диагностических маркеров ЦМА и ее дифференцирования от БА позволяет использовать их в качестве эквивалента доминирования определенных механизмов поражения мозга и на основании их сочетания

прогнозировать возможность коморбидности ЦМА и БА с развитием смешанных форм КР, приводящих к утяжелению течения заболевания.

Уточнение общих и преимущественно характерных для ЦМА и БА механизмов указывает на потенциальные пути развития смешанных форм у пациентов с ЦМА. В соответствии с полученными данными, воспаление, ассоциированное с TNF- α , является инициирующим механизмом и поддерживается GFAP-активацией у пациентов с ЦМА, что в последующем приводит к NEFL-ассоциированной гибели миелина, аксональной дегенерации и отложению патологических белков нейродегенерации.

Практическая значимость работы

Диагностическая точность установленных маркеров ЦМА и дифференцирования ЦМА от БА подтверждена их взаимосвязью с особенностями КР и МРТ-изменений, что позволяет использовать данные маркеры в клинической практике и по отклонению от пороговых значений делать заключение о характере процесса и потенциальной коморбидности ЦМА и БА в качестве условия более тяжелого течения заболевания.

Использование диагностических маркеров крови и ЦСЖ при ЦМА обеспечивает возможность дифференцирования сосудистой этиологии КР при схожести клинического паттерна ЦМА и БА.

Применена методология определения и использования А β 1-42, А β 1-40, тау-протеина и их коэффициентов кровь/ЦСЖ в клинической практике.

Установлены маркеры крови, имеющие высокую чувствительность и специфичность в диагностике ЦМА, чье значение подтверждено их изменениями в ЦСЖ с тяжестью заболевания.

Методология и методы исследования

Обследовались пациенты основной группы с ЦМА и КР, диагностированной по МРТ-критериям STRIVE [Wardlaw J., et al., 2013], группы сравнения – с вероятной БА [Dubois V. et al., 2021], – и здоровые добровольцы группы контроля. Однократно оценивались течение заболевания, сосудистые факторы риска, когнитивные функции по расширенному протоколу с использованием признанных шкал. Всем участникам проводилась МРТ головного мозга с оценкой МРТ-признаков ЦМА, БА и воксель-ориентированная морфометрия.

У всех участников бралась кровь, а у пациентов с ЦМА и БА – ЦСЖ для определения отобранных маркеров повреждения ГЭБ, мозга и нейродегенерации. Большинство показателей в крови и ЦСЖ оценивались методом ИФА сэндвич-типа, концентрация фибриногена в крови

определялась по методу Клауса, а альбумин в крови и ЦСЖ – на автоматическом биохимическом анализаторе.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Пациенты с ЦМА по сравнению с вероятной БА сопоставимого возраста характеризуются более высокой встречаемостью АГ тяжелого течения и курения, меньшей частотой деменций при равной степени выраженности УКР. МРТ-признаки – распространенная ГИБВ, лакуны и микрокровоизлияния – являются высокоспецифичными для ЦМА, тогда как атрофия, характерная для БА, встречается и при ЦМА.
2. Диагностика ЦМА, особенно на ранней стадии с недостаточной выраженностью МРТ-признаков ЦМА, а также при КР сложного нейропсихологического профиля с доминированием амнестического компонента, должна включать оценку уточненных диагностических маркеров ЦМА – повышение TNF- α , VEGF-C, MMP-2, -9, GFAP в крови – и маркеров дифференцирования ЦМА от БА – повышение TNF- α в крови и ЦСЖ, GFAP в ЦСЖ, снижение NEFL в крови и NSE (neuron-specific enolase, нейрон-специфическая энлаза) в ЦСЖ.
3. Однонаправленное повышение при ЦМА и БА в крови маркеров, ассоциированных с лимфангиогенезом и амилоидогенезом, свидетельствует об общности механизмов заболеваний, определяющих формирование смешанных форм.
4. Прогрессирование КР при ЦМА определяется тяжестью повреждения гематоэнцефалического барьера и мозга, ассоциированного с повышением TNF- α в крови и ЦСЖ и GFAP в ЦСЖ. Диагностика БА наряду со снижением A β 1-42 и повышением тау-протеина в ЦСЖ может опираться на повышение NEFL и тау-протеина, снижение A β 1-40 в крови. Диагностика смешанных форм ЦМА и БА, являющихся прогностически наиболее неблагоприятными, может проводиться на основании сочетания диагностических биохимических и МРТ-признаков двух заболеваний.
5. Выраженность МРТ-признаков ЦМА – лакун и микрокровоизлияний – тесно связана с повышением уровня маркеров повреждения ГЭБ и мозга – t-PA в крови и ЦСЖ, GFAP в крови, TNF- α , VEGF-C, MMP-9 в ЦСЖ. Гетерогенность вариантов течения ЦМА обусловлена доминированием различных механизмов, ассоциированных со своими ведущими маркерами повреждения ГЭБ, мозга или нейродегенерации.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность полученных результатов определяется количеством наблюдений, постановкой цели и задач, критериями включения пациентов в исследование, использованием в работе современных методов обследования, применением адекватного задачам исследования статистического анализа. Диссертация апробирована и рекомендована к защите на совместном заседании научных сотрудников клинических отделений и лабораторий клинической и профилактической неврологии, института мозга, института нейрореабилитации и восстановительных технологий ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Протокол №4 от 27 июня 2023 года). Материалы диссертации были представлены на 9-м Конгрессе Европейской академии неврологии, XII Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения», Нейрофоруме-2023, Российском конгрессе лабораторной медицины-2023.

Публикации

По материалам диссертации подготовлено 14 публикаций, из них 6 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Личный вклад автора

Автор разрабатывал протокол исследования, проводил набор клинического материала (сбор анамнеза и подробный неврологический осмотр пациентов, оценка сосудистых факторов риска, оценка когнитивных расстройств по шкалам, сбор образцов крови и ЦСЖ), анализировал и интерпретировал полученные лабораторные данные (под руководством заведующей отдела лабораторной диагностики ФГБНУ НЦН, д.м.н. Шабалиной А.А.). Также автор проводил статистический анализ полученных данных и подготовку статей с последующей их публикацией в научных журналах. Автором проанализированы основные отечественные и зарубежные источники литературы, проведена статистическая обработка, обобщены данные.

Внедрение результатов работы

Результаты исследования внедрены в практическую работу 1-го, 2-го, 3-го, 5-го неврологических отделений, консультативно-диагностического отделения, а также в учебный

процесс подготовки ординаторов, аспирантов и врачей-неврологов, обучающихся на циклах повышения квалификации в ФГБНУ НЦН.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 115 страницах машинописного текста, содержит 21 таблицу и иллюстрирована 57 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, общей характеристики обследованных лиц и методов исследования, главы собственных результатов исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и литературного указателя, содержащего 35 отечественных, 215 зарубежных источников и 14 публикаций с участием автора, подготовленных по теме диссертации.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Церебральная микроангиопатия и связанные с ней когнитивные расстройства

Церебральная микроангиопатия (ЦМА)/ болезнь мелких сосудов (БМС) (англ. – cerebral microangiopathy/ small vessel disease), ассоциированная с возрастом и сосудистыми факторами риска – синдромокомплекс клинических, нейровизуализационных и патоморфологических изменений, развитие которых обусловлено повреждением мелких церебральных сосудов (мелких артерий, артериол, капилляров и венул) [Wardlaw J. M. et.al., 2013; Pantoni L., Gorelick P. V., 2014; Roggesi A. et.al., 2016]. В российской классификации неврологических заболеваний ЦМА относится к спектру цереброваскулярных заболеваний, вызванных хроническим нарушением мозгового кровообращения, и обозначается термином «дисциркуляторная энцефалопатия» (ДЭП) [Коган В.М., Максудов Г.А., 1958; Шмидт Е.В., 1985; Левин О.С., 2007; Суслина З.А. и др, 2006; Гулевская Т.С., Моргунов В. А., 2009; Кадыков А. С. и др., 2014; Боголепова А. Н., 2015; Парфенов В.А., 2017].

Проблема цереброваскулярной патологии обладает чрезвычайно острой социальной и медицинской значимостью как во всем мире, так и в России [Сапрыгина Л. В. и др., 2014; Пирадов М.А. и др, 2017]. Среди сосудистых заболеваний, связанных с развитием когнитивных расстройств (КР), ЦМА является самой распространенной и значимой причиной, ассоциированной с прогрессированием КР в деменцию, функциональной дезадаптацией пациента [Pantoni L., Gorelick P. V., 2014; Dichgans M., Leys D., 2017; Zwanenburg J.J.M., van Osch M.J.P., 2017]. Считается, что ЦМА способствует возникновению до 25% всех ишемических инсультов [Cannistraro R.J. et.al., 2019], 80 % – геморрагических инсультов [Wardlaw J.M. et.al., 2019], более чем в 2 раза увеличивает риск повторных нарушений мозгового кровообращения [Debette S., Markus H.S., 2010], является причиной до 45% случаев деменции [Gorelick P.V. et.al., 2011].

Диагностика ЦМА включает наличие МРТ-признаков (STandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging, STRIVE) – недавние малые субкортикальные инфаркты, лакуны, гиперинтенсивность белого вещества, расширенные периваскулярные пространства, микрокровоизлияния и церебральную атрофию [Wardlaw J. M., Smith C., Dichgans M., 2013]. Эпидемиологические исследования указывают на широкую распространённость МРТ-маркеров ЦМА среди пожилых людей: от 8% до 33% для лакун [Vermeer S.E. et.al., 2007], от 3% до 34% для МКР [Hilal S. et.al., 2017] и от 39% до 96% для ГИБВ [Prins N.D., Scheltens P. et.al., 2015]. Важным является факт увеличения встречаемости данных изменений с возрастом, например, распространенность ГИБВ, как самого частого признака ЦМА, нарастает после 50 лет, затрагивая около 70% людей в возрасте 65 – 74 лет и почти 100% – в возрасте 75 лет и старше [Chung C.P. et.al., 2023].

Потенциальными механизмами развития КР при ЦМА являются: 1) поражение проводящих трактов, располагающихся в глубоком белом веществе; 2) нарушение кортико-субкортикальных и кортико-кортикальных связей, лежащих в основе сложных сетей; 3) атрофия коры головного мозга вследствие обширной демиелинизации и аксонального поражения [Kalara R.N., 2018]. В основе данного механизма лежит ишемия/ гипоксия белого вещества с его диффузным поражением [Pantoni L., 2010]. Другим возможным механизмом КР можно рассматривать повреждение структурно-функциональной единицы мозга – нейроваскулярной единицы [Добрынина Л.А. и др., 2018d], что сопряжено с установленным значением в развитии ЦМА эндотелиальной дисфункции с повреждением ГЭБ, экстравазацией плазмы и развитием нейровоспаления вследствие глиальной активации [Low A. et.al, 2019].

Влияние макроструктурных изменений при ЦМА на тяжесть КР было отражено в систематическом обзоре, основанном на данных 94 проспективных исследований с участием более 16 000 пациентов. Было показано, что риск развития сосудистой деменции и БА возрастает коэффициентом от 1,5 до 1,8 при наличии ГИБВ [Debette S. et.al, 2019]. Также было показано, что риск развития деменции возрастает при наличии бессимптомных лакунарных изменений и трех или более МКР [Ding J. et.al, 2017]. Такую связь макроструктурных изменений головного мозга с нарушением когнитивных функций авторы объясняют повреждением проводящих путей белого вещества. Считается, что немногочисленные лакуны и МКр не оказывают значительное влияние на функционирование трактов, в отличие от распространенной ГИБВ, которую напрямую связывают с развитием нейродегенерации, атрофии, валлеровской дегенерации и, соответственно, с частой коморбидностью ЦМА и БА [Boyle P.A. et.al, 2015]. Данная гипотеза нашла отражение в отечественных исследованиях, которые доказали существование стратегически значимых микроструктурных предикторов развития КР — аксиальной диффузии в перивентрикулярном неизменном белом веществе задних отделов левой лобной доли, в среднем отделе правой поясной извилины и в задне-среднем отделе мозолистого тела, на основе чего был выведен расчетный интегративный показатель, соответствующий тяжести КР [Ахмедзянов Б.М., 2018; Добрынина Л.А. и др., 2019а, 2022а, 2022б, 2022с; Кремнева, Е. И. и др., 2019].

Спектр когнитивных нарушений, связанных с ЦМА, разнообразен и включает нарушение управляющих функций мозга (УФМ), речи, внимания и зрительно-пространственной ориентации, снижение скорости обработки информации с относительным сохранением эпизодической памяти [Ter Telgte A. et.al, 2018]. Это приводит к трудностям прижизненной верификации изолированных сосудистых от смешанных форм КР, обусловленных нейродегенерацией и ЦМА [Дамулин И.В., 2006; Боголепова А. Н., 20, 5; Гнедовская Е.В. и др., 2018], и обосновывает дифференцирование КР на основе их типов.

Значительно облегчило дифференцирование разным форм КР выделение изолированно амнестического типа КР и включение его в критерии диагностики вероятной БА [Jack C.R. Jr et al., 2011]. Среди неамнестических типов КР при ЦМА выделяют монофункциональные КР, включающие дизрегуляторный тип с нарушением УФМ, апракто-гностический и другие [Rabin L.A. et al., 2015; van Rooden S. et al., 2018; Weintraub S. et al., 2018; Slot R.E. R. et al., 2019; Brody D.J. et al., 2019], а также полифункциональные при сочетании нарушений в нескольких когнитивных функциях. Нейропсихологический профиль пациентов с ЦМА отличается преимущественным нарушением УФМ (дизрегуляторные нарушения) по сравнению с амнестическими расстройствами [Гаджиева З.Ш., 2018; Добрынина Л.А. и др., 2022b; Reed B.R. et al., 2007; Jokinen H. et al., 2009; Sachdev P. et al., 2014], частом присутствии нарушений в нескольких когнитивных доменах [Vasquez B.P., Zakzanis K.K., 2015; Добрынина Л.А. и др., 2022b; Гаджиева З.Ш., 2018]. В исследовании НЦН, установлено, что при ЦМА структура типов КР зависит от тяжести КР и характерными являются нарушения УФМ и памяти в разном соотношении. Так среди пациентов с УКР преимущественно дизрегуляторный тип выявлен у 24,3%, преимущественно амнестический – у 28,3 % и смешанный (в равной степени нарушения УФМ и памяти) – у 26,1 %. Тогда как в структуре деменции смешанный тип КР наблюдался у 80% [Гаджиева З.Ш., 2018]. С данным заключением согласуются и результаты мета-анализа 47 исследований КР при ЦМА [Vasquez B.P., Zakzanis K.K., 2015]. Сложный нейропсихологический профиль ЦМА авторы объяснили перекрытием нейронных сетей, отвечающих за разные когнитивные домены [Vasquez B.P., Zakzanis K.K., 2015].

Диагностика КР вследствие ЦМА регламентируется критериями Международного общества сосудистых поведенческих и когнитивных расстройств (VASCOG, 2014 года) [Sachdev P. et al., 2014], консенсусными соглашениями по диагностике сосудистых когнитивных нарушений (VICCCS-1 2016 г. и VICCCS-2 2018 г.), сформулированными экспертами из 27 стран мира [Skrobot O.A. et al., 2017, 2018]. В соответствии с критериями VASCOG диагностирование КР, связанных с ЦМА, основывается на сочетании нарушения КФ дизрегуляторного характера с нейровизуализационными изменениями в виде ГИБВ в стадиях Fazekas 2-3 [Sachdev P. et al., 2014]. Данные критерии не учитывают возможность сочетания ЦМА и БА, отсутствуют и рекомендации по диагностированию смешанных форм КР [Sachdev P. et al., 2014; Гаджиева З.Ш., 2018; Добрынина Л.А. и др., 2018d]. Поскольку, согласно патологическим исследованиям, смешанные формы заболеваний доминируют у пожилых [Kapasi A. et al., 2017], а также то, что их развитие повышает риск развития деменции [Sachdev P. et al., 2014; Kim H.W. et al., 2020], особую актуальность приобретает поиск маркеров перехода от сосудистых к коморбидным формам ЦМА с БА.

Потенциальные возможности дифференцирования данных форм могут иметь показатели крови и ЦСЖ, ассоциированные с повреждением ГЭБ и дегенерацией.

1.2. Гематоэнцефалический барьер. Нейроваскулярная единица

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) представляет собой анатоμο-функциональную систему, обеспечивающую взаимодействие между циркулирующей кровью и центральной нервной системой (ЦНС) [Sweeney M. D., Sagare A. P., Zlokovic B. V., 2018]. ГЭБ действует как селективный полупроницаемый барьер, который контролирует обмен веществ с ЦНС, поддерживая нейронный гомеостаз [Sousa J.A. et al., 2023].

Анатомическим субстратом ГЭБ является нейроваскулярная единица (НВЕ). НВЕ состоит из сосудистых клеток: эндотелиальных клеток (ЭК), перицитов, гладкомышечных клеток, клеток глии (астроциты, олигодендроциты, микроглия), – и нейронов, а также матриксных белков базальной мембраны. НВЕ играет важную роль в поддержании цереброваскулярного гомеостаза [Zlokovic B.V., 2011; Cai X. et al., 2017]. Сеть малых сосудов головного мозга берет свое начало от интрацеребральных и пиальных артерий и артериол, которые формируют капиллярное русло, заканчивающееся венулами [Iadecola C., 2010; Cuadrado-Godia E. et al., 2018; Cannistraro R.J., 2019].

Несмотря на доступность данных, свидетельствующих о повреждении НВЕ при ЦМА с КР [Pantoni L. et.al., 2010], условия и механизмы, определяющие развитие КР, пока неизвестны [Yang Q. et.al., 2022].

Высокая экспрессия белков межклеточных контактов эндотелиальных клеток позволяет ГЭБ регулировать парацеллюлярную диффузию водорастворимых веществ из крови в головной мозг [Obermeier B. et.al., 2013]. Все эти элементы в совокупности формируют селективный физический [Abbott N. J. et.al., 2018], транспортный [Begley D. J., Brightman M. W., 2003] и метаболический [Pardridge, W. M., 2003, 2016] барьер, задачи которого заключаются в строгом контроле молекулярного транспорта в и из паренхимы головного мозга и предотвращении попадания в ЦНС токсинов и других патогенов, поддержании ионного баланса по обе стороны барьера [Obermeier B. et.al., 2013; Fang Y.C. et.al., 2023]. Понимание того, как различные факторы могут влиять на проницаемость и целостность ГЭБ, имеет большие перспективы для профилактики и лечения многих неврологических расстройств.

Первые упоминания о НВЕ в литературе датируются концом 19-го века [Roy C.S., Sherrington C.S., 1890], однако официальное признание НВЕ получила в 2002 г. после доклада исследовательской группы по изучению инсульта (Stroke Progress Review Group) Национального института неврологических расстройств и инсульта (NINDS – the National Institute of Neurological Disorders and Stroke's). В последующем из первоначального описания, как «взаимодействие

между циркулирующими элементами крови и стенкой кровеносных сосудов, внеклеточным матриксом, глией и нейронами», концепция эволюционировала в сторону расширения анатомической структуры НВЕ, которая стала включать в себя, согласно литературе, другие типы клеток, в частности, перициты, микроглию, а также специализированные клеточные компартменты, такие как эндотелиальный гликокаликс [Stanimirovic D.B., Friedman A., 2012].

Концепция НВЕ привлекла внимание к изучению структурного и функционального взаимодействия между клетками мозга и сосудами малого калибра, которые, в отличие от крупных сосудов, трудно визуализировать с помощью МРТ. Функции НВЕ включают в себя регулирование попадания полезных и патологических субстанций из крови в паренхиму мозга через ГЭБ, связи нейронной активности с мозговым кровотоком с целью увеличения доставки кислорода и питательных веществ и выделения продуктов обмена [Iadecola C., 2010; Kisler et al., 2017]. Поэтому важно понимать точки взаимодействия всех компонентов НВЕ, чтобы на патогенетическом уровне была возможность предотвращать или останавливать процессы дисфункции ГЭБ, мозгового кровотока и нейродегенерации при ЦМА.

1.2.1. Анатомия и функционирование нейроваскулярной единицы

НВЕ состоит из монослоя эндотелиальных клеток, опирающихся на базальную мембрану, интегральных клеток, включая перициты и гладкие мышечные клетки, и астроцитарных ножек [Салмина А. Б. и др. 2021; Salmina A.V. et al., 2021].

Эндотелиальные клетки в ЦНС образуют непрерывную выстилку, лишенную фенестраций и имеющую низкий уровень трансцитоза, что значительно ограничивают проницаемость [Miller D.S., 2015; Strazielle N., Ghersi-Egea J.F., 2015; Nałęcz K.A., 2017; Profaci C.P. et al., 2020]. Внутренняя выстилка артерий и вен состоит из десятков эндотелиальных клеток, капилляров — одной [Aird W.C., 2007]. Эндотелиальные клетки ГЭБ содержат большее число митохондрий, что создает более высокий потенциал для активации окислительного стресса [Nag S., 2011; Reed M.J., 2019].

Аблюминальная поверхность эндотелиальных клеток покрыта базальной пластинкой, представляющую собой структурную матрицу, состоящую из ламинина, фибронектина, коллагена, тенасцина и протеогликанов [Del Zoro G.J. et al., 2006]. Матриксные белки влияют на экспрессию эндотелиальных белков плотных контактов [Savettieri G. et al., 2000], что указывает на участие базальной мембраны в поддержании барьерной функции [Hawkins B.T., Davis T.P., 2005]. Базальная мембрана состоит из двух слоев: внутреннего сосудистого, секретируемого эндотелиальными клетками и перицитами, и наружным глиальным, секретируемой астроцитами. Эти слои сливаются вокруг капилляров, но вновь разделяются в посткапиллярных венулах,

создавая дренируемые ЦСЖ периваскулярные пространства, необходимые для осуществления иммунного контроля [Ransohoff, R. M., Engelhardt, B., 2012].

Перициты погружены в базальную мембрану, образуя незамкнутый слой на поверхности мелких сосудов ЦНС, и принимают активное участие в формировании и разрушении белков внеклеточного матрикса. С одной стороны, перициты продуцируют протеолитические белки, включая матриксную металлопротеиназу (ММП, matrix metalloproteinases — MMP)-2 и MMP-9 [Badaut J., Vix G.J., 2014], усиливающие деградацию белков внеклеточного матрикса на ранней стадии ангиогенеза [Winkler E.A. et al., 2011]. Кроме того, MMP-9 стимулирует рост и/или ремоделирование сосудов через высвобождение сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) [Bergers G., Song S., 2005]. С другой стороны, перициты экспрессируют ингибиторы MMP, такие как тканевой ингибитор металлопротеиназы-3 (ТИМП-3), способствуют секреции белков внеклеточного матрикса, например, ламинина и фибронектина [Winkler E.A. et al., 2011].

Исследование *in vitro* показало, что перициты играют иммуносупрессивную роль и ингибируют пролиферацию и продукцию цитокинов активированными Т-клетками во время воспаления, тем самым защищая эндотелиальные клетки от апоптоза [Tu Z. et al., 2011]. Напротив, подтверждены также и иммуноактивные свойства перицитов. Они продуцируют большое количество активных форм кислорода, оксид азота (NO) и другие воспалительные цитокины [Lange S. et al., 2013; ElAli A. et al., 2014; Cai W. et al., 2017]. Таким образом, показано, что перициты играют ключевую роль в регуляции ангиогенеза, ремоделирования сосудов и поддержании сосудистого тонуса [Armulik A. et al., 2010; Daneman R. et al., 2010; Winkler E.A. et al., 2011].

Периметр церебральных капилляров плотно выложен астроцитарными ножками, расширенные окончания которых покрывают базальную мембрану, перициты и эндотелиальные клетки. Это взаимодействие между астроцитами и эндотелием имеет ключевое значение для регуляции микроциркуляции [Mishra A. et al., 2016]. В пространстве между базальной мембраной и концевыми отростками астроцитов артерий и капилляров (периваскулярном пространстве) под действием пульсации артериол циркулирует цереброспинальная жидкость (ЦСЖ) [Profaci C.P. et al., 2020]. Астроциты являются наиболее распространенным подтипом глиальных клеток, которые обеспечивают структурную и метаболическую поддержку нейронов [Cabezas R. et al., 2014]. Роль других глиальных клеток (олигодендроциты, микроглия и эпендимальные клетки) в физиологии ГЭБ не установлена [Reed M.J. et al., 2019].

Учитывая высокую метаболическую потребность нервной ткани, нейроны плотно васкуляризированы – почти каждый нейрон кровоснабжается собственным капилляром [Zlokovic, B. V., 2005]. Расположение нейронов рядом с ГЭБ позволяет им участвовать в

регуляции кровотока, проницаемости микрососудов, взаимодействовать с внеклеточным матриксом, стимуляции ангиогенеза [Zlokovic, B. V., 2008].

Таким образом, НВЕ и ГЭБ представляют собой единую функциональную единицу, состоящую из ряда структурных, транспортных и метаболических барьеров, которые в совокупности обеспечивают поддержание внеклеточной среды паренхимы головного мозга, контролируя проникновение питательных веществ и защиту от патогенных факторов. Функциональная адаптация НВЕ к физиологическим и патологическим процессам осуществляется посредством сложных межклеточных, клеточно-матриксных взаимодействий и паракринной межклеточной связи [Stanimirovic D.B., Friedman A., 2012]. Регуляция локального мозгового кровотока, проницаемости ГЭБ и транспорта через него, нейроиммунных реакций и нейроангиогенеза являются основными функциями НВЕ. Поэтому изучение физических и химических функций, составляющих НВЕ и ГЭБ, как потенциальных терапевтических мишеней имеет большие перспективы в применении полученных данных в лечении и профилактики различных патологических состояний, в том числе ЦМА.

1.2.2. Повреждение гематоэнцефалического барьера с нарушением нейроваскулярного взаимодействия при церебральной микроангиопатии – фактор риска нейродегенерации и развития коморбидных форм

ГЭБ, являясь частью НВЕ, контролирует снабжение мозга кислородом и питательными веществами с помощью высокоспециализированных транспортных систем, экспрессирующихся в эндотелии головного мозга [Zlokovic, B. V., 1995]. Нарушение ГЭБ может привести к повышению проницаемости сосудистой стенки, снижению мозгового кровотока и нарушению гемодинамических реакций [Kisler K. et al., 2017], вызывая выход плазмы, токсичных молекул или клеток из сосудов, тем самым увеличивая объем интерстициальной жидкости (отек) и активируя иммунный ответ, связанный с нейровоспалением; увеличивая жесткость и толщину стенки артериол, приводя к гипоперфузии головного мозга [Yang Q. et al., 2022].

Реорганизация НВЕ в ответ на патогенный стимул, например тканевую гипоксию, характеризуется рядом последовательных событий, приводящих к повреждению нейронов. Она включает в себя экспрессию астроцитами и окружающими клетками ангиогенных факторов, таких как VEGF, который в свою очередь повышает экспрессию тканевого активатора плазминогена (tissue-type plasminogen activator – t-PA) [Yepes M. et al., 2003] и повышение представленности их рецепторов в эндотелии, высвобождение провоспалительных цитокинов (включая TNF и IL-1 β) из поврежденных тканей головного мозга (особенно активированной микроглией). Впоследствии стимулируется пролиферация эндотелия, делая возможной

трансэндотелиальную миграцию циркулирующих клеток, нарушая плотные контакты и повышая проницаемость ГЭБ [Vivien D., Ali C., 2006].

Высвобождение ММР путем миграции эндотелиальных клеток и перицитов приводит к протеолитическому разрушению базальной мембраны и дополнительному высвобождению проангиогенных продуктов распада внеклеточного матрикса [Yang Q. et al., 2022]. Сопутствующий приток белков сыворотки и воды через поврежденный ГЭБ приводит к вазогенному отеку, который еще больше дизрегулирует клеточные взаимодействия в НВЕ. В свою очередь токсичные компоненты плазмы вызывают активацию астроцитов [Yang Q. et al., 2022].

Регуляция и секреция воспалительных медиаторов как из активированных астроцитов, так и из эндотелиальных клеток стимулирует экспрессию молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1, E-Selectin) в эндотелиальных клетках и перемещение воспалительных клеток в мозг [Frijns C.J M., Kappelle L.J., 2002]. Активные формы кислорода, свободные радикалы и протеазы, выделяющиеся из лейкоцитов и активированных периваскулярных клеток, вызывают окислительное повреждение нейронов. Хроническая гипоперфузия, в конечном счете, приводит к диссоциации нейронных проекций от НВЕ и последующей нейродегенерации [Rosenberg G.A., 2012; Stanimirovic D.B. Friedman A., 2012]. Все эти события приводят к повреждению перивентрикулярного белого вещества, базальных ганглиев и гиппокампа [Kandasamy M. et al., 2020].

В норме ГЭБ контролирует молекулярный состав интерстициальной жидкости головного мозга [Sweeney M.D. et al., 2018; Sweeney M. D., Sagare A. P., Zlokovic B. V. 2018], а следовательно, является основным путем клиренса для потенциально нейротоксичных веществ, которые продуцируются и/или накапливаются в головном мозге, как например, амилоид-бета (Аβ) [Ramanathan A. et al., 2015; Nelson A.R. et al., 2016]. Накопление токсичных молекул и снижение церебральной перфузии запускают активацию микроглии и астроцитов, что приводит к развитию нейровоспаления [Nelson A.R. et al., 2016; Sweeney M.D. et al., 2018; Sweeney M. D., Sagare A. P., Zlokovic B. V. 2018].

Церебральная гипоперфузия, нейроваскулярное разобщение и повреждение ГЭБ являются определяющими признаками не только сосудистой деменции, но и ранних стадий БА [Zlokovic B.V., 2011; Love S., Miners J.S. et al., 2016; Sweeney M.D. et al., 2018; Sweeney M. D., Sagare A. P., Zlokovic B. V. 2018; Miners, J.S. et al., 2019].

Обнаружение белков плазмы в паренхиме головного мозга является широко используемым способом подтверждения разрушения ГЭБ [Yu X. et al., 2020]. В посмертных исследованиях было обнаружено накопление белков крови, включая фибриноген, тромбин, плазминоген, иммуноглобулин G и альбумин, в гиппокампе и некоторых областях коры головного мозга –

префронтальной [Zipser B.D. et al., 2007; Yamazaki Y. et al., 2019], лобной и теменной [Tayler H. et al., 2021], орбитофронтальной, нижней височной и задней поясной извилинах [Yamazaki Y. et al., 2019] у пациентов с БА [Halliday M.R. et al., 2016; Hultman K. et al., 2013; Sengillo J.D. et al., 2013]. При этом данные изменения были наиболее выражены у лиц с выявленным носительством АРОЕ $\epsilon 4$, основным генетическим маркером повышенного риска развития БА [Halliday M.R. et al., 2016].

Отложение А β в тканях головного мозга ведет к гибели нейронов путем активации микроглии и астроцитоза [Yan P. et al., 2006]. В свою очередь, астроциты, подвергшиеся воздействию А β 1-40, секретируют MMP-2, MMP-3 и MMP-9 [Selkoe D.J., 2008; Rosenberg G.A., 2009].

Известно, что олигомеры А β 1-42 нарушают плотные контакты и увеличивают проницаемость ГЭБ за счет снижения экспрессии окклюдина, клаудина-5 и ZO-1 в эндотелиальных клетках [Kook S. Y. et al., 2012; Wan W. et al., 2015, Yu X. et al., 2020].

Как уже было отмечено ранее, вышеперечисленные механизмы патогенеза БА схожи с таковыми при ЦМА [Zlokovic B.V., 2011; Moskowitz M.A. et al., 2010; Miners J.S. et al., 2019; Farrall A., Wardlaw J., 2009]. Какова именно роль сосудистой патологии в развитии нейродегенеративных заболеваний — вопрос, которым задаются многие исследователи, а ответ на него кроется в поиске новых маркеров, позволяющих прогнозировать тяжесть КР и других проявлений патологии.

1.3. Коморбидность церебральной микроангиопатии и болезни Альцгеймера.

Морфологические свидетельства смешанных форм церебральной микроангиопатии и болезни Альцгеймера. Сложности диагностики смешанных форм церебральной микроангиопатии и болезни Альцгеймера

Эпидемиологические исследования показывают, что классические сосудистые факторы риска, такие как артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, курение и коморбидные сердечно-сосудистые заболевания (кардиальная стенокардия, фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность) участвуют в прогрессировании как ЦМА, так и БА [Гераскина Л. А., Фонякин А. В., 2009; Гулевская Т. С., Моргунов В. А., 2009; Добрынина Л.А. и др., 2018a, 2019b; Воробьева О.В., 2020; Casserly I., Topol E. et al., 2004; Elias M.F. et al., 2005; Qiu C. et al., 2010; Gorelick P.V. et al., 2011; Toledo J.V. et al., 2012; Richardson K. et al., 2012]. Этим, вероятно, и может объясниться факт преобладания смешанных форм ЦМА и БА, составляющих более 50% случаев деменции при аутопсии [Grinberg L.T. et al., 2013; Toledo J.V. et al., 2013; Attens J., Jellinger K.A., 2014; Kapasi A. et al., 2017].

Так, например, в клинико-патологическом исследовании L. T. Grinberg с соавт. (2013) из 113 образцов мозга пациентов старше 50 лет, умерших от естественных причин, с умеренными или тяжелыми признаками деменции ЦМА сопутствовала большему количеству случаев когнитивных расстройств. Она присутствовала в 27,5% случаев с клинико-патологическим диагнозом БА, в 41,7% случаев с цереброваскулярным заболеванием и в 60,0% случаев смешанной деменции [Grinberg L.T. et al., 2013]. Согласно клинико-патологическому исследованию, проведенному Р. А. Boyle и ее коллегами (2018), в которое вошли данные от 1017 человек с когнитивным дефицитом, признаки БА были выявлены у 65,3% участников, однако лишь в 9% случаев это была изолированная форма. Чаще всего БА сочеталась хотя бы с одной сосудистой патологией (40%) или сочетанием другой нейродегенеративной патологией с сосудистыми изменениями (44%). Лакуны присутствовали в 30% случаев, а у 31,3% пациентов были выявлены признаки артериосклероза [Boyle, P.A. et al., 2018]. В другом продольном проспективном исследовании L. C. Silbert с соавт. (2012) по результатам наблюдения в течение почти 20 лет за 181 пациентом старше 65 лет изначально без когнитивных нарушений определили, что ГИБВ и особенно ее ускоренное прогрессирование, является важным показателем для прогноза КР. В рамках этого же исследования было произведено 63 вскрытия пациентов с УКР: 63% (40/63) соответствовали критериям БА, из них только 45% (18/40, 28,5% от всей группы) имели патологию БА в качестве единственной причины КР, при этом почти столько же (15/40, 24% от всей группы) имели признаки ЦМА; тогда как 11% пациентов патоморфологически были определены в группу изолированных сосудистых КР [Silbert L.C. et al., 2012].

Интегративный вклад ЦМА и БА в развитии КР обсуждается в литературе с 90-х годов прошлого столетия. Проведенное D.A. Snowdon и коллегами (1997) клинико-патологическое исследование впервые представило доказательства большей тяжести КР у пациентов БА с наличием лакун (распространенность деменции в этой группе составила 93%), чем у пациентов с изолированными признаками нейродегенерации (распространенность деменции в этой группе составила 57%) [Snowdon D. A. et al., 1997].

Благодаря развитию нейровизуализационных технологий сочетанная встречаемость сосудистой и нейродегенеративной форм энцефалопатии стала более очевидной [Iadecola C., 2010; Attems J., Jellinger K.A., 2014]. Так T. Grimmer с соавт. (2012) впервые *in vivo* на людях была рассмотрена роль нарушения периваскулярного дренажа при ЦМА, как причины снижения клиренса бета-амилоида при спорадической БА. В исследовании было обнаружено сочетание нейровизуализационных критериев ЦМА в виде ГИБВ, особенно в теменно-затылочном регионе, с повышением осаждения амилоида на позитронно-эмиссионной томографии. Таким образом,

авторы обратили внимание, что распространенность ГИБВ при БА является важным фактором, который следует учитывать при создании анти-амилоидной терапии [Grimmer T. et al., 2012].

Перечисленные ранее и другие исследования позволили доказать, что значительная часть случаев деменций являются смешанными. Морфологические результаты зарубежных исследователей демонстрируют участие ЦМА в развитии деменции на уровне 40-97% — сосудистых и смешанных с нейродегенерацией [Grinberg L.T. et al., 2013; Toledo J.V. et al., 2013; Attems J., Jellinger K.A., 2014; Kapasi A. et al., 2017; Boyle, P.A. et al., 2018]. Особый интерес к изучению смешанных форм КР был проявлен после формулирования B.V. Zlokovic альтернативной гипотезы БА, обозначаемой в литературе как двухфакторная сосудистая гипотеза [Zlokovic B.V., 2011; Toledo J.V. et al., 2013]. Согласно этой гипотезе, сосудистые факторы риска приводят к повреждению мелких артерий, артериол и капилляров и, соответственно, нейроваскулярной дисфункции с повышением проницаемости ГЭБ и снижением мозгового кровотока (первый фактор); все это иначе называется неамилоидный путь патогенеза. Повреждение сосудов, соответственно, снижает клиренс β -амилоида и увеличивает выработку этого пептида из белка-предшественника β -амилоида (APP), приводя к его патологическому накоплению, что относится к амилоидному пути. Далее формирование амилоидных бляшек усиливает дисфункцию нейронов и ускоряет нейродегенерацию, способствуя развитию деменции (второй фактор). Оба пути патогенеза, амилоидный и неамилоидный, оказывают влияние на мелкие сосуды и способствуют воспалительной реакции глии, поэтому могут совместно или независимо друг от друга приводить к нейрональному повреждению и синаптической дисфункции, а далее к утрате структурной и функциональной связности и развитию КН [Zlokovic B. V., 2011; Kisler K. et al., 2017].

Доказательства влияния ЦМА на БА, потенциально большая тяжесть КР при смешанных по сравнению с «чистыми» формами ЦМА и БА [Добрынина Л.А. и др., 2018; Sachdev P. et al., 2014] а также то, что создание препаратов, элиминирующих амилоидную нагрузку при БА не принесли ощутимых результатов в сдерживании прогрессирования КР [Добрынина Л.А. и др., 2022b; Nicoll J.A.R. et al., 2019], актуализируют необходимость поиска маркеров перехода от сосудистых к коморбидным формам ЦМА с БА.

Для данной цели высоким потенциалом обладают биохимические показатели повреждения ГЭБ и нейродегенерации в крови и ЦСЖ, учитывая общность механизмов повреждения НВЕ при ЦМА и БА [Добрынина Л.А. и др., 2018; Iadecola C., 2010]. Доступность диагностических биохимических маркеров ЦМА и дифференцирования от БА может стать инструментом идентификации однородных выборок с деменцией для будущих клинических исследований, позволит объективизировать вклад сосудистого поражения в развитие БА и смешанных форм,

оценивать прогрессирование заболевания на основании сочетания маркеров ЦМА и БА, может послужить основой для разработки эффективных методов лечения возраст-зависимых КР.

1.4. Маркеры повреждения гематоэнцефалического барьера и мозга в крови и цереброспинальной жидкости при сосудистых, нейродегенеративных и смешанных когнитивных расстройствах

Поиск значимых биомаркеров¹ при любом заболевании обладает высокой актуальностью. Они используются в качестве диагностического инструмента для выявления самого патологического состояния, определения степени тяжести, возможных путей его прогрессирования, что является важным не только для специалистов в сфере здравоохранения, но и для пациентов. Доказанные клинические, лабораторные, нейровизуализационные и другие показатели могут использоваться как индикаторы прогноза заболевания и эффективности применения патогенетической терапии.

В изучении ЦМА поиск биохимических маркеров в крови и ЦСЖ также является актуальным направлением. Исследования ЦСЖ у пациентов с ЦМА и КР немногочисленны и направлены в основном на поиск факторов воспаления и нейродегенерации [Wallin A. et al., 2017]. Хотя исследования лабораторных и клинических профилей чистых форм ЦМА и БА довольно хорошо представлены в иностранной и отечественной литературе, информация о предикторах смешанных форм патологий ограничена, что является актуальной клинической проблемой [Chui H.C., Ramirez-Gomez L., 2015; Eckerström C. et al., 2020].

1.4.1. Биомаркеры повреждения гематоэнцефалического барьера в крови при сосудистых и смешанных когнитивных расстройствах

Доказано, что дисфункция ГЭБ играет значительную роль в патогенезе сосудистой деменции [Ueno M. et al., 2016; Srinivasan V. et al., 2016; Wang M. et al., 2016] и БА [Wallin A., Sjogren M., 2001; Vjerke M. et al., 2011; Rosenberg G.A. et al., 2014]. Классическим показателем проницаемости ГЭБ, подтвердившим свое значение в качестве биомаркера дисфункции ГЭБ при ЦМА и БА, является фибриноген [Zlokovic B.V., 2008; Bardehle S. et al., 2015; Petersen M. et al., 2018; McAleese K. et al., 2019]. В норме фибриноген не проходит через ГЭБ, но в случае его

Биологический маркер/биомаркер – это характеристика, которая объективно измеряется и оценивается как показатель нормальных биологических и патологических процессов или фармакологических реакций на терапевтическое вмешательство (определение Национального института здоровья) (Biomarkers Definitions Working Group, 2001).¹

повышенной проницаемости, фибриноген, проникая в мозг, запускает каскад патологических реакций нейровоспаления, нейродегенерации, демиелинизации с нарушением ремиелинизации [Cortes-Canteli M. et al., 2010; Hultman K. et al., 2013]. Отложение фибрина при БА происходит периваскулярно, вместе с амилоидными бляшками, периваскулярными макрофагами, участками поврежденных/погибших перицитов и дистрофичных нейронов. В случаях сочетания ЦМА и БА было отмечено отложение фибрина на внутренней поверхности сосуда. [Cortes-Canteli M. et al., 2010; Hultman K. et al., 2013]. Другим значимым маркером повреждения ГЭБ рассматривается индекс альбумина (соотношения концентрации альбумина в ЦСЖ к концентрации альбумина в сыворотке крови) [Hermann P., et al., 2014; Wallin A., et al., 2017; McAleese K., et al., 2019] и снижение альбумина в крови [Özdemir M. et al., 2020].

Тканевой активатор плазминогена (t-PA) является еще одним обсуждаемым маркером повреждения ГЭБ и мозга [Dobrynina L.A. et al., 2020]. t-PA синтезируется эндотелиальными клетками, нейронами и астроцитами.

t-PA связывается с белком-1-родственного рецептору липопротеинов низкой плотности (LRP-1) эндотелиальных клеток, который секретирует проматриксные металлопротеиназы (про-MMP), активирует переход плазминогена в плазмин, который дополнительно действует на про-MMP, разрушающие плотные контакты и базальную мембрану в НВЕ. Также t-PA, связываясь с LRP-1 астроцитов, индуцирует опосредованную плазмином активацию Rho ассоциированной протеинкиназы и приводит к ретракции астроцитов и нейродегенерации [Hussain B. et al., 2021; Fang Y.C. et al., 2023]. Установлена связь повышения t-PA с выраженностью ГИБВ [Забитова М.Р., 2018; van Overbeek E.C. et al., 2016; Dobrynina L.A. et al., 2020].

Матриксные металлопротеиназы (ММР) являются признанными маркерами повреждения ГЭБ, распада внеклеточного матрикса и разрушения миелина белого вещества, показавшими свою значимость при ЦМА [Redford E.J. et al., 1997; Vilar-Bergua A. et al., 2016]. ММР представляют собой семейство из 26 внеклеточных и внутриклеточных ферментов, разрушающих матрикс, также они участвуют в передаче клеточных сигналов и гибели клеток [Rivera S. et al., 2010]. Два основных фермента: желатиназа А (ММР-2) и металлопротеиназа мембранного типа 1 (ММР-14), – в норме присутствуют в латентных формах, активируясь гипоксической гипоперфузией белого вещества [Nakaji K. et al., 2006]. ММР-2 инициирует разрушение белков базальной пластинки и открытие белков плотных контактов эндотелиальных клеток головного мозга, приводя к повышенной проницаемости ГЭБ [Rosenberg G.A., 2009; Yang Y. et al., 2011; Jalal F.Y. et al., 2012]. При остром травматическом процессе эта фаза обратима. Однако по мере прогрессирования гипоксии высвобождаются и активируются индуцируемые ММР: стромелизин-1 (ММР-3) и желатиназа В (ММР-9), – которые приводят к необратимым изменениям в стенке сосудов и проникновению провоспалительных белков плазмы в мозг

[Rosenberg G.A., 2016]. Гипоксическая и провоспалительная среды приводят к расщеплению основного белка миелина в ткани головного мозга, что объясняет демиелинизацию при сосудистых КР [Fernando M.S. et al, 2006; Rosenberg G.A. et al, 2016]. В экспериментальном исследовании на мышах Nakaji K. с соавт. (2006) сравнивалась тяжесть поражения белого вещества при моделировании хронической гипоперфузии головного мозга с применением ингибитора MMP-2 (AG3340) или удалением гена MMP-2. В обоих случаях было продемонстрировано снижение тяжести поражения белого вещества и количества активированной астроглии и микроглии [Nakaji K. et al, 2006]. Zhang M. и коллеги (2015) установили связь повышенной экспрессии белка MMP-2 (полиморфизм гена MMP-2-1306 T/C) с развитием ЦМА с ГИБВ средней и тяжелой степени [Zhang M. et al, 2015]. Следует отметить упоминание об ином влиянии MMP на примере участия в БА. Lim N.K. с соавт. (2011) продемонстрировали снижение активности MMP-2 в плазме крови у пациентов с БА и КР при сравнении с нормой (в 1,5 раза), а также проследили положительную корреляцию между активностью MMP-2 и оценкой по шкале MMSE [Lim N.K. et al, 2011]. Разницы в активности MMP-9 при БА в данном исследовании не было выявлено.

Особое место в нормальном функционировании НВЕ отводится VEGF. VEGF – цитокин, играющий ключевую роль в ангиогенезе, в том числе в условиях гипоксии [Tarkowski E. et al, 2002]. Ему отводится значимая роль в патогенезе ЦМА и БА [Добрынина Л.А. и др, 2018b; Tarkowski E. et al, 2002]. Выделяют 6 гомологов VEGF (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, плацентарный). При изучении церебральной патологии основное внимание направлено на VEGF-A как непосредственного участника ангиогенеза, регулирующего пролиферацию эндотелиальных клеток [Добрынина Л.А. и др., 2018b]. Вместе с этим высокая активность VEGF-A сопряжена с формированием фенестр в клетках эндотелия и соответственно повышением сосудистой проницаемости [Wu F. et al, 2010]. В исследовании Добрыниной Л.А. с соавт. (2018) была показана связь снижения VEGF-A в крови с выраженностью нейровизуализационных критериев ЦМА [Добрынина Л.А. и др, 2018b; Забитова М.Р., 2018]. VEGF-C является фактором лимфоангиогенеза. Он оказывает свое действие, связываясь с рецепторами VEGF R2 (vascular endothelial growth factor receptor) и VEGF R3. VEGF R2 и VEGF R3 расположены на сосудистых и лимфатических эндотелиальных клетках. Они стимулируют гиперплазию лимфатической капиллярной сети и увеличивают экспрессию эндотелиальной синтазы оксида азота [Яковлев В.В. и др., 2020; Liu F. et al, 2011; Rauniyar K. et al, 2018]. Действие VEGF-C на лимфатические эндотелиоциты через VEGF R3 имеет решающее значение для их выживаемости, пролиферации и миграции [Veikkola T. et al, 2001]. Исследования отражают, что VEGF-C, индуцируя селективную гиперплазию лимфатических сосудов, участвует в дренировании интерстициальной жидкости, иммунной функции и воспалении [Liu F. et al, 2011]. Установлено, что ингибирование

VEGF-C может вызвать повышение АД при повышенной солевой нагрузке, и наоборот повышенное потребление соли приводит к значительному росту уровня VEGF-C в плазме у больных с соль-чувствительной АГ за счет дисфункции буферной системы натрия в интерстиции кожи [Machnik A. et al, 2010; Liu F. et al., 2011).

Поскольку хроническое воспаление является наиболее вероятным механизмом прогрессирования сосудистых и смешанных с нейродегенерацией КР [Walker E., Rosenberg G.A., 2010; Yang Y. et al., 2011; Wang M. et al., 2016], особое внимание исследователей отводится фактору некроза опухоли (TNF- α) – одному из главных воспалительных цитокинов. Исследованиями показано, что TNF- α экспрессируется микроглией и нейронами. Однако при хронической или острой патологии головного мозга экспрессия TNF- α увеличивается за счет активированной микроглии, нейронов, олигодендроцитов, реактивных астроцитов, эпителиальных и эндотелиальных клеток [Badoer E., 2010; Decourt B. et al., 2017]. Кроме того, TNF- α проникает через ГЭБ посредством трансцитоза с участием рецепторов, инициируя нейровоспаление и, как следствие, поражение мозга с развитием КР [Banks W.A. et al., 2002; Decourt B. et al., 2017]. Влияние повышения TNF- α на развитие ЦМА прослеживается с ранних субклинических стадий заболевания [Добрынина Л.А. и др., 2016], приводит к формированию особой формы ЦМА, имеющей свои клинические и МРТ-особенности [Забитова М.Р., 2018; Добрынина Л.А. и др., 2020; Dobrynina L.A. et al., 2020] и является самостоятельным, независимым от выраженности артериальной гипертонии фактором риска [Добрынина Л.А. и др., 2016, 2018b]. В исследованиях описано повышение TNF- α в крови и ЦСЖ при старении, у пациентов с БА и УКР [Brosseron F. et al., 2014]. P. Buchhave и коллеги (2010) на основании оценки растворимых форм рецепторов TNF- α (sTNFR1 и 2) в крови и ЦСЖ, показали, что уровень данных маркеров выше в обеих средах у пациентов с УКР, перешедших в сосудистую деменцию, а не дегенеративную вследствие БА [Buchhave P. et al., 2010].

1.4.2. Биомаркеры повреждения гематоэнцефалического барьера в цереброспинальной жидкости при сосудистых и смешанных когнитивных расстройствах

Определение соотношения альбумина между ЦСЖ и сывороткой крови является золотым стандартом в выявлении нарушения целостности ГЭБ [Blennow K. et al., 2010; Wallin A. et al., 2017]. Установлена прямая связь между повышением соотношения альбумина ЦСЖ/кровь с большей распространенностью ГИБВ [Bjerke M. et al., 2011; Rosenberg G.A., 2012; Vilar-Bergua A. et al., 2016; Wallin A. et al., 2017], снижением памяти, скорости мышления и внимания [Bjerke M. et al., 2014].

Проведено лишь несколько исследований на небольших когортах пациентов по определению соотношения (ЦСЖ/кровь) альбумина в контексте дифференциальной диагностики КР при ЦМА и БА, результаты которых согласуются друг с другом – демонстрируется повышение уровня альбумина в ЦСЖ и соотношения ЦСЖ/кровь исключительно при ЦМА, а не при БА и смешанных КР [Goos J.D., et al. 2012; Hermann P. et al., 2014; Kettunen P. et al., 2022].

В норме фибриноген не проходит ГЭБ, следовательно его выявление в ЦСЖ и мозге используется в качестве биомаркера повышенной проницаемости ГЭБ при многих заболеваниях [Zlokovic V. V., 2008; Vardehle S. et al., 2015]. В клиничко-патоморфологических исследованиях было выявлено экстравазальное накопление фибриногена в головном мозге при ЦМА, смешанных формах [McAleese K.E. et al., 2019; Bridges L. R. et al., 2014] и в меньшей степени при БА [McAleese K.E. et al., 2019]. Однако исследований, направленных на выявление уровня фибриногена в ЦСЖ при ЦМА с КР, БА и смешанных формах недостаточно; лишь косвенно McAleese K.E. с соавт. (2019) указывают на то, что наличие фибриногена в ЦСЖ может свидетельствовать о развитии ЦМА, но не БА [McAleese K.E. et al., 2019].

Тот факт, что у пациентов с сосудистой патологией головного мозга были зафиксированы высокие концентрации MMP-9 в ЦСЖ в отличие от пациентов с БА [Adair J.C. et al., 2004], а в другом подобном исследовании концентрации MMP-9 и MMP-2 в ЦСЖ различались среди пациентов с ЦМА и БА с чувствительностью 89% и специфичностью 90% [Bjerke M. et al., 2011] – может послужить перспективным направлением в поиске достоверных биомаркеров для диагностики когнитивных нарушений, вызванных ангиопатией, нейродегенеративной патологией и смешанными вариантами [Adair J.C. et al., 2004; Bjerke M. et al., 2011; Candelario-Jalil E. et al., 2011; Ohrfelt A. et al., 2011; Rosenberg G.A. et al., 2014, 2015].

Данные об изменении уровня VEGF в ЦСЖ при ЦМА и смешанных КР в клинических исследованиях не представлены. Экспериментальное исследование на мышах, основываясь на понимании патогенетического действия VEGF-C в виде активации лимфангиогенеза, показало, как введение рекомбинантного белка VEGF-C способствовало клиренсу β -амилоида и снижению его растворимой формы в ЦСЖ и ткани мозга, а главное, клинически происходило восстановление пространственного мышления [Wen Y.R. et al., 2018].

Хроническое нейровоспаление активно участвует в патогенезе ЦМА и БА [Walker E. et al., 2010; Yang Y. et al., 2011; Wang M. et al., 2016]. Исследованиями подтверждается повышение TNF- α при старении и КР [Brosseron F. et al., 2014]. Исследование Patel J.R. с соавт. (2008) показало, что нейроны крыс по-разному подвержены влиянию TNF- α и A β 1-42 во время старения, при этом более старые нейроны демонстрируют сниженную способность экспрессировать рецепторы TNF- α , что может рассматриваться маркером истощения компенсаторных процессов [Patel J.R., Brewer G.J., 2008].

В сравнительных работах между сосудистыми КР и БА демонстрируется повышение продукции TNF- α в ЦСЖ по отношению к крови в обоих случаях [Tarkowski E. et al., 1999]. С учетом такой четкой разницы между уровнями цитокина в ЦСЖ и крови авторы опровергли гипотезу о первичной системной продукции TNF- α в пользу интрацеребрального синтеза TNF- α , что может указывать на его нейротрофическое действие в виде снижения апоптоза поврежденных нейронов [Tarkowski E. et al., 1999]. Альтернативным объяснением повышения уровня TNF- α в ЦСЖ, по мнению Tarkowski E. с соавт. (1999), является сочетание цереброваскулярной патологии с БА, которую невозможно исключить клинически [Tarkowski E. et al., 1999].

В другом исследовании на пациентах с КР при сосудистой деменции и БА выявлялась повышенная активность рецепторов к TNF- α в ЦСЖ в первом случае [Buchhave P. et al., 2008]. Авторы показали, что уровни рецепторов к TNF- α в ЦСЖ коррелировали с концентрацией A β 1-40 и тау-протеином [Buchhave P. et al., 2008].

1.4.3. Биомаркеры повреждения мозга и нейродегенерации в крови при сосудистых и смешанных когнитивных расстройствах

Характерное для ЦМА разрежение белого вещества вследствие ишемической демиелинизации, глиоза, а также вторичной дегенерации нервных волокон [Kalaria R.N., Erkinjuntti T., 2006; Wallin A. et al., 2017] является основанием для поиска маркеров, ассоциированных с определенными механизмами поражения аксонов и глии или их комбинацией. Кроме того, коморбидность ЦМА и БА с развитием смешанных форм обосновывает их сопоставление с таковыми при БА для поиска маркеров перекрытия двух заболеваний и дифференцирования одно от другого. Показатели повреждения мозга, в основном, исследовались при КР вследствие БА, тогда как при ЦМА с КР доступны лишь единичные исследования. Среди показателей повреждения мозга наиболее часто обсуждаемыми являются легкие цепи нейрофиламентов (NEFL), нейрон-специфическая энолаза (NSE) и глиофибрилярный кислый белок (GFAP).

NF являются основными структурными белками нейронов, поэтому они являются чувствительными суррогатными маркерами гибели нейронов и аксональной дегенерации [Perrot R. et al., 2008]. Субъединица NF – NEFL (легкая цепь) — это белок, экспрессируемый в миелинизированных аксонах большого калибра [Friede R.L., Samorajski T., 1970]. Проводилось исследование на выявление особенностей NEFL крови при ЦМА с КР разной тяжести. Установлено значимое повышение NEFL в крови у пациентов с ЦМА и деменцией по сравнению с группой контроля, на основании чего авторы предложили использовать NEFL крови в качестве потенциального маркера развития сосудистой деменции [Ma W. et al., 2020]. В схожем

лонгитюдном исследовании исходно высокий уровень NEFL в крови у пациентов с ЦМА отражал общее снижение когнитивных функций, конверсию пациентов в деменцию, а также прогрессирование нейровизуализационных признаков ЦМА, таких как микрокровоизлияния и лакуны, но не ГИБВ [Egle M. et al., 2021]. Следует отметить, что повышение NEFL включено в биохимические диагностические критерии повышенной проницаемости ГЭБ при болезни Бинсвангера, наряду с коэффициентом альбумина и снижения индекса MMP-2 [Rosenberg G.A., 2016]. De Wolf F. и коллеги (2020) продемонстрировали увеличение NEFL в крови при длительном наблюдении за пациентами с прогрессированием КР любой этиологии. Авторы показали предиктивную роль NEFL крови. Отклонение уровня NEFL наблюдалось на доклинической стадии за 10 лет до развития деменции вследствие БА [de Wolf F. et al., 2020].

Нейрон-специфическая эналаза (NSE) — это нейронный гликолитический фермент, биомаркер аксональной травмы или гибели нейронов головного мозга, широко использующийся в диагностике черепно-мозговых травм [Katayama T. et al., 2021]. Среди больных с КР, его оценка, в основном, проводилась у пациентов с БА, однако в этом случае изменение уровня NSE в сыворотке крови показывает низкую специфичность [Olsson B. et al., 2016].

Исследований с использованием NSE в диагностики ЦМА недостаточно, однако в единичных источниках демонстрируется возможность использования NSE для подтверждения хронической дегенерации нейронов при сосудистых КР. Так в исследовании Polyakova M. с соавт. (2022) было показано значимое повышение NSE в сыворотке крови у пациентов с СубКР и ГИБВ (Fazekas 1-2), то есть на начальных стадиях ЦМА и КР, а также прямая связь NSE с тяжестью ГИБВ [Polyakova M. et al., 2022]. Кроме того, повышенный уровень NSE в сыворотке крови в исследовании Gonzalez-Quevedo и коллег (2011) показал свою значимость в верификации тяжести артериальной гипертензии – основного фактора риска ЦМА и коррелировал с тяжестью ГИБВ [Gonzalez-Quevedo E. et al., 2011].

Глиофибрилярный кислый белок (GFAP) – нейроспецифический протеин, структурный компонент астроглии, который можно отнести к маркерам как нейродегенерации, так и повреждения ГЭБ [Oeckl P. et al., 2019]. GFAP играет существенную роль в клеточных процессах астроцитов, включая транспорт везикул, взаимодействие с нейронами и их защиту от повреждения, поддержание ГЭБ [Garwood C.J. et al., 2017]. Повышение уровня GFAP в плазме могут быть следствием патологического ремоделирования астроцитов из-за повреждения нейронов, также называемого реактивным астроглиозом [Escartin C. et al., 2021].

Преыдушие исследования показали, что увеличение уровня GFAP в плазме крови может коррелировать с амилоидной нагрузкой в тканях головного мозга и тяжестью когнитивных нарушений при БА [Elahi F.M. et al., 2020; Thijssen E.H. et al., 2020; Chatterjee P. et al., 2021; Cicognola C. et al., 2021; Benedet A. L. et al., 2021; Pereira J.B. et al., 2021; Verberk I.M.W. et al.,

2021]. Кроме того, Elahi F.M. с соавт. (2020), рассматривая GFAP маркером астроцитарной активации, продемонстрировали его повышение в плазме крови у пациентов с ранним (до 65 лет) и поздним началом БА с ГИБВ на МРТ головного мозга [Elahi F.M. et al., 2020].

В недавнем исследовании Shir D. и коллег (2022) на группе пациентов с КР (УКР и деменция) было продемонстрировано, что более высокие уровни GFAP в плазме крови отмечались при распространенной ГИБВ, наличии микрокровоизлияний, атрофии коры, повышенном уровне амилоида и тау-протеина по результатам ПЭТ. Примечательно, что данные взаимосвязи были выявлены только среди лиц с повышенным уровнем амилоида в головном мозге, что свидетельствует о специфичности GFAP к амилоидной патологии у пожилых людей, также авторам работы это дало большие основания для использования данного маркера в качестве верификации смешанных форм КР [Shir D. et al., 2022].

Исследования GFAP при изолированной сосудистой патологии, единичны. Показано, что уровни GFAP в сыворотке коррелируют с тяжестью ишемического повреждения вещества головного мозга [Amalia L., 2021; Puspitasari V. et al., 2019]. В единственном исследовании по оценке GFAP при ЦМА были показаны более высокий уровень GFAP в сыворотке крови, по отношению к ЦСЖ, а также связь сывороточного уровня с нарастанием тяжести КР [Huss A. et al., 2022]. Кроме того, в данном исследовании гистопатологический анализ отразил высокую плотность GFAP-иммунореактивных фибриллярных астроцитарных отростков в перивентрикулярном белом веществе, базальных ганглиях и ядрах таламуса при ЦМА. Объясняя значимое повышение GFAP в сыворотке крови, авторы предположили, что перивентрикулярные патологические процессы при ЦМА могут приводить к усиленному дренированию GFAP из ЦСЖ в кровь [Huss A. et al., 2022].

Особое место в изучении маркеров поражения мозга при ЦМА может иметь оценка патологических белков, ассоциированных с БА, учитывая коморбидность данных патологий с развитием смешанных форм. Следует отметить, что при достаточной стандартизации оценки данных биомаркеров нейродегенерации в ЦСЖ, методология их определения в крови различается между исследованиями, что в том числе может быть причиной расхождений в результатах исследований. Так, в крупном проспективном популяционном когортном исследовании показано, что уровни циркулирующих общего тау-протеина и A β 1-40 не были связаны с риском деменции, независимо от этиологии КР, но изначально высокий уровень NEFL и низкий уровни A β 1-42 в сыворотке крови в среднем через 13,9 лет был связан с развитием деменции различной этиологии [de Wolf F. et al., 2020]. Напротив, в работе Goos J.D. с соавт. (2012) амилоидные маркеры крови не показали достоверную значимость в дифференцировании деменции при ЦМА и БА, однако они повышались при сосудистой деменции по сравнению с группой СубКР, которую использовали в качестве контроля [Goos J.D. et al., 2012]. Противоречат вышеуказанным

данным и результаты Pase M.P. с соавт. (2019), которые сообщили об ассоциации общего тау-протеина в плазме крови с развитием деменции любой этиологии [Pase M.P. et al., 2019].

1.4.4. Биомаркеры повреждения мозга и нейродегенерации в цереброспинальной жидкости при сосудистых и смешанных когнитивных расстройствах

Исследования маркеров повреждения мозга в ЦСЖ при сосудистом поражении не многочисленны. Большее число работ посвящено NEFL. В ряде исследований продемонстрирована связь повышения NEFL в ЦСЖ у пациентов с ЦМА с выраженностью ее диагностических МРТ-признаков – ГИБВ и атрофией [Jonsson M. et al., 2010; Vjerke M. et al., 2011; Wallin A. et al., 2017]. Сопоставительный анализ диагностической ценности определения NEFL в ЦСЖ при разных видах деменции показал его повышение во всех исследуемых группах пациентов. При этом более значимое повышение NEFL присутствовало при ЦМА и смешанном варианте, по сравнению с изолированной БА [Skillback, T. et al., 2014]. Более высокий уровень NEFL в ЦСЖ был связан с более выраженными КР и низкой выживаемостью [Skillback, T. et al., 2014].

Одно из немногих исследований NSE в ЦСЖ при ЦМА Wallin A. и коллег (1999) установило высокую значимость его определения в качестве маркера хронической дегенерации нейронов при сосудистой деменции [Wallin A. et al., 1999]. Еще ранее Parnetti L. с соавт. (1995) при сравнении групп ЦМА и БА показали более низкий уровень NSE в ЦСЖ у пациентов с сосудистыми КР по сравнению с контролем и пациентами с БА, тогда как внутри группы БА была обнаружена корреляция между повышением уровня NSE в ЦСЖ и тяжестью КР [Parnetti L. et al., 1995]. В целом, NSE в ЦСЖ при БА является признанным маркером выраженности нейродегенерации, в отличие от NSE в сыворотке/плазме крови [Olsson B. et al., 2016].

Исследование изменения уровня GFAP производится преимущественно в крови. В вышеуказанном исследовании Huss A. с соавт. также было продемонстрировано повышение GFAP в ЦСЖ, коррелирующее с тяжестью КР, однако по отношению такого же повышения GFAP в крови изменения в ЦСЖ были менее значимые [Huss A. et al., 2022]. При исследовании уровня GFAP в ЦСЖ у пациентов с БА также наблюдалось его повышение [Jesse S. et al., 2009].

Определение уровня патологических белков в ЦСЖ (A β , тау-протеин) является обязательным при верификации БА и при необходимости при дифференциальной диагностике деменций. Диагностическая значимость снижения A β и повышение общего и фосфорилированного тау-протеина в ЦСЖ для БА закреплена в международных рекомендациях [Dubois B. et al., 2021]. В то же время исследователи указывают на их различную специфичность

и рекомендуют рассматривать в совокупности с тяжестью КР и нейровизуализационными изменениями при БА [Dubois B. et al., 2021].

В разное время многими исследователями предпринимались усилия для оценки ценности данных маркеров для диагностики смешанной деменции. Большинство исследований указывают на их связь с прогрессированием МРТ-признаков ЦМА у пациентов с преимущественно амнестическим типом КР [Jonsson M. et al., 2010; Goos J.D. et al., 2012; Struyfs, H. et al., 2015; Janelidze S. et al., 2016; Pase M.P. et al., 2019; de Wolf F. et al., 2020; Kettunen P. et al., 2022]. Так, в исследовании Kettunen P и соавт. (2022) проводилось сравнение уровней в ЦСЖ Аβ x-38, Аβ x-40, Аβ x-42 (где «x» означает любую длину пептидов), растворимых белков-предшественников амилоида (sAPP)-α и sAPP-β между пациентами с ЦМА (n=30), БА (n=60), смешанными ЦМА/БА формами (n=35) и здоровыми добровольцами (n=45). Установлены значимые снижения Аβ x-42, соотношений Аβ x-42 /Аβ x-38 и Аβ x-42 /Аβ x-40 у пациентов с БА и смешанными формами по сравнению с изолированной сосудистой патологией головного мозга и контролем. Группа ЦМА не имела значимых различий с контролем по данным показателям, при этом соотношение альбумина ЦСЖ/кровь было выше, чем во всех остальных группах, тогда как группы БА и смешанная ЦМА и БА не отличались от здоровых лиц [Kettunen P. et al., 2022].

В исследовании S. Janelidze и соавт. (2016) было проведено сравнение уровней в ЦСЖ Аβ 1-42, Аβ 1-40, Аβ 1-38, соотношения Аβ 1-42/Аβ 1-40 и Аβ 1-42/Аβ 1-38 между пациентами с деменцией вследствие ЦМА (n=34), БА (n=75) и группой контроля (n=53). По результатам от контроля отличались все исследованные группы по показателям Аβ 1-42, Аβ 1-40, Аβ 1-38. При БА значимо снижался Аβ 42 по сравнению с ЦМА, а при ЦМА – снижались Аβ 40, Аβ 38 по сравнению с БА. Важным отличительным признаком альцгеймеровской деменции было снижение соотношений Аβ 1-42/Аβ 1-40 и Аβ 1-42/Аβ 1-38 в ЦСЖ [Janelidze S. et al., 2016].

В исследовании H. Struyfs и соавт. (2015) показана значимость соотношений Аβ 1-42/Т-tau и Аβ 1-42/Аβ 1-40 в дифференцировании сосудистых и дегенеративных КР. Снижение соотношения Аβ 1-42/Т-tau эффективно различало группу БА, в том числе на уровне УКР, от контроля, и пациентов с деменцией вследствие БА от ЦМА и ассоциировалось с тяжестью КР при БА. Отдельно снижение Аβ 1-42/Аβ 1-40 не доказало своей диагностической значимости, но значительно повышало точность самого Аβ 1-42 [Struyfs, H. et al., 2015].

Данные литературы по связи отклонений в уровне нейродегенеративных маркеров с МРТ-признаками ЦМА ограничены. M.Jonsson и соавт. (2010) показано, что амилоидные маркеры и тау-протеин не связаны с увеличением объема ГИБВ [Jonsson M. et al., 2010]. Среди пациентов с деменцией при БА более низкие уровни Аβ 1-42 в ЦСЖ определялись при наличии микрокровоизлияний, тогда как Аβ 1-40 в ЦСЖ, уровни амилоида в плазме крови и соотношение альбумина ЦСЖ/кровь не различались. Другой паттерн наблюдался у пациентов с деменцией при

ЦМА: умеренное снижение А β 1-42 в ЦСЖ, заметно более значимое снижение А β 1-40 в ЦСЖ. Кроме того, у пациентов с ЦМА наблюдалась тенденция к повышению уровня А β 1-40 в плазме крови в совокупности с умеренным повышением соотношения альбумина ЦСЖ/кровь, что напрямую отражает дисфункцию ГЭБ. Уровни тау-протеина и pT-tau в ЦСЖ были самыми высокими у пациентов с БА, независимо от наличия Мкр [Goos J.D. et al., 2012].

Таким образом, применение маркеров крови и ЦСЖ с целью диагностирования ЦМА, как причины КР, и ее дифференцирования от смешанных форм и БА ограничено. Высокая актуальность поиска биохимических диагностических маркеров обусловлена необходимостью выделения «чистых» и смешанных форм заболеваний, оценки их механизмов прогрессирования, разработки индивидуального прогнозирования, а также выделения групп для будущих клинических исследований при разработке патогенетической терапии. Лишь единичные исследования используют оценку маркеров в парных средах (крови и ликворе), что также крайне важно для понимания механизмов развития и прогрессирования заболевания. Уточненные маркеры нуждаются в проведении более тщательных сопоставлений с когнитивным профилем и МРТ-признаками пациентов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось в ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва) с 2020 по 2023 год. Набор пациентов с МРТ-признакам ЦМА (критерии STRIVE, 2013) осуществлялся совместно сотрудниками 3 неврологического отделения и отдела лучевой диагностики. Обследование и нейропсихологическое тестирование выполнялись в 3-м неврологическом отделении. Лабораторные исследования в крови и ЦСЖ показателей, ассоциированных с повышенной проницаемостью ГЭБ и повреждением мозга, а также маркеров нейродегенерации проводилось в лаборатории гемореологии, гемостаза и фармакокинетики с клинической лабораторной диагностикой. Лаборанты не имели информации о клинических и МРТ-данных исследуемых.

2.1. Общая характеристика групп исследования

В основную группу исследования были включены 68 больных с ЦМА (41 мужчин, средний возраст – $61,0 \pm 8,6$ лет), удовлетворяющих критериям включения и невключения в данное исследование.

Критерии включения:

- 1) возраст от 46 до 75 лет;
- 2) наличие МРТ-изменений, характерных для ЦМА (критерии (STandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging) (STRIVE) [Wardlaw J., et al., 2013] с T2/FLAIR ГИБВ в стадии Fazekas 2-3;
- 3) подписанное информированное согласие на проведение исследования и обработку личных данных.

Критерии невключения:

- 1) больные с ЦМА вследствие других причин (церебральная амилоидная ангиопатия, наследственные, воспалительные и иммуноопосредственные формы, венозный коллагеноз, пострадиационная ЦМА и неамилоидная микрососудистая дегенерация при БА);
- 2) наличие других изменений на МРТ, кроме соответствующих ЦМА;
- 3) атеросклеротический стеноз экстра- или интракраниальных артерий > 50%;
- 4) амнестический тип когнитивных расстройств вследствие вероятной БА;
- 5) острый и подострый период малого субкортикального инфаркта (до 3 мес);
- 6) кардиальная патология со снижением фракции выброса < 50%;
- 7) эндокринная патология (сахарный диабет (СД) 1-го типа; тяжелый СД 2-го типа; некомпенсированная дисфункция щитовидной железы);

- 8) хроническая болезнь почек со снижением скорости клубочковой фильтрации < 30 мл/мин;
- 9) перенесенное инфекционное заболевание или обострение соматического за 1 месяц до забора крови;
- 10) противопоказания для проведения МРТ исследования.

Группа сравнения: 17 больных с вероятной БА (6 мужчин, средний возраст – 65,2±8,3 лет).

Критерии включения:

- 1) возраст больных от 46 до 75 лет;
- 2) умеренные когнитивные расстройства или деменция амнестического типа в соответствии с рекомендациями по клинической диагностики БА [Dubois B. et al., 2021]:
 - различная степень атрофии коры медиальных отделов височных/теменных долей, непропорциональное уменьшение объема гиппокампов на МРТ;
 - повышение тау-протеина и снижение Аβ1-42 в ЦСЖ;
- 3) подписанное информированное согласие на проведение исследования и обработку личных данных.

Критерии невключения:

- 1) наличие каких-либо изменений на МРТ, кроме МРТ-признаков атрофии и ГИБВ стадии Fazekas 1-2;
- 2) атеросклеротический стеноз экстра- или интракраниальных артерий > 50%;
- 3) кардиальная патология со снижением фракции выброса < 50%;
- 4) эндокринная патология (сахарный диабет (СД) 1-го типа; тяжелый СД 2-го типа; некомпенсированная дисфункция щитовидной железы);
- 5) хроническая болезнь почек со снижением скорости клубочковой фильтрации < 30 мл/мин;
- 6) перенесенное инфекционное заболевание или обострение соматического за 1 месяц до забора крови;
- 7) противопоказания для проведения МРТ исследования.

Группа контроля: 26 здоровых добровольцев (10 мужчин, средний возраст – 59,9±6,7 лет) без клинических и МРТ-признаков патологии головного мозга, сопоставимые по возрасту и полу с основной группой и подписавшие информированное согласие на участие в исследовании и обработку личных данных.

Обследование всех групп проводилось однократно. Исследование и его протокол были одобрены локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН № 10-5/20 от 27.11.2020.

2.2. Клиническое обследование

Клиническое обследование включало оценку демографических данных, течения заболевания, сопутствующих патологий, сосудистых факторов риска, когнитивного и эмоционального профиля пациентов.

Анализ факторов риска у пациентов с ЦМА

Наличие и степень АГ оценивалась согласно рекомендациям рабочей группы по лечению АГ Европейского Общества Гипертонии и Европейского Общества Кардиологов [Mancia G. et al., 2013; Williams B. et al., 2018] и меморандума экспертов Российского кардиологического общества [Верецагин Н. В. и др., 2004; Кобалава Ж.Д. и др., 2018]: АГ 1-ой степени соответствовала АД 140-159/90–99 мм рт. ст., АГ 2-ой степени – АД 160-179/100-109 мм рт. ст., АГ 3-ей степени – АД > 180/110 мм рт. ст. Отдельно оценивались особенности течения и лечения АГ.

Гипертонический криз (ГК) определялся как состояние, характеризующееся выраженным повышением АД (систолическое АД (САД) > 180 мм рт.ст. или диастолическое АД (ДАД) > 120 мм рт.ст.), сопровождающееся клиническими симптомами и требующее немедленного контролируемого снижения АД [Mancia G. et al., 2013; Кобалава Ж.Д. и др., 2018]. ГК считались частыми при их возникновении не реже 2-х раз в год.

Приверженность к лечению АГ после установления диагноза определялась как: ежедневный прием препаратов не менее 8 – 10 месяцев в год, эпизодический прием при повышении АД, прием препаратов короткими курсами не менее 3 – 4 месяца в год, отсутствие лечения.

Схема терапии оценивалась по количеству принимаемых гипотензивных препаратов из разных групп при условии ежедневного приема по следующим категориям: прием 1 – 2 препаратов, прием трех препаратов и более.

СД 2-го типа и курение оценивались качественно по их наличию или отсутствию.

За уровень холестерина брались самые высокие анамнестические значения, если они были известны, или значение на момент вступления в исследование. Гиперхолестеринемия определялась как выявленное лабораторное повышение холестерина (>6,2 ммоль/л) среди вышеизложенных значений. Также в группу пациентов с гиперхолестеринемией попадали пациенты с назначенной ранее гиполипидемической терапией, независимо от уровня холестерина в крови. Ожирение диагностировалось на основании результатов измерения индекса

массы тела (ИМТ), который рассчитывался по формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)}/\text{рост (м)}^2$ (ожирение I степени 30 – 34,99, II степени 35 – 39,99).

Оценка когнитивных нарушений

Оценка когнитивных функций (КФ) проводилась с применением шкал и тестов, показавших свою чувствительность при ЦМА [Гаджиева, З.Ш., 2018; Добрынина Л.А. и др., 2018b, 2018c; Лагода Д.Ю. и др., 2021; Lezak M.D. Matthew, 2004; O'Sullivan M. et al., 2004; Vasquez B.P., Zakzanis K.K., 2015]. Оценивались следующие КФ: 1) управляющие функции мозга (УФМ) и их компоненты (ингибирование – тест Струпа [Stroop J. R., 1935]; переключаемость – Trail Making Test B-A, ТМТ В-А [Lezak M.D. et al., 2004]; продуктивность – тест беглости речи [Лурия А.Р., 2018]; 2) память (тест «10 слов на отсроченное воспроизведение») [Лурия А.Р., 2018]. Тяжесть нарушения каждой КФ определялась по отклонению в σ от значений у группы контроля (критерии VASCOG): отклонение на 1 – 2 σ соответствовало умеренному, $>2 \sigma$ – выраженному нарушению КФ [Sachdev P. et al., 2014]. Диагностировались изолированное/ преимущественное нарушение УФМ или памяти и смешанные нарушения при одинаковой степени отклонения результатов тестов на УФМ и память.

Тяжесть КР определялась на основании результатов оценки: 1) общего когнитивного уровня по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA), где результат <26 трактовался как наличие КР [Nasreddine Z.S. et al., 2005], и 2) инструментальной шкалы активности в повседневной жизни Лоутона (Instrumental activities of daily living scale (IADL)) [Lawton M.P., Brody E.M., 1969]. При наличии жалоб на нарушение КФ и $\text{MoCA} \geq 26$ диагностировались субъективные КР (СубКР) [American Psychiatric Association D., 2013]; при $\text{MoCA} < 26$ и сохранности независимости в повседневной жизни – умеренные КР (УКР); при $\text{MoCA} < 26$ и утраты независимости в повседневной жизни (по шкале IADL) – деменция [Koskas P. et al., 2014].

Оценка эмоциональных нарушений

Все пациенты оценивались по госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS с выделением клинически выраженных (≥ 11 баллов) тревоги и депрессии [Zigmond A.S., Snaith R.P., 1983].

2.3. МРТ-исследование головного мозга

МРТ-исследование было проведено всем пациентам с ЦМА и БА и здоровым добровольцам. Исследование проводилось на магнитно-резонансном томографе Magnetom Prisma SIEMENS с величиной магнитной индукции 3 Тл с использованием 64-канальной радиочастотной катушки в сочетании с высокой мощностью градиентов (80 мТл/м) и высокой скоростью их переключения (200 Тл/(м*с) (Siemens Healthineers AG, Германия).

Стандартный МРТ-протокол включал режимы необходимые для оценки МРТ-признаков ЦМА в соответствии с критериями STRIVE [Wardlaw J.M. et al., 2013]: гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ), лакуны, микрокровоизлияния (МКР), расширенные периваскулярные пространства (ПВП). По данным режима ДВИ острых нарушений мозгового кровообращения у исследуемых пациентов и добровольцев из группы контроля выявлено не было. ГИБВ оценивалась по модифицированной шкале Fazekas (F) в режиме FLAIR: F 0 – отсутствие ГИБВ, F1 – единичные очаги, F2 – наличие частично сливных очагов, F3 – сливные очаги ГИБВ [Fazekas F. et al., 1987; Pantoni L., 2010]. Лакуны оценивались по T1-взвешенным изображениям и FLAIR. Оценивалось их наличие и количество: 0 – 10 и > 10. МКР визуализировались в режиме SWI. Учитывалось их наличие и количество: 0 – 10 и > 10.

Для оценки тяжести ЦМА использовалась шкала от 0 до 4 баллов, которая подразумевала суммирование нейровизуализационных проявлений ЦМА на МРТ головного мозга у пациентов: 1 балл при наличии одной или более лакун, 1 балл при наличии одного или более МКР, 1 балл при наличии расширенных ПВП в базальных ганглиях умеренной или тяжелой степени, 1 балл при наличии ГИБВ в стадии F2 и F3 [Staals J. et al., 2014].

Использовался оригинальный протокол оценки степени выраженности МРТ-признаков ЦМА в разных отделах мозга по шкале от 0 до 3: для лакун и МКР 0 баллов — нет, 1 балл — <5, 2 балла — 5—10, 3 балла — >10; для ГИБВ в соответствии со шкалой Fazekas; для расширенных ПВП 0 баллов — нет, 1 балл — 1 мм, 2 балла — 2 мм, 3 балла — 3—4 мм; для церебральной атрофии 0 баллов — норма, 1 балл — раскрытие борозд, 2 балла — снижение объема извилин, 3 балла — атрофия извилин по типу лезвия ножа. Последующая кластеризация признаков позволяет выделять МРТ-типы ЦМА стадии F3: МРТ-тип 1 с более тяжелой клинической картиной и распространенными ГИБВ, лакунами, МКР; МРТ-тип 2 с более легкой клинической картиной, распространенной юстакортикальной и глубокой ГИБВ, лакунами, отсутствием МКР и атрофии (Добрынина Л.А. и др., 2020; Dobrynina L.A. et al., 2020).

Для определения объемных показателей головного мозга проводилась воксель-ориентированная морфометрия [Ashburner J., Friston K.J., 2000] с помощью пакета SPM12

(<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>), что включало в себя оценку общего объема ГИБВ и показателей интракраниального пространства – объемов серого и белого вещества и ЦСЖ.

Визуальная оценка степени нейродегенерации вещества головного мозга проводилась с использованием специальных шкал: шкала атрофии медиальных отделов височной доли в обоих полушариях – МТА (medial temporal lobe atrophy score), шкала атрофии теменной доли – шкала Коэдама (Koedam). Выраженность атрофии медиальных отделов височной доли в обоих полушариях (шкала МТА) определялась на коронарных срезах в проекции гиппокампа по T1-взвешенным изображениям [Нео J.H. et al., 2013]. В соответствии со шкалой МТА оценивалось состояние медиальных отделов височных долей обоих полушарий головного мозга (ширина хореоидальной щели, височного рога бокового желудочка и высота гиппокампа) [Scheltens P. et al., 1992]. Атрофия оценивалась по шкале от 0 до 4: 0 баллов – отсутствие атрофии; 1 балл – только расширение сосудистой щели; 2 балла – расширение сосудистой щели и височного рога бокового желудочка; 3 балла – умеренное уменьшение объема гиппокампа; 4 балла – выраженное уменьшение объема гиппокампа. Атрофия теменной доли по шкале Коэдама оценивалась в сагиттальной и коронарной проекциях по T1-взвешенным изображениям и в аксиальной проекции по режиму FLAIR. Использовались следующие анатомические ориентиры: в сагиттальной проекции – расширение задней поясной извилины, теменно-затылочной борозды и атрофия предклинья; в аксиальной проекции – расширение задней поясной и теменных борозд; в коронарной проекции – расширение задней поясной борозды и борозд в теменных долях. Шкала Коэдама интерпретировалась стадиями: 0 стадия – отсутствие корковой атрофии; 1 стадия – легкая корковая атрофия (незначительное расширение задней поясной извилины и теменно-затылочной борозды); 2 стадия – умеренная корковая атрофия (значительное расширение борозд); 3 стадия – выраженная атрофии по типу «лезвия ножа» [Kaushik S. et al., 2021].

2.4. Лабораторные методы определения показателей крови и цереброспинальной жидкости

Всем пациентам было проведено исследование параметров крови и ЦСЖ, связанных с различными механизмами повреждения головного мозга и повышением проницаемости ГЭБ.

Определяли следующие показатели: глиальный фибриллярный кислый протеин (GFAP, нг/мл), легкие цепи нейрофиламентов (NEFL, нг/мл), нейрон-специфическую энолазу (NSE, мкг/мл); бета-амилоиды A β 1-42 и A β 1-40 (пг/мл), общий тау-протеин (пг/мл), фактор некроза опухоли альфа (TNF- α , пг/мл), сосудистый эндотелиальный фактор роста C (VEGF-C, пг/мл), матриксные металлопротеиназы 2 и 9 (ММР 2 и 9, (нг/мл)), фибриноген (г/л), тканевой активатор плазминогена (t-PA, нг/мл), альбумин (г/л) и электролиты (калий (ммоль/л) и натрий (ммоль/л)).

Исследование биоматериала проводилось на базе отдела лабораторной диагностики ФГБНУ НЦН (руководитель д.м.н. Шабалина А.А.), аккредитованной в Федеральной службе Росаккредитации в соответствии с принятым регламентом.

Образцы крови получали путем кубитальной венопункции в утренние часы, натощак в пробирки – вакутейнеры. Выбор типа пробирки по цветовой кодировке и соответствующего наполнителя зависел от рекомендованного для каждого параметра метода исследования биоматериала соответственно руководству по преаналитическому этапу лабораторных исследований. Получение, транспортировка, хранение образцов и другие условия преаналитического этапа проведены в соответствии с Национальным Стандартом Российской Федерации ГОСТ Р 53079.4–2008.

Образцы ЦСЖ получали путем люмбальной пункции, производимой с диагностической целью после подписания информированного согласия. ЦСЖ собирали в несколько химически чистых (без наполнителя) пробирок.

Образцы крови и ЦСЖ аликвотировали. Далее аликвоту образцов крови и ЦСЖ использовали для определения альбумина и электролитов сразу после взятия и обработки биоматериала, другие – замораживали при -80°C до проведения исследования.

Определение GFAP, NEFL, NSE, А β 1-42, А β 1-40, общего тау-протеина, TNF- α , t-PA, VEGF-C, MMP 2 и 9 в ЦСЖ и крови, а также уровня фибриногена в ЦСЖ проводили твердофазным иммуноферментным методом (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) конкурентного и сэндвич-типа на планшетном ридере РЕАЛ-Бест (Россия) и VICTOR 2 (Perkin Elmer, США) с использованием лиофилизированных контрольных сывороток/плазм/ЦСЖ с низким и высоким содержанием исследуемых параметров.

Использовали наборы реагентов Euroimmun AG (Германия), Technoclone (Австрия), Cloud Clone Corporation (США, Китай), R&D Systems (США, Китай), Вектор-Бест (Россия).

Далее представлены этапы иммуноанализа сэндвич-типа: 1) в лунки планшета с иммобилизованными моноклональными или аффинно-очищенными поликлональными антителами вносят исследуемые образцы, калибраторы, положительный и отрицательный контроли в различных разведениях; 2) инкубируют и отмывают/промывают плашку с образцами; 3) в лунки планшета вносят конъюгат (меченные ферментом моноклональные или поликлональные антитела); 4) инкубируют и отмывают/промывают плашку с образцами; 5) вносят субстрат, инкубируют; 6) реакцию останавливают при достижении оптимального окрашивания в лунках с положительным контролем; 7) проводят считывание результатов на ИФА-ридере.

Использование в иммуноанализе сэндвич-типа антител, специфичных к двум различным эпитопам антигена, способных связывать антитела или обладать повторяющимися,

пространственно разделенными эпитопами одинаковой специфичности, позволяет добиваться высокой чувствительности и специфичности при определении антигена.

Конкурентный вариант анализа основан на конкуренции меченых (конъюгат) и немеченых (исследуемых) антител за связывание с антигеном, адсорбированным на твердой фазе. Количество фермента, присоединившегося к твердой фазе, уменьшается пропорционально содержанию в смеси свободных антител. Для определения антигена используется тот же вариант, но в этом случае искомый антиген конкурирует с меченым, стандартным антигеном за связывание с антителами, иммобилизованными на поверхности твердой фазы. Этапы конкурентного типа ИФА: 1) в лунки планшета с иммобилизованными специфическими для выявляемого антигена моноклональными антителами вносят антиген в известной концентрации, исследуемые образцы, положительный и отрицательный контроли. Для построения калибровки используют стандартный немеченый антиген в различных разведениях; 2) инкубируют и отмывают/промывают плашку с образцами; 3) вносят субстрат, инкубируют; 4) реакцию останавливают при достижении оптимального окрашивания в лунках с положительным контролем; 5) проводят считывание результатов на ИФА-ридере. Количество антигена в исследуемом образце обратно пропорционально ферментативной активности на твердой фазе.

Концентрацию фибриногена в крови определяли по методу Клауса на автоматическом коагулометре ACL Elite Pro (Instrumentation Laboratory США) с использованием реагентов Instrumentation Laboratory (США).

Альбумин измеряли на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30 I с использованием наборов реагентов Randox (Великобритания).

2.5. Статистическая обработка полученных результатов

Статистический анализ проводился с помощью программного обеспечения SPSS Statistics 26 (IBM). Основной описательной статистикой для категориальных и порядковых переменных были частота и проценты, для количественных переменных – средние значения и среднеквадратичное отклонение или медиана и квартили. Во всех случаях использовали двусторонние варианты статистических критериев. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

Качественные показатели между группами сравнивали при помощи критерия хи-квадрат Пирсона. Тип распределения количественных переменных оценивали при помощи построения и оценки частотных гистограмм, а также при помощи критерия Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Количественные показатели сравнивали при помощи Т-критерия и критерия Манна-Уитни или однофакторного дисперсионного анализа и Краскела-Уоллиса при количестве

категорий группирующей переменной более 2-х, апостериорные попарные сравнения проводили с помощью критерия наименьшей значимой разницы и критерия Манна-Уитни.

Для оценки предсказательной способности отдельных показателей в развитии ожидаемых исходов использовали ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic) с определением площади под кривой, чувствительности и специфичности для установленного порога.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Клиническая характеристика основной группы, групп сравнения и контроля

Демографические показатели и сосудистые факторы риска

Основные демографические показатели и факторы риска в исследованных группах представлены в Таблице 1.

Таблица 1

Демографические данные и сосудистые факторы риска у пациентов ЦМА, группы сравнения (вероятной БА) и контроля

Показатель	ЦМА n=68	БА n=17	Контроль n=26	p
Возраст, годы (mean±SD)	61,0±8,6	65,2±8,3	59,9±6,7	> 0,05
Пол (n, %)				
мужской	41 (60,3%)	6 (35,3%)	10 (38,5%)	> 0,05
женский	27 (39,7%)	11 (64,7%)	16 (61,5%)	
АГ (n, %)	66 (97,1%)	12 (70,6%)	12 (46,2%)	0,000
Степень АГ (n, %)				
1	4/66 (6,1%)	5/12 (41,7%)	7/12 (58,3%)	0,000
2	20/66 (30,3%)	5/12 (41,7%)	5/12 (41,6%)	
3	42/66 (63,6%)	2/12 (16,7%)	-	
Длительность АГ (n, %)				
< 10 лет	26/66 (39,4%)	9/12 (75%)	12/12 (100%)	0,000
10–25 лет	28/66 (42,4%)	3/12 (25%)	-	
> 25 лет	12/66 (18,2%)	-	-	
Раннее начало АГ (<40 лет) (n, %)	20/66 (13,2%)	1/12 (8,3%)	-	> 0,05*
Гипертонические кризы не реже 2 раз в год (n, %)	11/66 (16,7%)	-	-	> 0,05*
Приверженность к лечению АГ после установления диагноза (n, %)				
ежедневный прием при повышении АД	52/66 (78,8%)	8/12 (66,7%)	4/12 (33,3%)	0,000
при повышении АД короткими курсами (3-4 мес/год)	3/66 (4,5%)	-	4/12 (33,3%)	
не лечился	6/66 (9,1%)	-	-	
не лечился	5/66 (7,6%)	4/12 (33,3%)	4/12 (33,3%)	
Количество препаратов при ежедневном приеме (n, %)				
1–2 препарата	29/52 (66,8%)	6/8 (75%)	3/4 (75%)	0,000
3 и более	23/52 (44,2%)	2/8 (25%)	1/4 (25%)	

Продолжение таблицы 1

Демографические данные и сосудистые факторы риска у пациентов ЦМА, группы сравнения (вероятной БА) и контроля

Показатель	ЦМА n=68	БА n=17	Контроль n=26	р
Сахарный диабет 2-го типа (n, %)	13 (19,1%)	1 (5,8%)	-	> 0,05*
Холестерин (ммоль/л) (mean±SD)	5,6±1,3	6,2±1,0	-	> 0,05*
Гиперхолестеринемия (n, %)	26 (38,2%)	7 (41,8%)	-	> 0,05*
Курение (n, %)	24 (35,3%)	3 (17,6%)	8 (3,8%)	0,005
Ожирение 1–2 степени (n, %)	22 (32,4%)	1 (5,9%)	6 (23%)	> 0,05
*значимость между ЦМА и БА				

Среди оцениваемых факторов риска значимые различия были установлены только для АГ и курения в виде более их частой встречаемости при ЦМА.

АГ при ЦМА имела значимые различия по сравнению с другими группами по тяжести течения. АГ 3 степени установлена у 63,6%, длительность течения >10 лет – у 60,6%, наличие ≥2 ГК в год – у 16,7%, прием ≥3 АГП – у 44,2% (23/52) пациентов с ЦМА.

Состояние когнитивных функций

Результаты тестирования общего когнитивного уровня и отдельных когнитивных функций пациентов ЦМА, групп сравнения (БА) и контроля представлены в Таблице 2.

Таблица 2

Результаты тестирования общего когнитивного уровня и отдельных когнитивных функций пациентов ЦМА, группы сравнения (БА) и контроля

Показатель	ЦМА n=68 (1)	БА n=17 (2)	Контроль n=26 (3)	р	р, post-hoc
	(Me [Q25%; Q75%])				
MoCA (баллы)	22 [19; 26]	19 [12; 22]	29 [27; 29]	0,000	1-2 0,019 1-3 0,000 2-3 0,000
Когнитивные функции: 1) УФМ ингибирование тест Струпа (сек)	212 [153; 301]	276 [156; 410]	118 [103; 139]	0,000	1-3 0,000 2-3 0,000

Продолжение таблицы 2

Результаты тестирования общего когнитивного уровня и отдельных когнитивных функций у пациентов ЦМА, группы сравнения (БА) и контроля

Показатель	ЦМА n=68 (1)	БА n=17 (2)	Контроль n=26 (3)	p	p, post-hoc
	(Me [Q25%; Q75%])				
Когнитивные функции:					
1) УФМ					
переключение – тест ТМТ В-А (сек)	104 [58; 168]	131 [70; 256]	33 [21; 51]	0,000	1-3 0,000 2-3 0,000
продуктивность – тест беглости речи (слова)	10 [5; 14]	10 [8; 11]	16 [14; 19]	0,000	1-3 0,000 2-3 0,000
2) Память – тест «10 слов», отсроченное кол- во	5 [3; 7]	0 [0; 2]	9 [7; 9]	0,000	1-2 0,000 1-3 0,000 2-3 0,000

Сопоставление результатов оценки общего когнитивного уровня по MoCA показало значимо более высокий балл у пациентов с ЦМА по сравнению с БА, при отличии обеих групп от контроля. ЦМА и БА имели значимые различия от контроля по результатам всех используемых тестов на оценку КФ. Результаты тестирования УФМ значимо не различались между ЦМА и БА, но имели различия в памяти в звене отсроченного воспроизведения 10 слов – менее выраженные отклонения при ЦМА по сравнению с БА.

В Таблице 3 приведены данные по тяжести и типам КР при ЦМА и в группе сравнения.

Таблица 3

Тяжесть и типы когнитивных расстройств у пациентов ЦМА и группы сравнения (БА)

Показатель	ЦМА n=68	БА n=17	p
КР (n, %)			
Деменция	27 (39,7%)	11 (64,7%)	0,028
УКР	21 (30,9%)	6 (35,3%)	
СубКР	20 (29,4%)	-	
Типы КР (n, %)			
Преимущественно амнестический	3/48 (6,3%)	17 (100%)	0,000
Дизрегуляторный	11/48(22,9%)	-	
Смешанный	34/48 (70,8%)	-	

Тяжесть КР различалась между группами (p=0,028). При ЦМА почти в равной степени были представлены деменция, УКР и СубКР, тогда как в группе сравнения (БА) – преобладала деменция – 64,7% и отсутствовали СубКР.

Типы КР также различались между группами ($p=0,000$). Пациенты ЦМА с деменцией и УКР характеризовались смешанным (дизрегуляторно-амнестическим) типом КР – 70,8% и изолированным дизрегуляторным типом КР – у 22,9%. Преимущественно амнестический тип был редким при ЦМА (6,3%), являясь патогномоничным для БА.

Эмоциональные нарушения

Результаты тестирования тревоги и депрессии у пациентов ЦМА, групп сравнения (БА) и контроля представлены в Таблице 4.

Таблица 4

Результаты тестирования тревоги и депрессии у пациентов ЦМА, группы сравнения (БА) и контроля

Показатель	ЦМА n=68 (1)	БА n=17 (2)	Контроль n=26 (3)	p	p, post-hoc
	(Me [Q25%; Q75%])				
ГШТД					
Депрессия	7 [5; 10]	5 [3; 9]	3 [1; 5]	0,000	1-3 0,000 2-3 0,025
Тревога	5 [3; 8]	8 [5; 8]	4 [1; 6]	0,039	2-3 0,011
	(n, %)				
Психоэмоциональные нарушения (n, %)					
Депрессия клиническая	13 (19,1%)	3 (17,6%)	-	>0,05*	-
Тревога клиническая	7 (10,3%)	2 (11,8%)	-	>0,05*	
*значимость между ЦМА и БА					

Результаты тестирования депрессии и тревоги не имели значимых различий между ЦМА и БА, при наличии таковых по отношению к контролю.

3.2. Нейровизуализационная характеристика церебральной микроангиопатии и болезни Альцгеймера

В Таблице 5 приведено сопоставление данных по наличию диагностических макроструктурных МРТ-признаков ЦМА и БА.

МРТ-характеристика макроструктурных изменений у пациентов ЦМА и группы сравнения (БА)

Показатель	ЦМА n=68	БА n=17	p
ГИБВ, стадии по шкале Fazekas (F) (n, %)			
F2	6 (8,8%)	-	0,000
F3	62 (91,2%)	-	0,000
Типы ЦМА по МРТ-признакам среди F3 (n, %)			
1	42 (67,7%)	-	0,000
2	20 (32,3%)	-	
Лакуны (n, %)	56 (82,4%)	-	0,000
Микрокровоизлияния (n, %)	49 (70,1%)	2 (11,8%)	0,000
Расширенные ПВП (n, %)	68 (100%)	13 (76,5%)	0,001
Общий балл ЦМА (n, %)			
1	2 (2,9%)		
2	7 (10,3%)	-	0,000
3	16 (23,5%)		
4	43 (63,3%)		
Степень МТА в правом полушарии (n, %)			
0	23 (33,8%)	0 (0,0%)	
1	35 (51,5%)	13 (76,5%)	0,035
2	9 (13,2%)	4 (23,5%)	
3	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
4	1 (1,5%)	0 (0,0%)	
Степень МТА в левом полушарии (n, %)			
0	22 (32,4%)	1 (5,9%)	
1	36 (52,9%)	11 (64,7%)	>0,05
2	8 (11,8%)	4 (23,5%)	
3	2 (2,9%)	1 (5,9%)	
4	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Шкала Коедам (n, %)			
0	44 (64,7%)	6 (35,3%)	
1	21 (30,9%)	11 (64,7%)	>0,05
2	2 (2,9%)	0 (0,0%)	
3	1 (1,5%)	0(0,0%)	

Диагностические МРТ-признаки ЦМА в исследуемой группе были представлены ГИБВ стадии Fazekas 3 – 91,2% и F2 – у 8,8%, лакунами – у 56 (82,4%), Мкр – у 49 (70,1%), расширенными ПВП – у всех пациентов. Тяжесть ЦМА по МРТ-признакам составила 4 балла у 63,3% и 3 балла – у 23,5%. Наличие МРТ-признаков значимо отличалось от группы сравнения (БА). При БА ГИБВ и лакуны отсутствовали, у части (11,8%) выявлялись Мкр и у значительного числа (76,5%) расширенные ПВП.

Сопоставление качественных МРТ-данных атрофии медиальных отделов височной доли слева по шкале МТА и теменной коры по шкале Коедам достоверных различий между группами

не выявило. Степень выраженности атрофии правых гиппокампов по шкале МТА значимо преобладала при БА ($p=0,035$).

Объемные МРТ-характеристики головного мозга в основной группе (ЦМА) и группе сравнения (БА) представлены в Таблице 6.

Таблица 6

Объемные МРТ-характеристики головного мозга пациентов основной группы (ЦМА) и группы сравнения (БА)

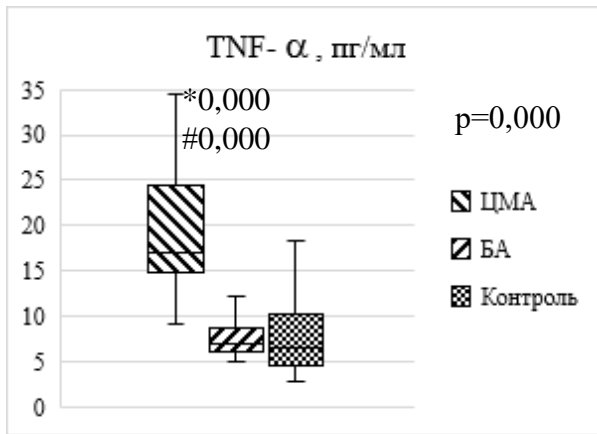
Показатель	ЦМА n=68 (1)	БА n=17 (2)	p
	(Me [Q25%; Q75%])		
Объем ГИБВ (см ³)	45,120 [29,04; 72,90]	4,06 [1,40; 5,78]	0,000
Объем всего серого вещества (см ³)	618,68 [579,95; 663,51]	573,60 [551,93; 612,35]	0,001
Объем всего белого вещества (см ³)	478,49 [432,02; 543,74]	455,88 [408,96; 486,63]	> 0,05
Объем ЦСЖ (см ³)	417,99 [370,30; 482,13]	393,27 [357,37; 426,46]	> 0,05

Сопоставление объемных МРТ-характеристик головного мозга показало значимые различия между группами по высокому объему ГИБВ при ЦМА и более низким показателям объема серого вещества при БА.

3.3. Лабораторные маркеры повреждения гематоэнцефалического барьера и головного мозга у больных с церебральной микроангиопатией

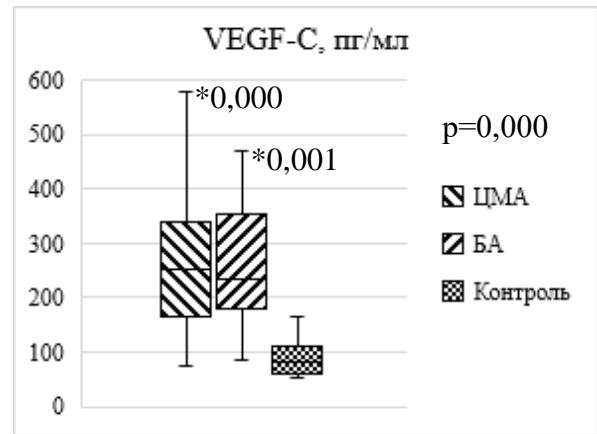
Маркеры повреждения гематоэнцефалического барьера в крови

Проводилось исследование маркеров крови, ассоциированных с повышенной проницаемостью ГЭБ, среди пациентов с ЦМА, БА и группы контроля. Статистически значимые различия ранговых распределений (критерий Краскела-Уоллиса) представлены на Рисунках 1-6.



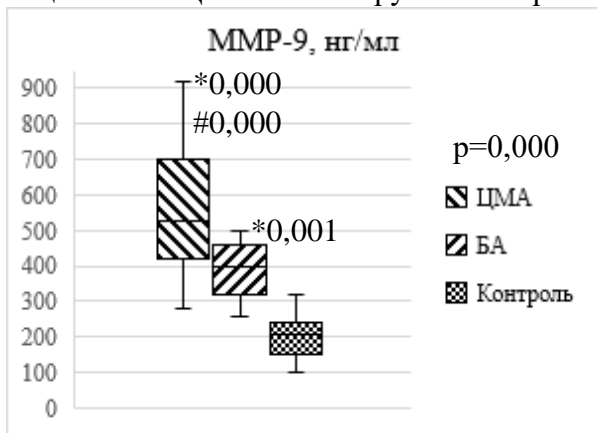
* Значимые различия с контролем
Значимые различия ЦМА с БА

Рисунок 1 – TNF-α (пг/мл) в крови у пациентов с ЦМА и БА и группы контроля



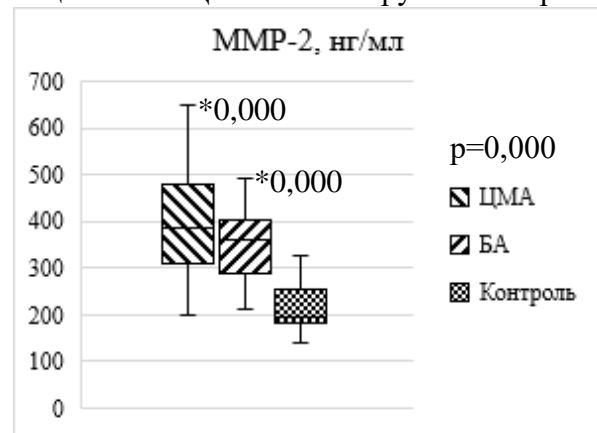
* Значимые различия с контролем
Значимые различия ЦМА с БА

Рисунок 2 – VEGF-C (пг/мл) в крови у пациентов с ЦМА и БА и группы контроля



* Значимые различия с контролем
Значимые различия ЦМА с БА

Рисунок 3 – MMP-9 (нг/мл) в крови у пациентов с ЦМА и БА и группы контроля



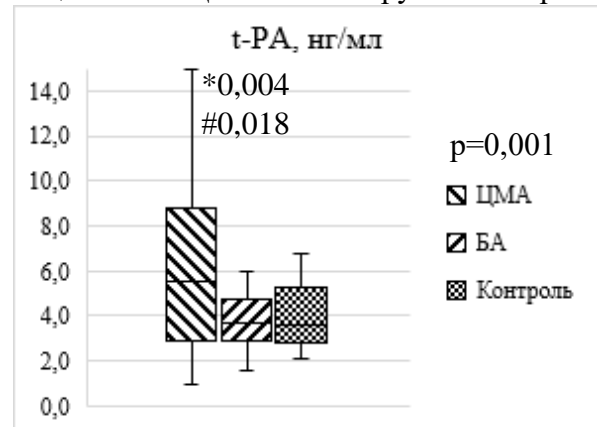
* Значимые различия с контролем
Значимые различия ЦМА с БА

Рисунок 4 – MMP-2 (нг/мл) в крови у пациентов с ЦМА и БА и группы контроля



* Значимые различия с контролем
Значимые различия ЦМА с БА

Рисунок 5 – Фибриноген (г/л) в крови у пациентов с ЦМА и БА и группы контроля



* Значимые различия с контролем
Значимые различия ЦМА с БА

Рисунок 6 – t-PA (нг/мл) в крови у пациентов с ЦМА и БА и группы контроля

Пациенты с ЦМА характеризовались значимым повышением по сравнению с контролем и БА – TNF-α (Рисунок 1), MMP-9 (Рисунок 3), t-PA (Рисунок 6), только по сравнению с контролем

– VEGF-C (Рисунок 2), MMP-2 (Рисунок 4), только по сравнению с БА – фибриногена (Рисунок 5).

Маркеры повреждения гематоэнцефалического барьера в цереброспинальной жидкости и их соотношение с таковыми в крови

На Рисунках 7–18 приведены данные со значимыми различиями между ЦМА и группой сравнения (U-критерий Манна-Уитни) по маркерам повышенной проницаемостью ГЭБ в ЦСЖ и их соотношения с таковыми в крови.

При ЦМА по сравнению с БА выявлено значимое увеличение в ЦСЖ и снижение отношения кровь/ЦСЖ TNF- α (Рисунок 7, Рисунок 8), увеличение фибриногена (Рисунок 11, Рисунок 12), MMP-2 (Рисунок 13, Рисунок 14), MMP-9 (Рисунок 15, Рисунок 16); снижение в ЦСЖ и увеличение отношения кровь/ЦСЖ – VEGF-C (Рисунок 9, Рисунок 10).

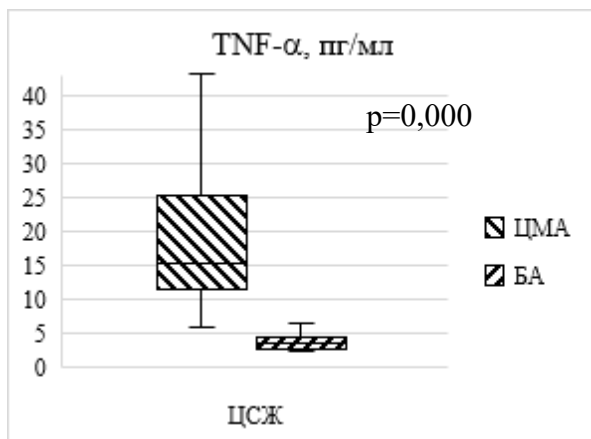


Рисунок 7 – TNF- α (пг/мл) в ЦСЖ у пациентов с ЦМА и БА

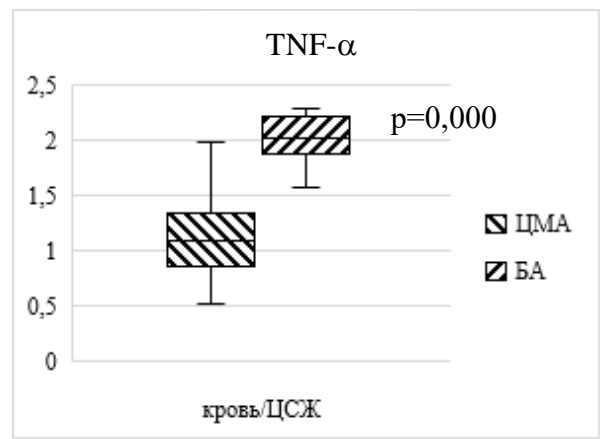


Рисунок 8 – Соотношение TNF- α кровь/ЦСЖ у пациентов с ЦМА и БА

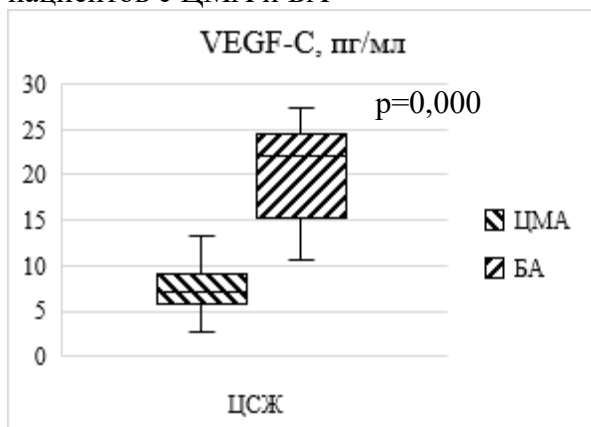


Рисунок 9 – VEGF-C (пг/мл) в ЦСЖ у пациентов с ЦМА и БА

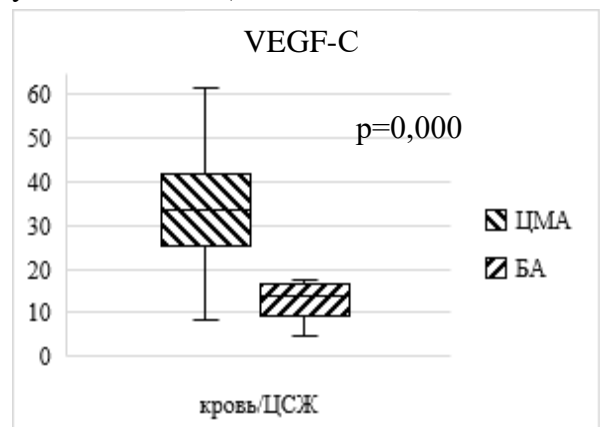


Рисунок 10 – Соотношение VEGF-C кровь/ЦСЖ у пациентов с ЦМА и БА

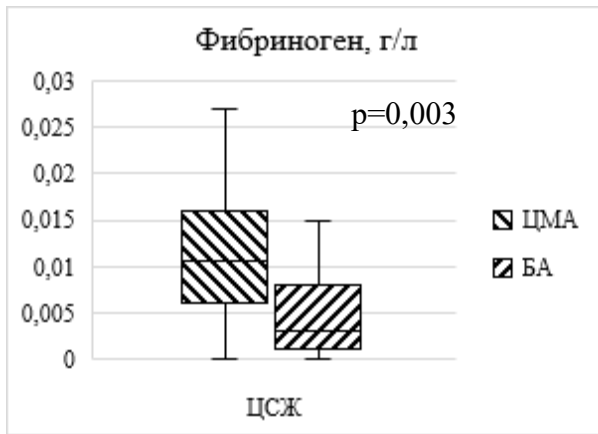


Рисунок 11 – Фибриноген (г/л) в ЦСЖ у пациентов с ЦМА и БА

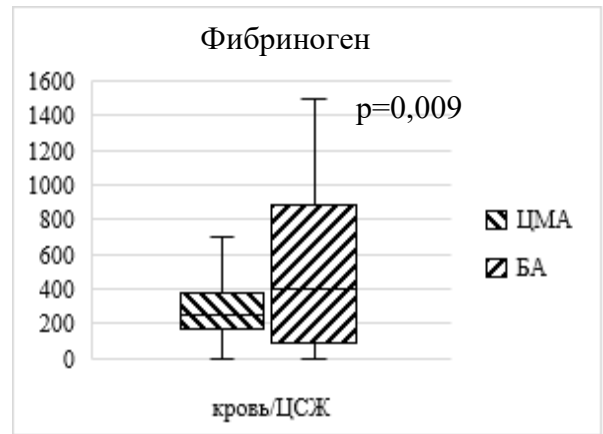


Рисунок 12 – Соотношение фибриногена кровь/ЦСЖ у пациентов с ЦМА и БА

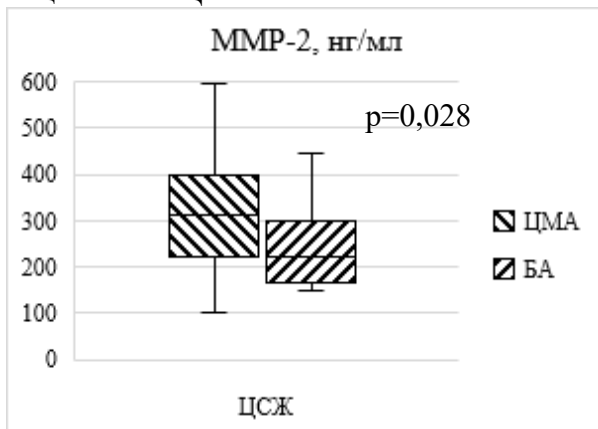


Рисунок 13 – ММР-2 (нг/мл) в ЦСЖ у пациентов с ЦМА и БА

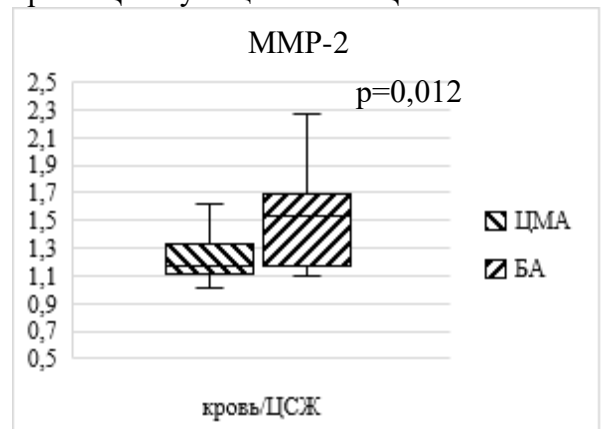


Рисунок 14 – Соотношение ММР-2 кровь/ЦСЖ у пациентов с ЦМА и БА

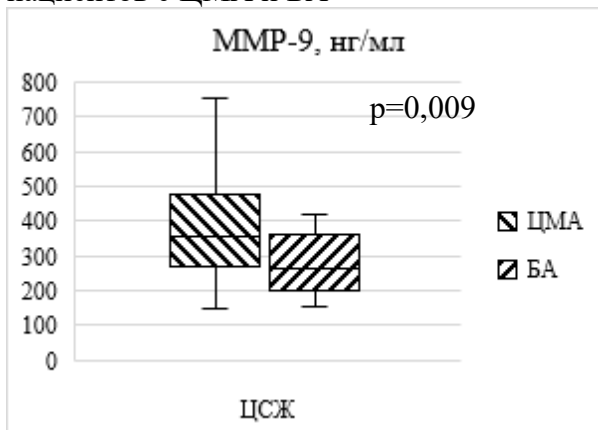
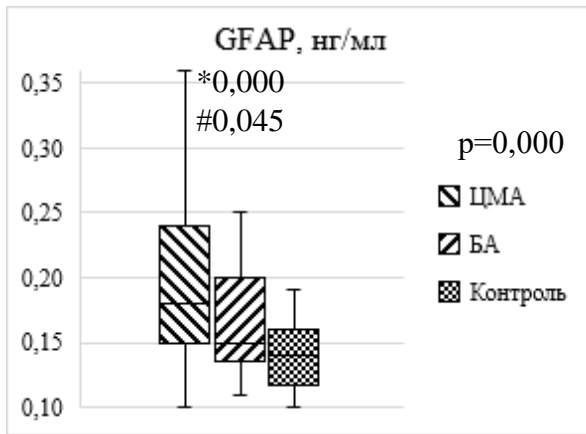


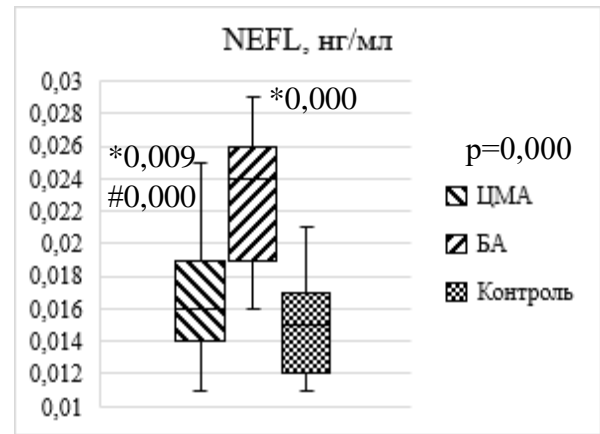
Рисунок 15 – ММР-9 (нг/мл) в ЦСЖ у пациентов с ЦМА и БА

Маркеры повреждения головного мозга в крови

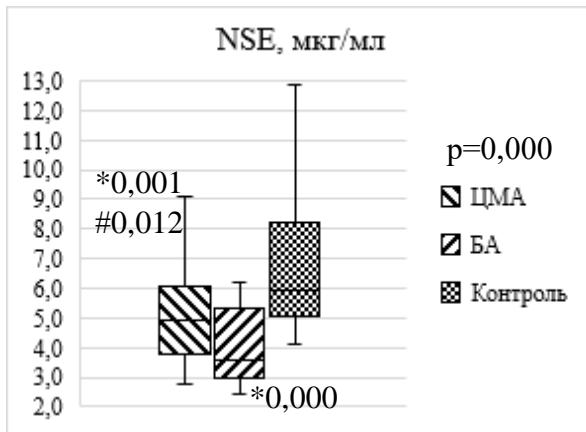
Статистически значимые изменения показателей повреждения головного мозг, между пациентами с ЦМА, БА и группой контроля с применением критерия Краскела-Уоллиса представлены на Рисунках 16-18.



* Значимые различия с контролем
 # Значимые различия ЦМА с БА
Рисунок 16 — GFAP (нг/мл) в крови у пациентов с ЦМА и БА и группы контроля



* Значимые различия с контролем
 # Значимые различия ЦМА с БА
Рисунок 17 — NEFL (нг/мл) в крови у пациентов с ЦМА и БА и группы контроля



* Значимые различия с контролем
 # Значимые различия ЦМА с БА
Рисунок 18 — NSE (мкг/мл) в крови у пациентов с ЦМА и БА и группы контроля

При ЦМА по сравнению с контролем выявлено значимое повышение уровня GFAP (Рисунок 16), NEFL (Рисунок 17), снижение NSE (Рисунок 18). При ЦМА по сравнению с БА значимые различия установлены в отношении более высокого уровня GFAP (Рисунок 16) и NSE (Рисунок 18), пониженного NEFL (Рисунок 17).

Маркеры повреждения мозга в цереброспинальной жидкости и их отношения с таковыми в крови

На Рисунках 19-23 представлены результаты исследования уровня маркеров повреждения мозга в ЦСЖ и их отношения кровь/ЦСЖ у пациентов с ЦМА в сравнении с таковыми при БА по U-критерию Манна-Уитни.

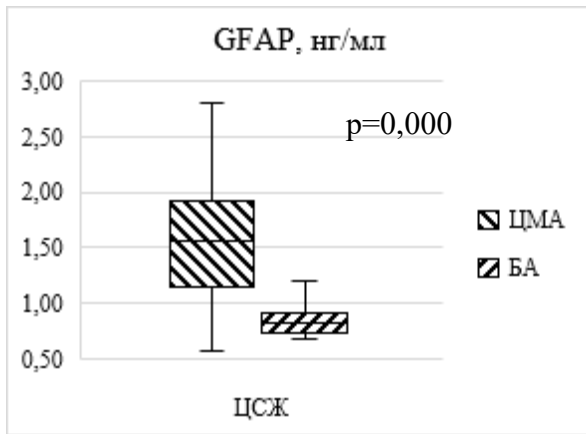


Рисунок 19 – GFAP (нг/мл) в ЦСЖ у пациентов с ЦМА и БА

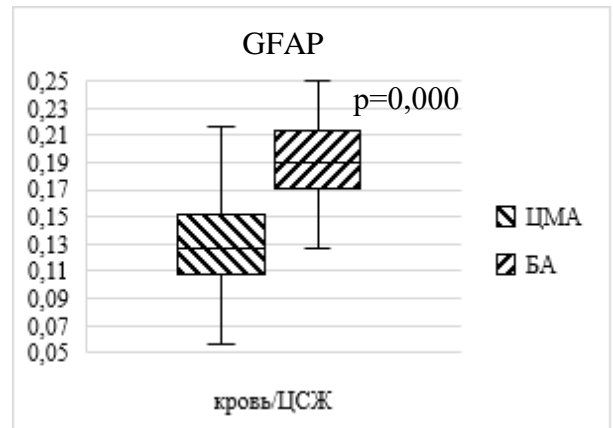


Рисунок 20 – Соотношение GFAP кровь/ЦСЖ у пациентов с ЦМА и БА

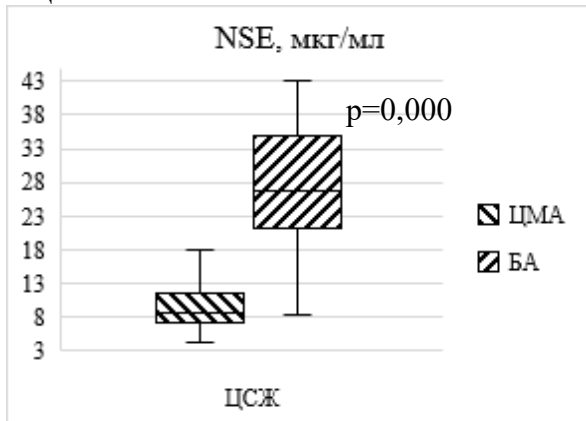


Рисунок 21 – NSE (мкг/мл) в ЦСЖ у пациентов с ЦМА и БА

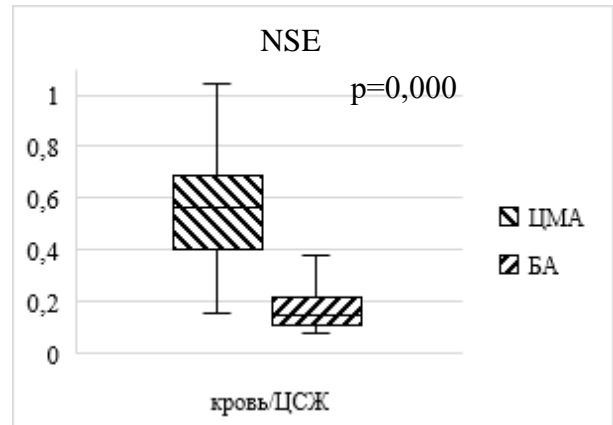


Рисунок 22 – Соотношение NSE кровь/ЦСЖ у пациентов с ЦМА и БА

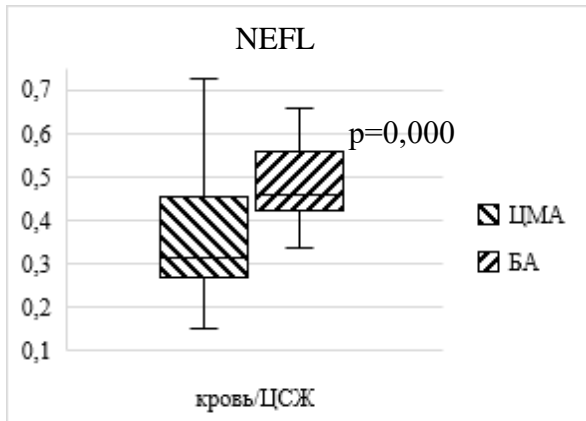
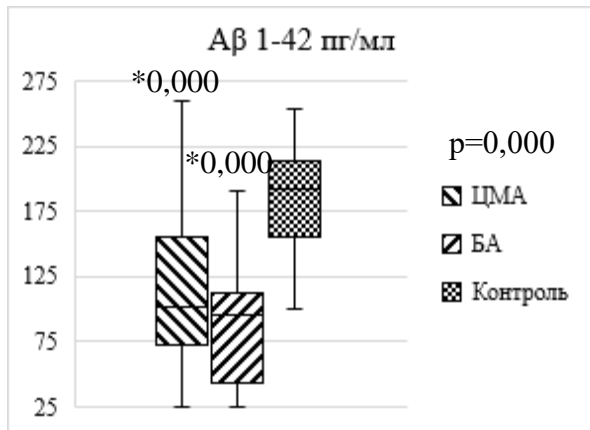


Рисунок 23 – Соотношение NEFL кровь/ЦСЖ у пациентов с ЦМА и БА

ЦМА по сравнению с БА характеризовалась значимым повышением GFAP в ЦСЖ (Рисунок 19) и снижением его отношения кровь/ЦСЖ (Рисунок 20), снижением NSE (Рисунок 21) и повышением его отношения кровь/ЦСЖ (Рисунок 22), снижением отношения NEFL кровь/ЦСЖ (Рисунок 23).

Аβ 1-40, 1-42, общий тау-протеин в крови и их отношения

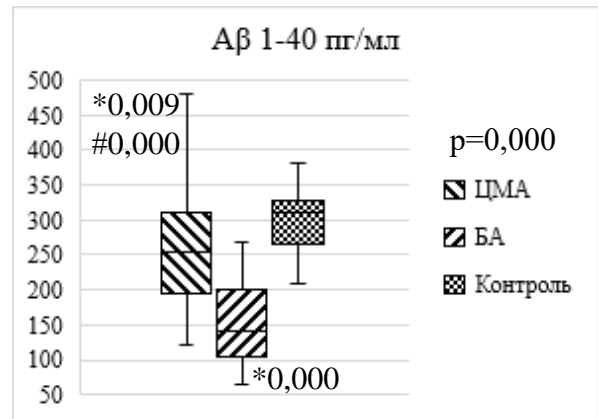
В крови оценивался уровень патологических белков нейродегенеративного процесса – Аβ 1-40, 1-42, общего тау-протеина и их отношения между собой (Аβ 1-40/1-42, тау-протеин/Аβ 1-40, тау-протеин/1-42) при ЦМА, БА и контроле. На Рисунках 24-28 приведены результаты, показавшие значимые различия по критерию Краскела-Уоллиса.



* Значимые различия с контролем

Значимые различия ЦМА с БА

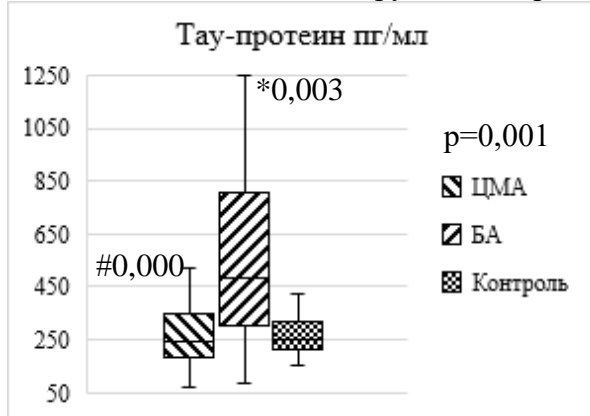
Рисунок 24 – Аβ 1-42 (пг/мл) в крови у пациентов с ЦМА и БА и группы контроля



* Значимые различия с контролем

Значимые различия ЦМА с БА

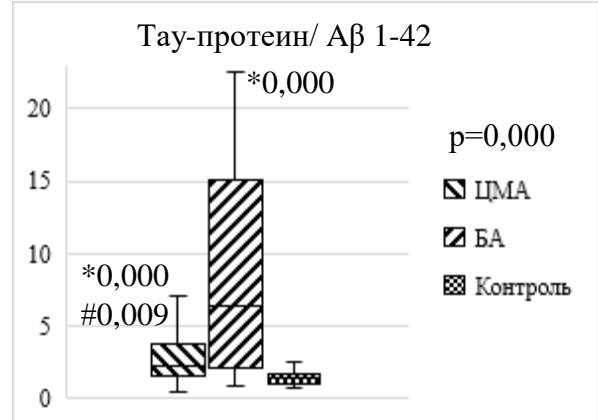
Рисунок 25 – Аβ 1-40 (пг/мл) в крови у пациентов с ЦМА и БА и группы контроля



* Значимые различия с контролем

Значимые различия ЦМА с БА

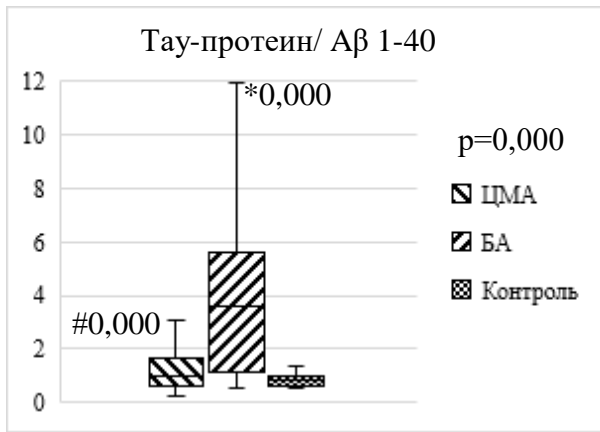
Рисунок 26 – Тау-протеин (пг/мл) в крови у пациентов с ЦМА и БА и группы контроля



* Значимые различия с контролем

Значимые различия ЦМА с БА

Рисунок 27 – Соотношение Тау-протеин/ Аβ 1-42 в крови у пациентов с ЦМА и БА и группы контроля



* Значимые различия с контролем

Значимые различия ЦМА с БА

Рисунок 28 – Соотношение Тау-протеин/ Аβ 1-40 в крови у пациентов с ЦМА и БА и группы контроля

Уровень в крови показателей, показавших значимыми различиями между группами, имел общую тенденцию для ЦМА и БА по отношению к контролю – снижение Аβ 1-42 (Рисунок 24), 1-40 (Рисунок 25) и повышение отношения тау-протеина к Аβ 1-42 (Рисунок 27), 1-40 (Рисунок 28). Значимые различия ЦМА от БА характеризовались более низким Аβ 1-40 (Рисунок 25) и высоким тау-протеином (Рисунок 26) и его отношениями с Аβ 1-42 (Рисунок 27), 1-40 (Рисунок 28) при БА.

Аβ 1-40, 1-42, общий тау-протеин в цереброспинальной жидкости и их отношения

Результат сопоставления уровня Аβ 1-40, 1-42, общего тау-протеина в ЦСЖ и их отношений кровь/ ЦСЖ пациентов ЦМА с БА с применением U-критерия Манна-Уитни представлены на Рисунках 29-36. Получены значимые различия для всех исследуемых показателей. Аβ 1-42 в ЦСЖ был выше при ЦМА (Рисунок 29), а Аβ 1-40 (Рисунок 30) и общий тау протеин (Рисунок 34) ниже, чем при БА.

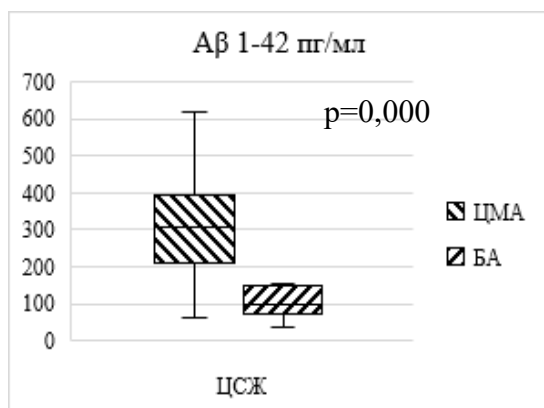


Рисунок 29 – Аβ 1-42 (пг/мл) в ЦСЖ у пациентов с ЦМА и БА

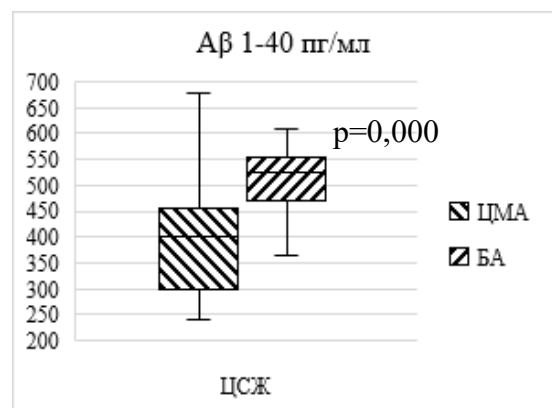


Рисунок 30 – Аβ 1-40 (пг/мл) в ЦСЖ у пациентов с ЦМА и БА

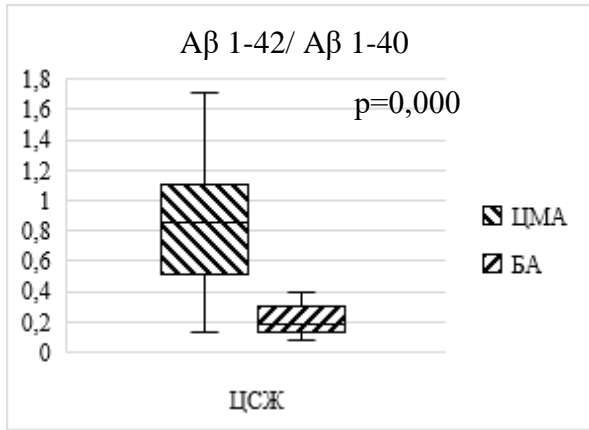


Рисунок 31 – Соотношение Aβ 1-42/1-40 в ЦСЖ у пациентов с ЦМА и БА

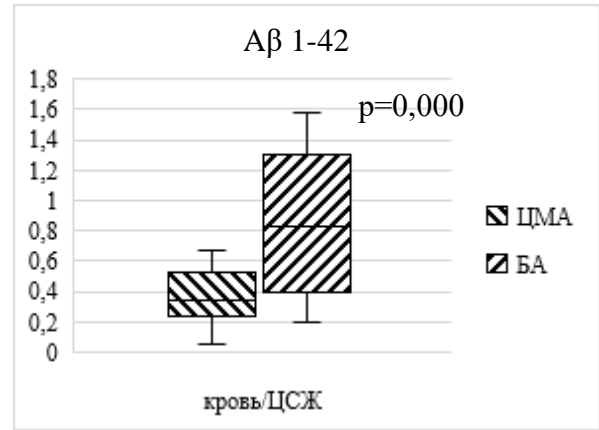


Рисунок 32 – Соотношение Aβ 1-42 кровь/ЦСЖ у пациентов с ЦМА и БА

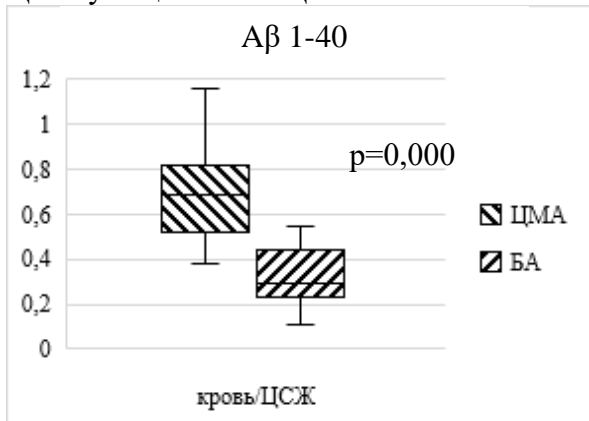


Рисунок 33 – Соотношение Aβ 1-40 кровь/ЦСЖ у пациентов с ЦМА и БА

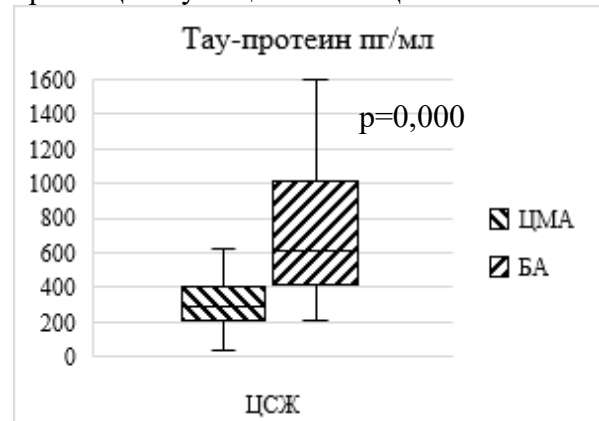


Рисунок 34 – Тау-протеин (пг/мл) в ЦСЖ у пациентов с ЦМА и БА

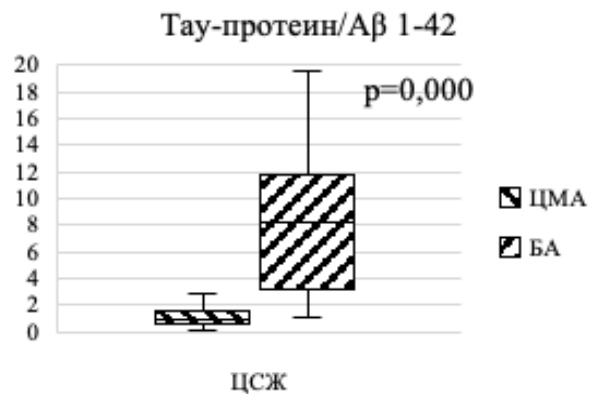


Рисунок 35 – Соотношение Тау-протеин/ Aβ 1-42 в ЦСЖ у пациентов с ЦМА и БА

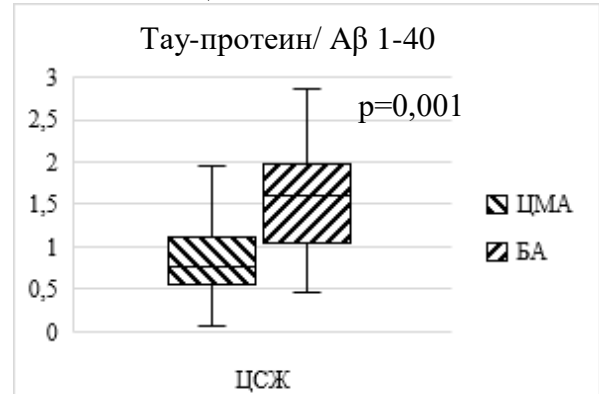


Рисунок 36 – Соотношение Тау-протеин/ Aβ 1-40 в ЦСЖ у пациентов с ЦМА и БА

3.4. Диагностическая значимость биохимических маркеров повреждения гематоэнцефалического барьера и мозга в крови

Для уточнения диагностической значимости в отношении ЦМА биохимических показателей повышенной проницаемости ГЭБ и повреждения мозга проводился ROC-анализ. Для показателей со значимыми различиями сравнивалась площадь под кривой, рассчитывались пороговые значения, чувствительность и специфичность.

В Таблице 7 представлены результаты, проведенного ROC-анализа для значимых в развитии ЦМА показателей крови.

Таблица 7

ROC-характеристики показателей крови, ассоциированных с развитием ЦМА

Уровень показателя в крови	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность	Площадь под кривой	ДИ		p
VEGF-C (пг/мл)	> 114,5	93	80	0,926	0,869	0,984	0,000
ММР-2 (нг/мл)	> 243	88	77	0,925	0,873	0,977	0,000
ММР-9 (нг/мл)	> 327	94	100	0,994	0,985	1,000	0,000
TNF- α (пг/мл)	> 11,1	93	92	0,961	0,914	1,000	0,000
GFAP (нг/мл)	> 0,155	74	70	0,817	0,730	0,904	0,000
A β 1-42 (пг/мл) в крови	< 158	77	80	0,817	0,732	0,903	0,000

Приоритетностью в диагностике ЦМА в порядке убывания в соответствии с площадью под кривой являются ММР-9 > 327 нг/мл (площадь под кривой 0,994 (ДИ 0,99-1,00), чувствительность – 94%, специфичность – 100%), TNF- α > 11,1 пг/мл (площадь под кривой 0,961 (ДИ 0,92-1,00), чувствительность – 93%, специфичность – 92%), VEGF-C > 114,5 пг/мл (площадь под кривой 0,93 (ДИ 0,87-0,98), чувствительность – 93%, специфичность – 80%), ММР-2 > 243 нг/мл (площадь под кривой 0,93 (ДИ 0,87-0,98), чувствительность модели – 88%, специфичность – 77%), GFAP > 0,155 нг/мл (площадь под кривой 0,82 (ДИ 0,73-0,90), чувствительность модели – 74%, специфичность – 70%) (Рисунок 37). Обратная пороговая величина была выявлена для A β 1-42 < 158 пг/мл (площадь под кривой 0,82 (ДИ 0,73-0,90), чувствительность – 77%, специфичность – 80%) (Рисунок 38). t-PA (p=,009), NEFL (p=,009), NSE (p=,001) показали значимые различия пациентов ЦМА от контроля, однако их уровни чувствительности и специфичности оказались недостаточными. Различия в уровнях фибриногена у пациентов с ЦМА и группой контроля оказались незначимыми (p>0,05).

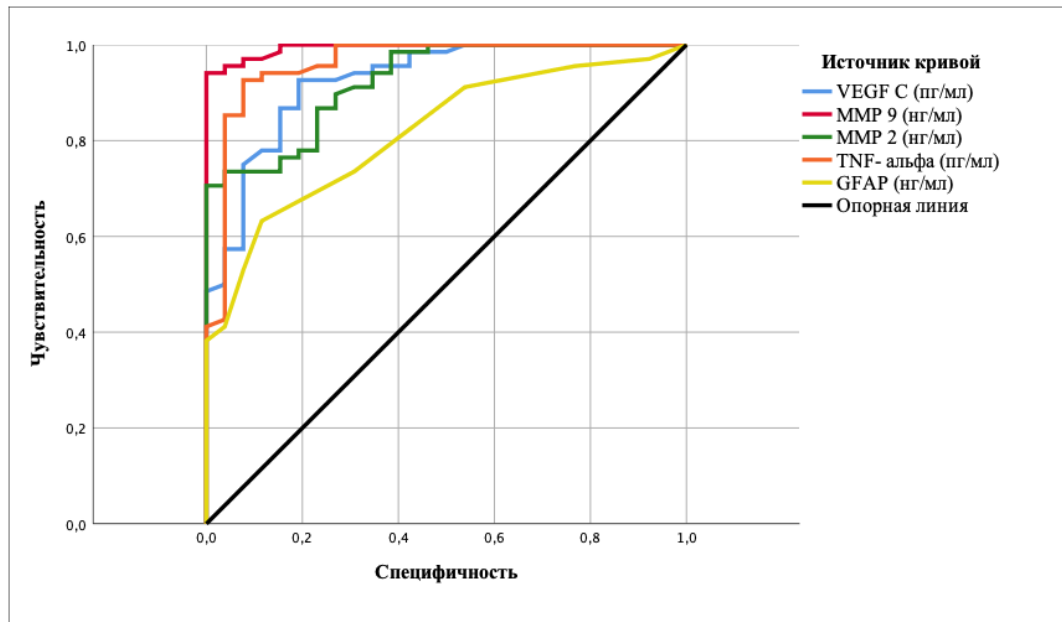


Рисунок 37 – ROC-кривая VEGF-C, MMP-2, 9, TNF- α , GFAP у пациентов с ЦМА в отношении контроля

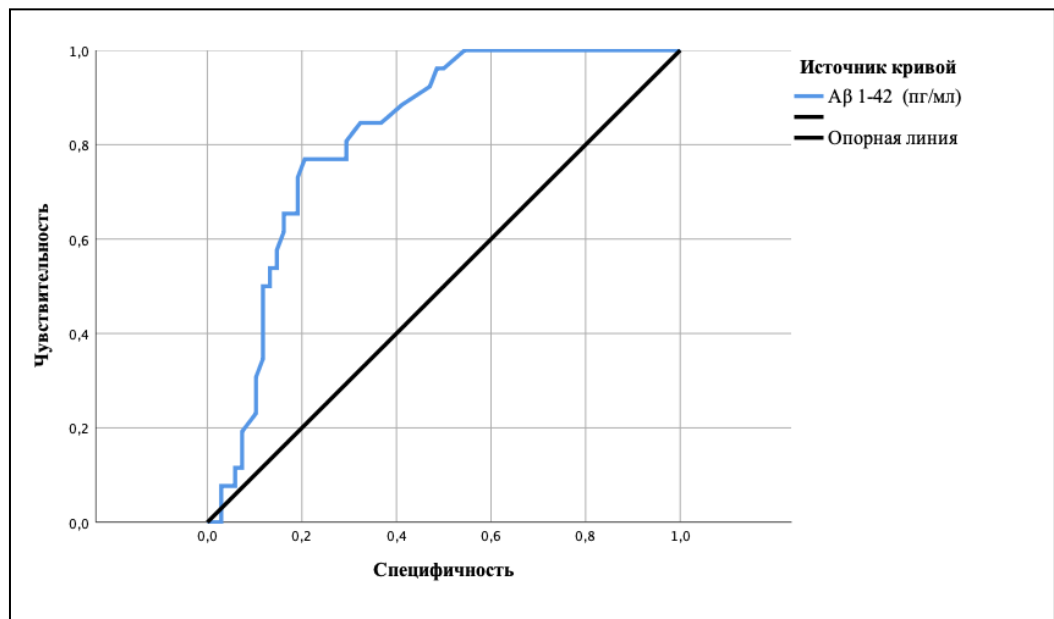


Рисунок 38 – ROC-кривая А β 1-42 в крови у пациентов с ЦМА в отношении контроля

Отдельно была посчитана диагностическая значимость в отношении БА лабораторных показателей повышенной проницаемости ГЭБ и повреждения мозга. Для показателей со значимыми различиями проводился ROC-анализ с расчетом площади под кривой, пороговых значений, чувствительности и специфичности. Результаты представлены в Таблице 8 и на Рисунках 39 и 40.

ROC-характеристики показателей крови, ассоциированных с повреждением мозга и БА

Уровень показателя в крови	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность	Площадь под кривой	ДИ		p
VEGF-C (пг/мл)	> 169,5	88	92	0,922	0,839	1,000	0,000
MMP-2 (нг/мл)	> 244	88	77	0,923	0,847	0,999	0,000
MMP-9 (нг/мл)	> 251	100	85	0,972	0,932	1,000	0,000
NEFL (нг/мл)	> 0,0185	82	96	0,946	0,883	1,000	0,000
Тау-протеин (пг/мл)	> 331,5	77	80	0,807	0,642	0,971	0,001
NSE (мкг/мл)	< 4,95	77	71	0,868	0,753	0,982	0,000
A β 1-42 (пг/мл)	< 132	85	89	0,876	0,750	1,000	0,000
A β 1-40 (пг/мл)	< 257,5	89	89	0,923	0,808	1,000	0,000

Приоритетностью в диагностике БА в порядке убывания в соответствии с площадью под кривой являются MMP-9 >251 нг/мл (площадь под кривой 0,97 (ДИ 0,93-1,00), чувствительность – 100%, специфичность – 85%), NEFL >0,0185 нг/мл (площадь под кривой 0,95 (ДИ 0,88-1,00), чувствительность – 82%, специфичность – 96%), MMP-2 >244 нг/мл (площадь под кривой 0,92 (ДИ 0,85-0,99), чувствительность модели – 88%, специфичность – 77%), A β 1-40 <257,5 пг/мл (площадь под кривой 0,92 (ДИ 0,81-1,0), чувствительность модели – 89%, специфичность – 89%), VEGF-C >169,5 пг/мл (площадь под кривой 0,92 (ДИ 0,84-1,0), чувствительность модели – 88%, специфичность – 92%), NSE <4,95 мкг/мл (площадь под кривой 0,87 (ДИ 0,75-0,98), чувствительность модели – 77%, специфичность – 71%), A β 1-42 <132 пг/мл (площадь под кривой 0,88 (ДИ 0,75-1,0), чувствительность модели – 85%, специфичность – 89%), Тау-протеин >331,5 пг/мл (площадь под кривой 0,81 (ДИ 0,64-0,97), чувствительность модели – 77%, специфичность – 80%).

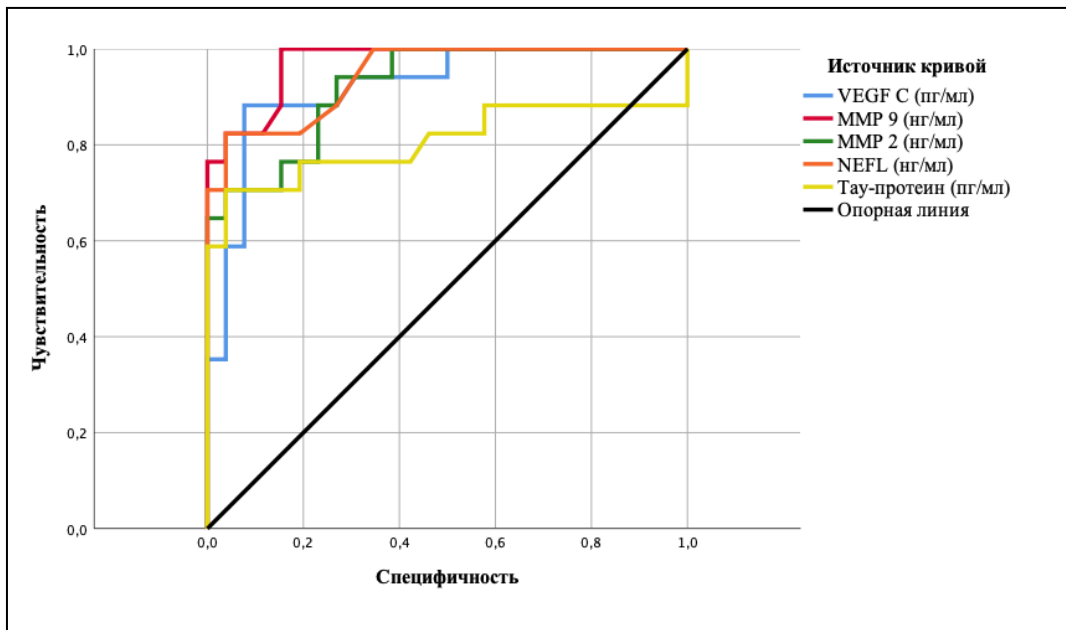


Рисунок 39 – ROC-кривая VEGF-C, MMP-2 и 9, NEFL, тау-протеина в крови у пациентов с БА в отношении контроля

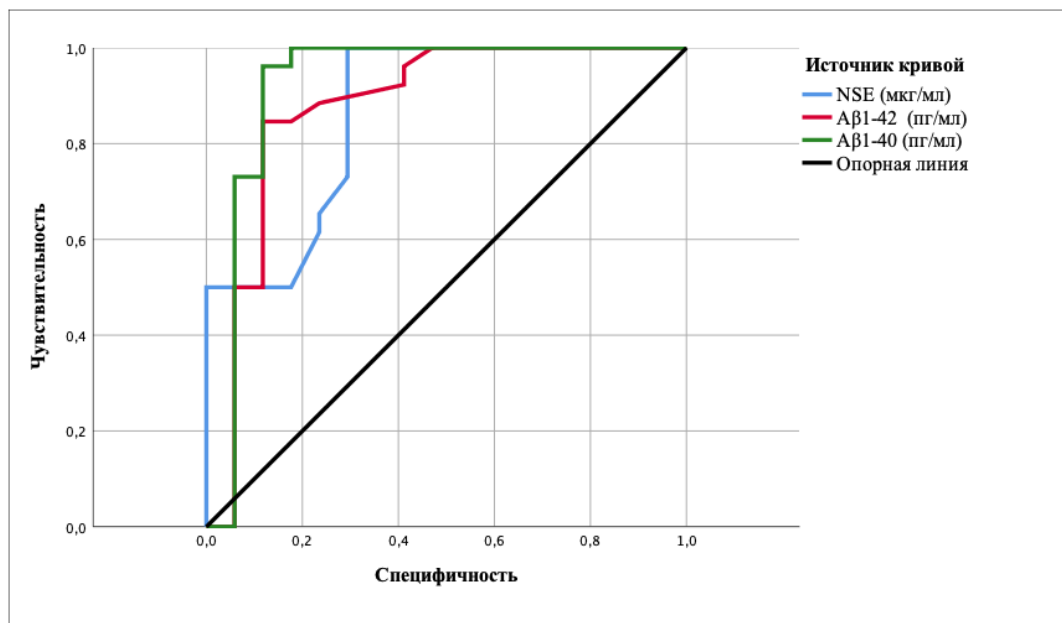


Рисунок 40 – ROC-кривая NSE, Aβ 1-42, Aβ 1-40 в крови у пациентов с БА в отношении контроля

В Таблицах 9 и 10 представлены результаты ROC-анализа показателей крови и ЦСЖ, обладающих потенциалом дифференциальной диагностики ЦМА от БА.

Таблица 9

Характеристики ROC-кривых маркеров крови в дифференциальной диагностике ЦМА от БА

Показатель в крови	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность	Площадь под кривой	ДИ		р
TNF- α (пг/мл)	> 9,95	96	94	0,986	0,966	1,000	0,000
A β 1-40 (пг/мл)	> 205	75	81	0,831	0,703	0,959	0,000
NEFL (нг/мл)	< 0,021	71	76	0,777	0,672	0,881	0,000
Тау-протеин (пг/мл)	< 345	71	72	0,767	0,616	0,919	0,001
Тау-протеин/A β 1-42	< 3,86	71	75	0,740	0,579	0,900	0,002
Тау-протеин/A β 1-40	< 1,49	71	72	0,818	0,680	0,956	0,000

Таблица 10

Характеристики ROC-кривых маркеров ЦСЖ в дифференциальной диагностике ЦМА от БА

Показатель в ЦСЖ	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность	Площадь под кривой	ДИ		р
TNF- α (пг/мл)	> 7,1	99	100	0,999	0,996	1,000	0,000
GFAP (нг/мл)	> 1,025	84	88	0,921	0,860	0,982	0,000
A β 1-42 (пг/мл)	> 157	94	94	0,918	0,805	1,000	0,000
A β 1-42/1-40	> 0,398	88	88	0,907	0,800	1,000	0,000
NSE (мкг/мл)	< 23,45	71	71	0,929	0,855	1,000	0,000
A β 1-40 (пг/мл)	< 463,5	83	79	0,806	0,674	0,938	0,000
Тау-протеин (пг/мл)	< 407,5	83	79	0,847	0,733	0,961	0,000
Тау-протеин/A β 1-42	< 2,566	88	88	0,939	0,883	0,994	0,000
Тау-протеин/A β 1-40	< 1,044	77	72	0,767	0,624	0,910	0,001

Лабораторными маркерами дифференцирования ЦМА от БА с чувствительностью и специфичностью >70% явились TNF- α в крови >9,95 пг/мл (площадь под кривой 0,985 (ДИ 0,96-1,0), чувствительность – 96%, специфичность -94%), TNF- α в ЦСЖ >7,1 пг/мл (площадь под кривой 0,99 (ДИ 0,99-1,0), чувствительность – 99%, специфичность -100%), NEFL в крови <0,021

нг/мл (площадь под кривой 0,777 (ДИ 0,67-0,88), чувствительность – 71%, специфичность -76%), GFAP в ЦСЖ >1,03 нг/мл (площадь под кривой 0,92 (ДИ 0,86-0,98), чувствительность – 84%, специфичность -88%), NSE в ЦСЖ <23,45 мкг/мл (площадь под кривой 0,929 (ДИ 0,86-1,0), чувствительность – 71%, специфичность -71%), Аβ 1-40 в крови >205 пг/мл (площадь под кривой 0,82 (ДИ 0,69-0,96), чувствительность – 75%, специфичность -81%), Аβ 1-40 в ЦСЖ <463,5 пг/мл (площадь под кривой 0,81 (ДИ 0,67-0,94), чувствительность – 83%, специфичность -79%), тау-протеин в крови <345 пг/мл (площадь под кривой 0,77 (ДИ 0,62-0,92), чувствительность – 71%, специфичность -72%), тау-протеин в ЦСЖ <407,5 пг/мл (площадь под кривой 0,85 (ДИ 0,73-0,96), чувствительность – 83%, специфичность -79%), Аβ 1-42 в ЦСЖ >157 пг/мл (площадь под кривой 0,92 (ДИ 0,81-1,0), чувствительность – 94%, специфичность -94%), соотношения Аβ 1-42/1-40 в ЦСЖ >0,398 пг/мл (площадь под кривой 0,91 (ДИ 0,8-1,0), чувствительность – 88%, специфичность -88%), тау /Аβ42 в крови <3,86 площадь под кривой 0,91 (ДИ 0,58-0,9), чувствительность – 71%, специфичность -74%), тау /Аβ42 в ЦСЖ <2,566 площадь под кривой 0,94 (ДИ 0,88-0,99), чувствительность – 88%, специфичность -88%), тау /Аβ40 в крови <1,49 площадь под кривой 0,82 (ДИ 0,68-0,96), чувствительность – 71%, специфичность -72%), тау /Аβ40 в ЦСЖ <1,044 площадь под кривой 0,767 (ДИ 0,62-0,91), чувствительность – 77%, специфичность -72%) (Рисунки 41, 42).

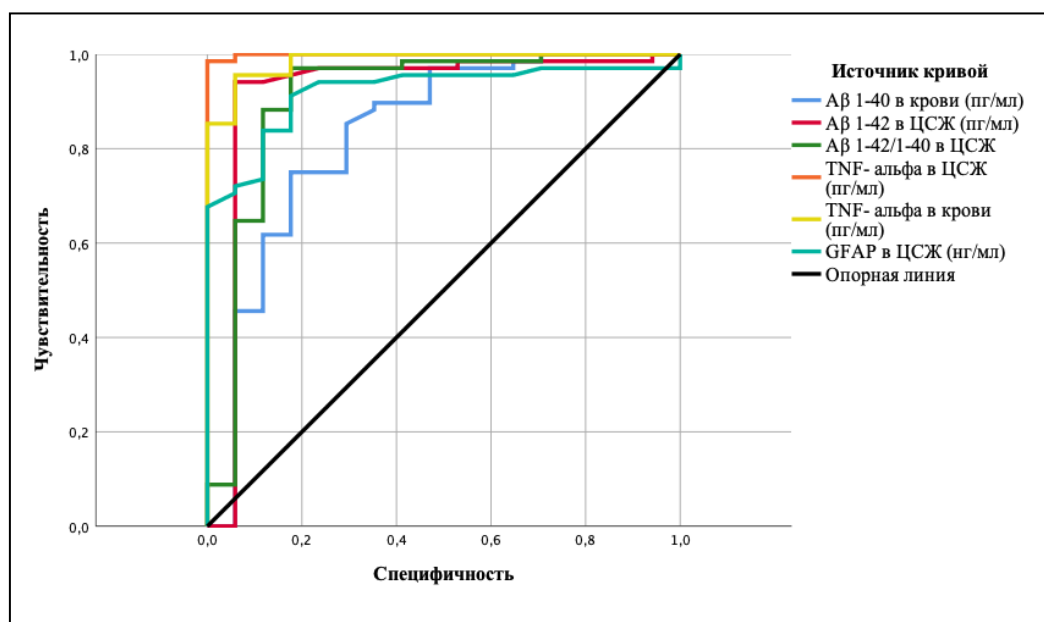


Рисунок 41 – ROC-кривая GFAP, TNF- α , Аβ1-42, Аβ1-40 и их соотношений дифференцирующих ЦМА от БА

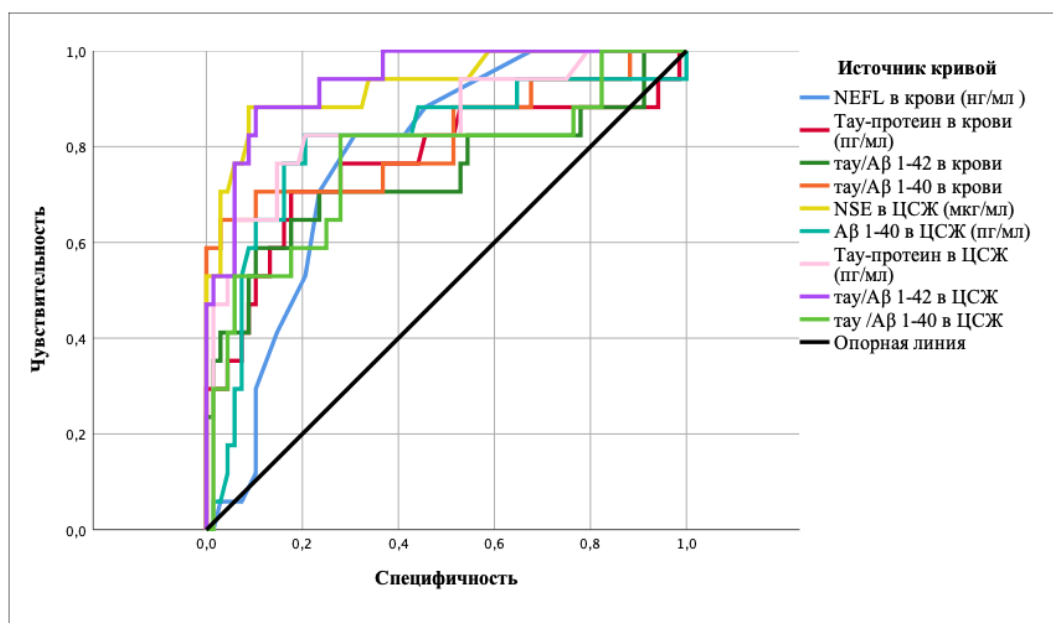


Рисунок 42 – ROC-кривая NEFL, NSE, тау-протеина, Аβ 1-40, и их соотношений с Аβ 1-42 дифференцирующих ЦМА от БА

3.5. Связь клинических и диагностических МРТ-проявлений с лабораторными маркерами повреждения гематоэнцефалического барьера и мозга в крови и цереброспинальной жидкости при церебральной микроангиопатии

Связь тяжести когнитивных расстройств с маркерами повреждения гематоэнцефалического барьера и мозга в крови и цереброспинальной жидкости

Для подтверждения клинической значимости установленных биохимических маркеров ЦМА проводилось сравнение их уровня при КР разной тяжести и контроле.

Результаты сравнения уровня маркеров повреждения ГЭБ и мозга в крови при КР разной тяжести и контроле представлены в Таблице 11.

Таблица 11

Сравнение уровней маркеров повреждения ГЭБ и мозга в крови при ЦМА с разной тяжестью КР с группой контроля

Показатель крови	Контроль (0) n=26	Тяжесть КР при ЦМА			p	p, post-hoc
		СубКР (1) n=20	УКР (2) n=21	Деменция (3) n=27		
		Me [Q25%; Q75%]				
TNF-α (пг/мл)	6,6 [4,5; 10,1]	16,9 [14,7; 26,7]	16,52 [14,8; 19,6]	17,36 [14,8; 23,5]	0,000	1-0 0,000 2-0 0,000 3-0 0,000

Сравнение уровней маркеров повреждения ГЭБ и мозга в крови при ЦМА с разной тяжестью КР с группой контроля

Показатель крови	Контроль (0) n=26	Тяжесть КР при ЦМА			p	p, post-hoc
		СубКР (1) n=20	УКР (2) n=21	Деменция (3) n=27		
		(Me [Q25%; Q75%])				
VEGF-C (пг/мл)	80 [62; 112]	270,5 [210; 347]	185 [150; 273]	217 [167; 345]	0,000	1-0 0,000 2-0 0,000 3-0 0,000
MMP-9 (нг/мл)	205 [153; 239]	542,5 [354; 840]	560 [380; 679]	485 [442; 620]	0,000	1-0 0,000 2-0 0,000 3-0 0,000
MMP-2 (нг/мл)	195 [180; 240]	360 [244; 505]	415 [310; 451]	372 [322; 490]	0,000	1-0 0,000 2-0 0,000 3-0 0,000
t-PA (нг/мл)	3,6 [2,9; 5,2]	6,55 [4,4; 9,9]	6,6 [4,0; 8,6]	4,3 [2,7; 8,8]	0,009	1-0 0,002 2-0 0,023 1-3 0,035
GFAP (нг/мл)	0,14 [0,12; 0,16]	0,18 [0,16; 0,24]	0,21 [0,15; 0,25]	0,17 [0,15; 0,21]	0,000	1-0 0,000 2-0 0,000 3-0 0,000
NSE (мкг/мл)	5,9 [5,1; 8,2]	4,8 [3,8; 5,9]	5,3 [4,0; 6,1]	4,9 [3,5; 6,0]	0,006	1-0 0,004 2-0 0,025 3-0 0,002
A β 1-42 (пг/мл)	191,5 [160; 214]	104 [75; 143]	100 [68; 115]	115 [79; 160]	0,000	1-0 0,000 2-0 0,000 3-0 0,000
A β 1-40 (пг/мл)	310 [265; 320]	270 [200; 313]	260 [210; 315]	250 [190; 310]	0,046	1-0 0,042 2-0 0,028 3-0 0,013
A β 1-42/1-40	0,64 [0,46; 0,70]	0,51 [0,34; 0,57]	0,39 [0,24; 0,57]	0,42 [0,29; 0,82]	0,022	1-0 0,034 2-0 0,004 3-0 0,033
Тау-протеин/A β 1-42	1,38 [1,06; 1,68]	2,04 [1,42; 3,69]	2,71 [2,0; 3,55]	1,86 [1,15; 4,37]	0,04	1-0 0,005 2-0 0,000 3-0 0,008

Уровни всех установленных маркеров в крови (TNF- α , VEGF-C, MMP-2 и 9, GFAP, NSE, A β 1-42, A β 1-40, A β 1-42/1-40 и тау /A β 1-42) при КР разной тяжести (СубКР, УКР и деменция) значительно отличались от контроля. Различия между группами с разной тяжестью КР выявлены в отношении t-PA – снижение уровня при деменции по отношению к СубКР.

Отдельно было проведено сравнение уровней маркеров между пациентами с деменцией при ЦМА и БА и контролем (Таблица 12).

Сравнение уровней маркеров повреждения ГЭБ и мозга у пациентов с деменцией при ЦМА и БА и в контроле

Показатель	ЦМА n=27 (1)	БА n=11 (2)	Контроль n=26 (3)	p	p, post-hoc
	(Me [Q25%; Q75%])				
TNF- α (пг/мл) в ЦСЖ	15,30 [12,6; 22,6]	3,3 [2,6; 4,5]	-	0,000	-
TNF- α (пг/мл) в крови	17,36 [14,84; 23,52]	6,24 [5,76; 9,6]	6,6 [4,5; 10,1]	0,000	1-2 0,000 1-3 0,000
TNF- α (пг/мл) кровь/ЦСЖ	1,10 [0,91; 1,36]	2,13 [1,91; 2,23]	-	0,000	-
VEGF-C (пг/мл) в ЦСЖ	7,10 [6,1; 8,15]	22,80 [14,8; 25,8]	-	0,000	-
VEGF-C (пг/мл) в крови	217,0 [167; 345]	219,0 [179; 342]	80,0 [62; 112]	0,000	1-3 0,000 2-3 0,000
VEGF-C (пг/мл) кровь/ЦСЖ	33,92 [23,08; 48,59]	13,36 [7,89; 16,67]	-	0,000	-
ММР-9 (нг/мл) в крови	485,0 [442; 620]	410,0 [305; 460]	205,25 [152,5; 238,8]	0,000	1-3 0,000 2-3 0,001
ММР-2 (нг/мл) в крови	372,0 [322; 490]	362,0 [264; 390]	195,19 [180; 240,39]	0,000	1-3 0,000 2-3 0,000
фибриноген (г/л) в ЦСЖ	0,011 [0,008; 0,017]	0,006 [0,002; 0,010]	-	0,038	-
GFAP (нг/мл) в ЦСЖ	1,34 [1,18; 1,91]	0,81 [0,69; 0,89]	-	0,000	-
GFAP (нг/мл) в крови	0,17 [0,15; 0,21]	0,15 [0,13; 0,24]	0,14 [0,12; 0,16]	0,001	1-3 0,000
GFAP (нг/мл) кровь/ЦСЖ	0,13 [0,11; 0,15]	0,19 [0,17; 0,24]	-	0,000	-
NEFL (нг/мл) в ЦСЖ	0,054 [0,046; 0,059]	0,045 [0,042; 0,050]	-	0,012	-
NEFL (нг/мл) в крови	0,016 [0,015; 0,019]	0,024 [0,019; 0,026]	0,015 [0,012; 0,017]	0,000	1-2 0,013 1-3 0,013 2-3 0,000
NEFL (нг/мл) кровь/ЦСЖ	0,30 [0,25; 0,41]	0,53 [0,41; 0,58]	-	0,002	-
NSE (мкг/мл) в ЦСЖ	8,60 [7,3; 10,8]	28,70 [19,8; 36,5]	-	0,000	-
NSE (мкг/мл) в крови	4,90 [3,5; 6,0]	3,10 [2,6; 3,9]	5,90 [5,1; 8,2]	0,000	1-2 0,030 1-3 0,005 2-3 0,000
NSE (мкг/мл) кровь/ЦСЖ	0,60 [0,4; 0,69]	0,11 [0,08; 0,16]	-	0,000	-
A β 1-42 (пг/мл) в ЦСЖ	280,00 [194; 365]	103,00 [85; 145]	-	0,000	-
A β 1-40 (пг/мл) в ЦСЖ	395,00 [345; 460]	495,00 [465; 545]	-	0,002	-

Сравнение уровней маркеров повреждения ГЭБ и мозга у пациентов с деменцией при ЦМА и БА и в контроле

Показатель	ЦМА n=27 (1)	БА n=11 (2)	Контроль n=26 (3)	p	p, post-hoc
	(Me [Q25%; Q75%])				
Аβ 1-42/1-40 в ЦСЖ	0,86 [0,49; 1,05]	0,19 [0,16; 0,29]	-	0,000	-
Аβ 1-42 (пг/мл) в крови	115,0 [79; 160]	100,0 [35; 115]	191,5 [160; 214]	0,000	1-3 0,000 2-3 0,000
Аβ 1-40 (пг/мл) в крови	250,0 [190; 310]	141,0 [103; 180]	310,0 [265; 320]	0,000	1-2 0,001 1-3 0,017 2-3 0,000
Аβ1-40 кровь/ЦСЖ	0,69 [0,52; 0,81]	0,27 [0,2; 0,37]	-	0,000	-
Аβ42 кровь/ЦСЖ	0,36 [0,29; 0,52]	0,95 [0,41; 1,29]	-	0,018	-
Тау-протеин (пг/мл) в ЦСЖ	308,0 [195; 410]	615,0 [430; 957]	-	0,000	-
Тау-протеин (пг/мл) в крови	246,0 [160; 425]	480,0 [260; 790]	252,5 [210; 314]	0,022	1-2 0,011 2-3 0,010
Тау-протеин/Аβ1-42 ЦСЖ	1,11 [0,63; 1,69]	8,68 [3,53; 12,29]	-	0,000	-
Тау-протеин/Аβ40 ЦСЖ	0,77 [0,46; 1,19]	1,18 [1,05; 2,0]	-	0,007	-
Тау-протеин/Аβ1-42 крови	1,86 [1,15; 4,37]	6,34 [2,09; 13,45]	1,38 [1,06; 1,68]	0,001	1-2 0,030 1-3 0,041 2-3 0,000
Тау-протеин/Аβ40 крови	1,28 [0,52; 1,94]	3,58 [1,33; 8,59]	0,83 [0,67; 0,97]	0,000	1-2 0,001 2-3 0,000

Сравнение уровней в крови маркеров ЦМА с БА при наличии значимых отличий их от контроля показало характерные для ЦМА – выраженное повышение TNF-α, для БА – снижение NSE и Аβ 1-40, повышение NEFL, тау-протеин/Аβ1-42.

Сравнение уровней маркеров в ЦСЖ при ЦМА с БА установило значимые различия для всех исследуемых показателей. ЦМА по сравнению с БА характеризовалась более высоким уровнем TNF-α, фибриногена, GFAP, NEFL, Аβ 1-42, Аβ 1-42/1-40, тау /Аβ40 и более низким уровнем VEGF-C, NSE, Аβ 1-40, тау-протеина, тау /Аβ42.

Проводилось сравнение уровней маркеров в крови между разными типами КР (преимущественно дизрегуляторный, смешанный при УКР и деменции) при ЦМА, СубКР при ЦМА, КР при БА (амнестический тип при УКР и деменции) и контроле (Рисунки 43-57).

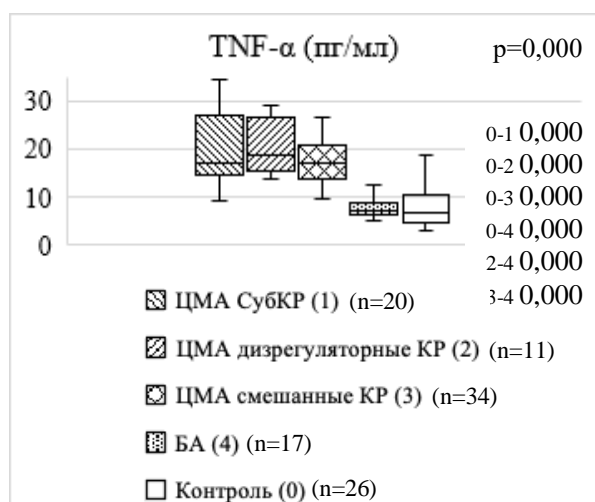


Рисунок 43 – TNF-α (пг/мл) в крови между разными типами КР при ЦМА, БА (амнестический тип) и контроле

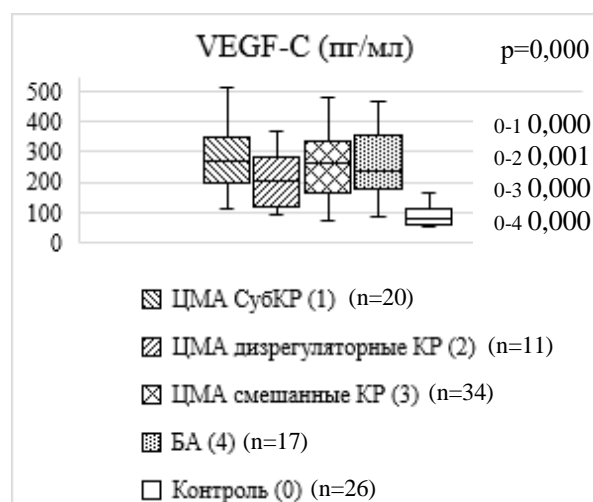


Рисунок 44 – VEGF-C (пг/мл) в крови между разными типами КР при ЦМА, БА (амнестический тип) и контроле

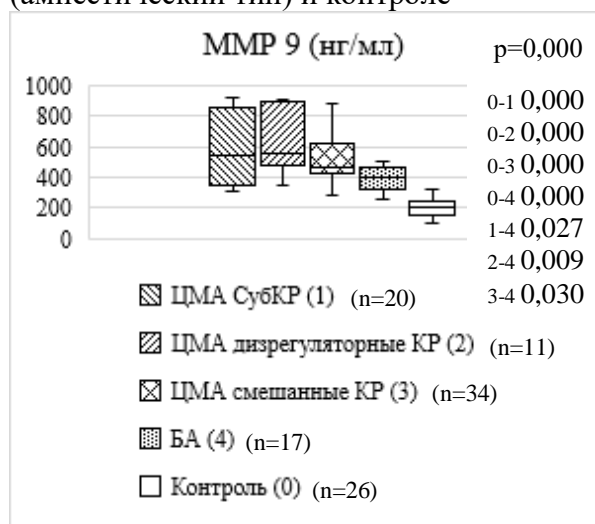


Рисунок 45 – MMP-9 (нг/мл) в крови между разными типами КР при ЦМА, БА (амнестический тип) и контроле

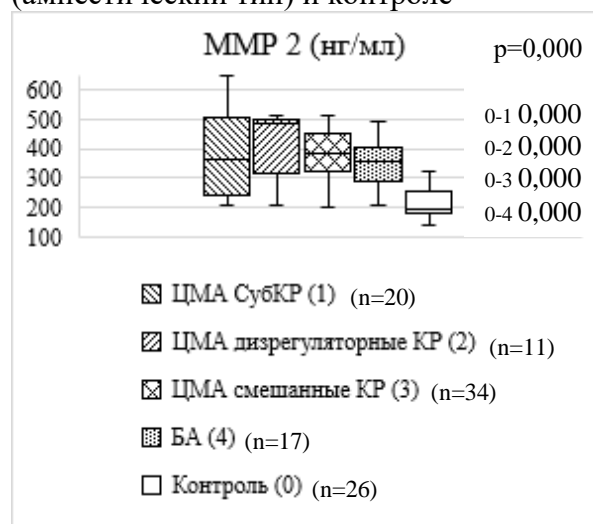


Рисунок 46 – MMP-2 (нг/мл) в крови между разными типами КР при ЦМА, БА (амнестический тип) и контроле

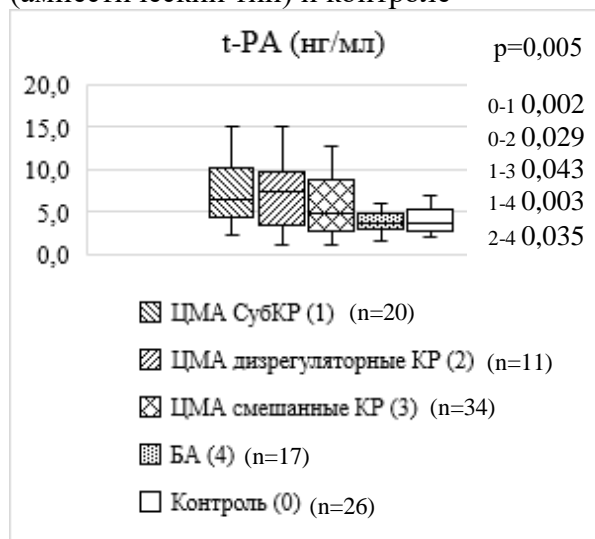


Рисунок 47 – t-PA (нг/мл) в крови между разными типами КР при ЦМА, БА (амнестический тип) и контроле

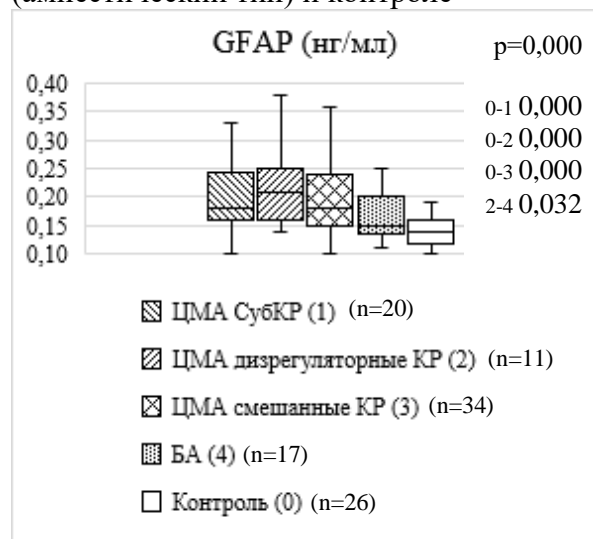


Рисунок 48 – GFAP (нг/мл) в крови между разными типами КР при ЦМА, БА (амнестический тип) и контроле

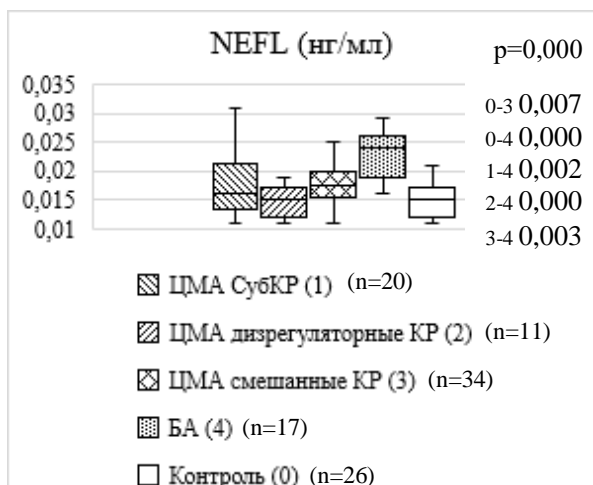


Рисунок 49 – NEFL (нг/мл) в крови между разными типами КР при ЦМА, БА (амнестический тип) и контроле

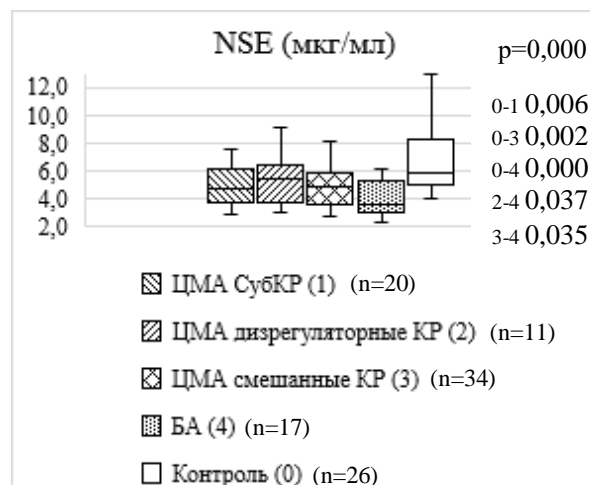


Рисунок 50 – NSE (мкг/мл) в крови между разными типами КР при ЦМА, БА (амнестический тип) и контроле

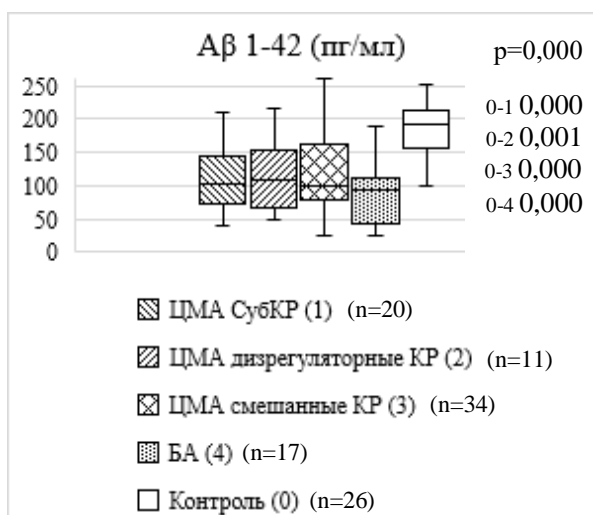


Рисунок 51 – Aβ 1-42 (пг/мл) в крови между разными типами КР при ЦМА, БА (амнестический тип) и контроле

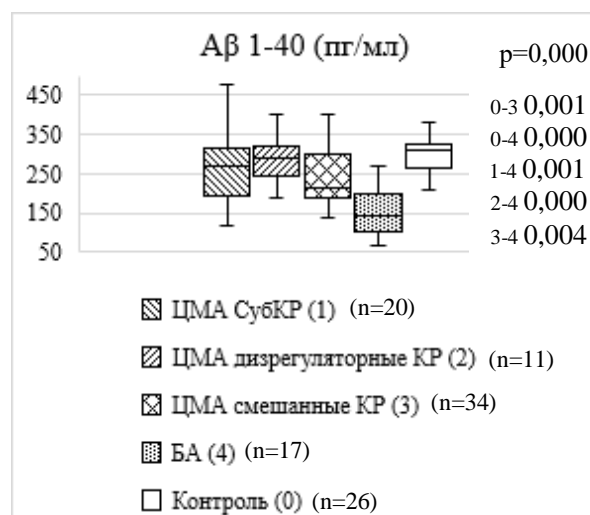


Рисунок 52 – Aβ 1-40 (пг/мл) в крови между разными типами КР при ЦМА, БА (амнестический тип) и контроле

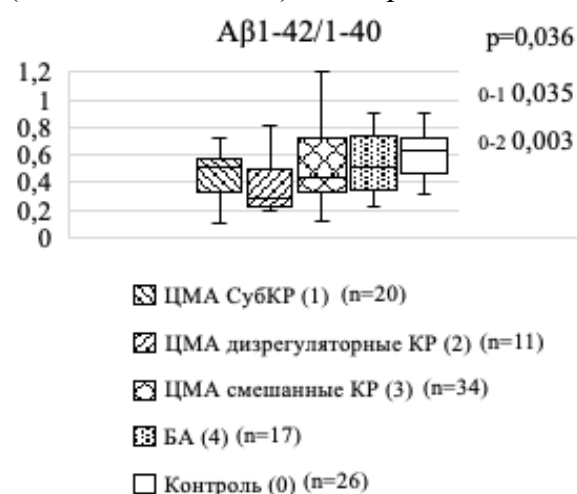


Рисунок 53 – Aβ 1-42/1-40 в крови между разными типами КР при ЦМА, БА (амнестический тип) и контроле

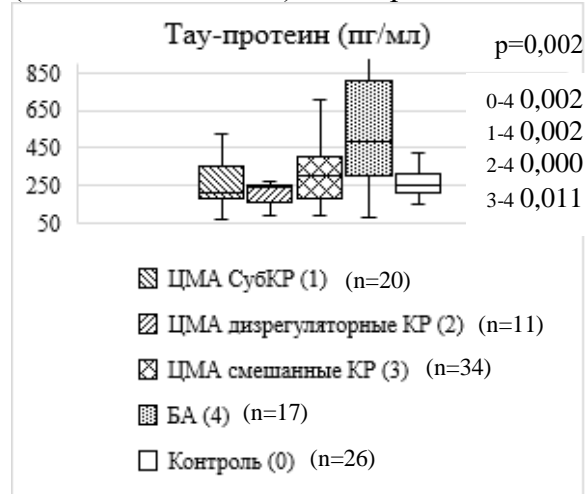


Рисунок 54 – Тау-протеин (пг/мл) в крови между разными типами КР при ЦМА, БА (амнестический тип) и контроле

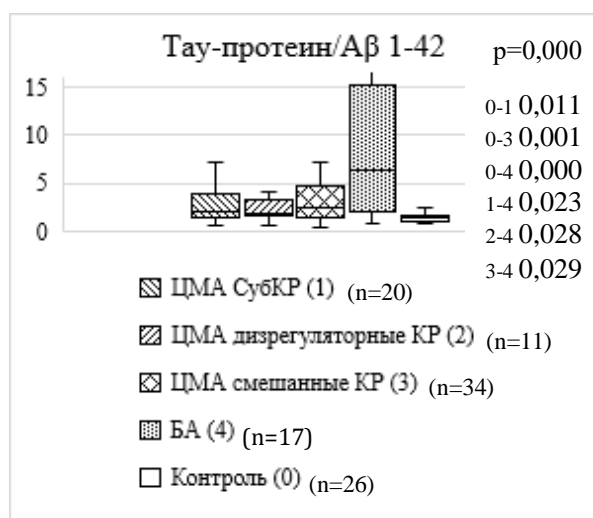


Рисунок 55 – Тау-протеин/Аβ 1-42 в крови между разными типами КР при ЦМА, БА (амнестический тип) и контроле

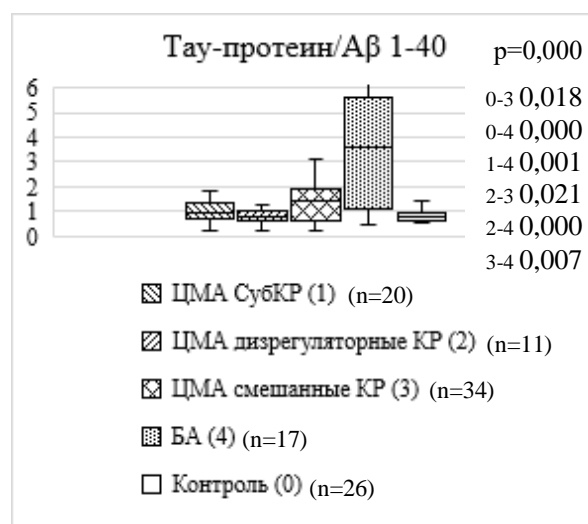


Рисунок 56 – Тау-протеин/Аβ 1-40 в крови между разными типами КР при ЦМА, БА (амнестический тип) и контроле

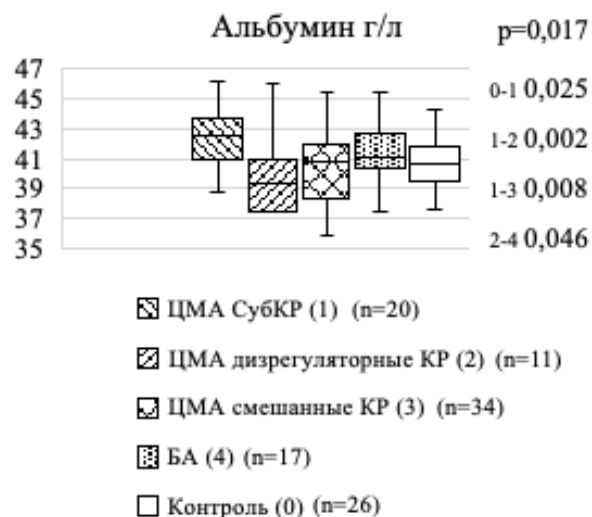


Рисунок 57 – Альбумин (г/л) в крови между разными типами КР при ЦМА, БА (амнестический тип) и контроле

Уровни маркеров крови почти всех исследуемых групп значительно отличались от контроля. Выявлена единая направленность изменений при ЦМА и БА по отношению к контролю. Различия групп ЦМА от БА были представлены повышением уровней TNF-α при дизрегуляторном и смешанном типах, более высокого MMP-9 при СубКР, дизрегуляторном и смешанном типах КР, более высокого GFAP при дизрегуляторном типе КР, более низкого NEFL при СубКР, дизрегуляторном и смешанном типах КР, более высокого NSE при дизрегуляторном и смешанном типах КР, более высокого Аβ 1-40 при СубКР, дизрегуляторном и смешанном типах КР, более низкого тау-протеина при дизрегуляторном и смешанном типах КР. Высококочувствительными оказались отношения тау-протеин/Аβ1-42 – более низкий при СубКР, дизрегуляторном и смешанном типах КР, тау-протеин/Аβ1-40 – более низкий при СубКР, дизрегуляторном и смешанном типе КР. В отношении тау-протеин/Аβ1-40 установлены различия

между дизрегуляторным и смешанным типами КР, с более высокими показателями при последнем. Уровень альбумина был значимо снижен при дизрегуляторном типе КР по отношению к контролю.

Проводилось сравнение уровней маркеров в ЦСЖ и их отношений с таковыми в крови между разными типами КР (преимущественно дизрегуляторный (Д/р), смешанный (Смеш) при УКР и деменции) при ЦМА, СубКР при ЦМА, КР при БА (амнестический тип при УКР и деменции) (Таблица 13).

Таблица 13

Сравнение уровней маркеров повреждения ГЭБ и мозга в ЦСЖ и их отношений между группами ЦМА (типы КР при УКР и деменции, СубКР), БА (амнестический тип)

Показатель	ЦМА			БА (0) n=17	p	p, post-hoc
	СубКР (1) n=20	УКР и деменция				
		Д/р (2) n=11	Смеш (3) n=34			
	(Me [Q25%; Q75%])					
TNF-α (пг/мл) ЦСЖ ^в	20,20 [11,85; 28,3]	15,30 [10,8; 26,9]	14,05 [11,6; 19,5]	3,70 [2,80; 4,40]	0,000	0-1 0,000 0-2 0,000 0-3 0,000
TNF-α кровь/ЦСЖ	1,017 [0,861; 1,162]	1,197 [0,776; 1,386]	1,153 [0,972; 1,321]	2,016 [1,891; 2,215]	0,000	0-1 0,000 0-2 0,000 0-3 0,000
VEGF-C (пг/мл) ЦСЖ ^в	8,08 [6,10; 10,23]	7,10 [6,30; 9,30]	7,30 [6,10; 8,15]	22,10 [15,90; 24,30]	0,000	0-1 0,000 0-2 0,000 0-3 0,000
VEGF-C кровь/ЦСЖ	36,673 [30,299; 43,537]	29,861 [21,702; 34,724]	31,903 [23,077; 48,302]	13,756 [9,675; 16,652]	0,000	0-1 0,000 0-2 0,000 0-3 0,000
ММР-2 (нг/мл) ЦСЖ ^в	294,00 [189,84; 418,50]	437,00 [267,00; 443,17]	316,82 [216,00; 392,87]	220,00 [169,00; 281,00]	0,049	0-2 0,005
ММР-2 кровь/ЦСЖ	1,239 [1,127; 1,346]	1,124 [1,118; 1,180]	1,151 [1,108; 1,304]	1,529 [1,200; 1,676]	0,036	0-2 0,008 0-3 0,017
Фибриноген (г/л) в ЦСЖ	0,011 [0,004; 0,018]	0,011 [0,002; 0,016]	0,009 [0,006; 0,015]	0,003 [0,002; 0,006]	0,034	0-1 0,009 0-2 0,033 0-3 0,013
GFAP (нг/мл) ЦСЖ ^в	1,72 [1,36; 2,00]	1,78 [1,2; 2,23]	1,33 [1,1; 1,66]	0,82 [0,73; 0,89]	0,000	0-1 0,000 0-2 0,000 0-3 0,000 1-3 0,032
GFAP кровь/ЦСЖ	0,113 [0,100; 0,127]	0,133 [0,107; 0,146]	0,133 [0,111; 0,179]	0,190 [0,174; 0,208]	0,000	0-1 0,000 0-2 0,003 0-3 0,001 1-3 0,027

Продолжение таблицы 13

Сравнение уровней маркеров повреждения ГЭБ и мозга в ЦСЖ и их отношений между группами ЦМА (типы КР при УКР и деменции, СубКР), БА (амнестический тип)

Показатель	ЦМА			БА (0) n=17	p	p, post- hoc
	СубКР (1) n=20	УКР и деменция				
		Д/р (2) n=11	Смеш (3) n=34			
(Me [Q25%; Q75%])						
NEFL кровь/ЦСЖ	0,32 [0,27; 0,51]	0,38 [0,27; 0,44]	0,31 [0,26; 0,41]	0,46 [0,43; 0,56]	0,003	0-1 0,011 0-2 0,011 0-3 0,000
NSE (мкг/мл) в ЦСЖ	8,15 [6,95; 10,25]	14,60 [7,30; 18,60]	8,55 [7,20; 10,80]	26,80 [22,30; 33,20]	0,000	0-1 0,000 0-2 0,004 0-3 0,000
NSE кровь/ЦСЖ	0,56 [0,43; 0,79]	0,54 [0,21; 0,61]	0,60 [0,46; 0,69]	0,15 [0,11; 0,21]	0,000	0-1 0,000 0-2 0,001 0-3 0,000
Aβ 1-42 (пг/мл) в ЦСЖ	365,0 [286,0; 452,0]	345,0 [210,0; 381,0]	282,5 [194,0; 345,0]	100,0 [75,0; 145,0]	0,000	0-1 0,000 0-2 0,000 0-3 0,000
Aβ 1-40 (пг/мл) в ЦСЖ	361,0 [284,5; 440,0]	415,0 [300,0; 481,0]	398,5 [310,0; 444,0]	524,0 [478,0; 545,0]	0,001	0-1 0,000 0-3 0,000
Aβ1-42/1-40 ЦСЖ	0,929 [0,783; 1,317]	0,831 [0,437; 1,216]	0,801 [0,486; 1,039]	0,179 [0,130; 0,294]	0,000	0-1 0,000 0-2 0,001 0-3 0,000
Aβ1-40 кровь/ЦСЖ	0,753 [0,586; 0,854]	0,687 [0,509; 0,975]	0,678 [0,483; 0,776]	0,295 [0,250; 0,381]	0,000	0-1 0,000 0-2 0,000 0-3 0,000
Aβ1-42 кровь/ЦСЖ	0,302 [0,213; 0,439]	0,365 [0,185; 0,623]	0,381 [0,261; 0,547]	0,827 [0,412; 1,294]	0,003	0-1 0,000 0-2 0,021 0-3 0,006
Тау-протеин (пг/мл) в ЦСЖ	250,0 [200,0; 375,0]	255,0 [105,0; 324,0]	315,0 [215,0; 404,0]	615,0 [430,0; 967,0]	0,000	0-1 0,000 0-2 0,000 0-3 0,001
Тау-протеин/ Aβ 1-42 ЦСЖ	0,734 [0,517; 0,902]	0,880 [0,206; 1,214]	1,131 [0,719; 1,694]	8,200 [3,533; 11,259]	0,000	0-1 0,000 0-2 0,000 0-3 0,000
Тау-протеин/ Aβ 1-40 ЦСЖ	0,737 [0,555; 1,010]	0,752 [0,185; 0,850]	0,829 [0,564; 1,186]	1,600 [1,049; 1,952]	0,003	0-1 0,003 0-2 0,001 0-3 0,010

Уровни маркеров ЦСЖ и их отношения с таковыми в крови почти всех исследуемых групп ЦМА значимо отличались от БА. Установлены различия в уровне маркеров между группами ЦМА в отношении GFAP. GFAP был выше, а GFAP кровь/ЦСЖ был ниже при СубКР, чем при смешанном типе КР.

Связь маркеров повреждения гематоэнцефалического барьера и мозга в крови и цереброспинальной жидкости с факторами сосудистого риска

Проводился сравнительный анализ уровня маркеров крови и ЦСЖ с особенностями АГ.

На первом этапе сравнивались уровни маркеров пациентов с ЦМА и АГ 2 или 3 степени между собой и с контролем (для показателей крови) (Таблица 14).

Таблица 14

Сравнительный анализ уровня маркеров крови и ЦСЖ у пациентов ЦМА с АГ 2-ой и 3-ей степени и в контроле

Показатель	Степень АГ при ЦМА		Контроль (1) n=26	p	p, post-hoc
	2-ая (2) n=20	3-я (3) n=42			
	(Me [Q25%; Q75%])				
Фибриноген (г/л) в ЦСЖ	0,013 [0,09; 0,17]	0,009 [0,03; 0,13]	-	0,030	-
Фибриноген (г/л) в крови	3,40 [2,70; 3,95]	2,85 [2,60; 3,40]	2,80 [2,60; 3,20]	0,021	1-2 0,012 2-3 0,013
GFAP (нг/мл) в крови	0,20 [0,17; 0,25]	0,17 [0,14; 0,21]	0,14 [0,12; 0,16]	0,000	1-2 0,000 1-3 0,001 2-3 0,018
NEFL (нг/мл) в крови	0,016 [0,13; 0,16]	0,018 [0,14; 0,22]	0,015 [0,012; 0,017]	0,005	1-3 0,003 2-3 0,023

ЦМА с АГ 2-ой степени характеризовалась более значимыми изменениями, свидетельствующими о повреждении ГЭБ, – повышением фибриногена в ЦСЖ, GFAP в крови, а ЦМА с АГ 3-ей степени характеризовалась признаками повреждения цитоскелета – увеличением NEFL в крови.

На втором этапе анализировалась связь уровней маркеров с кризовым течением АГ. Маркеры, показавшие значимые различия приведены в Таблице 15.

Таблица 15

Сравнительный анализ уровней маркеров крови и ЦСЖ при кризовом течении АГ у пациентов с ЦМА в сравнении с контролем

Показатель	Гипертонические кризы при ЦМА			Контроль (3) n=26	p	p, post-hoc
	без ГК (0) n=33	1-2 ГК/год (1) n=22	≥3 ГК/год (2) n=11			
	(Me [Q25%; Q75%])					
NSE (мкг/мл) в крови	5,10 [3,90; 6,30]	5,35 [4,30; 6,30]	3,70 [3,10; 4,60]	5,90 [5,1; 8,2]	0,000	0-2 0,037 1-2 0,011 2-3 0,000

Пациенты с частыми кризами (≥ 3 ГК/год) имело значимое снижение NSE в крови по сравнению с пациентами без ГК, 1-2 ГК/год и контролем.

Следующим этапом была оценка различий в уровне маркеров при АГ разной длительности. Проведено сравнение групп ЦМА по длительности АГ и контролем. Значимые различия получены только в отношении NEFL в крови. Результаты приведены в Таблице 16.

Таблица 16

Сравнительный анализ уровней NEFL при разной длительности АГ у пациентов с ЦМА в сравнении с группой контроля

Показатель	Длительность АГ			Контроль (4) n=26	p	p, post-hoc
	<10 лет (1) n=26	10-25 лет (2) n=28	>25 лет (3) n=12			
	(Me [Q25%; Q75%])					
NEFL (нг/мл) в крови	0,018 [0,014; 0,019]	0,016 [0,013; 0,017]	0,019 [0,016; 0,026]	0,015 [0,012; 0,0217]	0,001	1-4 0,011 2-3 0,002 3-4 0,000

Установлено повышение NEFL при АГ>25 лет по сравнению с ее длительностью 10-25 лет.

Связь маркеров повышенной проницаемости ГЭБ и повреждения мозга в крови и ЦСЖ с МРТ-проявлениями ЦМА

Проведен сравнительный анализ уровней маркеров проницаемости ГЭБ и повреждения мозга при МРТ-типах 1 и 2 стадии Fazekas 3 ЦМА и контроле. Результаты со значимыми различиями представлены в Таблице 17.

Таблица 17

Маркеры повреждения ГЭБ и головного мозга при разных МРТ-типах ЦМА и в группе контроля

Показатель	ЦМА		Контроль (0) n=26	p	p, post-hoc
	МРТ тип-1 (1) n=42	МРТ тип-2 (2) n=20			
	(Me [Q25%; Q75%])				
TNF- α (пг/мл) в ЦСЖ	13,8 [11,4; 17,2]	26,8 [12,3; 32,4]	-	0,001	-
TNF- α (пг/мл) в крови	16,2 [13,7; 18,4]	24,3 [15,4; 26,3]	6,6 [4,5; 10,1]	0,000	0-1 0,000 0-2 0,000 1-2 0,013

Маркеры повреждения ГЭБ и головного мозга при разных МРТ-типах ЦМА и в группе контроля

Показатель	ЦМА		Контроль (0) n=26	p	p, post-hoc
	МРТ тип-1 (1) n=42	МРТ тип-2 (2) n=20			
	(Me [Q25%; Q75%])				
VEGF-C (пг/мл) в ЦСЖ	6,80 [5,40; 8,15]	7,95 [7,10; 10,70]	-	0,006	-
VEGF-C (пг/мл) в крови	200 [158; 291]	310 [234; 386]	80 [62; 112]	0,000	0-1 0,000 0-2 0,000 1-2 0,041
ММР-9 (нг/мл) в ЦСЖ	340,0 [246,0; 410,0]	458,0 [356,0; 567,0]	-	0,009	-
ММР-9 (нг/мл) в крови	458,0 [420,0; 560,0]	750,0 [550,0; 880,0]	205,3 [152,5; 238,8]	0,000	0-1 0,000 0-2 0,000 1-2 0,020
Фибриноген (г/л) в ЦСЖ	0,008 [0,002; 0,012]	0,015 [0,011; 0,018]	-	0,000	-
Фибриноген (г/л) в крови	2,8 [2,5; 3,3]	3,5 [3,3; 4,0]	2,9 [2,6; 3,2]	0,000	0-2 0,000 1-2 0,000
Фибриноген кровь/ЦСЖ	277,78 [155,00; 466,67]	214,29 [186,67; 277,33]	-	0,011	-
t-РА (нг/мл) в ЦСЖ	1,60 [1,10; 2,10]	2,30 [1,24; 3,40]	-	0,014	-
t-РА (нг/мл) в крови	4,30 [2,50; 8,60]	6,70 [4,8; 9,50]	3,55 [2,90; 5,20]	0,001	0-2 0,000 1-2 0,013
GFAP (нг/мл) в крови	0,17 [0,15; 0,21]	0,23 [0,17; 0,26]	0,14 [0,12; 0,16]	0,000	0-1 0,000 0-2 0,000 1-2 0,036
Тау- протеин/Аβ 1- 40 ЦСЖ	0,85 [0,57; 1,16]	0,68 [0,49; 0,78]	-	0,036	-

МРТ-тип 2 по сравнению с МРТ-типом 1 характеризовался значимым повышением в крови и ЦСЖ TNF-α, VEGF-C, ММР-9, фибриногена, t-РА, GFAP и снижением тау-протеин/Аβ40 в ЦСЖ.

Уточнялись связи маркеров крови и ЦСЖ с общим баллом ЦМА, рассчитываемым по количеству МРТ-признаков (Таблица 18).

Таблица 18

Сравнительный анализ уровней маркеров крови и ЦСЖ при разной тяжести ЦМА и группой контроля

Показатель	Тяжесть ЦМА			Контроль (1) n=26	p	p, post-hoc
	1-2 (2) n=9	3 (3) n=16	4 (4) n=43			
	(Me [Q25%; Q75%])					
TNF- α (пг/мл) в ЦСЖ	22,5 [10,3; 26,9]	27,7 [13,3;35,7]	13,8 [11,6;18,3]	-	0,012	3-4 0,003
VEGF-C (пг/мл) в ЦСЖ	7,10 [6,95; 8,15]	8,75 [7,3;11,0]	6,80 [5,40; 8,15]	-	0,025	3-4 0,007
VEGF-C (пг/мл) в крови	255,0 [185,0; 327,0]	367,5 [251,5; 495,5]	185,0 [148,0; 283,0]	80,0 [62,0; 112,0]	0,000	1-2 0,000 1-3 0,000 1-4 0,000 3-4 0,003
VEGF-C кровь/ЦСЖ	32,059 [26,299; 35,683]	40,553 [34,240; 55,227]	29,861 [23,077; 35,705]	-	0,010	3-4 0,002
Фибриноген (г/л) в ЦСЖ	0,014 [0,010; 0,018]	0,016 [0,010; 0,020]	0,008 [0,004; 0,012]	-	0,009	3-4 0,005
Фибриноген (г/л) в крови	3,6 [3,4; 3,9]	3,7 [3,1; 4,15]	2,8 [2,5; 3,3]	2,85 [2,6; 3,2]	0,000	1-2 0,007 1-3 0,001 2-4 0,004 3-4 0,000
t-PA (нг/мл) в ЦСЖ	2,10 [1,55; 2,5]	2,55 [1,95; 4,0]	1,50 [1,0; 1,9]	-	0,000	3-4 0,000
t-PA (нг/мл) в крови	7,7 [4,5; 9,5]	6,7 [5,35; 8,6]	4,2 [2,5; 8,8]	3,55 [2,9; 5,2]	0,003	1-2 0,006 1-3 0,002 3-4 0,028
GFAP (нг/мл) в крови	0,19 [0,16; 0,23]	0,25 [0,18; 0,28]	0,17 [0,15; 0,21]	0,14 [0,12; 0,16]	0,000	1-2 0,001 1-3 0,000 1-4 0,001 3-4 0,009

Уровни маркеров TNF- α , VEGF-C (и его соотношение кровь/ЦСЖ), фибриногена и t-PA в ЦСЖ значимо снижались от стадии 3 к стадии 4 МРТ-признаков ЦМА.

Межгрупповые различия в уровне маркеров крови показали значимые различия в виде повышения VEGF-C и GFAP при любом балле ЦМА по сравнению с контролем и их снижении при 4 против 3 баллов тяжести ЦМА; повышении фибриногена и t-PA при 1-3 баллах бремени ЦМА по отношению к 4 баллам и контролю и снижению при 4 против 3 баллов тяжести ЦМА.

Проводилось уточнение связей уровня маркеров с выраженностью МРТ-признаков ЦМА. Значимые взаимосвязи (H-критерий Краскела – Уоллиса с попарным апостериорным сравнением

тестом Манна-Уитни) были установлены для микрокровоизлияний и лакун (Таблицы 19 и 20, соответственно).

Таблица 19

Сопоставление уровня маркеров повреждения ГЭБ и мозга с выраженностью микрокровоизлияний у пациентов с ЦМА и группой контроля

Показатель	Наличие МКР при ЦМА			Контроль (0) n=26	P	P, post-hoc
	нет (1) n=19	0-10 (2) n=15	>10 (3) n=34			
	(Me [Q25%; Q75%])					
TNF- α (пг/мл) ЦСЖ	26,9 [12,3; 32,4]	18,3 [11,6; 26,6]	13,8 [11,6; 16,4]	-	0,019	1-3 0,005
TNF- α кровь/ЦСЖ	0,952 [0,776; 1,351]	0,914 [0,763; 1,321]	1,186 [1,087; 1,361]	-	0,014	1-3 0,021 2-3 0,014
VEGF-C (пг/мл) ЦСЖ	8,40 [6,95; 11,30]	7,15 [5,30; 7,95]	7,10 [5,40; 8,15]	-	0,026	1-2 0,050 1-3 0,009
ММР-9 (нг/мл) ЦСЖ	479,0 [324,0; 612,0]	346,0 [270,0; 446,0]	335,0 [246,0; 410,0]	-	0,039	1-3 0,012
Фибриноген (г/л) в ЦСЖ	0,015 [0,010; 0,018]	0,013 [0,006; 0,017]	0,008 [0,002; 0,011]	-	0,002	1-3 0,001 2-3 0,045
Фибриноген (г/л) в крови	3,60 [3,40; 4,10]	3,10 [2,60; 3,90]	2,80 [2,60; 3,20]	2,85 [2,60; 3,20]	0,001	0-1 0,001 1-3 0,000
Фибриноген кровь/ЦСЖ	257,14 [205,26; 283,33]	205,26 [160,00; 281,82]	285,35 [150,00; 533,33]	-	0,029	1-3 0,015
t-PA (нг/мл) в ЦСЖ	2,40 [1,67; 3,80]	1,60 [1,10; 2,50]	1,55 [0,99; 1,90]	-	0,005	1-3 0,001
t-PA (нг/мл) в крови	7,70 [4,80; 9,50]	5,10 [2,90; 7,70]	4,30 [2,50; 8,80]	3,55 [2,90; 5,20]	0,004	0-1 0,000 1-3 0,016
GFAP (нг/мл) в крови	0,21 [0,17; 0,26]	0,18 [0,16; 0,25]	0,17 [0,14; 0,22]	0,14 [0,12; 0,16]	0,000	0-1 0,000 0-2 0,000 0-3 0,001 1-3 0,035

Уровни маркеров в ЦСЖ TNF- α (и его соотношение кровь/ЦСЖ), VEGF-C, ММР-9, фибриноген (и его соотношение кровь/ЦСЖ), t-PA, GFAP значительно снижались с нарастанием числа микрокровоизлияний.

Межгрупповые различия в уровне маркеров крови показали значимые различия в виде снижения фибриногена, t-PA, GFAP по мере нарастания микрокровоизлияний при их более высоком уровне по отношению к контролю.

Таблица 20

Сопоставление уровня маркеров повреждения ГЭБ и мозга с выраженностью лакун у пациентов с ЦМА и группой контроля

Показатель	Наличие лакун при ЦМА			Контроль n=26 (0)	p	p, post-hoc
	нет (1) n=12	0-10 (2) n=18	>10 (3) n=38			
	(Me [Q25%; Q75%])					
VEGF-C (пг/мл) в крови	353,0 [269,0; 385,0]	180,0 [150,0; 270,0]	216,0 [158,0; 297,0]	80,0 [62,0; 112,0]	0,000	0-1 0,000 0-2 0,000 0-3 0,000 1-2 0,024 1-3 0,020
Фибриноген (г/л) в крови	3,60 [2,80; 3,95]	3,45 [3,00; 3,70]	2,80 [2,60; 3,30]	2,85 [2,60; 3,20]	0,005	0-1 0,010 0-2 0,015 1-3 0,009 2-3 0,013
t-PA (нг/мл) в ЦСЖ	2,35 [1,40; 3,00]	2,10 [1,67; 2,80]	1,50 [1,00; 1,90]	-	0,002	1-3 0,012 2-3 0,002
t-PA (нг/мл) в крови	6,25 [4,65; 9,40]	8,25 [4,50; 9,00]	4,25 [2,50; 7,70]	3,55 [2,00; 5,20]	0,001	0-1 0,004 0-2 0,001 1-3 0,027 2-3 0,010
GFAP (нг/мл) в крови	0,25 [0,19; 0,28]	0,18 [0,17; 0,24]	0,17 [0,15; 0,21]	0,14 [0,12; 0,16]	0,000	0-1 0,000 0-2 0,000 0-3 0,000 1-3 0,019

Межгрупповые различия в уровне маркеров крови показали значимые различия в виде снижения фибриногена, t-PA, GFAP по мере нарастания лакун при сохранении их более высокого уровня по отношению к контролю. VEGF-C характеризовался снижением при числе лакун < 10 по сравнению с их отсутствием и дальнейшей тенденцией к повышению в группе с >10 лакун, оставаясь для всех групп выше нормы.

На основании установленных диагностических маркеров ЦМА, подтвердивших значимость связями с особенностями КР и МРТ-изменениями была составлена сводная таблица диагностических маркеров крови и ЦСЖ ЦМА и дифференцирования ее от БА (Таблица 21).

Сводная таблица диагностических маркеров ЦМА и дифференцирующих ее от БА

	Диагностические маркеры ЦМА	Дифференцирующие маркеры ЦМА vs БА
Кровь	↑TNF- α > 11,1 пг/мл ↑GFAP > 0,155 нг/мл	TNF- α > 9,95 пг/мл NEFL < 0,021 нг/мл Tau < 345 пг/мл A β 1-40 > 205 пг/мл
ЦСЖ		TNF- α > 7,1 пг/мл GFAP > 1,025 нг/мл NSE < 23,45 мкг/мл A β 1-42 > 157 пг/мл A β 1-40 < 463,5 пг/мл Tau < 407,5 пг/мл

ОБСУЖДЕНИЕ

Основой настоящего исследования стал поиск показателей повреждения ГЭБ, мозга и нейродегенерации при ЦМА и их сравнения с БА. Уточнялись общие и дифференцирующие их маркеры и связанные с ними механизмы, позволяющие оценить вклад сосудистого поражения в развитие БА и смешанных форм.

Для решения данной задачи был использован дизайн исследования, предполагающий строгий отбор пациентов с ЦМА по МРТ-критериям STRIVE (2013) [Wardlaw J.M. et al., 2013], с БА – по клиническим, лабораторным и нейровизуализационным признакам в соответствии с рекомендациями по клинической диагностике БА [Dubois V. et al., 2021]. Выбранный дизайн представляет сильную сторону данного исследования: сопоставление ЦМА с БА при исключении присутствия установленных взаимоперекрываемых диагностических признаков. Другой сильной стороной данного исследования является одномоментное определение показателей в двух биологических средах – крови и ЦСЖ, а также то, что выбранные показатели представляют континуум патологических изменений от повреждения ГЭБ до реакции астроглии и повреждения нейронов.

При отборе показателей крови и ЦСЖ мы опирались на данные о потенциальных механизмах развития ЦМА: эндотелиальной дисфункции с повреждением нейроваскулярной единицы и развитием нейровоспаления, демиелинизации и аксональной нейродегенерации [Pantoni L., 2010; Kalaria R.N., 2018; Добрынина Л.А. и др., 2018b; Low A. et.al, 2019].

На первом этапе были оценены демографические данные и сосудистые модифицируемые факторы риска – АГ, СД, гиперхолестеринемия, ожирение, курение. Ожидаемо, что основная группа имела различия от группы сравнения и контроля по наличию АГ и ее основным характеристикам, что подтверждает литературные данные о значении АГ в развитии ЦМА [Гулевская Т. С., Моргунов В. А., 2009; Pantoni L., 2010; Добрынина Л.А. и др., 2022b]. Подобно исследованиям, проведенным ранее, свою значимость показало курение [Gorelick P., et.al., 2011]. СД и гиперхолестеринемия не имели значимых различий между группами ЦМА и БА, что согласуется с данными литературы об их значении в прогрессировании обоих заболеваний [Casserly I., Topol E., 2004; Elias M.F. et al., 2005; Qiu C. et al., 2010; Toledo J.V. et al., 2012; Richardson K. et al., 2012].

Оценка клинических данных показала, что деменция присутствует в обеих клинических группах, но преобладает при БА, что может быть связано с особенностями данной небольшой выборки. Полученные данные согласуются с предыдущими исследованиями о вкладе ЦМА и БА в прогрессирование КР в деменцию [Jack CR Jr et al., 2011; Pantoni L., Gorelick P. V., 2014; Dichgans M. Leys D., 2017; Zwanenburg J.J.M., van Osch M.J.P., 2017]. Результаты тестирования

отдельных когнитивных функций показали более выраженные отклонения в памяти и управляющих функциях мозга (тест Струпа и ТМТ В-А) у пациентов с БА. Структура типов КР отличалась при БА и ЦМА – при БА – это был преимущественно амнестический тип, являющийся диагностическим критерием при БА [Jack CR Jr et al., 2011], тогда как при ЦМА доминировал преимущественно дизрегуляторный тип или смешанный (в равной степени отклонения в тестах на память и УФМ), что согласуется с данными литературы [Гаджиева З.Ш., 2018; Добрынина Л.А. и др., 2022b; Jokinen H. et al., 2009; Sachdev P. et al., 2014; Vasquez B.P., Zakzanis K.K., 2015].

Диагностические МРТ-признаки ЦМА для большинства пациентов включали: распространенную ГИБВ, лакуны, Мкр и расширенные ПВП [Wardlaw J.M., 2013], свидетельствуя о распространенности и длительности процесса. Дизайн исследования предполагал невключение в группу сравнения пациентов БА с ГИБВ, для исключения потенциально коморбидных форм ЦМА и БА. ГИБВ часто выявляется при БА, но данный МРТ-феномен классификационно относится к вероятно сосудистым [Wardlaw J.M., 2013a]. Он многократно подтвердил свою значимость в качестве суррогатного маркера КР при ЦМА [Добрынина Л.А., 2022b, 2022c; Boyle P.A. et.al, 2015; Ding J. et.al, 2017; Debette S. et.al, 2019], что закреплено в последних классификационных критериях сосудистых КР в качестве обязательного диагностического признака [Sachdev P. et al., 2014]. Среди других МРТ-признаков ЦМА у пациентов с вероятной БА выявлялись единичные Мкр и расширенные ПВП [Goos J.D. et.al., 2012]. Мкр относят к фактору риска развития нейродегенерации [Goos J.D. et.al., 2012], тогда как с формированием расширенных ПВП связывают нарушения функционирования лимфатической системы мозга с накоплением патологических белков [Lynch M. et.al, 2022]. Среди шкал, отражающих атрофические процессы, свою чувствительность показала шкала атрофии медиальных отделов височной доли (шкала МТА) по правому полушарию [Scheltens P. et al., 1992; Neo J.H. et al., 2013]. Объемные характеристики серого вещества головного мозга также отражали преимущественные атрофические процессы при БА [Jack CR Jr et al., 2011; McKhann G.M. et al, 2011].

В исследовании установлено сразу несколько биохимических маркеров повреждения ГЭБ – важного звена в патогенезе ЦМА [Ueno M. et al., 2016; Srinivasan V. et al., 2016; Wang M. et al., 2016] и БА [Wallin A. Sjogren M., 2001; Bjerke M. et al., 2011; Rosenberg G.A. et al., 2014]. Установлена ведущая предиктивная роль повышения TNF- α в крови и ЦСЖ развитии ЦМА и связанных с ней КР и МРТ-признаков, формировании МРТ-типа 2. TNF- α – воспалительный цитокин – вырабатываемый активированной микроглией, нейронами, олигодендроцитами, реактивными астроцитами, эпителиальными и эндотелиальными клетками [Badoer E. et al., 2010; Decourt B. et al., 2017]. Ранее уже указывалось на значение повышения TNF- α в крови в развитии

ЦМА [Добрынина Л.А., 2016; Забитова М.Р., 2018, Добрынина Л.А., 2018b; Dobrynina L.A., 2020]. Настоящее исследование установило и его дифференцирующее от БА значение, что расходится с данными литературы, указывающими на роль TNF- α в развитии БА [Buchhave P. et al., 2010]. В данном исследовании впервые путем проведения ROC-анализа установлено его пороговое значение для ЦМА в крови (диагностический порог $>11,1$ пг/мл, дифференцирующий от БА $>9,95$ пг/мл) и в ЦСЖ (дифференцирующий от БА $>7,1$ пг/мл). Полученные данные указывают на определяющее значение воспаления в большем повреждении ГЭБ с последующей активацией нейровоспаления при ЦМА в сравнении с дегенерацией [Banks W.A. et al., 2002; Buchhave P. et al., 2010; Decourt V. et al., 2017].

VEGF-C в настоящем исследовании продемонстрировал однонаправленные изменения в крови и ЦСЖ при ЦМА и БА, при более выраженном повышении при БА. Это может объясняться большей активностью лимфангиогенеза для клиренса накапливающегося β -амилоида [Wen Y.R. et al., 2018]. Нами не встретилось никаких упоминаний об исследовании уровня VEGF-C в биологических жидкостях у пациентов ЦМА, что позволяет утверждать, что выявленные закономерности получены впервые.

Концентрация MMP в крови, подобно VEGF-C, повышалась по отношению к норме как при ЦМА, так и при БА, со схожими пороговыми значениями для MMP-2 и значимо более высокими уровнями MMP-9 при ЦМА. Считается, что активация MMP-9 происходит в условиях необратимых изменений в стенке сосудов и выраженной гипоксии [Rosenberg G.A., 2016]. Полученные данные об увеличении активности MMP при ЦМА с ГИБВ средней и тяжелой степени, согласуются с данными литературы [Nakaji K. et al, 2006; Zhang M. et al, 2015]. В то же время результаты исследования противоречат таковым Lim N.K. с соавт. (2011), установивших снижение активности MMP-2 в плазме крови у пациентов с БА и отсутствие разницы в активности MMP-9 в сравнении с нормой [Lim N.K. et al, 2011]. Кажущееся противоречие можно объяснить тем, что в упоминаемое исследование маркеров БА вошли пациенты более ранней стадии (MMSE $21,3\pm 4,0$) [Lim N.K. et al, 2011] по сравнению с настоящим (MoCA $17,2\pm 5,5$). Повышение MMP в крови может указывать на прогрессирование заболевания, учитывая роль MMP в воспалении, повреждении ГЭБ, нейроваскулярном разобщении и участии в амилоидогенезе [Добрынина Л.А. и др., 2018b, 2018d, Забитова М.Р., 2018; Шамтиева К.В., 2019; Bjerke M. et al., 2011; Zlokovic B.V., 2011; Rosenberg G.A. et al., 2014; Ueno M. et al., 2016; Srinivasan V. et al., 2016; Wang M. et al., 2016; Love S. et al., 2016; Sweeney M.D. et al., 2018; Sweeney M. D., Sagare A. P., Zlokovic B. V. 2018; Miners J.S. et al., 2019]. Исследования с определением уровня MMP при сопоставлении ЦМА и БА единичны и, в целом, согласуются с полученными нами. Рядом автором установлено при ЦМА повышение в ЦСЖ уровней MMP-2 и

-9 [Adair J.C. et al., 2004; Bjerke M. et al., 2011], без указаний на предиктивные возможности в диагностике заболевания и связанных с ним клинических проявлений.

Ранее установленная связь повышения уровня t-РА крови с тяжестью ЦМА [Забитова М.Р., 2018; van Overbeek E.C. et al., 2016; Dobrynina L.A. et al., 2020] была подтверждена и в данном исследовании. В доступной литературе отсутствуют данные об изменении t-РА в ЦСЖ. По результатам данного исследования дополнительная ценность t-РА при его измерении в ЦСЖ не получена.

Фибриноген показал свою значимость в дифференцировании ЦМА от БА, однако его значения в крови не выходили за пределы нормальных. Но выявление фибриногена в повышенных значениях в ЦСЖ при ЦМА согласуется с ролью данного маркера в качестве эквивалента повреждения ГЭБ при ЦМА [Забитова М.Р., 2018; McAleese K., et al., 2019; Dobrynina L.A. et al., 2019].

Для уточнения выраженности повреждения аксонов и глии у пациентов с ЦМА были исследованы показатели повреждения мозга – GFAP, NSE, NEFL [Wallin A. et al., 1999, 2017; Kalaria R.N., Erkinjuntti T., 2006]. GFAP продемонстрировал значимое повышение при ЦМА в крови по отношению к контролю и БА и в ЦСЖ по отношению к БА. Проведенный ROC-анализ позволил установить пороговые значения, отражающие высокую предиктивность повышения GFAP в крови ($> 0,155$ нг/мл) в развитии ЦМА, а в ЦСЖ ($> 1,025$ нг/мл) – в дифференцировании от БА. В единственном исследовании на ЦМА Huss A. с соавт. (2022) также было показано повышение GFAP при ЦМА [Huss A. et al., 2022], однако пороговые значения для изолированной ЦМА с целью ее диагностирования и дифференцирования от БА нами были установлены впервые. Мы обращаем внимание, что изменение уровня GFAP при ЦМА, учитывая определяющее значение в развитии заболевания высокой проницаемости ГЭБ, может объясняться реактивностью астроцитов в поддержании гомеостаза ГЭБ [Garwood C.J. et al., 2017; Oeckl P. et al., 2019].

NSE, биомаркер аксональной травмы или гибели нейронов головного мозга [Katayama T. et al., 2021], снижался в крови как при ЦМА, так и при БА. Однако свою большую значимость NSE показала в диагностике БА, что подтверждается и литературными данными [Olsson B. et al., 2016; Katayama T. et al., 2021]. Снижение уровня NSE $< 4,95$ мкг/л в крови, по результатам нашего исследования, позволяет диагностировать развитие БА, тогда как снижение NSE $< 23,45$ мкг/л в ЦСЖ – дифференцировать ЦМА от БА. NSE не показал себя, как диагностический маркер ЦМА [Добрынина Л.А. и др., 2023]. Возможно, ограничение нашего исследования в виде отсутствия образцов ЦСЖ здорового контроля не позволяют однозначно предполагать различия в уровне NSE в ЦСЖ при ЦМА по отношению к норме.

NEFL в крови показал однонаправленное повышение при ЦМА и БА, как это было показано в ранее проведенных исследованиях [Ma W. et al., 2020; Egle M. et al., 2021; de Wolf F. et al., 2020]. Однако только в отношении БА были установлены его предиктивные возможности при повышении в крови выше 0,0185 нг/мл, и возможность дифференцировать БА от ЦМА при повышении выше 0,021 нг/мл. В отличии от результатов Skillback, Т. с соавт. (2014), показавших повышение NEFL в ЦСЖ при ЦМА и смешанных формах, специфичность изменения концентрации NEFL в ЦСЖ не была продемонстрирована. По коэффициенту NEFL кровь/ЦСЖ можно предполагать о равнозначности значений NEFL при ЦМА и БА, но это требует дальнейшего изучения, сравнения данного показателя в ЦСЖ с нормой [Skillback, Т. et al., 2014].

Определение уровня амилоидных белков и тау-протеина в ЦСЖ является обязательным при верификации БА [Dubois B. et al., 2021]. В нашем исследовании было отведено существенное внимание изменениям данных показателей в крови. Установлено значимое снижение в крови при ЦМА по сравнению с нормой Аβ 1-42, Аβ 1-40 и повышение соотношения Тау-протеин/Аβ 1-42. При этом диагностическую значимость в отношении ЦМА продемонстрировал только Аβ 1-42 при снижении в крови ниже 158 пг/мл. Этот же маркер, но в большей степени, снижался при БА, с пороговым уровнем менее 132 пг/мл. Данное однонаправленное изменение Аβ 1-42 в крови подтверждает результаты исследования de Wolf F. с соавт (2020) об обнаружении его снижения при развитии КР любой этиологии в период длительного наблюдения [de Wolf F. et al., 2020]. Другие показатели из этого ряда также продемонстрировали значимость в диагностировании БА и дифференцировании ее от ЦМА: Аβ 1-40 < 257,5 пг/мл и < 205 пг/мл, тау-протеин > 331,5 пг/мл и > 345 пг/мл, соответственно. Хотя литературные данные о возможности использования данных показателей в дифференцировании ЦМА от БА спорны [Goos J.D. et al., 2012; Pase M.P. et al., 2019], наши результаты показали, при ЦМА уровни данных показателей в крови также изменяются, но в меньшей степени, что подтверждается небольшой разницей между вышеуказанными порогами. Ранее соотношения тау-протеин/Аβ 1-42 и тау-протеин/Аβ 1-40 не измерялись в крови [Struyfs H. et al., 2015], поэтому особенно ценно, что в нашей работе продемонстрированы результаты, указывающие на их диагностическую ценность при дифференциации ЦМА от БА; высокие чувствительность и специфичность при ЦМА показали тау-протеин/Аβ 1-42 < 3,86 и тау-протеин/Аβ 1-40 < 1,49. Ожидаемо, что БА отличалась от ЦМА снижением Аβ 1-42 в ЦСЖ при пороговом значении ниже 157 пг/мл и повышением тау-протеина выше 407,5 пг/мл, ведь данные показатели относятся к лабораторным критериям диагностики БА [Dubois B. et al., 2021]. Мы также подтвердили значимость изменения некоторых коэффициентов данных показателей: Аβ 1-42/ Аβ 1-40 < 0,398, тау-протеин/Аβ 1-42 > 2,566, тау-протеин/Аβ 1-40 > 1,044, – которые характеризовали БА при сравнении с ЦМА; ранее значимость данных показателей была отражена в предыдущих исследованиях [Kettunen P. et al., 2022; Janelidze S. et

al., 2016; Struyfs, H. et al., 2015]. Другие показатели: Аβ 1-40, Аβ 1-42 кровь/ЦСЖ, Аβ 1-40 кровь/ЦСЖ также отличали ЦМА от БА, но с недостаточными чувствительностью и специфичностью по результатам ROC-анализа, что согласуется с данными Janelidze S. с соавт. [Janelidze S. et al., 2016].

Ценность установленных в ROC-анализе диагностических для ЦМА и дифференцирующих ЦМА от БА маркеров повреждения ГЭБ и мозга уточнялась сопоставлением с особенностями КР и МРТ-изменениями.

Пациенты на всех стадиях КР при ЦМА – СубКР, УКР и деменции показали значимые различия от контроля по следующим показателям в крови – повышению TNF-α, VEGF-C, MMP-2 и 9, t-PA, GFAP, альбумина, снижению NSE, Аβ 1-42 и 1-40. Уровень маркеров при СубКР и УКР превышал таковой при деменции, но различия не достигали статистической разницы. Это указывает на высокое значение в прогрессировании заболевания воспаления, повреждения ГЭБ, развития астроцитопатии, повреждения миелина, аксональной дегенерации с отложением патологических белков, и как следствие атрофии. Значение данных процессов в развитии ЦМА с КР активно обсуждается исследователями в последние годы [Buchhave P. et al., 2010; Bjerke M. et al., 2014; Shir D. et al., 2022; Huss A. et al., 2022; de Wolf F. et al., 2020; Goos J.D. et al., 2012]. Отмечаемое снижение данных показателей на стадии деменции, может быть объяснено поздней хронической стадией, характеризующейся истощением воспалительных и иммуновоспалительных реакций в условиях значительной перестройки сосудов с развитием артериолосклероза, гибели эндотелия и глиии [Patel J.R., Brewer G.J. et al., 2008]. В отношении этих показателей ранее проводились исследования, направленные на сопоставления их повышения в крови при сосудистых КР: TNF-α [Buchhave P. et al., 2010], альбумина [Bjerke M. et al., 2014], NSE [Polyakova M. et al., 2022], GFAP [Shir D. et al., 2022; Huss A. et al., 2022], амилоидных белков [de Wolf F. et al., 2020; Goos J.D. et al., 2012], – но данных о сравнении их изменений при нарастании тяжести КР при ЦМА недостаточно.

Следующим этапом было сравнение уровня маркеров повреждения ГЭБ и мозга у пациентов с деменцией при ЦМА и БА с группой контроля и между собой, а также при разных типах КР. Мы выявили, что TNF-α в крови и ЦСЖ значимо повышался при ЦМА, что позволило, в том числе на основании ранее проведенного ROC-анализа, считать его диагностическим биомаркером ЦМА, а также впервые определить его пороговые значения, на основании которых возможно не только диагностирование ЦМА, но и ее дифференцирование от БА. Это имеет особую актуальность на ранних стадиях ЦМА, при схожести нейропсихологического профиля пациентов с ЦМА и БА, в случаях, когда у пациентов с БА определяется ГИБВ при нейровизуализации, а также при коморбидности данных заболеваний [Tarkowski E. et al., 1999]. К тому же, на основании факта, что в группе БА значения TNF-α в ЦСЖ почти в 2 раза меньше,

можно сделать вывод, что данные процессы, ассоциированные с TNF- α не имеют ведущее значение в развитии БА. Ранее в литературе обсуждалась роль TNF- α в развитии КР, в том числе на ранней стадии ЦМА [Добрынина Л.А. и др., 2016, 2018b; Buchhave P. et al., 2010]. Добрынина Л.А. и коллеги показали, что TNF- α -опосредованное воспаление и проницаемость сосудистой стенки является самостоятельной причиной раннего повреждения мелких сосудов [Добрынина Л.А. и др., 2016, 2018b] и участвует в формировании одного из подтипов спорадической формы ЦМА [Забитова М.Р., 2018; Добрынина Л.А. и др., 2020; Dobrynina L.A. et al., 2020]. В данном исследовании мы впервые показали, что уровень TNF- α при ЦМА точно также повышается в ЦСЖ, и его значения кратно превосходят таковые при БА, что говорит о значении TNF- α -опосредованного воспаления в мозге при ЦМА [Добрынина Л.А. и др., 2016, 2018b, 2020, 2022b; Walker E. et al., 2010; Yang Y. et al., 2011]. Данные изменения подтверждались при сравнении разных типов КР при ЦМА и амнестических КР при БА – TNF- α в ЦСЖ в большей степени повышался при СубКР. Рассчитанный нами коэффициент TNF- α кровь/ЦСЖ при ЦМА стремился к 1, что вероятнее всего объясняется не только его проницаемостью через поврежденный ГЭБ, но и самостоятельной экспрессией в клетках головного мозга, что поддерживает воспаление [Patel J.R. et al., 2008].

Таким образом, исследованием установлено, что TNF- α является важным маркером диагностирования ЦМА и ее дифференцирования от БА. Ранее подобное сопоставление значимости TNF- α по отношению к ЦМА с установлением его пороговых значений не проводилось.

VEGF-C в нашем исследовании также показал значимые различия для ЦМА и БА по сравнению с группой контроля. Уровень VEGF-C в ЦСЖ у пациентов БА кратно превышал таковой при ЦМА. Данная разница может быть объяснена более высокой значимостью в патогенезе БА нарушений процессов лимфатического дренирования с участием VEGF-C в клиренсе β -амилоида [Wen Y.R. et al., 2018]. Мы не имели возможности сравнить изменение VEGF-C в ЦСЖ в группе здорового контроля. Но при сопоставлении VEGF-C крови при ЦМА и БА установлено его повышение по отношению к контролю, а ROC-анализ подтвердил его диагностическую значимость для ЦМА. Это говорит о высокой значимости лимфоангиогенеза, дизиммунных нарушений и воспаления [Liu F. et al, 2011] в развитии ЦМА.

Полученные нами данные не в полной мере согласуются с литературными – о возможности использования MMP для дифференциальной диагностики сосудистых и нейродегенеративных причин КР [Adair J.C. et al., 2004; Vjerke M. et.al., 2011]. Ранее MMP были включены в критерии болезни Бинсвангера (субкортикальной артериосклеротической энцефалопатии) в качестве суррогатного маркера сосудистых КР [Rosenberg G.A., 2016]. В нашем исследовании абсолютные значения MMP-2 в ЦСЖ повышались при ЦМА в сравнении с БА (преимущественно за счет

пациентов с изолированным дизрегуляторным типом КР), а MMP-9 значительно повышались при ЦМА как в крови, так и в ЦСЖ. Однако, согласно проведенному ROC-анализу, MMP-2 и -9 в крови и ЦСЖ не различались на стадии деменции при ЦМА и БА. Таким образом, использование MMP в качестве маркеров сосудистых КР ограничено на стадии деменции.

В исследовании выявлено повышение GFAP в крови и ЦСЖ при ЦМА с КР, а проведенный ROC-анализ подтвердил GFAP в крови и ЦСЖ в качестве диагностического маркера ЦМА и дифференцирования ЦМА от БА [Добрынина Л.А. и др., 2023]. Это согласуется с признанием значения GFAP-астроцитопатии в повреждении НВЕ и ГЭБ при ЦМА [Escartin C. et al., 2021], а также с результатами исследования A.Huss с коллег (2022) о связи GFAP с нарастанием тяжести КР [Huss A. et al., 2022].

При сравнении групп ЦМА и БА отмечалось однонаправленное повышение NEFL как в крови, так и в ЦСЖ при БА, что в совокупности с ROC-анализом, свидетельствовало о возможности использования NEFL в качестве диагностического маркера БА и дифференцирующего БА от ЦМА [Добрынина Л.А. и др., 2023]. Однако при сопоставлении пациентов с деменцией в данных группах нами было отмечено повышение NEFL в крови при ЦМА, что согласуется с результатами предыдущих исследований, в которых повышение NEFL отражало конверсию пациентов из УКР в деменцию [Egle M. et al., 2021], а также коррелировало с более выраженными КР и низкой выживаемостью [Skillback, T. et al., 2014]. Таким образом, повышение уровня NEFL в биологических средах может являться прогностическим признаком тяжести ЦМА и связанных с нею КР.

Снижение A β 1-42 и повышение тау-протеина в ЦСЖ у пациентов с деменцией при БА являются общепризнанными критериями диагностики БА [Dubois B. et al., 2021] и были обозначены в наших критериях включения в группу сравнения пациентов с вероятной БА. Сходная направленность изменений данных показателей, но с меньшими отклонениями прослеживалась и у пациентов с ЦМА, что согласуется с заключениями предыдущих исследований об их участии в прогрессировании КР любой этиологии [Jack C.R. Jr et al., 2011; Goos J.D. et al., 2012; Struyfs, H. et al., 2015; Pase M.P. et al., 2019; de Wolf F. et al., 2020]. В настоящем исследовании были установлены пороговые значения для A β 1-40 в крови, A β 1-42 и тау-протеина в крови и ЦСЖ при БА. Это обосновывает проведение дополнительных исследований на большей выборке для подтверждения возможного использования отклонения от пороговых значений данных белков в крови в качестве маркеров БА.

Учитывая то, что в наше исследование отбирались пациенты с изолированными формами ЦМА и БА, мы полагаем – коморбидность ЦМА с БА может определяться отклонением в уровне характерных для БА амилоидных белков и тау-протеина у пациентов с МРТ-признаками ЦМА.

Сравнение маркеров повреждения ГЭБ и мозга с факторами сосудистого риска при ЦМА установило значимое повышение уровня фибриногена в крови и ЦСЖ, GFAP и NEFL в крови. Установлено, что с нарастанием степени АГ фибриноген значимо снижался в ЦСЖ, тогда как в крови получены различия в виде его повышения при ЦМА с АГ 2 степени. Ранее такая взаимосвязь изменения уровня фибриногена при ЦМА с тяжестью АГ в литературе не обсуждалась. Это можно объяснить патогенетическим участием фибриногена в развитии ЦМА [McAleese K.E. et al., 2019]. Установлено, что фибриноген, повреждая ГЭБ, далее накапливается как вокруг сосудов, так и на внутренней поверхности сосудистой стенки, нарушая ее эластичность [Petersen M. et al., 2018]. Можно предполагать, что более высокие уровни фибриногена при меньшей степени АГ связаны с более высокой проницаемостью ГЭБ на ранних стадиях заболевания, когда сосудистая стенка относительно сохранна. По мере прогрессирования заболевания фибриноген запускает каскад необратимых патологических реакций: нейровоспаление, нейродегенерация, демиелинизация с нарушением ремиелинизации [Cortes-Canteli M. et al., 2010; Hultman K. et al., 2013], что приводит к истощению системы фибриногена и его снижению при более поздних стадиях ЦМА.

Ввиду непосредственной близости астроцитов с церебральными сосудами мелкого калибра [Mishra A. et al., 2016] ожидаемо, что активация астроглии будет происходить на начальных этапах патологического процесса, ассоциированного с повреждением ГЭБ, усиливая дренирование GFAP из ЦСЖ в кровь [Huss A. et al., 2022]. Данный механизм подтверждается в наших результатах – повышение GFAP в крови возникало при АГ 2-ой степени у пациентов с ЦМА, и подобно фибриногену, его концентрация снижалась с нарастанием тяжести АГ.

Другой паттерн продемонстрировал NEFL в крови. Он увеличивался от АГ 2-ой степени к АГ 3-ей степени и с нарастанием длительности АГ. Это согласуется с более ранними данными о его связи с развитием ЦМА [Ma W. et al., 2020; Egle M. et al., 2021; de Wolf F., 2020]. Увеличение NEFL в крови свидетельствует о нейрональной гибели по мере утяжеления АГ и ЦМА. В нашей работе тяжесть АГ также оценивалась по количеству ГК в год, что, в классическом понимании, отражает плохой терапевтический контроль заболевания [Mancia G. et al., 2013; Кобалава Ж.Д. и др., 2018]. Мы установили снижение циркулирующей NSE у пациентов с ЦМА и частыми ГК.

Подтверждением объективности и ценности выявленных диагностических маркеров ЦМА стало уточнение их взаимоотношений с нейровизуализационными изменениями. Была подтверждена ранее установленная связь повышения сывороточного TNF- α с развитием одного из вариантов ЦМА, имеющего свои клинические и МРТ-особенности, обозначенного как МРТ-тип 2 ЦМА [Добрынина Л.А. и др., 2020]. Данное исследование позволило выявить связи формирования МРТ-типа 2 с повышением TNF- α в ЦСЖ и VEGF-C в крови и ЦСЖ. Как обсуждалось ранее, VEGF-C является фактором лимфоангиогенеза и обеспечивает дренирование

интерстициальной жидкости, отток продуктов распада, поддержание иммунной функции [Liu F. et al, 2011]. Также известно, что его повышение может индуцироваться текущим нейровоспалением [Liu F. et al, 2011], что согласуется с имеющимися данными о ведущем значении TNF- α -поддерживаемого воспаления в формировании МРТ-типа 2 и позволяет предполагать большие нарушения в глимфатическом дренировании мозга и дизиммунных реакциях.

Также при МРТ-типе 2 ЦМА отмечалось повышение MMP-9 в крови и ЦСЖ, активация которого, согласно литературным данным, сопряжена с необратимыми изменениями в стенке сосудов, повреждением ГЭБ с проникновением провоспалительных белков плазмы в мозг [Rosenberg G.A., et al. 2016]. С этим согласуется и более высокий уровень фибриногена, t-РА и GFAP в ЦСЖ. Наличие фибриногена в ЦСЖ является прямым подтверждением роли повреждения ГЭБ в развитии патологии [Добрынина Л.А. и др., 2020; Ueno M. et al., 2016; Srinivasan V. et al., 2016; Wang M. et al., 2016; Dobrynina L.A. et al., 2019; McAleese K.E. et al., 2019]. Ранее были получены доказательства связи t-РА в крови с повышенной проницаемостью ГЭБ, формированием выраженной ГИБВ [Забитова М.Р., 2018, Dobrynina L.A. et al., 2019] и иммуноопосредованного поражения мозга при ЦМА [Wardlaw J. M., Smith C., Dichgans M., 2013]. Выявленное в исследовании преимущественно при МРТ-типе 2 повышение GFAP в крови, свидетельствует о перманентной высокой проницаемости ГЭБ, приводящей GFAP-астроцитарной активации [Elahi F.M. et al., 2020]. Таким образом, в ходе проведенного исследования подтверждены предыдущие результаты о большем значении TNF- α -опосредованного воспаления в формировании МРТ-типа 2 [Забитова М.Р., 2018, Добрынина Л.А. и др., 2020; Dobrynina L.A. et.al., 2020] и приведены новые свидетельства о связанных с воспалением увеличением проницаемости ГЭБ, лимфангиогенезом, развитием GFAP-астроцитопатии и иммунного воспаления мозга. Маркеры повреждения ГЭБ и мозга в нашем исследовании отражают реакции повреждения НВЕ, разрушения ее матрикса с развитием нейровоспаления при данном патогенетическом подтипе ЦМА. Исследования по обнаружению данных факторов в ЦСЖ при ЦМА в литературе почти не представлены, что отражает ценность полученных результатов.

Дальнейший анализ с уточнением взаимосвязей показателей повреждения ГЭБ и мозга с формированием МРТ-признаков ЦМА продемонстрировал неожиданные зависимости. Так, показатели повреждения ГЭБ и мозга – TNF- α , VEGF-C, MMP-9, фибриноген, t-РА, GFAP были значимо повышены при отсутствии Мкр и постепенно снижались при нарастании их количества. Аналогичные зависимости были получены и в отношении лакун. Уровни маркеров повреждения ГЭБ в крови (t-РА, фибриноген, VEGF-C и GFAP) и в ЦСЖ (t-РА) были ниже при ЦМА с выраженными лакунарными изменениями, чем у пациентов без лакун, но в целом уровень

данных маркеров при ЦМА значимо превышал таковой в контроле. Ранее проведенное в ФГБНУ НЦН исследование по уточнению связи МРТ-признаков с кровотоком и ликворотоком, оцениваемым фазово-контрастной МРТ, установило, что условием множественных лакун и Мкр является нарастающее повышение жесткости артерий и артериол, обусловленных их перестройкой и стенозированием, а затем и венозных синусов, что в свою очередь приводит к замедлению венозного кровотока, застою и микрокровоизлияниям [Ахметзянов Б.М. 2019; Кремнева Е.И. и др., 2019]. Поскольку мы постулируем, что TNF- α -ассоциированное воспаление и связанная с ним гиперпродукция VEGF-C, GFAP и других показателей, связанных с запуском данных механизмов, лежит в основе формирования особого патогенетического варианта ЦМА (МРТ-тип 2), полученные обратные взаимосвязи МРТ-признаков ЦМА и маркеров повреждения ГЭБ и мозга становятся понятными. Данное объяснение подтверждается и МРТ-характеристикой МРТ-типа 2, характеризующегося отсутствием Мкр, наличием лакун в белом веществе головного мозга [Забитова М.Р., 2018; Добрынина Л.А. и др., 2020; Dobrynina L.A. et al., 2019, 2020]. В совокупности МРТ-особенности и биохимический профиль МРТ-типа 2 ЦМА указывает на то, что данный патологический вариант связан с преимущественным вовлечением структур НВЕ на уровне капилляров, а не артериол и мелких артерий, характеризующихся прогрессирующим артериолосклерозом, как при МРТ-типе 1. С данными рассуждениями согласуется и то, что при отсутствии лакунарных изменений у пациентов с ЦМА, VEGF-C и GFAP показали наиболее высокие значения. Это отражает TNF- α -индуцированный лимфоангиогенез [Liu F. et al, 2011] и структурное повреждение НВЕ [Oeckl P. et al., 2019].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование посвящено поиску биохимических маркеров, обладающих предиктивными возможностями в отношении диагностики ЦМА и дифференцирования ее от БА на основании оценки показателей повреждения ГЭБ (TNF- α , VEGF-C, MMP-2, -9, фибриноген, альбумин), мозга (NEFL, GFAP, NSE) и нейродегенерации (A β 1-42, A β 1-40, тау-протеин) в крови и ЦСЖ.

Диагностическими биохимическими маркерами ЦМА при отклонении их уровня от пороговых величин являются: повышение TNF- α , VEGF-C, MMP-2, -9, GFAP в крови, – маркерами, дифференцирующими ЦМА от БА: повышение TNF- α в крови и ЦСЖ, снижение NEFL в крови, повышение GFAP и снижение NSE в ЦСЖ.

Выявление при ЦМА и БА единых и дифференцирующих их маркеров свидетельствует о наличии общих, вероятно, формирующих коморбидность заболеваний, и различающих их механизмов. Общие звенья патогенеза ЦМА и БА опосредованы повышением VEGF-C, MMP-2, -9 в крови. Характерными особенностями для ЦМА являются: повышение TNF- α в крови и ЦСЖ и GFAP в ЦСЖ, – для БА: повышение NEFL и снижение A β 1-40 в крови, снижение A β 1-42 в ЦСЖ, повышение тау-протеина в крови и ЦСЖ.

TNF- α -ассоциированное воспаление, наиболее вероятно, является инициирующим механизмом ЦМА. Оно поддерживается GFAP-активацией и в последующем приводит к NEFL-ассоциированной гибели миелина, аксональной дегенерации и отложению патологических белков.

Более широкое использование установленных маркеров в исследовательской и клинической практике позволит определять ведущие патогенетические механизмы поражения головного мозга, дифференцировать сосудистые и нейродегенеративные причины КР и их коморбидность. Это является крайне важным в разработке патогенетической терапии и оценке ее эффективности при ЦМА и БА, прогнозировании течения заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Пациенты с ЦМА по сравнению с вероятной БА сходного возраста характеризуются более частой встречаемостью сосудистых факторов риска – АГ тяжелого течения и курения, меньшей частотой деменции при одинаковой представленности УКР. Выраженная гиперинтенсивность белого вещества и наличие лакун имеют высокую диагностическую значимость для ЦМА в отличие от атрофии височных и теменных долей, встречающихся в обеих группах, преобладая при БА.

2. Показатели повреждения ГЭБ и мозга – повышение уровней TNF- α , VEGF-C, MMP-2, -9, GFAP в крови – могут быть использованы в качестве диагностических маркеров ЦМА, а повышение концентраций TNF-альфа в крови и ЦСЖ, GFAP в ЦСЖ, снижение NEFL в крови и NSE в ЦСЖ – как дифференцирующие маркеры ЦМА от БА при отклонении их уровня от установленных пороговых величин.

3. Показателями нейродегенерации с диагностической значимостью для ЦМА являются А β 1-42 в крови при снижении ниже порогового уровня; дифференцирующими ЦМА от БА – А β 1-40 при повышении в крови и снижении в ЦСЖ, А β 1-42 при повышении в ЦСЖ, тау-протеин при снижении в крови и ЦСЖ.

4. Развитие когнитивных расстройств, начиная со стадии субъективных отклонений, при ЦМА связано с повышением в крови уровня маркеров повреждения ГЭБ – TNF-альфа, VEGF-C, MMP-2, -9, t-PA, GFAP – и снижением уровня маркеров повреждения мозга и нейродегенерации – NSE, А β 1-42, А β 1-40 и соотношения А β 1-42/1-40. Тяжесть и длительность АГ при ЦМА связана со значимым снижением уровней GFAP и NEFL в крови.

5. Тяжесть и выраженность МРТ-признаков ЦМА тесно связаны с уровнем маркеров повреждения ГЭБ и мозга – t-PA в крови и ЦСЖ, GFAP в крови, TNF-альфа, VEGF-C, MMP-9 в ЦСЖ. Наибольшие значения показателей отмечались на ранних стадиях ЦМА и наименьшие – при выраженных изменениях, что соответствует высокой значимости повышенной проницаемости ГЭБ и ассоциированной с этим реакцией на ранних стадиях заболевания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Целесообразно создание панели биохимических маркеров когнитивных расстройств при ЦМА для использования в клинической практике с целью прогнозирования тяжести их течения, оценки механизмов прогрессирования и дифференцирования от болезни Альцгеймера. Рекомендуемые к определению в крови маркеры – TNF- α , MMP-2, -9, NEFL, A β 1-40, A β 1-42, тау-протеина; в ЦСЖ – TNF- α , GFAP, NSE, A β 1-40, A β 1-42, тау-протеина.

2. Приоритет в определении биохимических показателей когнитивных расстройств имеют больные с ЦМА со схожестью клинического паттерна с БА, а также при диссоциации выраженности МРТ-признаков ЦМА с тяжестью и профилем когнитивных расстройств.

3. Пациенты с отклонением показателей, характерных для ЦМА и БА, должны находиться под особым контролем как категория больных с высоким риском тяжелого поражения мозга вследствие потенциальной коморбидности ЦМА и БА.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
БА – болезнь Альцгеймера
БМС – болезнь мелких сосудов
ГИБВ – гиперинтенсивность белого вещества
ГК – гипертонический криз
ГШТД – госпитальная шкала тревоги и депрессии
ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
ДАД – диастолическое артериальное давление
Д/р – дизрегуляторный
ИМТ – индекса массы тела
ИФА – иммуноферментный анализ
КР – когнитивные расстройства
КФ – когнитивные функции
Мкр – микрокровоизлияния
ПВП – периваскулярные пространства
САД – систолическое артериальное давление
СД – сахарный диабет
Смеш – смешанный
СубКР – субъективные когнитивные расстройства
Тау – тау протеин общий
УКР – умеренные когнитивные расстройства
УФМ – управляющие функции мозга
ЦМА – церебральная микроангиопатия
ЦСЖ – цереброспинальная жидкость
А β – амилоид бета
А β 1-40, 1-42 – амилоид бета 1-40, 1-42
F – шкала Fazekas
GFAP – Glial fibrillary acidic protein, глиофибрилярный кислый белок
IADL – Instrumental activities of daily living scale, шкала инструментальной активности в повседневной жизни
IL-1 β – интерлейкин-1 β
MMP 2-, MMP-9 – matrix metalloproteinases 2, 9, матриксные металлопротеиназы 2, 9

- MMP – matrix metalloproteinases, матриксные металлопротеиназы
- MMSE – Mini-Mental State Examination (краткая шкала оценки когнитивных функций)
- MoCa – Montreal Cognitive Assessment, Монреальская шкала оценки когнитивных функций
- MTA – medial temporal lobe atrophy score, шкала атрофии медиальной височной доли
- NEFL – neurofilament light, легкие цепи нейрофиламента
- NF – neurofilament, нейрофиламент
- NSE – Neuron-specific enolase, нейрон-специфическая энлаза
- ROC – Receiver Operator Characteristic, рабочая характеристика приёмника
- STRIVE – STandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging, МРТ- стандарты исследования церебральной микроангиопатии при старении и нейродегенерации
- SWI – susceptibility-weighted imaging, изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости
- t-PA – tissue type plasminogen activator, тканевой активатор плазминогена
- TMT – Trail Making Test, тест прокладывания пути
- TNF- α – tumor necrosis factor- α , фактор некроза опухоли- α
- VEGF-C – vascular endothelial growth factor-C, сосудистый эндотелиальный фактор лимфоангиогенеза

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ахметзянов, Б. М. Роль нарушений кровотока и ликворотока в поражении головного мозга при церебральной микроангиопатии: дис. – Научный центр неврологии, 2019.
2. Боголепова, А. Н. Современная концепция смешанной деменции //Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2015. – Т. 115. – №. 5. – С. 120-126.
3. Верещагин, Н. В., Суслина З. А., Максимова М. Ю. Артериальная гипертония и цереброваскулярная патология: современный взгляд на проблему //Кардиология. – 2004. – Т. 44. – №. 3. – С. 4-8.
4. Воробьева, О. В. Окислительный стресс-целевая мишень для профилактики и лечения спорадической церебральной микроангиопатии, ассоциированной с возрастом и/или артериальной гипертонией //Нервные болезни. – 2020. – №. 2. – С. 80-84.
5. Гаджиева, З. Ш. Нейропсихологический профиль и структурно-функциональные механизмы когнитивных нарушений при церебральной микроангиопатии //Дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук. – 2018.
6. Гераскина, Л. А. Эндотелиальная функция и эластические свойства сосудистой стенки при гипертонических ишемических цереброваскулярных заболеваниях / Гераскина Л. А., Фонякин А. В. //Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2009. – Т. 3. – №. 2. – С. 4-8.
7. Гнедовская, Е. В. и др. Когнитивные нарушения у лиц среднего возраста и факторы риска цереброваскулярных заболеваний //Журнал неврологии и психиатрии. – 2018. – Т. 6. – №. 2.
8. Гулевская, Т. С., Ануфриев П. Л., Танащян М. М. Морфология и патогенез изменений белого вещества при хронической цереброваскулярной патологии //Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2022. – Т. 16. – №. 2. – С. 78-88.
9. Гулевская, Т. С., Моргунов В. А. Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения при атеросклерозе и артериальной гипертонии. – 2009.
10. Дамулин, И. В. Когнитивные нарушения сосудистого генеза: клинические и терапевтические аспекты //Трудный пациент. – 2006. – Т. 4. – №. 7. – С. 53-58.
11. Добрынина, Л. А. (2018а). Артериальная гипертензия и церебральная микроангиопатия: генетические и эпигенетические аспекты взаимосвязи / Добрынина, Л. А. и др. //Acta Naturae (русскоязычная версия). – 2018. – Т. 10. – №. 2 (37). – С. 4-16.
12. Добрынина, Л. А. (2018 б). Биомаркеры и механизмы раннего повреждения сосудистой стенки / Добрынина Л. А. и др. // Журнал неврологии и психиатрии. – 2018. – Т. 12. – №. 2.

13. Добрынина, Л. А. (2018с). Нейропсихологический профиль и факторы сосудистого риска у больных с церебральной микроангиопатией / Добрынина Л. А. и др. //Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2018. – Т. 12. – №. 4. – С. 5-15.
14. Добрынина, Л. А. (2022а). Предикторы и интегративный показатель тяжести когнитивных расстройств при церебральной микроангиопатии (болезни мелких сосудов) / Добрынина Л. А. и др. //Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2022. – Т. 122. – №. 4. – С. 52-60.
15. Добрынина, Л. А. (2019а). Роль нарушений артериального, венозного кровотока и ликворотока в развитии когнитивных расстройств при церебральной микроангиопатии / Добрынина Л. А. и др. //Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2019. – Т. 13. – №. 2. – С. 19-31.
16. Добрынина, Л. А. Субклинические церебральные проявления и поражение головного мозга при асимптомной впервые диагностированной артериальной гипертензии / Добрынина Л. А. и др. //Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2016. – Т. 10. – №. 3. – С. 33-39.
17. Добрынина, Л. А. (2019b). Суточный профиль артериального давления и микроструктурные изменения вещества головного мозга у больных с церебральной микроангиопатией и артериальной гипертензией / Добрынина Л. А. и др. //Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2019. – Т. 13. – №. 1. – С. 36-46.
18. Добрынина, Л. А. (2018d). Нейроваскулярное взаимодействие и церебральная перфузия при старении, церебральной микроангиопатии и болезни Альцгеймера //Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2018. – Т. 12. – №. 5. – С. 87-94.
19. Забитова, М.Р. Повреждение сосудистой стенки и проницаемость гематоэнцефалического барьера у больных с церебральной микроангиопатией: клинико-нейровизуализационное исследование : дис. – Научный центр неврологии, 2018.
20. Кадыков А. С., Манвелов Л. С., Шахпаронова Н. В. Хронические сосудистые заболевания головного мозга. Дисциркуляторная энцефалопатия. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 288 с.
21. Калашникова, Л. А. Актуальные проблемы патологии головного мозга при церебральной микроангиопатии / Калашникова Л. А., Гулевская Т. С., Добрынина Л. А. //Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2018. – Т. 118. – №. 2. – С. 90-99.
22. Кобалава, Ж. Д. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов/Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии 2018 г. / Кобалава Ж. Д. и др. //Российский кардиологический журнал. – 2018. – №. 12. – С. 131-142.

23. Коган, В. М. О дисциркуляторной энцефалопатии. Конференция по вопросам патофизиологии высшей нервной деятельности человека применительно к задачам психиатрической и нервной клиник / Коган В. М., Максудов Г. А. //Тезисы докладов. М. – 1958.
24. Кремнева, Е. И. Влияние нарушений кровотока и ликворотока по данным фазово-контрастной МРТ на состояние головного мозга при возраст-зависимой церебральной микроангиопатии / Кремнева Е. И. и др. //Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2019. – №. 4. – С. 16-24.
25. Левин, О. С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечении //Consilium medicum. – 2007. – Т. 8. – С. 47-52.
26. Лурия А. Р. Высшие корковые функции человека. - СПб.: Издательский дом "Питер", 2018. - 768 с.
27. Максимова, М. Ю. Лакунарный инсульт / Максимова М. Ю., Гулевская Т. С. //Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. – 2019. – Т. 119. – № 8-2. – С. 13-27.
28. Парфенов В. А. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства. - М.: ИМА-ПРЕСС, 2017. - 128 с
29. Пирадов М.А., Танашян М.М., Максимова М.Ю., Домашенко М.А., Лагода О.В., Антонова К.В., Раскуражев А.А. Цереброваскулярная патология: профилактика, терапия, нейропротекция. Учебно-методическое пособие. - М.: ООО "Медиа Менте", 2017. – 148 с.
30. Салмина, А. Б. Повреждение гематоэнцефалического барьера при стрессе и нейродегенерации: биохимические механизмы и новые модели для трансляционных исследований / Салмина А. Б. и др. //Биохимия. – 2021. – Т. 86. – №. 6. – С. 917-932.
31. Сапрыгина, Л. В. Структура цереброваскулярной патологии в открытой популяции работоспособного населения г. Ульяновска / Сапрыгина Л. В. и др. //Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2014. – Т. 8. – №. 4. – С. 4-8.
32. Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фонякин А.В. Артериальная гипертония, сосудистая патология мозга и антигипертензивное лечение. – М.: Медиаграфикс; 2017. – 200 с.
33. Шамтиева, К.В. Церебральная микроангиопатия и гомеостаз натрия : дис. – Научный центр неврологии, 2019.
34. Шмидт, Е. В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга //Журнал невропатологии и Психиатрии. – 1985. – Т. 85. – С. 192.
35. Яковлев, В. В. VEGF-C-биомаркер повреждения почек при экспериментальной интраабдоминальной гипертензии / Яковлев В. В. и др. //Сеченовский вестник. – 2020. – Т. 11. – №. 3. – С. 47-56.
36. Abbott, N. J. The role of brain barriers in fluid movement in the CNS: is there a 'glymphatic' system? / Abbott N. J. et al. //Acta neuropathologica. – 2018. – Т. 135. – С. 387-407.

37. Abbott, N. J. Astrocyte–endothelial interactions at the blood–brain barrier / Abbott N. J., Rönnbäck L., Hansson E. //Nature reviews neuroscience. – 2006. – T. 7. – №. 1. – C. 41-53.
38. Adair, J. C. Measurement of gelatinase B (MMP-9) in the cerebrospinal fluid of patients with vascular dementia and Alzheimer disease / Adair J. C. et al. //Stroke. – 2004. – T. 35. – №. 6. – C. e159-e162.
39. Aird, W. C. Phenotypic heterogeneity of the endothelium: II. Representative vascular beds //Circulation research. – 2007. – T. 100. – №. 2. – C. 174-190.
40. Amalia, L. Glial fibrillary acidic protein (GFAP): Neuroinflammation biomarker in acute ischemic stroke //Journal of Inflammation Research. – 2021. – T. 14. – C. 7501.
41. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5. — 5th ed.. - Arlington: American Psychiatric Association, 2013. – 947 p.
42. Armulik, A. Pericytes regulate the blood–brain barrier / Armulik A. et al. //Nature. – 2010. – T. 468. – №. 7323. – C. 557-561.
43. Ashburner, J. Voxel-based morphometry—the methods / Ashburner J., Friston K. J. //Neuroimage. – 2000. – T. 11. – №. 6. – C. 805-821.
44. Attems, J. The overlap between vascular disease and Alzheimer’s disease-lessons from pathology / Attems J., Jellinger K. A. //BMC medicine. – 2014. – T. 12. – №. 1. – C. 1-12.
45. Badaut, J. Vascular neural network phenotypic transformation after traumatic injury: potential role in long-term sequelae / Badaut J., Bix G. J. //Translational stroke research. – 2014. – T. 5. – C. 394-406.
46. Badoer, E. Microglia: activation in acute and chronic inflammatory states and in response to cardiovascular dysfunction //The international journal of biochemistry & cell biology. – 2010. – T. 42. – №. 10. – C. 1580-1585.
47. Banks, W. A. Entry of blood-borne cytokines into the central nervous system: effects on cognitive processes / Banks W. A., Farr S. A., Morley J. E. //Neuroimmunomodulation. – 2003. – T. 10. – №. 6. – C. 319-327.
48. Bardehle, S. Breaking boundaries—coagulation and fibrinolysis at the neurovascular interface / Bardehle S., Rafalski V. A., Akassoglou K. //Frontiers in cellular neuroscience. – 2015. – T. 9. – C. 354.
49. Begley, D. J. Structural and functional aspects of the blood-brain barrier / Begley D. J., Brightman M. W. //Peptide transport and delivery into the central nervous system. – 2003. – C. 39-78.
50. Benedet, A. L. Differences between plasma and cerebrospinal fluid glial fibrillary acidic protein levels across the Alzheimer disease continuum / Benedet A. L. et al. //JAMA neurology. – 2021. – T. 78. – №. 12. – C. 1471-1483.

51. Bergers, G. The role of pericytes in blood-vessel formation and maintenance / Bergers G., Song S. //Neuro-oncology. – 2005. – T. 7. – №. 4. – C. 452-464.
52. Bjerke, M. Cerebrospinal fluid matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases in combination with subcortical and cortical biomarkers in vascular dementia and Alzheimer's disease / Bjerke M. et al. //Journal of Alzheimer's disease. – 2011. – T. 27. – №. 3. – C. 665-676.
53. Bjerke, M. Cerebrovascular biomarker profile is related to white matter disease and ventricular dilation in a LADIS substudy / Bjerke M. et al. //Dementia and geriatric cognitive disorders extra. – 2014. – T. 4. – №. 3. – C. 385-394.
54. Bjerke, M. Subcortical vascular dementia biomarker pattern in mild cognitive impairment / Bjerke M. et al. //Dementia and geriatric cognitive disorders. – 2009. – T. 28. – №. 4. – C. 348-356.
55. Blennow, K. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease / Blennow K. et al. //Nature Reviews Neurology. – 2010. – T. 6. – №. 3. – C. 131-144.
56. Boyle, P. A. Cerebral amyloid angiopathy and cognitive outcomes in community-based older persons / Boyle P. A. et al. //Neurology. – 2015. – T. 85. – №. 22. – C. 1930-1936.
57. Boyle, P. A. Person-specific contribution of neuropathologies to cognitive loss in old age / Boyle P. A. et al. //Annals of neurology. – 2018. – T. 83. – №. 1. – C. 74-83.
58. Bridges, L. R. Blood-brain barrier dysfunction and cerebral small vessel disease (arteriolosclerosis) in brains of older people / Bridges L. R. et al. //Journal of Neuropathology & Experimental Neurology. – 2014. – T. 73. – №. 11. – C. 1026-1033.
59. Brody, D. J. Cognitive Performance in Adults Aged 60 and Over: National Health and Nutrition Examination Survey, 2011-2014 / Brody D. J. et al. // Natl Health Stat Report. - 2019. - №126. - C. 1-23.
60. Brosseron, F. Body fluid cytokine levels in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a comparative overview / Brosseron F. et al. //Molecular neurobiology. – 2014. – T. 50. – C. 534-544.
61. Buchhave, P. Soluble TNF receptors are associated with A β metabolism and conversion to dementia in subjects with mild cognitive impairment / Buchhave P. et al. //Neurobiology of aging. – 2010. – T. 31. – №. 11. – C. 1877-1884.
62. Cabezas, R. Astrocytic modulation of blood brain barrier: perspectives on Parkinson's disease / Cabezas R. et al. //Frontiers in cellular neuroscience. – 2014. – T. 8. – C. 211.
63. Cai, W. et al. Pericytes in brain injury and repair after ischemic stroke / Cai W. et al. //Translational Stroke Research. – 2017. – T. 8. – C. 107-121.

64. Candelario-Jalil, E. Matrix metalloproteinases are associated with increased blood–brain barrier opening in vascular cognitive impairment / Candelario-Jalil E. et al. //Stroke. – 2011. – T. 42. – №. 5. – C. 1345-1350.
65. Cannistraro, R. J. CNS small vessel disease: a clinical review / Cannistraro R. J. et al. //Neurology. – 2019. – T. 92. – №. 24. – C. 1146-1156.
66. Casserly, I. P. Convergence of atherosclerosis and alzheimer's disease: Cholesterol, inflammation, and misfolded proteins / Casserly I. P., Topol E. J. //Discovery medicine. – 2009.
67. Chatterjee, P. Plasma glial fibrillary acidic protein is elevated in cognitively normal older adults at risk of Alzheimer's disease / Chatterjee P. et al. //Translational psychiatry. – 2021. – T. 11. – №. 1. – C. 27.
68. Chui, H. C. Clinical and imaging features of mixed Alzheimer and vascular pathologies / Chui H. C., Ramirez-Gomez L. //Alzheimer's research & therapy. – 2015. – T. 7. – C. 1-13.
69. Chung, C. P. Targeting cerebral small vessel disease to promote healthy aging: Preserving physical and cognitive functions in the elderly / Chung C. P. et al. //Archives of Gerontology and Geriatrics. – 2023. – C. 104982.
70. Cicognola, C. Plasma glial fibrillary acidic protein detects Alzheimer pathology and predicts future conversion to Alzheimer dementia in patients with mild cognitive impairment / Cicognola C. et al. //Alzheimer's Research & Therapy. – 2021. – T. 13. – №. 1. – C. 1-9.
71. Cortes-Canteli, M. Fibrinogen and β -amyloid association alters thrombosis and fibrinolysis: a possible contributing factor to Alzheimer's disease / Cortes-Canteli M. et al. //Neuron. – 2010. – T. 66. – №. 5. – C. 695-709.
72. Cuadrado-Godia, E. Cerebral small vessel disease: a review focusing on pathophysiology, biomarkers, and machine learning strategies / Cuadrado-Godia E. et al. //Journal of stroke. – 2018. – T. 20. – №. 3. – C. 302.
73. Daneman, R. Pericytes are required for blood–brain barrier integrity during embryogenesis / Daneman R. et al. //Nature. – 2010. – T. 468. – №. 7323. – C. 562-566.
74. de Wolf, F. Plasma tau, neurofilament light chain and amyloid- β levels and risk of dementia; a population-based cohort study / de Wolf F. et al. //Brain. – 2020. – T. 143. – №. 4. – C. 1220-1232.
75. Debette, S. Clinical significance of magnetic resonance imaging markers of vascular brain injury: a systematic review and meta-analysis / Debette S. et al. //JAMA neurology. – 2019. – T. 76. – №. 1. – C. 81-94.
76. Debette, S. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis / Debette S., Markus H. S. //Bmj. – 2010. – T. 341.

77. Decourt, B. Targeting tumor necrosis factor alpha for Alzheimer's disease / Decourt B., K Lahiri D., N Sabbagh M. //Current Alzheimer Research. – 2017. – T. 14. – №. 4. – C. 412-425.
78. Del Zoppo, G. J. Vascular matrix adhesion and the blood–brain barrier / Del Zoppo G. J. et al. //Biochemical Society Transactions. – 2006. – T. 34. – №. 6. – C. 1261-1266.
79. Dichgans, M. Vascular cognitive impairment / Dichgans M., Leys D. //Circulation research. – 2017. – T. 120. – №. 3. – C. 573-591.
80. Ding, J. Space and location of cerebral microbleeds, cognitive decline, and dementia in the community / Ding J. et al. //Neurology. – 2017. – T. 88. – №. 22. – C. 2089-2097.
81. Dobrynina, L. A. MRI types of cerebral small vessel disease and circulating markers of vascular wall damage / Dobrynina L. A. et al. //Diagnostics. – 2020. – T. 10. – №. 6. – C. 354.
82. Dobrynina, L. A. Tissue plasminogen activator and MRI signs of cerebral small vessel disease / Dobrynina L. A. et al. //Brain Sciences. – 2019. – T. 9. – №. 10. – C. 266.
83. Dubois, B. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group / Dubois B. et al. //The Lancet Neurology. – 2021. – T. 20. – №. 6. – C. 484-496.
84. Eckerström, C. Characteristic biomarker and cognitive profile in incipient mixed dementia / Eckerström C. et al. //Journal of Alzheimer's Disease. – 2020. – T. 73. – №. 2. – C. 597-607.
85. Egle, M. Neurofilament light chain predicts future dementia risk in cerebral small vessel disease / Egle M. et al. //Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2021. – T. 92. – №. 6. – C. 582-589.
86. Elahi, F. M. Plasma biomarkers of astrocytic and neuronal dysfunction in early-and late-onset Alzheimer's disease / Elahi F. M. et al. //Alzheimer's & Dementia. – 2020. – T. 16. – №. 4. – C. 681-695.
87. ElAli, A. The role of pericytes in neurovascular unit remodeling in brain disorders / ElAli A., Thériault P., Rivest S. //International journal of molecular sciences. – 2014. – T. 15. – №. 4. – C. 6453-6474.
88. Elias, M. F. Homocysteine and cognitive performance in the Framingham offspring study: age is important / Elias M. F. et al. //American journal of epidemiology. – 2005. – T. 162. – №. 7. – C. 644-653.
89. Escartin, C. Reactive astrocyte nomenclature, definitions, and future directions / Escartin C. et al. //Nature neuroscience. – 2021. – T. 24. – №. 3. – C. 312-325.
90. Fang, Y. C. Endothelial dysfunction in neurodegenerative diseases / Fang Y. C. et al. //International journal of molecular sciences. – 2023. – T. 24. – №. 3. – C. 2909.

91. Farrall, A. J. Blood–brain barrier: ageing and microvascular disease—systematic review and meta-analysis / Farrall A. J., Wardlaw J. //Neurobiology of aging. – 2009. – T. 30. – №. 3. – C. 337-352.
92. Fazekas, F. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging / Fazekas F. et al. //American Journal of Neuroradiology. – 1987. – T. 8. – №. 3. – C. 421-426.
93. Fernando, M. S. White matter lesions in an unselected cohort of the elderly: molecular pathology suggests origin from chronic hypoperfusion injury / Fernando M. S. et al. //Stroke. – 2006. – T. 37. – №. 6. – C. 1391-1398.
94. Friede, R. L. Axon caliber related to neurofilaments and microtubules in sciatic nerve fibers of rats and mice / Friede R. L., Samorajski T. //The Anatomical Record. – 1970. – T. 167. – №. 4. – C. 379-387.
95. Frijns, C. J. M. Inflammatory cell adhesion molecules in ischemic cerebrovascular disease / Frijns C. J. M., Kappelle L. J. //Stroke. – 2002. – T. 33. – №. 8. – C. 2115-2122.
96. Garwood, C. J. Astrocytes in Alzheimer's disease and other age-associated dementias: a supporting player with a central role / Garwood C. J. et al. //Neuropathology and Applied Neurobiology. – 2017. – T. 43. – №. 4. – C. 281-298.
97. González-Quevedo, A. Increased serum S-100B and neuron specific enolase—Potential markers of early nervous system involvement in essential hypertension / González-Quevedo A. et al. //Clinical biochemistry. – 2011. – T. 44. – №. 2-3. – C. 154-159.
98. Goos, J. D. C. Microbleeds relate to altered amyloid-beta metabolism in Alzheimer's disease / Goos J. D. C. et al. //Neurobiology of aging. – 2012. – T. 33. – №. 5. – C. 1011. e1-1011. e9.
99. Gorelick, P. B. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / Gorelick P. B. et al. //stroke. – 2011. – T. 42. – №. 9. – C. 2672-2713.
100. Grimmer, T. White matter hyperintensities predict amyloid increase in Alzheimer's disease / Grimmer T. et al. //Neurobiology of aging. – 2012. – T. 33. – №. 12. – C. 2766-2773.
101. Grinberg, L. T. Prevalence of dementia subtypes in a developing country: a clinicopathological study / Grinberg L. T. et al. //Clinics. – 2013. – T. 68. – C. 1140-1145.
102. Halliday, M. R. Accelerated pericyte degeneration and blood–brain barrier breakdown in apolipoprotein E4 carriers with Alzheimer's disease / Halliday M. R. et al. //Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. – 2016. – T. 36. – №. 1. – C. 216-227.
103. Hawkins, B. T. The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease / Hawkins B. T., Davis T. P. //Pharmacological reviews. – 2005. – T. 57. – №. 2. – C. 173-185.

104. Heo, J. H. Usefulness of medial temporal lobe atrophy visual rating scale in detecting Alzheimer's disease: Preliminary study / Heo J. H. et al. //Annals of Indian Academy of Neurology. – 2013. – T. 16. – №. 3. – C. 384.
105. Hermann, P. CSF biomarkers and neuropsychological profiles in patients with cerebral small-vessel disease / Hermann P. et al. //PLoS One. – 2014. – T. 9. – №. 8. – C. e105000.
106. Hilal, S. Prevalence, risk factors and consequences of cerebral small vessel diseases: data from three Asian countries / Hilal S. et al. //Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2017. – T. 88. – №. 8. – C. 669-674.
107. Hultman, K. The APOE $\epsilon 4/\epsilon 4$ genotype potentiates vascular fibrin (ogen) deposition in amyloid-laden vessels in the brains of Alzheimer's disease patients / Hultman K., Strickland S., Norris E. H. //Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. – 2013. – T. 33. – №. 8. – C. 1251-1258.
108. Huss, A. Association of Serum GFAP with Functional and Neurocognitive Outcome in Sporadic Small Vessel Disease / Huss A. et al. //Biomedicines. – 2022. – T. 10. – №. 8. – C. 1869.
109. Hussain, B. Blood–brain barrier breakdown: an emerging biomarker of cognitive impairment in normal aging and dementia / Hussain B., Fang C., Chang J. //Frontiers in neuroscience. – 2021. – T. 15. – C. 688090.
110. Iadecola, C. The overlap between neurodegenerative and vascular factors in the pathogenesis of dementia //Acta neuropathologica. – 2010. – T. 120. – C. 287-296.
111. Jack, Jr C. R. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease / Jack Jr C. R. et al. //Jack Jr C. R. et al. //Alzheimer's & dementia. – 2011. – T. 7. – №. 3. – C. 257-262.
112. Jalal, F. Y. Myelin loss associated with neuroinflammation in hypertensive rats / Jalal F. Y. et al. //Stroke. – 2012. – T. 43. – №. 4. – C. 1115-1122.
113. Janelidze, S. CSF A β 42/A β 40 and A β 42/A β 38 ratios: better diagnostic markers of Alzheimer disease / Janelidze S. et al. //Annals of clinical and translational neurology. – 2016. – T. 3. – №. 3. – C. 154-165.
114. Jesse, S. Glial fibrillary acidic protein and protein S-100B: different concentration pattern of glial proteins in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease and Creutzfeldt-Jakob disease / Jesse S. et al. //Journal of Alzheimer's Disease. – 2009. – T. 17. – №. 3. – C. 541-551.
115. Jokinen, H. Longitudinal cognitive decline in subcortical ischemic vascular disease—the LADIS Study / Jokinen H. et al. //Cerebrovascular diseases. – 2009. – T. 27. – №. 4. – C. 384-391.
116. Jonsson, M. Cerebrospinal fluid biomarkers of white matter lesions—cross-sectional results from the LADIS study / Jonsson M. et al. //European journal of neurology. – 2010. – T. 17. – №. 3. – C. 377-382.

117. Kalaria, R. N. The pathology and pathophysiology of vascular dementia / Kalaria R. N. //Neuropharmacology. – 2018. – T. 134. – C. 226-239.
118. Kalaria, R. N. Small vessel disease and subcortical vascular dementia / Kalaria R. N., Erkinjuntti T. //Journal of clinical neurology. – 2006. – T. 2. – №. 1. – C. 1-11.
119. Kandasamy, M. TGF- β signaling: a therapeutic target to reinstate regenerative plasticity in vascular dementia? / Kandasamy M. et al. //Aging and disease. – 2020. – T. 11. – №. 4. – C. 828.
120. Kapasi, A. Impact of multiple pathologies on the threshold for clinically overt dementia / Kapasi A., DeCarli C., Schneider J. A. //Acta neuropathologica. – 2017. – T. 134. – C. 171-186.
121. Katayama, T. Meta-analysis of cerebrospinal fluid neuron-specific enolase levels in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, and multiple system atrophy / Katayama T. et al. //Alzheimer's Research & Therapy. – 2021. – T. 13. – C. 1-10.
122. Kaushik, S. Evaluation of MR visual rating scales in major forms of Dementia / Kaushik S. et al. //Journal of Neurosciences in Rural Practice. – 2021. – T. 12. – №. 01. – C. 016-023.
123. Kettunen, P. Blood-brain barrier dysfunction and reduced cerebrospinal fluid levels of soluble amyloid precursor protein- β in patients with subcortical small-vessel disease / Kettunen P. et al. //Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring. – 2022. – T. 14. – №. 1. – C. e12296.
124. Kim, H. W. Cerebral small vessel disease and Alzheimer's disease: a review / Kim H. W., Hong J., Jeon J. C. //Frontiers in Neurology. – 2020. – T. 11. – C. 927.
125. Kisler, K. Cerebral blood flow regulation and neurovascular dysfunction in Alzheimer disease / Kisler K. et al. //Nature Reviews Neuroscience. – 2017. – T. 18. – №. 7. – C. 419-434.
126. Kook, S. Y. A β 1–42-RAGE interaction disrupts tight junctions of the blood–brain barrier via Ca²⁺-calcineurin signaling / Kook S. Y. et al. //Journal of Neuroscience. – 2012. – T. 32. – №. 26. – C. 8845-8854.
127. Koskas, P. The Lawton instrumental activities daily living/activities daily living scales: a sensitive test to Alzheimer disease in community-dwelling elderly people? / Koskas P. et al. //Journal of geriatric psychiatry and neurology. – 2014. – T. 27. – №. 2. – C. 85-93.
128. Lange, S. Brain pericyte plasticity as a potential drug target in CNS repair / Lange S. et al. //Drug discovery today. – 2013. – T. 18. – №. 9-10. – C. 456-463.
129. Lawton, M. P. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living / Lawton M. P., Brody E. M. //The gerontologist. – 1969. – T. 9. – №. 3_Part_1. – C. 179-186.
130. Lezak M. D., Howieson D. B., Loring D. W. Neuropsychological Assessment. - 4th ed. - New York: Oxford University Press, 2004. – 1016 p.

131. Lim, N. K. H. Investigation of matrix metalloproteinases, MMP-2 and MMP-9, in plasma reveals a decrease of MMP-2 in Alzheimer's disease / Lim N. K. H. et al. //Journal of Alzheimer's Disease. – 2011. – T. 26. – №. 4. – C. 779-786.
132. Liu, F. Involvement of the lymphatic system in salt-sensitive hypertension in humans / Liu F. et al. //Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research. – 2011. – T. 17. – №. 10. – C. CR542.
133. Love, S. Cerebrovascular disease in ageing and Alzheimer's disease / Love S., Miners J. S. //Acta neuropathologica. – 2016. – T. 131. – C. 645-658.
134. Low, A. Inflammation and cerebral small vessel disease: a systematic review / Low A. et al. //Ageing research reviews. – 2019. – T. 53. – C. 100916.
135. Lynch, M. Perivascular spaces as a potential biomarker of Alzheimer's disease / Lynch M. et al. //Frontiers in Neuroscience. – 2022. – T. 16.
136. Ma, W. Elevated levels of serum neurofilament light chain associated with cognitive impairment in vascular dementia / Ma W. et al. //Disease Markers. – 2020. – T. 2020.
137. Machnik, A. Mononuclear phagocyte system depletion blocks interstitial tonicity-responsive enhancer binding protein/vascular endothelial growth factor C expression and induces salt-sensitive hypertension in rats / Machnik A. et al. //Hypertension. – 2010. – T. 55. – №. 3. – C. 755-761.
138. Mancia, G. 2013 ESH/ESC practice guidelines for the management of arterial hypertension: ESH-ESC the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / Mancia G. et al. //Blood pressure. – 2014. – T. 23. – №. 1. – C. 3-16.
139. McAleese, K. E. Extravascular fibrinogen in the white matter of Alzheimer's disease and normal aged brains: implications for fibrinogen as a biomarker for Alzheimer's disease / McAleese K. E. et al. //Brain Pathology. – 2019. – T. 29. – №. 3. – C. 414-424.
140. McKhann, G. M. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease / McKhann G. M. et al. //Alzheimer's & dementia. – 2011. – T. 7. – №. 3. – C. 263-269.
141. Miller, D. S. Regulation of ABC transporters at the blood–brain barrier //Clinical Pharmacology & Therapeutics. – 2015. – T. 97. – №. 4. – C. 395-403.
142. Miners, J. S. CSF evidence of pericyte damage in Alzheimer's disease is associated with markers of blood-brain barrier dysfunction and disease pathology / Miners J. S. et al. //Alzheimer's research & therapy. – 2019. – T. 11. – №. 1. – C. 1-6.
143. Mishra, A. Astrocytes mediate neurovascular signaling to capillary pericytes but not to arterioles / Mishra A. et al. //Nature neuroscience. – 2016. – T. 19. – №. 12. – C. 1619-1627.

144. Moskowitz, M. A. The science of stroke: mechanisms in search of treatments / Moskowitz M. A., Lo E. H., Iadecola C. //Neuron. – 2010. – T. 67. – №. 2. – C. 181-198.
145. Nag, S. Morphology and properties of brain endothelial cells //The Blood-Brain and Other Neural Barriers: Reviews and Protocols. – 2011. – C. 3-47.
146. Nakaji, K. Matrix metalloproteinase-2 plays a critical role in the pathogenesis of white matter lesions after chronic cerebral hypoperfusion in rodents / Nakaji K. et al. //Stroke. – 2006. – T. 37. – №. 11. – C. 2816-2823.
147. Nałęcz, K. A. Solute carriers in the blood–brain barrier: safety in abundance //Neurochemical research. – 2017. – T. 42. – C. 795-809.
148. Nasreddine, Z. S. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment / Nasreddine Z. S. et al. //Journal of the American Geriatrics Society. – 2005. – T. 53. – №. 4. – C. 695-699.
149. Nelson, A. R. Neurovascular dysfunction and neurodegeneration in dementia and Alzheimer's disease / Nelson A. R. et al. //Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease. – 2016. – T. 1862. – №. 5. – C. 887-900.
150. Nicoll, J. A. R. Persistent neuropathological effects 14 years following amyloid- β immunization in Alzheimer's disease / Nicoll J. A. R. et al. //Brain. – 2019. – T. 142. – №. 7. – C. 2113-2126.
151. Obermeier, B. Development, maintenance and disruption of the blood-brain barrier / Obermeier B., Daneman R., Ransohoff R. M. //Nature medicine. – 2013. – T. 19. – №. 12. – C. 1584-1596.
152. Oeckl, P. Glial fibrillary acidic protein in serum is increased in Alzheimer's disease and correlates with cognitive impairment / Oeckl P. et al. //Journal of Alzheimer's Disease. – 2019. – T. 67. – №. 2. – C. 481-488.
153. Öhrfelt, A. Screening for new biomarkers for subcortical vascular dementia and Alzheimer's disease / Öhrfelt A. et al. //Dementia and geriatric cognitive disorders extra. – 2011. – T. 1. – №. 1. – C. 31-42.
154. Olsson, B. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis / Olsson B. et al. //The Lancet Neurology. – 2016. – T. 15. – №. 7. – C. 673-684.
155. Özdemir, M. Fibrinogen to albumin ratio as a powerful predictor of the exaggerated morning blood pressure surge in newly diagnosed treatment-naive hypertensive patients / Özdemir M. et al. //Clinical and Experimental Hypertension. – 2020. – T. 42. – №. 8. – C. 692-699.
156. Pametti, L. Cerebrospinal fluid neuron-specific enolase in Alzheimer's disease and vascular dementia / Pametti L. et al. //Neuroscience letters. – 1995. – T. 183. – №. 1-2. – C. 43-45.

157. Pantoni L., Gorelick P. B. Cerebral small vessel disease - Cambridge: Cambridge University Press, 2014. - 371 p.
158. Pantoni, L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges //The Lancet Neurology. – 2010. – T. 9. – №. 7. – C. 689-701.
159. Pardridge, W. M. Blood-brain barrier drug targeting: the future of brain drug development //Molecular interventions. – 2003. – T. 3. – №. 2. – C. 90.
160. Pardridge, W. M. CSF, blood-brain barrier, and brain drug delivery //Expert opinion on drug delivery. – 2016. – T. 13. – №. 7. – C. 963-975.
161. Pase, M. P. Assessment of plasma total tau level as a predictive biomarker for dementia and related endophenotypes / Pase M. P. et al. //JAMA neurology. – 2019. – T. 76. – №. 5. – C. 598-606.
162. Patel, J. R. Age-related changes to tumor necrosis factor receptors affect neuron survival in the presence of beta-amyloid / Patel J. R., Brewer G. J. //Journal of neuroscience research. – 2008. – T. 86. – №. 10. – C. 2303-2313.
163. Pereira, J. B. Plasma GFAP is an early marker of amyloid- β but not tau pathology in Alzheimer's disease / Pereira J. B. et al. //Brain. – 2021. – T. 144. – №. 11. – C. 3505-3516.
164. Perrot, R. Review of the multiple aspects of neurofilament functions, and their possible contribution to neurodegeneration / Perrot R. et al. //Molecular neurobiology. – 2008. – T. 38. – C. 27-65.
165. Petersen, M. A. Fibrinogen in neurological diseases: mechanisms, imaging and therapeutics / Petersen M. A., Ryu J. K., Akassoglou K. //Nature Reviews Neuroscience. – 2018. – T. 19. – №. 5. – C. 283-301.
166. Poggesi, A. Circulating biologic markers of endothelial dysfunction in cerebral small vessel disease: a review / Poggesi A. et al. //Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. – 2016. – T. 36. – №. 1. – C. 72-94.
167. Polyakova, M. Increased Serum NSE and S100B Indicate Neuronal and Glial Alterations in Subjects Under 71 Years With Mild Neurocognitive Disorder/Mild Cognitive Impairment / Polyakova M. et al. //Frontiers in Cellular Neuroscience. – 2022. – T. 16. – C. 313. 14.
168. Prins, N. D. White matter hyperintensities, cognitive impairment and dementia: an update / Prins N. D., Scheltens P. //Nature Reviews Neurology. – 2015. – T. 11. – №. 3. – C. 157-165.
169. Profaci, C. P. The blood–brain barrier in health and disease: Important unanswered questions / Profaci C. P. et al. //Journal of Experimental Medicine. – 2020. – T. 217. – №. 4.
170. Puspitasari, V. Glial fibrillary acidic protein serum level as a predictor of clinical outcome in ischemic stroke / Puspitasari V. et al. //Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. – 2019. – T. 7. – №. 9. – C. 1471.

171. Qiu, C. Vascular risk profiles for dementia and Alzheimer's disease in very old people: a population-based longitudinal study / Qiu C. et al. //Journal of Alzheimer's Disease. – 2010. – T. 20. – №. 1. – C. 293-300.
172. Rabin, L. A. Subjective cognitive decline in older adults: an overview of self-report measures used across 19 international research studies / Rabin L. A. et al. //Journal of Alzheimer's Disease. – 2015. – T. 48. – №. s1. – C. S63-S86.
173. Ramanathan, A. Impaired vascular-mediated clearance of brain amyloid beta in Alzheimer's disease: the role, regulation and restoration of LRP1 / Ramanathan A. et al. //Frontiers in aging neuroscience. – 2015. – T. 7. – C. 136.
174. Ransohoff, R. M. The anatomical and cellular basis of immune surveillance in the central nervous system / Ransohoff R. M., Engelhardt B. //Nature Reviews Immunology. – 2012. – T. 12. – №. 9. – C. 623-635.
175. Rauniyar, K. Biology of vascular endothelial growth factor C in the morphogenesis of lymphatic vessels / Rauniyar K., Jha S. K., Jeltsch M. //Frontiers in bioengineering and biotechnology. – 2018. – T. 6. – C. 7.
176. Redford, E. J. A combined inhibitor of matrix metalloproteinase activity and tumour necrosis factor-alpha processing attenuates experimental autoimmune neuritis / Redford E. J. et al. //Brain: a journal of neurology. – 1997. – T. 120. – №. 10. – C. 1895-1905.
177. Reed, M. J. The extracellular matrix of the blood-brain barrier: structural and functional roles in health, aging, and Alzheimer's disease / Reed M. J., Damodarasamy M., Banks W. A. //Tissue Barriers. – 2019. – T. 7. – №. 4. – C. 1651157.
178. Richardson, K. The neuropathology of vascular disease in the medical research council cognitive function and ageing study (MRC CFAS) / Richardson K. et al. //Current Alzheimer Research. – 2012. – T. 9. – №. 6. – C. 687-696.
179. Rivera, S. Metzincin proteases and their inhibitors: foes or friends in nervous system physiology? / Rivera S. et al. //Journal of Neuroscience. – 2010. – T. 30. – №. 46. – C. 15337-15357.
180. Rosenberg, G. A. Validation of biomarkers in subcortical ischaemic vascular disease of the Binswanger type: approach to targeted treatment trials / Rosenberg G. A. et al. //Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2015. – T. 86. – №. 12. – C. 1324-1330.
181. Rosenberg, G. A. Matrix metalloproteinase-mediated Neuroinflammation in vascular cognitive impairment of the Binswanger type //Cellular and molecular neurobiology. – 2016. – T. 36. – №. 2. – C. 195-202.
182. Rosenberg, G. A. Matrix metalloproteinases and their multiple roles in neurodegenerative diseases //The Lancet Neurology. – 2009. – T. 8. – №. 2. – C. 205-216.

183. Rosenberg, G. A. Neurological diseases in relation to the blood–brain barrier //Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. – 2012. – T. 32. – №. 7. – C. 1139-1151.
184. Rosenberg, G. A. Multimodal markers of inflammation in the subcortical ischemic vascular disease type of vascular cognitive impairment / Rosenberg G. A., Bjerke M., Wallin A. //Stroke. – 2014. – T. 45. – №. 5. – C. 1531-1538.
185. Roy, C. S. On the regulation of the blood-supply of the brain / Roy C. S., Sherrington C. S. //The Journal of physiology. – 1890. – T. 11. – №. 1-2. – C. 85.
186. Sachdev, P. International Society for Vascular Behavioral and Cognitive Disorders (2014) Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: A VASCOG statement / Sachdev P. et al. //Alzheimer Dis Assoc Disord. – T. 28. – №. 3. – C. 206-218.
187. Salmina, A. B. Optogenetic and chemogenetic modulation of astroglial secretory phenotype / Salmina A. B. et al. //Reviews in the Neurosciences. – 2021. – T. 32. – №. 5. – C. 459-479.
188. Savettieri, G. Neurons and ECM regulate occludin localization in brain endothelial cells / Savettieri G. et al. //Neuroreport. – 2000. – T. 11. – №. 5. – C. 1081-1084.
189. Scheltens, P. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates / Scheltens P. et al. //Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 1992. – T. 55. – №. 10. – C. 967-972.
190. Selkoe, D. J. Biochemistry and molecular biology of Amyloid β -Protein and the mechanism of Alzheimer's disease //Handbook of clinical neurology. – 2008. – T. 89. – C. 245-260.
191. Shir, D. Association of plasma glial fibrillary acidic protein (GFAP) with neuroimaging of Alzheimer's disease and vascular pathology / Shir D. et al. //Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring. – 2022. – T. 14. – №. 1. – C. e12291.
192. Silbert, L. C. Trajectory of white matter hyperintensity burden preceding mild cognitive impairment / Silbert L. C. et al. //Neurology. – 2012. – T. 79. – №. 8. – C. 741-747.
193. Skillbäck, T. CSF neurofilament light differs in neurodegenerative diseases and predicts severity and survival / Skillbäck T. et al. //Neurology. – 2014. – T. 83. – №. 21. – C. 1945-1953.
194. Skrobot, O. A. Progress toward standardized diagnosis of vascular cognitive impairment: Guidelines from the Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study / Skrobot O. A. et al. //Alzheimer's & Dementia. – 2018. – T. 14. – №. 3. – C. 280-292.
195. Skrobot, O. A. The vascular impairment of cognition classification consensus study / Skrobot O. A. et al. //Alzheimer's & Dementia. – 2017. – T. 13. – №. 6. – C. 624-633.
196. Slot, R. E. R. Subjective cognitive decline and rates of incident Alzheimer's disease and non-Alzheimer's disease dementia / Slot R. E. R. et al. //Alzheimer's & Dementia. – 2019. – T. 15. – №. 3. – C. 465-476.

197. Snowdon, D. A. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease: the Nun Study / Snowdon D. A. et al. //Jama. – 1997. – T. 277. – №. 10. – C. 813-817.
198. Sousa, J. A. Reconsidering the role of blood-brain barrier in Alzheimer's disease: From delivery to target / Sousa J. A. et al. //Frontiers in Aging Neuroscience. – 2023. – T. 15.
199. Srinivasan, V. Genetic and environmental factors in vascular dementia: an update of blood brain barrier dysfunction / Srinivasan V. et al. //Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. – 2016. – T. 43. – №. 5. – C. 515-521.
200. Staals, J. Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden / Staals J. et al. //Neurology. – 2014. – T. 83. – №. 14. – C. 1228-1234.
201. Stanimirovic, D. B. Pathophysiology of the neurovascular unit: disease cause or consequence? / Stanimirovic D. B., Friedman A. //Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. – 2012. – T. 32. – №. 7. – C. 1207-1221.
202. Strazielle, N. Efflux transporters in blood-brain interfaces of the developing brain / Strazielle N., Ghersi-Egea J. F. //Frontiers in neuroscience. – 2015. – T. 9. – C. 21.
203. Struyfs, H. Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid amyloid- β isoforms for early and differential dementia diagnosis / Struyfs H. et al. //Journal of Alzheimer's Disease. – 2015. – T. 45. – №. 3. – C. 813-822.
204. Sweeney, M. D. The role of brain vasculature in neurodegenerative disorders / Sweeney M. D. et al. //Nature neuroscience. – 2018. – T. 21. – №. 10. – C. 1318-1331.
205. Sweeney, M. D. Blood-brain barrier breakdown in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders / Sweeney M. D., Sagare A. P., Zlokovic B. V. //Nature Reviews Neurology. – 2018. – T. 14. – №. 3. – C. 133-150.
206. Tarkowski, E. Increased intrathecal levels of the angiogenic factors VEGF and TGF- β in Alzheimer's disease and vascular dementia / Tarkowski E. et al. //Neurobiology of aging. – 2002. – T. 23. – №. 2. – C. 237-243.
207. Tarkowski, E. Intracerebral production of tumor necrosis factor-[alpha], a local neuroprotective agent, in Alzheimer disease and vascular dementia / Tarkowski E. et al. //Journal of clinical immunology. – 1999. – T. 19. – №. 4. – C. 223.
208. Tayler, H. Mediators of cerebral hypoperfusion and blood-brain barrier leakiness in Alzheimer's disease, vascular dementia and mixed dementia / Tayler H. et al. //Brain Pathology. – 2021. – T. 31. – №. 4. – C. e12935.
209. Ter Telgte, A. Cerebral small vessel disease: from a focal to a global perspective / Ter Telgte A. et al. //Nature Reviews Neurology. – 2018. – T. 14. – №. 7. – C. 387-398.

210. Thijssen, E. H. Amyloid, pTau, NfL, and GFAP as biomarkers for Alzheimer's disease: clinical study results of AD blood biomarkers / Thijssen E. H. et al. // *Alzheimer's & Dementia*. – 2020. – T. 16. – C. e038179.
211. Toledo, J. B. Cardiovascular risk factors, cortisol, and amyloid- β deposition in Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative / Toledo J. B. et al. // *Alzheimer's & Dementia*. – 2012. – T. 8. – №. 6. – C. 483-489.
212. Toledo, J. B. Contribution of cerebrovascular disease in autopsy confirmed neurodegenerative disease cases in the National Alzheimer's Coordinating Centre / Toledo J. B. et al. // *Brain*. – 2013. – T. 136. – №. 9. – C. 2697-2706.
213. Tu, Z. Retinal pericytes inhibit activated T cell proliferation / Tu Z. et al. // *Investigative ophthalmology & visual science*. – 2011. – T. 52. – №. 12. – C. 9005-9010.
214. Ueno, M. Blood-brain barrier damage in vascular dementia / Ueno M. et al. // *Neuropathology*. – 2016. – T. 36. – №. 2. – C. 115-124.
215. van Overbeek, E. C. Plasma tPA-activity and progression of cerebral white matter hyperintensities in lacunar stroke patients / van Overbeek E. C. et al. // *PLoS One*. – 2016. – T. 11. – №. 3. – C. e0150740.
216. Van Rooden, S. Subjective cognitive decline is associated with greater white matter hyperintensity volume / Van Rooden S. et al. // *Journal of Alzheimer's Disease*. – 2018. – T. 66. – №. 3. – C. 1283-1294.
217. Vasquez, B. P. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment not demented: A meta-analysis / Vasquez B. P., Zakzanis K. K. // *Journal of neuropsychology*. – 2015. – T. 9. – №. 1. – C. 109-136.
218. Veikkola, T. Signalling via vascular endothelial growth factor receptor-3 is sufficient for lymphangiogenesis in transgenic mice / Veikkola T. et al. // *The EMBO journal*. – 2001. – T. 20. – №. 6. – C. 1223-1231.
219. Verberk, I. M. W. Serum markers glial fibrillary acidic protein and neurofilament light for prognosis and monitoring in cognitively normal older people: a prospective memory clinic-based cohort study / Verberk I. M. W. et al. // *The Lancet Healthy Longevity*. – 2021. – T. 2. – №. 2. – C. e87-e95.
220. Vermeer, S. E. Silent brain infarcts: a systematic review / Vermeer S. E., Longstreth W. T., Koudstaal P. J. // *The Lancet Neurology*. – 2007. – T. 6. – №. 7. – C. 611-619.
221. Vilar-Bergua, A. Blood and CSF biomarkers in brain subcortical ischemic vascular disease: involved pathways and clinical applicability / Vilar-Bergua A. et al. // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2016. – T. 36. – №. 1. – C. 55-71.

222. Vivien, D. Transforming growth factor- β signalling in brain disorders / Vivien D. et al. //Cytokine & growth factor reviews. – 2006. – T. 17. – №. 1-2. – C. 121-128.
223. Walker, E. J. Divergent role for MMP-2 in myelin breakdown and oligodendrocyte death following transient global ischemia / Walker E. J., Rosenberg G. A. //Journal of neuroscience research. – 2010. – T. 88. – №. 4. – C. 764-773.
224. Wallin, A. Biochemical markers in vascular cognitive impairment associated with subcortical small vessel disease-A consensus report / Wallin A. et al. //BMC neurology. – 2017. – T. 17. – C. 1-12.
225. Wallin, A. Cerebrospinal fluid markers of pathogenetic processes in vascular dementia, with special reference to the subcortical subtype / Wallin A., Blennow K., Rosengren L. //Alzheimer Disease & Associated Disorders. – 1999. – T. 13. – C. S102-S105.
226. Wallin, A. Cerebrospinal fluid cytoskeleton proteins in patients with subcortical white-matter dementia / Wallin A., Sjögren M. //Mechanisms of ageing and development. – 2001. – T. 122. – №. 16. – C. 1937-1949.
227. Wan, W. A β 1–42 oligomer-induced leakage in an in vitro blood–brain barrier model is associated with up-regulation of RAGE and metalloproteinases, and down-regulation of tight junction scaffold proteins / Wan W. et al. //Journal of neurochemistry. – 2015. – T. 134. – №. 2. – C. 382-393.
228. Wang, M. Metabolic, inflammatory, and microvascular determinants of white matter disease and cognitive decline / Wang M. et al. //American journal of neurodegenerative disease. – 2016. – T. 5. – №. 5. – C. 171.
229. Wardlaw, J. M. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration / Wardlaw J. M. et al. //The Lancet Neurology. – 2013. – T. 12. – №. 8. – C. 822-838.
230. Wardlaw, J. M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging / Wardlaw J. M., Smith C., Dichgans M. //The Lancet Neurology. – 2013. – T. 12. – №. 5. – C. 483-497.
231. Wardlaw, J. M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications / Wardlaw J. M., Smith C., Dichgans M. //The Lancet Neurology. – 2019. – T. 18. – №. 7. – C. 684-696.
232. Weintraub, S. Measuring cognition and function in the preclinical stage of Alzheimer's disease / Weintraub S. et al. //Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions. – 2018. – T. 4. – C. 64-75.
233. Wen, Y. R. Induced dural lymphangiogenesis facilitates soluble amyloid-beta clearance from brain in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease / Wen Y. R. et al. //Neural regeneration research. – 2018. – T. 13. – №. 4. – C. 709.

234. Williams, B. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension / Williams B. et al. //Blood pressure. – 2018. – T. 27. – №. 6. – C. 314-340.
235. Winkler, E. A. Central nervous system pericytes in health and disease / Winkler E. A., Bell R. D., Zlokovic B. V. //Nature neuroscience. – 2011. – T. 14. – №. 11. – C. 1398-1405.
236. Wu, F. T. H. A systems biology perspective on sVEGFR1: its biological function, pathogenic role and therapeutic use / Wu F. T. H. et al. //Journal of cellular and molecular medicine. – 2010. – T. 14. – №. 3. – C. 528-552.
237. Yamazaki, Y. Selective loss of cortical endothelial tight junction proteins during Alzheimer's disease progression / Yamazaki Y. et al. //Brain. – 2019. – T. 142. – №. 4. – C. 1077-1092.
238. Yan, P. Matrix metalloproteinase-9 degrades amyloid- β fibrils in vitro and compact plaques in situ / Yan P. et al. //Journal of Biological Chemistry. – 2006. – T. 281. – №. 34. – C. 24566-24574.
239. Yang, Q. Cerebral small vessel disease alters neurovascular unit regulation of microcirculation integrity involved in vascular cognitive impairment / Yang Q. et al. //Neurobiology of Disease. – 2022. – C. 105750.
240. Yang, Y. Tissue inhibitor of metalloproteinases-3 mediates the death of immature oligodendrocytes via TNF- α /TACE in focal cerebral ischemia in mice / Yang Y. et al. //Journal of Neuroinflammation. – 2011. – T. 8. – C. 1-14.
241. Yepes, M. Tissue-type plasminogen activator induces opening of the blood-brain barrier via the LDL receptor-related protein / Yepes M. et al. //The Journal of clinical investigation. – 2003. – T. 112. – №. 10. – C. 1533-1540.
242. Yu, X. Neurovascular unit dysfunction and neurodegenerative disorders / Yu X., Ji C., Shao A. //Frontiers in neuroscience. – 2020. – T. 14. – C. 334.
243. Zhang, M. Correlation of matrix metalloproteinase-2 single nucleotide polymorphisms with the risk of small vessel disease (SVD) / Zhang M. et al. //Journal of the Neurological Sciences. – 2015. – T. 356. – №. 1-2. – C. 61-64.
244. Zigmond, A. S. The hospital anxiety and depression scale / Zigmond A. S., Snaith R. P. //Acta psychiatrica scandinavica. – 1983. – T. 67. – №. 6. – C. 361-370.
245. Zipser, B. D. Microvascular injury and blood-brain barrier leakage in Alzheimer's disease / Zipser B. D. et al. //Neurobiology of aging. – 2007. – T. 28. – №. 7. – C. 977-986.
246. Zlokovic, B. V. Cerebrovascular permeability to peptides: manipulations of transport systems at the blood-brain barrier //Pharmaceutical research. – 1995. – T. 12. – №. 10. – C. 1395-1406.
247. Zlokovic, B. V. Neurovascular mechanisms of Alzheimer's neurodegeneration //Trends in neurosciences. – 2005. – T. 28. – №. 4. – C. 202-208.

248. Zlokovic, B. V. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders //Nature Reviews Neuroscience. – 2011. – Т. 12. – №. 12. – С. 723-738.
249. Zlokovic, B. V. The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders //Neuron. – 2008. – Т. 57. – №. 2. – С. 178-201.
250. Zwanenburg, J. J. M. Targeting cerebral small vessel disease with MRI / Zwanenburg J. J. M., van Osch M. J. P. //Stroke. – 2017. – Т. 48. – №. 11. – С. 3175-3182.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

251. Добрынина Л.А. (2022b). Выживаемость, изменения когнитивных функций и состояния головного мозга у пациентов с церебральной микроангиопатией (болезнью мелких сосудов): 5-летнее наблюдение. Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Кремнева Е.И., Шамтиева К.В., Цыпуштанова М.М., Макарова А.Г., Трубицына В.В., Бициева Э.Т., Филатов А.С., Бырочкина А.А., Кротенкова М.В. // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии**. – 2022. – Т. 16. – №. 4. – С. 18-28. – (К1).
252. Добрынина Л.А. (2022с). Связь нарушений кровотока и ликворотока с повреждением стратегических для когнитивных расстройств зон мозга при церебральной микроангиопатии. Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Шамтиева К.В., Кремнева Е.И., Ахметзянов Б.М., Цыпуштанова М.М., Макарова А.Г., Трубицына В.В., Кротенкова М.В. // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии**. – 2022. – Т. 16. – №. 2. – С. 25-35. – (К1).
253. Добрынина Л.А. Биохимические маркеры нейродегенерации при церебральной микроангиопатии (болезни мелких сосудов) и болезни Альцгеймера / Добрынина Л.А., Цыпуштанова М.М., Шабалина А.А., Шамтиева К.В., Макарова А.Г., Трубицына В.В., Забитова М.Р., Гаджиева З.Ш., Бициева Э.Т., Бырочкина А.А., Гейнц А.А. // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии**. – 2023. – Т. 17. – №. 3. – С. 21-30. – (К1).
254. Добрынина Л.А. Кластеризация диагностических МРТ-признаков церебральной микроангиопатии и ее связь с маркерами воспаления и ангиогенеза. Добрынина Л.А., Гнедовская Е.В., Забитова М.Р., Кремнева Е.И., Шабалина А.А., Макарова А.Г., Цыпуштанова М.М., Филатов А.С., Калашникова Л.А., Кротенкова М.В. // **Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова**. – 2020. – Т. 120. – №. 12-2. – С. 22-31. – (К1).
255. Добрынина Л.А. Роль изменения экспрессии генов, ассоциированных с воспалением, при церебральной микроангиопатии с когнитивными расстройствами / Добрынина Л.А., Макарова А.Г., Шабалина А.А., Бурмак А.Г., Шлапакова П.С., Шамтиева К.В.,

Цыпуштанова М.М., Трубицына В.В., Гнедовская Е.В. // **Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова**. – 2023. – Т. 123. – №. 9. – С. 58-68. – (К1).

256. Добрынина Л.А. Снижение экспрессии генов *bin1* и *vegfa* при церебральной микроангиопатии с когнитивными расстройствами. Добрынина Л.А., Макарова А.Г., Шабалина А.А., Шлапакова П.С., Шамтиева К.В., Цыпуштанова М.М., Гнедовская Е.В. // Материалы XII Всероссийской научно-практической конференции. Поленовские чтения. —2023. С.167.

257. Лагода Д.Ю. Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция в терапии умеренных когнитивных расстройств при церебральной микроангиопатии. Лагода Д.Ю., Добрынина Л.А., Супонева Н.А., Бакулин И.С., Пойдашева А.Г., Цыпуштанова М.М., Кадыков А.С., Пирадов М.А.// **Анналы клинической и экспериментальной неврологии**. – 2021. – Т. 15. – №. 4. – С. 5-14. – (К1).

258. Цыпуштанова М.М. Лабораторные маркеры повреждения гематоэнцефалического барьера и нейродегенерации в дифференциальной диагностике церебральной микроангиопатии и болезни Альцгеймера. Цыпуштанова М.М., Добрынина Л.А., Шабалина А.А., Шамтиева К.В., Макарова А.Г., Забитова М.Р., Гаджиева З.Ш. // Материалы XII Всероссийской научно-практической конференции. Поленовские чтения. —2023. С.190.

259. Dobrynina L. Reduced expression of BIN1 and VEGFA genes in patients with cerebral small vessel disease and cognitive impairment / L. Dobrynina, A. Makarova, A. Shabalina, P. Shlapakova, M. Tsypushtanova, K. Shamtieva, M. Zabitova, E. Gnedovskaya // *European Journal of Neurology*. – 2023. – 30. – Suppl. 1 (Abstracts of the 9th Congress of the European Academy of Neurology, Budapest, 2023). – P. 202.

260. Shamtieva K. Comparison of signal and biophysical diffusion modeling results in cerebral small vessel disease. / K. Shamtieva, L. Dobrynina, E. Kremneva, A. Geints, V. Gepard, M. Tsypushtanova, A. Makarova, Z. Gadzhieva, A. Filatov, V. Trubitsyna, M. Krotenkova // *European Journal of Neurology*. – 2023. – 30. – Suppl. 1 (Abstracts of the 9th Congress of the European Academy of Neurology, Budapest, 2023). – P. 268.

261. Gadzhieva Z. 5-Year survival and cognitive changes in patients with cerebral small vessel disease / Z. Gadzhieva, L. Dobrynina, E. Kremneva, K. Shamtieva, M. Tsypushtanova, A. Makarova, M. Zabitova, A. Filatov, M. Krotenkova // *European Journal of Neurology*. – 2023. – 30. – Suppl. 1 (Abstracts of the 9th Congress of the European Academy of Neurology, Budapest, 2023). – P. 453-454.

262. Tsypushtanova M.M. Markers of damage to the blood-brain barrier and brain in cerebral small vessel disease and Alzheimer's disease / Tsypushtanova M.M., Dobrynina L.A., Shabalina A.A., Shamtieva K.V., Makarova A.G., Zabitova M.R., Gadzhieva Z.Sh., Geints A.A., Gnedovskaya E.V. // *European Journal of Neurology*. – 2023. – 30. – Suppl. 1 (Abstracts of the 9th Congress of the European

Academy of Neurology, Budapest, 2023). – P. 670.

263. Tsypushtanova M.M. Circulating markers of blood-brain barrier permeability, lymphangiogenesis and neurodegeneration in cerebral small vessel disease/ Tsypushtanova M.M., Dobrynina L.A., Shabalina A.A., Shamtieva K.V., Makarova A.G., Zabitova M.R. // European Journal of Neurology. (Abstracts of the 9 Congress of the European Academy of Neurology, Budapest, 2023). – 2023. – 30. – Suppl. 1 (Abstracts of the 9th Congress of the European Academy of Neurology, Budapest, 2023). – P. 671.

264. Макарова А.Г. Роль изменения экспрессии генов, ассоциированных с воспалением, при церебральной микроангиопатии с когнитивными расстройствами / А.Г. Макарова, Л.А. Добрынина, А.А. Шабалина, М.М. Цыпуштанова, А.Г. Бурмак, К.В. Шамтиева // Материалы научно-практических конференций в рамках IX Российского конгресса лабораторной медицины (РКЛМ 2023): Сборник тезисов. – М.: Издательство «У Никитинский ворот», 2023. С.95.