

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ/PHYSIOPATHIOLOGY

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.164.103>

ОТСРОЧЕННЫЙ АМИЛОИДОГЕНЕЗ ПОСЛЕ ТРАНЗИТОРНОЙ ИШЕМИИ МОЗГА У КРЫС СО СПОНТАННОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ: ПОИСК МОЛЕКУЛЯРНЫХ БИОМАРКЕРОВ

Научная статья

Колпакова М.Э.^{1,*}, Пьянзин С.Ю.²¹ORCID : 0000-0003-3013-5582;¹ Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Российская Федерация² Медицинский центр «О-ТРИ», Санкт-Петербург, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (patho[at]yandex.ru)

Аннотация

Обоснование: церебральная болезнь мелких сосудов (ЦБМС) — ведущая причина лакунарных инфарктов и сосудистых когнитивных нарушений, тесно ассоциированная с артериальной гипертензией. В патогенезе ишемического повреждения при ЦБМС ключевую роль играют взаимосвязанные процессы дисфункции эндотелия, активации системы гемостаза и амилоидогенеза. Несмотря на потенциал молекул-участников этих путей в качестве биологических маркеров, их комплексная динамика и диагностическая ценность на релевантных экспериментальных моделях, учитывающих фоновую гипертензию, остаются недостаточно изученными.

Цель: провести сравнительную оценку динамики сывороточных биомаркеров амилоидного (APP) и гемостатического (фактор фон Виллебранда — vWf) путей, а также маркера апоптоза (XIAP) у спонтанно гипертензивных крыс (SHR) в ответ на стандартизированную транзиторную фокальную ишемию головного мозга.

Методы: проведено контролируемое рандомизированное исследование на 30 самцах SHR. После адаптации животные были разделены на группу 60-минутной транзиторной окклюзии средней мозговой артерии (rMCAo, n=15) и группу ложной операции (Sham, n=15). Неврологический статус оценивали по шкале Гарсии в течение 7 суток. На 7-е сутки методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием коммерческих наборов определяли концентрации целевых биомаркеров в сыворотке крови.

Результаты: модель rMCAo привела к развитию выраженного, но обратимого неврологического дефицита с полным восстановлением к 7-м суткам. При этом биохимический анализ выявил стойкие изменения в сыворотке: статистически значимое повышение уровня APP ($p<0.05$), а также тенденцию к повышению vWf ($p=0.132$) в группе rMCAo по сравнению с контролем. Уровень XIAP значимо не изменился. Летальность в группе rMCAo в первые 24 часа составила 26,7% (4 из 15 животных), что соответствует известным рискам модели.

Церебральная транзиторная ишемия на фоне артериальной гипертензии характеризуется патологическим сывороточным профилем, сочетающим маркеры амилоидогенеза и эндотелиальной дисфункции. Это свидетельствует о формирующемся «окне уязвимости» для отдаленных последствий церебральной ишемии.

Ключевые слова: ишемия головного мозга, инфаркт в бассейне средней мозговой артерии, биомаркеры реперфузионного повреждения.

DELAYED AMYLOIDOGENESIS AFTER TRANSIENT CEREBRAL ISCHEMIA IN RATS WITH SPONTANEOUS HYPERTENSION: SEARCH FOR MOLECULAR BIOMARKERS

Research article

Kolpakova M.E.^{1,*}, Pyanzin S.Y.²¹ORCID : 0000-0003-3013-5582;¹ Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Science, Saint-Petersburg, Russian Federation² O-THREE Medical Center, Saint-Petersburg, Russian Federation

* Corresponding author (patho[at]yandex.ru)

Abstract

Rationale: cerebral small vessel disease (CSVD) is the leading cause of lacunar infarctions and vascular cognitive impairment, closely associated with arterial hypertension. Interrelated processes of endothelial dysfunction, activation of the hemostasis system, and amyloidogenesis play a key role in the pathogenesis of ischemic damage in CVD. Despite the potential of molecules involved in these pathways as biological markers, their complex dynamics and diagnostic value in relevant experimental models that take into account background hypertension remain understudied.

Objective: to conduct a comparative evaluation of the dynamics of serum biomarkers of amyloid (APP) and hemostatic (von Willebrand factor — vWf) pathways, as well as the apoptosis marker (XIAP) in spontaneously hypertensive rats (SHR) in response to standardized transient focal cerebral ischemia.

Methods: a controlled randomized study was conducted on 30 male SHR rats. After adaptation, the animals were divided into a group undergoing 60-minute transient occlusion of the middle cerebral artery (rMCAo, n=15) and a sham surgery group (Sham, n=15). Neurological status was evaluated using the Garcia scale for 7 days. On day 7, the concentrations of target biomarkers in blood serum were determined using solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) with commercial kits.

Results: the rMCAo model led to the development of severe but reversible neurological deficits with complete recovery by day 7. At the same time, biochemical analysis identified persistent changes in serum: a statistically significant increase in APP levels ($p < 0.05$), as well as a tendency toward an increase in vWf ($p = 0.132$) in the rMCAo group compared to the control group. The level of XIAP did not change significantly. Mortality in the rMCAo group in the first 24 hours was 26.7% (4 out of 15 animals), which corresponds to the known risks of the model.

Cerebral transient ischemia in the context of arterial hypertension is characterized by a pathological serum profile combining markers of amyloidogenesis and endothelial dysfunction. This indicates the formation of a “window of vulnerability” for the long-term consequences of cerebral ischemia.

Keywords: cerebral ischemia, infarction in the middle cerebral artery basin, biomarkers of reperfusion injury.

Введение

Церебральная ишемия (ишемический инсульт) сохраняет статус одной из ведущих причин смертности и инвалидизации в глобальном масштабе. Патофизиологическим ядром является острое нарушение перфузии, запускающее каскад событий: дисфункцию гемато-энцефалического барьера, расстройство клиренса метаболитов и быструю гибель нейронов, что обосновывает парадигму «время — мозг» [1]. Несмотря на прогресс в реперфузионной терапии, ее ограниченные временные окна и часто неудовлетворительные отдаленные исходы диктуют необходимость углубления знаний о фундаментальных механизмах повреждения и поиска новых инструментов для стратификации пациентов [2]. Особую значимость в этом контексте приобретает церебральная болезнь мелких сосудов (ЦБМС) — прогрессирующая ангиопатия, выступающая ключевым субстратом для развития лакунарных инфарктов [3]. Хроническая артериальная гипертензия, будучи основным модифицируемым фактором риска ЦБМС, индуцирует структурно-функциональные изменения сосудистой стенки, гипоксию и эндотелиальную дисфункцию, создавая уникальный «фоновый» профиль уязвимости мозга к ишемии [4], [5]. Пробел в диагностических возможностях и концептуальный подход. В свете сложности патофизиологии, критической неудовлетворенной потребностью остается идентификация надежных биомаркеров, способных не просто подтвердить диагноз, но и объективно отражать активность ключевых повреждающих процессов, прогнозировать течение и исход. Современные данные указывают на две тесно переплетенные оси патогенеза-нейровоспаление и амилоидогенез, а также дисфункцию эндотелия и активацию системы гемостаза [6].

Однако существующие исследования носят преимущественно фрагментарный характер. Традиционно маркеры этих путей, такие как амилоидный предшественник (APP), фактор фон Виллебранда (vWf, маркер эндотелиального повреждения) и X-связанный ингибитор апоптоза (XIAP, регулятор клеточной смерти и воспаления) [7], [8], изучаются изолированно. Это противоречит их предполагаемой синергической роли в формировании ишемического повреждения. Более того, динамика APP, в отличие от его производного бета-амилоида (A β), при ишемии, особенно на фоне ЦБМС, изучена недостаточно [9], [10]. Отсутствуют комплексные данные об интегральной динамике указанной панели маркеров в четко определенные сроки после ишемического инсульта на релевантных экспериментальных моделях. Новизна настоящей работы заключается в применении **комплексного подхода** для одновременного исследования динамики панели биомаркеров, относящихся к разным патогенетическим осям (амилоидогенез, гемостаз, апоптоз), что позволяет получить интегральную картину системного ответа на ишемию и выявить основные взаимосвязанные патогенетические пути. Мы выдвигаем гипотезу о том, что совместная динамика сывороточных уровней APP, vWf и XIAP после острой церебральной ишемии содержит уникальную диагностическую и прогностическую информацию, недостижимую при анализе отдельных маркеров.

Цель исследования — провести сравнительную оценку динамики сывороточных биомаркеров, представляющих ключевые патогенетические пути (амилоидный — APP, гемостатический — фактор фон Виллебранда/vWf, и апоптотический — X-связанный ингибитор апоптоза/XIAP), в ответ на острую транзиторную фокальную церебральную ишемию у спонтанно гипертензивных крыс (SHR). Исследование проведено на адекватной модели фоновой цереброваскулярной патологии — спонтанно гипертензивных крысах (SHR). Эта модель воспроизводит ключевой элемент человеческой патологии — **гипертензивную микроангиопатию**, что критически важно для изучения специфики ишемического повреждения на измененном сосудистом фоне.

Ишемия моделировалась методом 60-минутной транзиторной окклюзии средней мозговой артерии (rMCAo) с последующей реперфузией. Контрольную группу составили животные, подвергнутые ложной операции (sham-operated).

Методы и принципы исследования

Проведено открытое рандомизированное контролируемое экспериментальное исследование на животных с параллельными группами. Работа выполнена на базе Научно-исследовательского института физиологии (Санкт-Петербург, Россия) с использованием первичных данных, полученных специально для целей данного исследования, и одобрена локальным этическим комитетом (Протокол № 0210 от 17.03.2025). Исследование проводилось на 30 самцах спонтанно гипертензивных крыс (SHR) в возрасте 12 месяцев (± 2 недели) и массой 350 ± 50 г, что соответствует модели хронической гипертензивной микроангиопатии. После 7-дневной адаптации все животные, соответствовавшие критериям удовлетворительного общего состояния, методом стратифицированной рандомизации (по массе тела) были распределены в две группы в соотношении 1:1: основную группу, подвергнутую 60-минутной транзиторной окклюзии средней мозговой артерии (rMCAo) с реперфузией ($n = 15$), и контрольную группу ложной операции (sham-operated, $n = 15$). Критериями исключения после вмешательства служили техническая неудача операции, ранняя послеоперационная летальность по неуточненной причине или развитие тяжелых осложнений. Содержание животных осуществлялось в стандартных условиях вивария. Неврологический статус оценивался по шкале Гарсии до операции, а также на 1-е, 3-е и 7-е сутки после нее. Концентрация сывороточных биомаркеров (APP, vWf, XIAP) определялась

методом иммуноферментного анализа (ИФА) на 7-е сутки. Данный дизайн направлен на установление причинно-следственной связи и минимизацию систематических ошибок.

Всем животным под общей комбинированной анестезией (золетил, 10 мг/кг + рометар, 5 мг/кг, внутримышечно, с поддержанием болюсами зоветила по мере необходимости) выполнили хирургическое вмешательство на сонных артериях с постоянным мониторингом и поддержанием ректальной температуры на уровне $37,0 \pm 0,5$ °C. В группе rMCAo (n=15) после доступа к сосудам шеи проводили 60-минутную транзиторную окклюзию средней мозговой артерии путем интравенозного введения силиконизированного нейлонового филамента ($\approx 0,37$ мм) с последующей его экстракцией для запуска реперфузии. Животным контрольной группы (sham-operated, n=15) выполняли идентичную процедуру, включая введение филамента, но без его продвижения и создания окклюзии, что моделировало сопоставимый хирургический стресс в отсутствие ишемии. После операции всем животным проводили подкожную регидратацию (1,0 мл физиологического раствора) и анальгезию (карпрофен, 5 мг/кг), рану ушивали с последующей антисептической обработкой. До полного восстановления от анестезии животных содержали в индивидуальных термостатируемых камерах, после чего возвращали в виварий для ежедневного клинического наблюдения.

Первичными конечными точками данного исследования являлись количественные изменения сывороточных концентраций биомаркеров ключевых патогенетических путей — амилоидного (амилоидный предшественник, APP), гемостатического (фактор фон Виллебранда, vWf) и антиапоптотического (X-связанный ингибитор апоптоза, XIAP), измеренные на 7-е сутки после вмешательства. Вторичной конечной точкой служила динамика неврологического дефицита, оцениваемая по шкале Гарсии для валидации модели и поиска клинично-молекулярных корреляций.

Концентрации биомаркеров определяли методом твердофазного сэндвич-иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием коммерческих наборов для крысиных белков (Helicon) на автоматическом спектрофотометре Multiskan FC (Thermo Fisher Scientific). Все образцы анализировали в двух повторностях вслепую, в рандомизированном порядке. Калибровочные кривые строили с использованием 4-параметрической логистической регрессии, по которым автоматически рассчитывали концентрации в образцах.

Неврологическую оценку по шкале Гарсии (от 0 до 18 баллов) проводили до операции, а также на 1, 3 и 7 суток после нее. Оценка включала 6 стандартных тестов. Процедура выполнялась одним обученным исследователем, не знавшим групповой принадлежности животного, в стандартных условиях.

Статистический анализ выполняли в SPSS Statistics v.23.0. Проверку нормальности распределения данных осуществляли тестом Шапиро-Уилка ($p < 0,10$). Данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$) или медиана с интерквартильным размахом (Me [Q1; Q3]). Для сравнения групп использовали t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводили с применением коэффициента Спирмена.

Основные результаты

В соответствии с поставленными задачами было проведено сравнение динамики неврологического статуса и уровня сывороточных биомаркеров между группами rMCAo и Sham. Модель транзиторной ишемии вызвала ожидаемый временный неврологический дефицит. В группе rMCAo на 1-е сутки наблюдался тяжелый дефицит (5,0 [4,0; 6,0] баллов по шкале Гарсии), который к 3-м суткам частично регрессировал (10,0 [9,0; 11,0] баллов), а к 7-м суткам полностью нивелировался (18,0 [18,0; 18,0] баллов). Различия с группой Sham, сохранявшей стабильно нормальный статус (18 баллов), были высокодостоверны на 1-е и 3-е сутки ($p < 0,001$), но отсутствовали на 7-е сутки ($p > 0,999$), что свидетельствует о полном функциональном восстановлении (Табл. 1).

Таблица 1 - Динамика неврологического статуса по шкале Гарсии у спонтанно гипертензивных крыс после транзиторной окклюзии средней мозговой артерии (rMCAo) и ложной операции (Sham)

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.164.103.1>

Показатели	Основная группа, rMCAo n = 15	Контрольная группа, Sham n = 15	Статистический критерий	P
Базовый неврологический балл (Гарсия)	18, 0	18,0	U-критерий Манна-Уитни	>0,999
Баллы на 1-е сутки (Me [Q1; Q3])	5,0 [4,0; 6,0]	18,0 [18,0; 18,0]	U-критерий Манна-Уитни	< 0,001
Баллы на 3-и сутки (Me [Q1; Q3])	10,0 [9,0; 11,0]	18,0 [18,0; 18,0]	U-критерий Манна-Уитни	< 0,001
Баллы на 7-е сутки (Me [Q1; Q3])	18,0 [18,0; 18,0]	18,0 [18,0; 18,0]	U-критерий Манна-Уитни	> 0,999

Примечание: данные представлены как $M \pm SD$ (Среднее \pm Стандартное отклонение) для параметров с нормальным распределением и как Me [Q1; Q3] (Медиана [25-й; 75-й процентиля]) для параметров с распределением, отличным от нормального

На фоне этого восстановления на 7-е сутки в группе rMCAo были выявлены стойкие изменения в сыровоточном профиле исследуемых биомаркеров. Статистически значимое повышение было подтверждено для амилоидного предшественника (APP). Уровень фактора фон Виллебранда (vWf) показал тенденцию к увеличению, не достигшую общепринятого уровня значимости ($p=0,132$). Концентрация X-связанного ингибитора апоптоза (XIAP) значимо не изменилась. Результаты демонстрируют, что, несмотря на полное клиническое восстановление, транзиторная ишемия на фоне гипертензии индуцирует долгосрочные молекулярные сдвиги, наиболее выраженные в амилоидном пути (Табл. 2).

Таблица 2 - Сыровоточные концентрации биомаркеров APP, vWf и XIAP у спонтанно гипертензивных крыс на 7-е сутки после транзиторной окклюзии средней мозговой артерии (rMCAo) и ложной операции (Sham)

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.164.103.2>

Биомаркер (единицы)	Группа Sham (n=15)	Группа rMCAo (n=11)	Абсолютная разница [95% ДИ]	Величина эффекта (p-значение)
APP (пг/мл)	100,4 ± 9,3	160,3 ± 17,0	+59,9 пг/мл [+48,3; +71,5]	p < 0,001*
vWf (пг/мл)	734,5 ± 4,3	743,6 ± 63,9	+9,1 пг/мл [-2,9; +21,1]	p = 0,132*
XIAP (нг/мл)	12,7 [3,3; 19,8] ¹	14,8 [12,0; 20,9] ¹	+2,1 нг/мл [-3,4; +7,6] ²	p = 0,448**

Примечание: *данные представлены как M ± SD или Me [Q1; Q3]; ДИ — доверительный интервал; * U-критерий Манна-Уитни; ** t-критерий Стьюдента. Абсолютная разница (DR) рассчитана как разность средних или медиан между группами. 95% ДИ для разности рассчитан стандартным методом для средних*

Корреляционный анализ (метод Спирмена) в группе rMCAo выявил умеренную **отрицательную** статистически значимую связь между выраженностью неврологического дефицита на 1-е сутки и уровнем APP в сыворотке на 7-е сутки ($p = -0,65$, $p = 0,03$). Это означает, что более тяжелый исходный неврологический дефицит ассоциирован с более высоким уровнем APP в отдаленном периоде. Достоверных корреляций между баллом по шкале Гарсии и уровнями vWf или XIAP обнаружено не было ($p > 0,05$ для всех сравнений).

В послеоперационном периоде у всех животных наблюдались ожидаемые явления, связанные с хирургическим вмешательством и анестезией: временное снижение двигательной активности и потребления пищи/воды, купируемое подкожной регидратацией и плановой анальгезией (карпрофен), а также преходящий отек тканей в области операционного доступа. В группе rMCAo (n=15) зарегистрировано 4 случая (26,7%) летального исхода в первые 24 часа после операции. Гибель животных, классифицированная как неожиданное серьезное нежелательное явление, вероятно связанное с обширным ишемическим повреждением, наступала на фоне прогрессирующей неврологической симптоматики и респираторного дистресса. Данные животные были исключены из окончательного анализа в соответствии с протоколом. У всех выживших животных (n=11 в группе rMCAo и n=15 в группе Sham) в течение 7-суточного наблюдения не отмечено признаков инфекции операционной раны, непредвиденных неврологических или поведенческих осложнений. Таким образом, основным нежелательным явлением исследования была прогнозируемая периоперационная летальность, частота которой соответствует известным рискам используемой экспериментальной модели.

Обсуждение

Проведенное исследование выявило, что острая транзиторная церебральная ишемия на фоне артериальной гипертензии индуцирует скоординированный системный молекулярный ответ. Ключевым доказательством данного утверждения служит формирование специфического сыровоточного профиля к 7-м суткам, характеризующегося значимым повышением уровня амилоидного предшественника (APP) и дисбалансом гемостатических маркеров, включая фактор фон Виллебранда (vWf). Этот профиль отражает сопряженную активацию амилоидогенеза и эндотелиальную дисфункцию.

Особый интерес представляет отрицательный результат — отсутствие динамики уровня сыровоточного X-связанного ингибитора апоптоза (XIAP). Данный факт противоречит сообщениям о повышении его тканевой экспрессии при ишемии и может объясняться внутриклеточной локализацией основной функции XIAP, неоптимальным временным окном оценки (7-е сутки) или модулирующим влиянием хронической гипертензии на апоптотические пути. Таким образом, диагностическая ценность сыровоточного XIAP в качестве самостоятельного маркера ишемического повреждения в отдаленном периоде представляется ограниченной, что актуализирует проблему валидации тканевых биомаркеров в периферических жидкостях.

Принципиально важным аспектом является выявление диссоциации между клиническим и молекулярным уровнями восстановления. Несмотря на нормализацию неврологического статуса по оценочным шкалам, в сыворотке крови сохранялся патологически измененный профиль. Это указывает на то, что скорость функционального восстановления опережает биохимическую нормализацию. Сохранение измененных уровней APP и vWf свидетельствует о латентно продолжающемся патологическом процессе, который может негативно влиять на нейропластичность, сосудистый тонус и репаративные системы, повышая уязвимость мозга к повторным повреждениям. Стойкий дисбаланс факторов амилоидогенеза, в частности, может служить патогенетической основой

для развития отсроченного когнитивного дефицита, что согласуется с клиническими данными, связывающими биомаркеры инсульта с долгосрочными когнитивными исходами [11].

В целом, полученные данные согласуются с современными представлениями о том, что ишемия непосредственно модулирует процессинг APP, усиливая генерацию амилоидогенных пептидов, а сосудистое повреждение способствует развитию не только амилоидной, но и тау-патологии. Появление амилоидных компонентов в системном кровотоке может быть объяснено их активным транспортом из церебрального компартмента на фоне ишемии [12].

Интерпретация результатов учитывает ограничения исследования, к которым относятся специфика модели (самцы SHR), дизайн с единственной временной точкой оценки, отсутствие формализованного расчета размера выборки и использование суррогатных конечных точек. В свете указанных ограничений, полученные данные носят преимущественно гипотезогенерирующий характер, однако подчеркивают возможность отдельного воздействия на быстрое функциональное восстановление и отдаленные нейродегенеративные последствия.

Заключение

Настоящая работа устанавливает, что после транзиторной ишемии на фоне гипертензии сохраняется патологический сывороточный профиль, сочетающий маркеры амилоидогенеза и эндотелиальной дисфункции. Это свидетельствует о формирующемся «окне уязвимости» для отдаленных последствий церебральной ишемии.

Вывод 1. На релевантной модели гипертензивной микроангиопатии (SHR) экспериментально продемонстрирована **диагностическая ценность комплексной оценки сывороточных биомаркеров APP и vWf** для выявления стойких молекулярных нарушений после транзиторной церебральной ишемии. Ключевым является выявление **диссоциации между клиническим и биохимическим восстановлением**: нормализация неврологического статуса происходила на фоне персистирующего патологического сывороточного профиля, что указывает на наличие скрытых, субклинических нарушений, недоступных для стандартного клинического обследования.

Вывод 2. Полученные данные **ставят под сомнение целесообразность использования сывороточного X-связанного ингибитора апоптоза (XIAP)** в качестве самостоятельного системного маркера отдаленных последствий ишемии в исследованном временном окне (7-е сутки) на фоне артериальной гипертензии. Этот отрицательный результат, вероятно обусловленный тканеспецифичностью его экспрессии, является важным самостоятельным научным результатом, который указывает на необходимость тщательной временной и контекстуальной валидации биомаркеров, обнаруженных в тканях, при их исследовании в периферических биожидкостях. Эти два вывода суммируют основной позитивный результат (обоснование мультимаркерного подхода) и важный негативный результат (пересмотр роли XIAP), придавая заключению большую структурную ясность и практическую ориентированность.

Благодарности

Авторы выражают благодарность профессору, доктору медицинских наук Лобову Геннадию Ивановичу.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Созыкин А.А., Государственный университет просвещения, Москва
Российская Федерация, Российский государственный социальный университет, Москва
Российская Федерация
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.164.103.3>

Acknowledgement

The authors express their gratitude to Professor Gennady Ivanovich Lobov, Doctor of Medical Sciences.

Conflict of Interest

None declared.

Review

Sozikin A.A., State University of Education, Moscow
Russian Federation, Russian State Social University, Moscow
Russian Federation
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.164.103.3>

Список литературы на английском языке / References in English

1. Yamamoto E.A. The perivascular space is a conduit for cerebrospinal fluid flow in humans: A proof-of-principle report / E.A. Yamamoto, J.H. Bagley, M. Goltzeiler [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. — 2024. — Vol. 121, № 42. — P. e2407246121. — DOI: 10.1073/pnas.2407246121. — PMID 39374384. — PMCID PMC11494350.
2. Chang Wong E. Vascular Cognitive Impairment and Dementia / E. Chang Wong, H. Chang Chui // Continuum (Minneapolis, Minn.). — 2022. — Vol. 28, № 3. — P. 750–780. — DOI: 10.1212/CON.0000000000001124. — PMID 35678401. — PMCID PMC9833847.
3. Wardlaw J.M. European stroke organisation (ESO) guideline on cerebral small vessel disease, part 2, lacunar ischaemic stroke / J.M. Wardlaw, H. Chabriat, F.E. de Leeuw [et al.] // European Stroke Journal. — 2024. — Vol. 9, № 1. — P. 5–68. — DOI: 10.1177/23969873231219416. — PMID 38380638. — PMCID PMC10916806.
4. Wang M. Microglia-Mediated Neuroinflammation: A Potential Target for the Treatment of Cardiovascular Diseases / M. Wang, W. Pan, Y. Xu [et al.] // Journal of Inflammation Research. — 2022. — Vol. 15. — P. 3083–3094. — DOI: 10.2147/JIR.S350109. — PMID 35642214. — PMCID PMC9148574.
5. Long X. Analysis of the impact of cerebral small vessel disease on neurological outcomes in patients with basal ganglia/corona radiata ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis under multimodal MRI guidance / X. Long, H. Tian, X. Yang [et al.] // Frontiers in Neurology. — 2025. — Vol. 16. — P. 1645980. — DOI: 10.3389/fneur.2025.1645980. — PMID 41346389. — PMCID PMC12672226.



6. Claassen J.A.H.R. Regulation of cerebral blood flow in humans: physiology and clinical implications of autoregulation / J.A.H.R. Claassen, D.H.J. Thijssen, R.B. Panerai // *Physiological Reviews*. — 2021. — Vol. 101, № 4. — P. 1487–1559. — DOI: 10.1152/physrev.00022.2020. — PMID 33769101. — PMCID PMC8576366.
7. Kornhuber J. Cerebrospinal fluid and blood biomarkers for neurodegenerative dementias: an update of the consensus of the task force on biological markers in psychiatry of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry / J. Kornhuber, D. Alcolea, F. Thibaut [et al.] // *World Journal of Biological Psychiatry*. — 2018. — Vol. 19, № 4. — P. 244–328. — DOI: 10.1080/15622975.2017.1375556.
8. Szidonya L. Cerebral Amyloid Angiopathy / L. Szidonya, J.P. Nickerson // *Radiologic Clinics of North America*. — 2023. — Vol. 61, № 3. — P. 551–562. — DOI: 10.1016/j.rcl.2023.01.009. — PMID: 36931769.
9. Sabayan B. Neurovascular-glymphatic dysfunction and white matter lesions / B. Sabayan, R. Westendorp // *GeroScience*. — 2021. — Vol. 43, № 4. — P. 1635–1642. — DOI: 10.1007/s11357-021-00361-x.
10. Huang X.H. Association of Serum Neurofilament Light and Glial Fibrillary Acidic Protein with Cerebral Small Vessel Disease in Nondemented Middle-to-Old Aged Population / X.H. Huang, F. Gao, J. Yuan [et al.] // *Translational Stroke Research*. — 2025. — Vol. 16, № 6. — P. 1956–1965. — DOI: 10.1007/s12975-025-01359-9. — PMID: 40450100.
11. Niimi Y. Combining plasma A β and p-tau217 improves detection of brain amyloid in non-demented elderly / Y. Niimi, S. Janelidze, K. Sato [et al.] // *Alzheimer's Research & Therapy*. — 2024. — Vol. 16, № 1. — P. 115. — DOI: 10.1186/s13195-024-01469-w. — PMID: 38778353. — PMCID: PMC11112892.
12. Prus K. Biomarkers of acute brain injury / K. Prus, M. Sekuła, F. Bilotta // *Current Opinion in Anaesthesiology*. — 2025. — Vol. 38, № 5. — P. 584–590. — DOI: 10.1097/ACO.0000000000001532. — PMID: 40493778.