

УДК 616.831-005:611.81

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14539157>

ЦЕРЕБРАЛЬНА АМІЛОЇДНА АНГІОПАТІЯ ЯК ВАРІАНТ ХВОРОБИ МАЛИХ СУДИН

Вікаренко М.С.

*Чорноморський національний університет ім. Петра Могили, Миколаїв,
Україна*

CEREBRAL AMYLOID ANGIOPATHY AS A VARIANT OF SMALL VESSEL DISEASE

Vikarenko M.S.

Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv, Ukraine

Summary/Резюме

The purpose of the study was to assess the prevalence of neuroimaging changes characteristic of cerebral amyloid angiopathy in patients diagnosed with small vessel disease.

Material and methods. The research was carried out in 2020-2024 at the clinical units of Petro Mohyla Black Sea National University. 60 patients with small vessel disease verified according to STRIVE criteria were examined. The frequency of detection of signs of CAA in patients with small vessel disease, including microhemorrhages, cortical siderosis, as well as the presence of hyperintense changes in white matter, enlarged perivascular spaces, cerebral microinfarcts, was determined. Cognitive functions of patients were additionally assessed using the MMSE questionnaire. The study was carried out in compliance with modern bioethical requirements. Statistical processing was carried out using the methods of descriptive statistics using Statistica 14.1.25 software (TIBCO, USA).

Research results. The average age of patients with cerebral small vessel disease was 63.3 ± 0.6 years. Among the patients, men predominated - 35 (58.3%). The most frequent complaints were deterioration of memory and attention (100%), frequent headache (86.7%), dizziness (46.7%), tremor (53.3%), unsteady gait (35.0%) and urination disorders (26.7%). The most common comorbidities were hypertension (91.7%), coronary heart disease (63.3%), type 2 diabetes (38.3%), and COPD (21.7%). 26 (43.3%) patients had indications of previous TIAs, of which the vast majority (19 or 73.1%) had signs of CAA. In total, 23 (38.3%) patients had CAA signs. All patients had signs of leukoencephalopathy and an increase in perivascular spaces. In 8 (34.8%) cases, phenomena of cortical siderosis were detected, and in 15 (65.2%) - signs of microhemorrhages. In 5 out of 23 patients with CAA (21.7%) patients, grade I according to Fazekas was determined, in 11 (47.8%) - grade II, in 7 (30.4%) - grade III. All examined patients had a moderate decline in cognition - the average MMSE score was 23.3 ± 0.9 points. Patients in whom signs of CAA were determined were older than patients with other genesis of small vessel disease - 69.4 ± 0.5 and 60.3 ± 0.3 years, respectively ($p < 0.05$).

Conclusions: 1. Manifestations of cerebral amyloid angiopathy occur in every third patient with verified cerebral small vessel disease. 2. Patients with cerebral amyloid angiopathy were dominated by signs of leukoencephalopathy and increased perivascular spaces, which were determined in all patients. In 8 (34.8%) cases, phenomena of cortical siderosis were detected, and in 15 (65.2%) - signs of microhemorrhages. 3. Patients with cerebral amyloid angiopathy had twice as many cases of transient ischemic attacks. 4.

The age of patients with manifestations of cerebral amyloid angiopathy was 69.4 ± 0.5 , which is significantly higher than the average age of patients with other genesis of the small vessel disease (60.3 ± 0.3 years, $p < 0.05$).

Keywords: *small vessel disease, cerebral amyloid angiopathy, diagnosis, clinical epidemiology*

Метою дослідження була оцінка поширеності нейровізуалізаційних змін, характерних для церебральної амілоїдної ангіопатії, у хворих з діагностованою хворобою дрібних судин.

Матеріал та методи. Дослідження виконане у 2020-2024 роках на базі клінічних підрозділів ЧНУ ім. Петра Могили. Обстежено 60 пацієнтів з верифікованою відповідно до критеріїв STRIVE хворобою дрібних судин.

Визначена частота виявлення ознак ЦАА у пацієнтів з ХДСГМ, в тому числі мікрокрововиливів, кортикального сидерозу, а також наявність гіперінтенсивних змін білої речовини, збільшених периваскулярних просторів, церебральних мікроінфарктів. Додатково оцінювали когнітивні функції пацієнтів за допомогою опитувальника MMSE.

Дослідження виконане з дотриманням сучасних біоетичних вимог. Статистична обробка проведена методами описової статистики із застосуванням програмного забезпечення Statistica 14.1.25 (TIBCO, США).

Результати дослідження. Середній вік пацієнтів з ХДСГМ склав $63,3 \pm 0,6$ років. Серед хворих переважали чоловіки – 35 (58,3%). Найбільш частими скаргами були погіршення пам'яті та уваги (100%), частий головний біль (86,7%), запаморочення (46,7%), тремор (53,3%), хиткість ходи (35,0%) та порушення сечовипускання (26,7%). Найбільш частими супутніми захворюваннями були гіпертонічна хвороба (91,7%), ішемічна хвороба серця (63,3%), цукровий діабет 2 типу (38,3%) та ХОХЛ (21,7%). Вказівки на перенесені ТІА були у 26 (43,3%) пацієнтів, з них переважна більшість (19 або 73,1%) мали ознаки ЦАА. В цілому ознаки ЦАА були виявлені у 23 (38,3%) пацієнтів. Ознаки лейкоенцефалопатії та збільшення периваскулярних просторів були визначені у всіх хворих. У 8 (34,8%) випадках виявлені явища кортикального сидерозу, а у 15 (65,2%) – ознаки мікрокрововиливів. У 5 з 23 хворих з ЦАА (21,7%) пацієнтів визначений ступінь I за Fazekas, у 11 (47,8%) – ступінь II, у 7 (30,4%) – ступінь III за Fazekas. У всіх обстежених пацієнтів відзначалося помірне зниження когніцій – оцінка за MMSE в середньому склала $23,3 \pm 0,9$ балів. Пацієнти, у яких були визначені ознаки ЦАА були старші за хворих з іншим генезом ХДСГМ – відповідно $69,4 \pm 0,5$ та $60,3 \pm 0,3$ років ($p < 0,05$).

Висновки: 1. У кожного третього пацієнта з верифікованою хворобою дрібних судин головного мозку зустрічаються прояви церебральної амілоїдної ангіопатії. 2. У хворих з церебральною амілоїдною ангіопатією домінували ознаки лейкоенцефалопатії та збільшення периваскулярних просторів, які були визначені у всіх хворих. У 8 (34,8%) випадках виявлені явища кортикального сидерозу, а у 15 (65,2%) – ознаки мікрокрововиливів. 3. У хворих з церебральною амілоїдною ангіопатією вдвічі частіше відзначалися випадки транзиторних ішемічних атак. 4. Вік хворих з проявами церебральної амілоїдної ангіопатії склав $69,4 \pm 0,5$, що значно вище середнього віку хворих з іншим генезом хвороби дрібних судин головного мозку ($60,3 \pm 0,3$ років, $p < 0,05$).

Ключові слова: *хвороба дрібних судин, церебральна амілоїдна ангіопатія, діагностика, клінічна епідеміологія*

Хвороба дрібних судин головного мозку (ХДСГМ) - патофізіологічний конструктор, що об'єднує низку клінічних, візуалізаційних і патологічних змін, спричинених різними цереброваскулярними захворюваннями. Найбільш поширеними патологічними змінами при ХДСГМ є артеріосклероз і церебральна амілоїдна ангіопатія (ЦАА) [1,2]. В останні роки завдяки вдосконаленню технологій візуалізації частота діагностики ЦАА значно покращилася. В основі ЦАА лежить відкладення в амілоїду у стінках церебральних мікросудин [3].

ЦАА є важливим фактором ризику спонтанного внутрішньомозкового крововиливу і тісно пов'язана з віковими когнітивними порушеннями [3, 4]. На сьогоднішній день патогенез ЦАА залишається неясним, що обмежує можливості терапії цього захворювання

ЦАА широко поширена у популяції, у осіб старше 60 років її прояви зустрічаються у 20% випадків, а у старечому віці – у 60-80% випадках. Частіше хворіють чоловіки. Найбільш поширеною є спорадична форма ЦАА, рідше зустрічаються спадковий та ятрогенний тип захворювання. До спадкової ЦАА належить спадковий мозковий крововилив з амілоїдозом голландського типу (HCHWA-D), ісландського (HCHWA-I) та італійського типу [3, 5].

в-амілоїд — це пептид, що складається з 36–43 амінокислот і утворюється шляхом опосередкованого в- та г- розщеплення секретазми білка-прекурсора [6]. В-амілоїд відіграє важливу роль у виникненні та розвитку не лише ЦАА, але й хвороби Альцгеймера. Для обох цих захворювань характерне продукування в-амілоїду, зміни білкового метаболізму, периваскулярний дренаж та кліренс в-амілоїду, а також його відкладенням у стінці артерій малого калібру. Однак між ними є багато відмінностей [7]. Так, при ЦАА в-амілоїд відкладається переважно в судинній стінці дрібних судин кори головного мозку та м'якої мозкової оболонки, тоді як при хворобі Альцгеймера в-амілоїд відкладається в основному в паренхімі

мозку [7, 8]. На молекулярному рівні розрізняють Ав40 в основному пов'язаний з САА та Ав42 пов'язаний з AD [8]. Відповідно до місця депонування в-амілоїду розрізняють два типи ЦАА. При ЦАА 1 типу (капілярний САА), який пов'язаний з алелем е4 аполіпопротеїну Е (APOE), в-амілоїд в основному відкладається в кортикальних капілярах, При ЦАА 2 типу, який пов'язаний з алелем е2 APOE [9]. При САА типу 1 Ав в основному відкладається в кортикальних капілярах, тоді як при САА типу 2 Ав зазвичай виявляється як у судинах м'якої оболонки мозку так й кортикальних судинах [4, 10]. Відкладення в-амілоїду у кровоносних судинах в основному поділяється на три етапи: на першому етапі в-амілоїд в основному відкладається в кортикальних і м'язових судинах у неокортикальній зоні; на другому етапі відкладення амілоїду поширюється на кору і мозочок; і на третій стадії відкладення амілоїду поширюється на базальні ганглії, проміжний мозок, стовбур мозку та/або білу речовину [3, 6, 10]. В нормі розчинний амілоїд повністю видаляється з кровотоку різними системами очищення. Однак цей баланс порушується при деяких патологічних станах, що призводить до аномального відкладення амілоїду в базальній мембрані деяких дрібних судин, таким чином сприяючи виникненню та прогресуванню ХДСГМ [11].

Крім того, дослідження показали, що периваскулярні простори, розташовані в основному в перфоруєчих кортикальних артеріолах, тісно пов'язані з тяжкістю ЦАА [10, 12]. Крім того, руйнування судинної структури та порушення функцій ендотелію в результаті відкладення в-амілоїду уповільнює швидкість його кліренсу, утворюючи порочне коло [3, 11].

Результати візуалізації ЦАА в основному включають дві категорії: ознаки кровотечі, (внутрішньочерепний крововилив, мікрокрововилив та кортикальний поверхневий сидероз) та ішемічні зміни (гіперінтенсивність білої речовини, збільшені периваскулярні простори, церебральні мікроінфаркти (рис. 1) [13]. Деякі вчені

вважають, що кортикальна атрофія [14] та лакунарний інфаркт [15] також є характерними візуалізаційними ознаками ЦАА, однак ця точка зору залишається дискусійною.

В даний час діагностичні критерії ЦАА базуються на даних когортних досліджень. Поряд з Бостонськими діагностичними критеріями [16] широкого застосування набули Единбурзькі діагностичні критерії (таблиця 1), які визначають ризик ЦАА за наявності субарахноїдального крововиливу, визначення алельного варіанту APOE ε4 та наявності симптому «пальців», який відображає множинні мікрокрововиливи [17].

Аполіпопротеїни в мозковій тканині в основному продукуються в нейронах, астроцитах і мікроглії. Ці білки можуть зв'язуватися з β-амілоїдом та іншими білками та ліпідами плазми і виводитися через периваскулярні простори і базальну мембрану. APOE — це білок з довгим ланцюгом, що складається з 299 амінокислот, який в основному синтезується в печінці, мозку та нирках [9, 18]. Він транспортує ліпопротеїни, жиророзчинні вітаміни та холестерин до лімфатичної системи та крові. Ген APOE в основному складається з трьох алелів: ε2, ε3 і ε4, які кодують три основні підтипи білків APOE: APOE2, APOE3 і APOE4 відповідно [19].

Наявність алельного варіанту APOE ε4 сприяє дифузії та агрегації β-амілоїду в олігомери та фібрили, впливає на кліренс амілоїду і посилює утворення та відкладення амілоїдних бляшок, що зрештою впливає на виникнення та прогресування ЦАА [19]. APOE також було визначено як головний

генетичний фактор ризику зниження когнітивних функцій і розвитку хвороби Альцгеймера

Метою дослідження була оцінка поширеності нейровізуалізаційних змін, характерних для церебральної амілоїдної ангіопатії, у хворих з діагностованою хворобою дрібних судин.

Матеріал та методи

Дослідження виконане у 2020-2024 роках на базі клінічних підрозділів ЧНУ ім. Петра Могили. Обстежено 60 пацієнтів з верифікованою відповідно до критеріїв STRIVE хворобою дрібних судин [20].

Всі пацієнти були обстежені із застосуванням високопольного МРТ-сканування (1,5-3,0 Тл) [21].

Визначена частота виявлення ознак ЦАА у пацієнтів з ХДСГМ, в тому числі мікрокрововиливів, кортикального сидерозу, а також наявності гіперінтенсивних змін білої речовини, збільшених периваскулярних просторів, церебральних мікроінфарктів. Додатково оцінювали когнітивні функції пацієнтів за допомогою опитувальника MMSE [22].

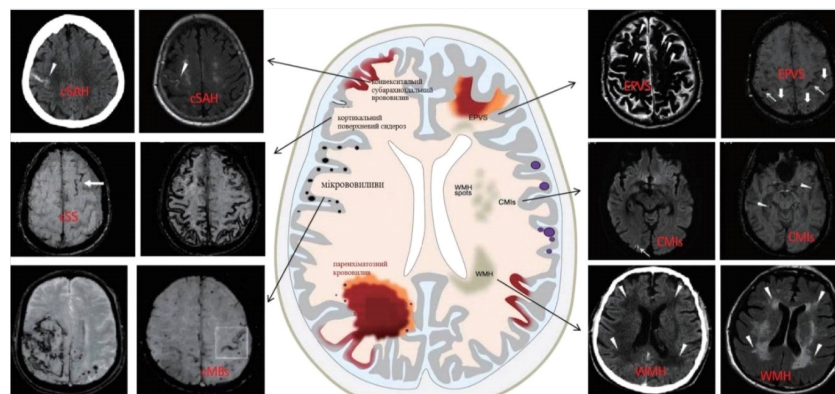


Рис. 1 Нейровізуалізація церебральної амілоїдної ангіопатії [13]

Таблиця 1

Единбурзькі діагностичні критерії [17]

Можливість ЦАА	Наявність САК	APOE ε4	Симптом «пальців»
Низька (<7%)	-	-	-
	+	-	-
Середній (44-64%)	-	+	-
	+	+	-
Високий (>95%)	+	-	+
	+	+	+

Дослідження виконане з дотриманням сучасних біоетичних вимог. Всі учасники підписували інформовану згоду на участь у дослідженні [23].

Статистична обробка проведена методами описової статистики із застосуванням програмного забезпечення Statistica 14.1.25 (TIBCO, США) [24].

Результати дослідження.

Середній вік пацієнтів з ХДСГМ склав $63,3 \pm 0,6$ років. Серед хворих переважали чоловіки – 35 (58,3%). Найбільш частими скаргами були погіршення пам'яті та уваги (100%), частий головний біль (86,7%), запаморочення (46,7%), тремор (53,3%), хиткість ходи (35,0%) та порушення сечовипускання (26,7%). Найбільш частими супутніми захворюваннями були гіпертонічна хвороба (91,7%), ішемічна хвороба серця (63,3%), цукровий діабет 2 типу (38,3%) та ХОХЛ (21,7%).

Вказівки на перенесені ТІА були у 26 (43,3%) пацієнтів, з них переважна більшість (19 або 73,1%) мали ознаки ЦАА.

В цілому ознаки ЦАА були виявлені у 23 (38,3%) пацієнтів. Серед клінічних проявів домінували ознаки лейкоенцефалопатії та збільшення периваскулярних просторів, які були визначені у всіх хворих. У 8 (34,8%) випадках виявлені явища кортикального сидерозу, а у 15 (65,2%) – ознаки мікрокрововиливів.

У 5 з 23 хворих з ЦАА (21,7%) пацієнтів визначений ступінь I за Fazekas, у 11 (47,8%) – ступінь II, у 7 (30,4%) – ступінь III за Fazekas. Це узгоджується з нашими попередніми повідомленнями [25].

У всіх обстежених пацієнтів відзначалося помірне зниження когніцій – оцінка за MMSE в середньому склала $23,3 \pm 0,9$ балів.

Цікаво, що пацієнти, у яких були визначені ознаки ЦАА були старші за хворих з іншим генезом ХДСГМ – відповідно $69,4 \pm 0,5$ та $60,3 \pm 0,3$ років ($p < 0,05$). Це відповідає даним інших дослідників [3, 4, 13].

Висока частота ТІА у хворих з ЦАА свідчить про суттєві зміни у мікроциркуляторному руслі та про необхідність нейровізуалізаційного моніторингу у хворих групи ризику. В цілому вогнищеві симптоми поряд з когнітивним дефіцитом є індикатором прогресуючої ЦАА. Залишається відкритим питання чи можливий розвиток ЦАА у більш молодому віці та які особливості має такий варіант хвороби.

Крім того, недостатньо дослідженою є роль глімфатичної системи, яка забезпечує виведення амілоїду. Термін «глімфатична» є похідним від «глія» та «лімфатичний», тобто репрезентує анатомічний субстрат, який забезпечує гомеостаз клітин глії. Ця система поєднує периваскулярні простори через які спинномозкова рідина обмінюється з інтерстиціальною рідиною паренхіми мозку [25]. Порушення функціонування глімфатичної системи супроводжується посиленням агрегації білків, активацією нейрозапалення та зрештою, поглиблення проявів ХДСГМ.

Висновки:

1. У кожного третього пацієнта з верифікованою хворобою дрібних судин головного мозку зустрічаються прояви церебральної амілоїдної ангіопатії
2. У хворих з церебральною амілоїдною ангіопатією домінували ознаки лейкоенцефалопатії та збільшення периваскулярних просторів, які були визначені у всіх хворих. У 8 (34,8%) випадках виявлені явища кортикального сидерозу, а у 15 (65,2%) – ознаки мікрокрововиливів.
3. У хворих з церебральною амілоїдною ангіопатією вдвічі частіше відзначалися випадки транзиторних ішемічних атак
4. Вік хворих з проявами церебральної амілоїдної ангіопатії склав $69,4 \pm 0,5$, що значно вище середнього віку хворих з іншим генезом хвороби дрібних судин головного мозку ($60,3 \pm 0,3$ років, $p < 0,05$).

References/Література

1. Cuadrado-Godia E, Dwivedi P, Sharma S, Ois

- Santiago A, Roquer Gonzalez J, Balcells M, Laird J, Turk M, Suri HS, Nicolaides A, Saba L, Khanna NN, Suri JS. Cerebral Small Vessel Disease: A Review Focusing on Pathophysiology, Biomarkers, and Machine Learning Strategies. *J Stroke*. 2018 Sep;20(3):302-320. doi: 10.5853/jos.2017.02922. Epub 2018 Sep 30. PMID: 30309226; PMCID: PMC6186915.
- 2 Dupre N, Drieu A, Joutel A Pathophysiology of cerebral small vessel disease: a journey through recent discoveries. *J Clin Invest*. 2024 May 15;134(10):e172841. doi: 10.1172/JCI172841. PMID: 38747292; PMCID: PMC11093606.
- 3 Puy L, Cordonnier C. Angiopathie amyloïde cérébrale de forme sporadique. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2019 Mar 1;17(1):73-82. French. doi: 10.1684/pnv.2018.0776. PMID: 30907371.
- 4 Barucci E, Salvadori E, Magi S, Squitieri M, Fiore GM, Ramacciotti L, Formelli B, Pescini F, Poggesi A Author Correction: Cognitive profile in cerebral small vessel disease: comparison between cerebral amyloid angiopathy and hypertension-related microangiopathy. *Sci Rep*. 2024 Apr 16;14(1):8792. doi: 10.1038/s41598-024-59216-y. Erratum for: *Sci Rep*. 2024 Mar 11;14(1):5922. doi: 10.1038/s41598-024-55719-w. PMID: 38627411; PMCID: PMC11021488.
- 5 Psychogios K, Xiromerisiou G, Kargiotis O, Safouris A, Fiolaki A, Bonakis A, Paraskevas GP, Giannopoulos S, Tsigoulis G. Hereditary cerebral amyloid angiopathy mimicking CADASIL syndrome. *Eur J Neurol*. 2021 Nov;28(11):3866-3869. doi: 10.1111/ene.14981. PMID: 34655264.
- 6 Katzmarski N, Ziegler-Waldkirch S, Scheffler N, Witt C, Abou-Ajram C, Nuscher B, Prinz M, Haass C, Meyer-Luehmann M. Ab oligomers trigger and accelerate Ab seeding. *Brain Pathol*. 2020 Jan;30(1):36-45. doi: 10.1111/bpa.12734. Epub 2019 Jun 5. PMID: 31099449; PMCID: PMC6916291.
- 7 Hampel H, Elhage A, Cho M, Apostolova LG, Nicoll JAR, Atri A. Amyloid-related imaging abnormalities (ARIA): radiological, biological and clinical characteristics. *Brain*. 2023 Nov 2;146(11):4414-4424. doi: 10.1093/brain/awad188. PMID: 37280110; PMCID: PMC10629981.
- 8 Boxer AL, Sperling R. Accelerating Alzheimer's therapeutic development: The past and future of clinical trials. *Cell*. 2023 Oct 26;186(22):4757-4772. doi: 10.1016/j.cell.2023.09.023. Epub 2023 Oct 16. PMID: 37848035; PMCID: PMC10625460.
- 9 Bai H, Naj AC, Bencheik P, Dumitrescu L, Hohman T, Hamilton-Nelson K, Kallianpur AR, Griswold AJ, Vardarajan B, Martin ER, Beecham GW, Below JE, Schellenberg G, Mayeux R, Farrer L, Pericak-Vance MA, Haines JL, Bush WS; Alzheimer's Disease Genetics Consortium. A haptoglobin (HP) structural variant alters the effect of APOE alleles on Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2023 Nov;19(11):4886-4895. doi: 10.1002/alz.13050. Epub 2023 Apr 12. PMID: 37051669.
- 10 Cozza M, Amadori L, Boccardi V. Exploring cerebral amyloid angiopathy: Insights into pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Neurol Sci*. 2023 Nov 15;454:120866. doi: 10.1016/j.jns.2023.120866. Epub 2023 Nov 2. PMID: 37931443.
- 11 Han F, Liu X, Mailman RB, Huang X, Liu X. Resting-state global brain activity affects early β -amyloid accumulation in default mode network. *Nat Commun*. 2023 Nov 27;14(1):7788. doi: 10.1038/s41467-023-43627-y. PMID: 38012153; PMCID: PMC10682457.
- 12 Ang PS, Zhang DM, Azizi SA, Norton de Matos SA, Brorson JR. The glymphatic system and cerebral small vessel disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2024 Mar;33(3):107557. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2024.107557. Epub 2024 Jan 9. PMID: 38198946.
- 13 Tsai HH, Pasi M, Tsai LK, Chen YF, Chen YW, Tang SC, Gurol ME, Yen RF, Jeng JS. Superficial Cerebellar Microbleeds and Cerebral Amyloid Angiopathy: A Magnetic Resonance Imaging/Positron Emission Tomography Study. *Stroke*. 2020 Jan;51(1):202-208. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.026235. Epub 2019 Nov 15. PMID: 31726962.
- 14 Kim J, Na HK, Shin JH, Kim HJ, Seo SW, Seong JK, Na DL. Atrophy patterns in cerebral amyloid angiopathy with and without cortical superficial siderosis. *Neurology*. 2018 May 15;90(20):e1751-e1758. doi: 10.1212/WNL.0000000000005524. Epub 2018 Apr 20. PMID: 29678935.
- 15 Aygnac X, Gaillard N, Carra-Dallière C, Labauge P. Microangiopathie cérébrale: du diagnostic à la prise en charge. *Rev Med Interne*. 2020 Jul;41(7):469-474. French. doi: 10.1016/j.revmed.2020.04.018. Epub 2020 Jul 24. PMID: 32718708.
- 16 Charidimou A, Frosch MP, Al-Shahi Salman R, Baron JC, Cordonnier C, Hernandez-Guillamon M, Linn J, Raposo N, Rodrigues M, Romero JR, Schneider JA, Schreiber S, Smith EE, van Buchem MA, Viswanathan A, Wollenweber FA, Werring DJ, Greenberg SM; International CAA Association. Advancing diagnostic criteria for sporadic cerebral amyloid angiopathy: Study protocol for a multicenter MRI-pathology validation of Boston criteria v2.0. *Int J Stroke*. 2019 Dec;14(9):956-971. doi: 10.1177/

1747493019855888. Epub 2019 Sep 12. PMID: 31514686.
- 17 Sembill JA, Knott M, Xu M, Roeder SS, Hagen M, Sprugel MI, Mrochen A, Borutta M, Hoelter P, Engelhorn T, Rothhammer V, Macha K, Kuramatsu JB. Simplified Edinburgh CT Criteria for Identification of Lobar Intracerebral Hemorrhage Associated With Cerebral Amyloid Angiopathy. *Neurology*. 2022 May 17;98(20):e1997-e2004. doi: 10.1212/WNL.0000000000200261. Epub 2022 Mar 21. PMID: 35314501.
 - 18 Hays CC, Zlatar ZZ, Meloy MJ, Bondi MW, Gilbert PE, Liu TT, Helm JL, Wierenga CE. APOE modifies the interaction of entorhinal cerebral blood flow and cortical thickness on memory function in cognitively normal older adults. *Neuroimage*. 2019 Nov 15;202:116162. doi: 10.1016/j.neuroimage.2019.116162. Epub 2019 Sep 4. PMID: 31493534; PMCID: PMC6819270.
 - 19 APOE gene – apolipoprotein E. <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=APOE>
 - 20 STRIVE standards. <https://harness-neuroimaging.org/strive-standards>
 - 21 Duering M, Biessels GJ, Brodtmann A, Chen C, Cordonnier C, de Leeuw FE, Debette S, Frayne R, Jouvent E, Rost NS, Ter Telgte A, Al-Shahi Salman R, Backes WH, Bae HJ, Brown R, Chabriat H, De Luca A, deCarli C, Dewenter A, Doubal FN, Ewers M, Field TS, Ganesh A, Greenberg S, Helmer KG, Hilal S, Jochems ACC, Jokinen H, Kuijf H, Lam BYK, Leberberg J, MacIntosh BJ, Maillard P, Mok VCT, Pantoni L, Rudilosso S, Satizabal CL, Schirmer MD, Schmidt R, Smith C, Staals J, Thrippleton MJ, van Veluw SJ, Vemuri P, Wang Y, Werring D, Zedde M, Akinyemi RO, Del Brutto OH, Markus HS, Zhu YC, Smith EE, Dichgans M, Wardlaw JM. Neuroimaging standards for research into small vessel disease-advances since 2013. *Lancet Neurol*. 2023 Jul;22(7):602-618. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00131-X. Epub 2023 May 23. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2023 Sep;22(9):e10. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00273-9. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2023 Sep;22(9):e10. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00279-X. PMID: 37236211.
 - 22 Терешкевич Г. Т. Основи біоетики та біобезпеки. Тернопіль: ТДМУ, 2018. 400 с.
Tereshkevych G. T. Fundamentals of bioethics and biosafety. Ternopil: TSMU, 2018. 400 p.
 - 23 Пакет статистичного аналізу даних STATISTICA / В. С. Фетісов. – Ніжин : НДУ ім. М. Гоголя, 2018. – 114 с.
Statistical data analysis package STATISTICA / V. S. Fetisov. – Nizhyn: NDU named after M. Gogol, 2018. – 114 p.
 - 24 Храмов Д.М., Вікарєнко М.С. Роль ультразвукового скринінгу у діагностиці хвороби дрібних судин. Український неврологічний журнал. – 2023 - №1-4 – С. 60-63
Khrantsov D. M., Vikarenko M. S. The role of ultrasound screening in the diagnosis of small vessel disease. *Ukrainian Neurological Journal*. – 2023 - No. 1-4 – P. 60-63
 - 25 Hong H, Hong L, Luo X, Zeng Q, Li K, Wang S, Jiaerken Y, Zhang R, Yu X, Zhang Y, Lei C, Liu Z, Chen Y, Huang P, Zhang M; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). The relationship between amyloid pathology, cerebral small vessel disease, glymphatic dysfunction, and cognition: a study based on Alzheimer's disease continuum participants. *Alzheimers Res Ther*. 2024 Feb 20;16(1):43. doi: 10.1186/s13195-024-01407-w. PMID: 38378607; PMCID: PMC10877805.

*Вперше надійшла до редакції 12.07.2024 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*