

## ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Хуторов Д.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург, e-mail: drdim@yahoo.com

Патофизиологической основой хронической ишемии головного мозга принято считать болезнь малых сосудов (БМС), которая является ведущим фактором возрастных изменений вещества головного мозга. БМС играет решающую роль в развитии лакунарного инсульта и других нейровизуализационных маркеров поражения, таких как гиперинтенсивность белого вещества, расширение периваскулярных пространств, атрофия головного мозга, недавние подкорковые инфаркты и микрокровоизлияния. Перечисленные изменения, в свою очередь, являются ведущей причиной когнитивного дефицита и функциональной потери у пожилых пациентов. Несмотря на то что патогенез поражения малых сосудов головного мозга до конца не изучен, считается, что в основе развития БМС лежит эндотелиальная дисфункция. Известно, что эндотелий играет важную роль в системе гемостаза, а его нарушение может приводить к гиперкоагуляционным состояниям. В этом обзоре мы сосредоточились на анализе литературных данных о наличии устойчивых взаимосвязей лабораторных биомаркеров гемостаза с прогрессированием БМС. По результатам обзора нам удалось показать, что, несмотря на то, что область изучения плазменных биомаркеров БМС находится на начальном этапе, уже опубликованы работы, где были показаны достоверные ассоциации между тканевым фактором, тканевым активатором плазминогена и ингибитором активатора плазмина. Также стоит отметить, что есть работы с противоположными результатами, оценивающими другие звенья гемостаза. Многие факторы оценивали отдельно, что формирует определенные ограничения, поэтому поиск панели биомаркеров, отражающих разные звенья системы гемостаза, формирует новую актуальную задачу в изучении патогенеза БМС.

**Ключевые слова:** эндотелиальная дисфункция, гемостаз, болезнь малых сосудов, лабораторные маркеры.

## LABORATORY MARKERS OF HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA

Khutorov D.N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia, Saint Petersburg, e-mail: drdim@yahoo.com

It's commonly believed that pathophysiological basis of chronic cerebral ischemia is a cerebral small vessel disease (CSVD), which is the leading factor of age-related changes in the brain matter. CSVD plays a crucial role in the development of lacunar stroke and other neuroimaging markers of affection, such as hyperintensity of the white matter, enlargement of perivascular spaces, brain atrophy, recent subcortical infarcts and microbleeds. These changes, in turn, are the leading cause of cognitive deficits and functional loss in elderly patients. Despite the fact that the pathogenesis of damage to the brain small vessels has not been fully studied, it is believed that the basis for the development of CSVD is endothelial dysfunction. It is known that the endothelium plays an important role in the hemostasis system, and its damage can lead to hypercoagulation conditions. In this review we have focused on the analysis of literature data about the presence of stable relations between laboratory hemostasis biomarkers and CSVD progression. Based on the results of the review, we were able to show that despite the fact that the field of studying plasma biomarkers of CSVD is at an initial stage, the papers have already been published showing reliable associations between tissue factor, tissue plasminogen activator and plasmin activator inhibitor. It is also worth noting that there are papers about other links of hemostasis which showed opposite results. Many factors were evaluated separately, which has certain limitations, therefore a new urgent task for the study of CSVD pathogenesis is a search for a panel of biomarkers for assessment of different links of the hemostasis system.

**Keywords:** endothelial dysfunction, hemostasis, small vessel disease, laboratory markers.

Ожидаемая продолжительность жизни населения достигла самых высоких цифр за последние десятилетия, и в развитых странах прогнозируется ее постоянное увеличение.

Хронические цереброваскулярные заболевания встречаются в несколько раз чаще, чем острые нарушения мозгового кровообращения, а немые инфаркты и гиперинтенсивность белого вещества являются частой находкой при проведении нейровизуализации у пожилых пациентов [1, 2]. Среди заболеваний с определенными нейровизуализационными изменениями на МРТ важное место занимает болезнь малых сосудов головного мозга (Cerebral Small Vessel Disease, БМС), которая может сопровождаться хронической ишемией головного мозга.

Болезнь малых сосудов головного мозга – это термин, используемый для обозначения различных патологических процессов, которые влияют на мелкие сосуды головного мозга, включая мелкие артерии, артериолы, капилляры и мелкие вены [3]. БМС может быть причиной лакунарных инфарктов мозга, возникающих в результате ишемии на территории перфорирующих артерий, а также причиной более диффузных ишемических изменений, которые принято называть лейкоареозом. Лейкоареоз, который виден как гипоинтенсивный сигнал на компьютерной томографии или как гиперинтенсивный сигнал на магнитно-резонансной томографии в режиме T2 или FLAIR, чаще наиболее выражен в перивентрикулярной области и глубоком белом веществе головного мозга [4]. Принято различать и другие нейровизуализационные маркеры поражения вещества головного мозга при БМС, такие как недавние небольшие подкорковые инфаркты, церебральные микрокровоизлияния, расширенные периваскулярные пространства и атрофия головного мозга. Вышеописанные изменения были оформлены группой ученых в специальные стандарты описания МРТ «STRIVE» [5]. При гистологическом исследовании у пациентов с симптоматической БМС можно увидеть утолщение и отложение гиалина в небольших перфорирующих концевых артериолах, кровоснабжающих белое вещество. Гистологическая картина лейкоареоза включает потерю нейронов, ишемическую демиелинизацию и глиоз [6].

БМС, которая ранее считалась клинически не значимой, в настоящее время признана самым важным сосудистым фактором риска, способствующим деменции. Кроме того, это состояние вызывает 20% всех ишемических инсультов, связано с ухудшением походки, когнитивных функций и проблемами с мочеиспусканием [7]. Тем не менее до сих пор отсутствуют эффективные методы лечения для снижения распространенности БМС, потому что раскрытие патофизиологических механизмов, ведущих к БМС, только начинается.

Предполагают, что хроническая эндотелиальная дисфункция играет ключевую роль в патогенезе БМС [8]. Это может быть причиной нарушения гематоэнцефалического барьера, церебральной реактивности и ауторегуляции, которые наблюдаются при БМС [9]. Изучение роли эндотелиальной дисфункции может быть полезным и важным шагом для расширения знаний о БМС головного мозга. Функционирование эндотелия можно оценить *in vivo* с

помощью инструментальных тестов, способных отражать функциональные свойства нормального и дисфункционального эндотелия [10]. Оценка циркулирующих молекул эндотелиального происхождения в крови может предоставить возможность более широкого понимания различных функций эндотелия.

**Цель исследования.** Изучить данные литературы о взаимосвязи лабораторных биомаркеров плазменного гемостаза и прогрессировании болезни малых сосудов, а также их возможных патофизиологических механизмах, лежащих в основе эндотелиальной дисфункции.

**Материалы и методы исследования.** Были проведены поиск и анализ зарубежной и отечественной литературы в базах данных Pubmed, РИНЦ, Google Scholar по запросам, отвечающим целям работы.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Эндотелий выступает в качестве барьера, отграничивающего кровь от других тканей, а также участвует в регуляции реакций сосудистой стенки, взаимодействует с форменными элементами крови, активными веществами и клетками более глубоких слоев сосудистой стенки, например с клетками гладких мышц. Дисфункция эндотелия оказывает влияние на многие механизмы, лежащие в основе сосудистых заболеваний, такие как изменение местной проницаемости сосуда для компонентов плазмы, адгезия и агрегация тромбоцитов и лейкоцитов, модуляция кровотока, а также функционирование системы гемостаза [11].

Эндотелий обладает огромным, но в значительной степени не использованным диагностическим и терапевтическим потенциалом. С диагностической точки зрения эндотелий скрыт от глаз и труднодоступен, поэтому не поддается традиционной радиологической визуализации. Наиболее часто используемые методы анализа эндотелия – это исследования кровотока, которые измеряют зависимость от эндотелия вазодилатацию [12]. Нарушения эндотелий-зависимого кровотока коррелируют с атеросклерозом и риском сердечно-сосудистых заболеваний [13]. Однако эти исследования сильно зависят от оператора и измеряют только одну функцию эндотелия. В последние годы был достигнут прогресс в разработке новых диагностических инструментов для анализа функции эндотелия, включая количественное определение циркулирующих биомаркеров, например эндотелина-1, фактора фон Виллебранда (vWF), тканевого активатора пламиногена (t-PA), растворимого тромбомодулина, растворимых молекул межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) и растворимого E-селектина, подсчет и фенотипирование микрочастиц эндотелиального происхождения и циркулирующих эндотелиальных клеток [10].

Церебральный эндотелий играет решающую роль в регуляции мозгового кровотока и целостности гематоэнцефалического барьера. Эндотелиальная дисфункция мелких артерий

головного мозга может привести к БМС либо из-за неспособности кровеносных сосудов поддерживать и саморегулировать церебральный кровоток, либо из-за экстравазации компонентов крови в стенку сосуда, что вызывает повреждение периваскулярных нейронов и глии [14, 15]. Это может быть использовано для идентификации и оценки болезни малых сосудов головного мозга с помощью циркулирующих биологических маркеров, как было показано в одном из исследований [16].

Поверхность интимы здорового эндотелия обладает как антикоагулянтными, так и антитромботическими свойствами: эндотелиальные клетки секретируют множество молекул, важных для регуляции свертывания крови и функций тромбоцитов. Повреждение сосудов или воздействие определенных цитокинов либо провоспалительных стимулов смещают баланс в сторону гиперкоагуляции. Рассмотрим некоторые из исследуемых биомаркеров гемостаза.

**Тканевой активатор плазминогена (tPA) и его ингибитор (PAI).** Эндотелиальные клетки синтезируют тканевой активатор плазминогена (tPA) и высвобождают его в кровоток. tPA превращает плазминоген в плазмин, который расщепляет фибрин. Использование tPA в клинической практике в качестве тромболитического агента может привести к предположению, что эндогенный t-PA защищает от тромботических событий. Однако более высокие уровни ингибитора t-PA связаны с риском ишемической болезни сердца у здоровой популяции. Это может отражать эндотелиальную дисфункцию, приводящую к повышенной секреции t-PA или же к увеличению уровней его ингибитора (PAI-1), что способствует увеличению уровней циркулирующих комплексов с t-PA [17].

В метаанализе S. Wiseman с соавт. (2014) [18] показали, что уровни tPA и PAI-1 были выше у пациентов с лакунарным инсультом по сравнению с пациентами без него. Интересно отметить, что в исследовании I.L. Knottnerus с соавт. (2010) [19] были обнаружены значительно более низкие уровни t-PA (0,79 МЕ/мл против 0,44 МЕ/мл;  $p=0,02$ ) и значительно более высокие уровни PAI-1 (27,5 нг/мл против 44,0 нг/мл;  $p=0,02$ ) у пациентов с только лакунарным инсультом по сравнению с пациентами с лакунарным инсультом и одновременно обширным лейкоареозом. Было выдвинуто предположение, что у пациентов с обширным лейкоареозом отсутствует защитный эффект PAI-1 при t-PA-индуцированном повреждении тканей. Связь в этом исследовании между лейкоареозом и PAI-1 оставалась значимой после многофакторного анализа (OR, 0,99; 95%-ный ДИ 0,98–1,00;  $p=0,04$ ). Эти находки также были подтверждены в нескольких исследованиях, где уровень PAI-1 был независимо ассоциирован с наличием лейкоареоза и/или лакунарными инфарктами, а также сниженной фракционной анизотропией на последовательной диффузно-тензорной картине МРТ [20, 21].

В крупном швейцарском исследовании SAHLISIS (Sahlgrenska Academy Study on Ischemic Stroke, 2005) [22] продемонстрированы более низкие уровни t-PA при лакунарном

инсульте по сравнению с другими подтипами инсульта и более высокие уровни PAI-1 по сравнению с контрольной группой без инсульта. В то же время, согласно данным этого исследования, tPA было значительно выше при лакунарном инсульте по сравнению с контрольной группой без инсульта. Вышеописанные выводы также показаны в недавнем исследовании L.A. Dobrynina с соавт. (2019) [23], где уровни t-PA коррелируют с объемом гиперинтенсивности белого вещества ( $R=0,289$ ,  $p=0,034$ ) и другими параметрами БМС, однако в этом исследовании не было обнаружено связи уровня PAI-1 с уровнем t-PA или другими МРТ-маркерами БМС. При оценке локализации поражения белого вещества головного мозга интересно отметить, что в исследовании E.C. van Overbeek с соавт. (2016) [24] показано, что tPA-активность плазмы была связана с перивентрикулярным прогрессированием БМС (OR 2,36, 95%-ный ДИ 1,01–5,49), но не с глубинным поражением белого вещества, уровни PAI-1 также были ниже у пациентов с БМС, но эти результаты не были значимыми.

**Тканевой фактор (TF) и его ингибитор (TFPI).** Тканевый фактор (TF) представляет собой белок, который находится во внесосудистых тканях организма, не контактирующих с кровью. TF встречается в крови в случае повреждения или нарушения эндотелия. Контакт между TF и фактором VII (a) приводит к образованию активного комплекса, который активирует фактор X и фактор IX, таким образом, уровни растворимого TF отражают протромботические изменения.

Физиологический ингибитор TF представляет собой ингибитор пути тканевого фактора (TFPI). Поскольку TFPI является ингибитором комплекса TF-VIIa-Xa, то можно предположить, что пациенты с лейкоарезом имеют большую активацию системы коагуляции. В исследовании Hassan с соавт. (2003) [25] показано, что пациенты с ишемическим лейкоарезом имели более низкие уровни TFPI (95,96 (88,82–103,68) нг/мл против 113,55 (102,54–125,72) нг/мл,  $p=0,01$ ) и более высокое соотношение TF/TFPI (3,26 (2,61–4,06) против 2,06 (1,65–2,56),  $p=0,01$ ), чем пациенты с изолированным лакунарным инфарктом. Также эти данные были подтверждены при изучении степени тяжести БМС по данным нейровизуализации в зависимости от уровней маркеров. Степень лейкоареоза была положительно связана с уровнями TF ( $p=0,02$ ) и соотношением TF/TFPI ( $p=0,01$ ). Также были обнаружены более высокие значения TFPI у пациентов с лакунарным инфарктом по сравнению с пациентами, у которых были как лакунарные инфаркты, так и умеренная/тяжелая БМС, и со здоровыми добровольцами, с поправкой на возможные искажающие факторы. Локальная экспрессия TF, наблюдаемая при диссеминированном внутрисосудистом свертывании, приводит к локальному отложению фибрина. Если бы это произошло при ишемическом лейкоареозе, это бы усугубило хроническую гипоперфузию и ишемию. Ожидается, что повышенное образование тромбина как следствие коагуляции,

опосредованной ТФ, также приведет к усиленной активации тромбоцитов, и об этой особенности сообщалось у пациентов с диффузной БМС [23].

Противоречивые результаты были обнаружены в исследовании Knottnerus и соавт. (2012) [26], в котором значения TFPI были ниже у пациентов с лакунарным инсультом (61,3 (54,7–77,7) нг/мл) по сравнению с контрольной группой (80,3 (68,1–91,9) нг/мл), но выше у пациентов с лакунарным инсультом с сопутствующим лейкоарезом. Самые высокие значения были обнаружены среди пациентов с лакунарным инсультом и гиперинтенсивностью белого вещества по сравнению с пациентами с только лакунарным инсультом ( $p < 0,01$ ; OR 1,03, 95%-ный ДИ 1,00–1,05). Также в этом исследовании изучали тканевой фактор, который в результате не ассоциировался с протяженностью лейкоареоза, в отличие от данных исследования Hassan с соавт. (2003) [25].

**Фактор фон Виллебранда (ФВ/vWF)** в основном обнаруживается в эндотелиальных клетках (тельца Вейбеля–Паладе) и считается золотым стандартом повреждения эндотелиальных клеток, а также обнаруживается в тромбоцитах крови ( $\alpha$ -гранулы). ФВ связывает активированный тромбоцит с субэндотелиальным коллагеном. В плазме он циркулирует в нековалентном комплексе с фактором свертывания VIII.

Фактор фон Виллебранда оказался независимо связан с маркерами МРТ БМС в двух исследованиях. В исследовании K. Kario с соавт. (2001) [21] концентрация фактора Виллебранда у пациентов без инфаркта, с несколькими инфарктами и множественными поражениями составила 138 (108–177)%, 157 (122–203)% и 180 (144–225)% ( $p < 0,01$ ) соответственно. В исследовании R.F. Gottesman с соавт. (2009) [27] в моделях с поправкой на возраст, расу и пол фактор фон Виллебранда был положительно связан с субклиническими лакунарными инфарктами (95%-ный ДИ 1,2–3,6).

Противоречивые результаты получили в исследовании E. Cuadrado-Godia с соавт. (2011) [28], где показали, что уровень ФВ в однофакторном анализе не был связан с прогрессированием БМС. Стоит отметить, что расширение периваскулярных пространств является маркером заболевания мелких сосудов головного мозга, проницаемости гематоэнцефалического барьера и воспаления, поэтому в исследовании X. Wang с соавт. (2016) [29] показали, что снижение фактора фон Виллебранда было связано с увеличением количества периваскулярных пространств базальных ганглиев ( $r = -0,25$ ,  $p = 0,032$ ).

**Тромбомодулин (ТМ)** продуцируется и экспрессируется на поверхности эндотелиальных клеток, где он регулирует активность протеина С при связывании с тромбином. Активированный протеин С ингибирует протеолитическим расщеплением кофакторы Va и VIIIa каскада свертывания. Высвобождение растворимой формы ТМ (sTM) рассматривается как маркер активации эндотелиальных клеток. Hassan с соавт. (2003) [25]

обнаружили более высокие уровни sTM у пациентов с БМС только с лакунарными инфарктами (29,21 (25,02–34,11) нг/мл), чем в контрольной группе (19,36 (16,37–22,91) нг/мл,  $p=0,002$ ), особенно у пациентов с множественными лакунарными инфарктами и лейкоареозом (29,93 (25,96–34,58) нг/мл,  $p<0,0005$ ). У пациентов с симптоматической БМС выявили повышение ТМ [30], но, несмотря на это, ряд исследователей не подтвердили эту взаимосвязь [19, 27].

**D-димер.** В исследовании R.F. Gottesman с соавт. (2009) [27] также изучалась связь между D-димером и маркерами БМС. Была обнаружена независимая связь между уровнями D-димера и субклиническими лакунарными инфарктами (95%-ный ДИ 1,02–3,0). Уровень D-димера обычно значительно выше при лакунарном инсульте по сравнению с контрольной группой без инсульта [31]. Противоречивые данные Фрамингемского исследования [32] показали независимую связь между D-димером и общим объемом головного мозга, но не с БМС или немymi инфарктами головного мозга. В оставшихся двух исследованиях, характеризовавшихся меньшими размерами выборки, было показано, что D-димер увеличивается при БМС, но связь не была подтверждена после многомерных анализов [21, 33].

**Фибриноген.** В нескольких исследованиях оценивалась связь между фибриногеном и БМС, лакунарными инфарктами, периваскулярными пространствами и наиболее тяжелой клинической картиной, связанной с БМС. В самом крупном из трех исследований Y. Aono с соавт. (2007) [34] пациенты с БМС по сравнению с контрольной группой имели более высокие уровни фибриногена (306±69 мг/дл против 289±54 мг/дл), а увеличение фибриногена на 1 SD (62,0 мг/дл) было связано с более высоким риском немых поражений белого вещества (OR 1,26;  $p=0,001$ ), однако данные ассоциации не были получены в двух других когортах [33, 35]. В исследовании M. Wada с соавт. (2011) [30] пациенты с повышенным уровнем фибриногена, как правило, имели больше очагов глиоза ( $r=0,110$ ,  $p<0,01$ ) и зон гиперинтенсивности белого вещества ( $r=0,191$ ,  $p<0,01$ ). Кроме того, независимая связь между фибриногеном и БМС была определена с помощью анализов логистической регрессии. Субъекты с высокими уровнями фибриногена, сопровождаемыми высокими уровнями факторов фон Виллебранда или тромбомодулина, имели повышенную тенденцию к поражению белого вещества. В недавнем двухгодичном исследовании J. Staszewski с соавт. (2018) [36] показали, что фибриноген был значимо связан с риском новых лакунарных очагов или прогрессирования поражения белого вещества независимо от клинических проявлений БМС (OR 1,02, 95%-ный ДИ 1,006–1,011).

**Тромбин, антитромбин, протромбиновые комплексы.** В небольшом исследовании показатели тромбина и антитромбина, которые являются маркерами активации коагуляции, были связаны с наличием лейкоареоза [21]. В нескольких исследованиях были определены

уровни протромбиновых комплексов F1 + 2 при БМС и документально подтверждена независимая связь с множественными подкорковыми лакунарными инфарктами [21, 33].

Кроме регуляции системы гемостаза, существует много исследований, подтверждающих достоверные взаимосвязи маркеров других функций эндотелия с БМС, таких как маркеры воспаления (С-реактивный белок, фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкин-6), факторы адгезии (молекула клеточной адгезии сосудов-1, VCAM-1, ICAM-1, E-селектин и P-Selectin), диметиларгинина (ADMA), матриксная металлопротеиназа 9, неоптерин, а также с гомоцистеином. Аномальная функция эндотелия также была зарегистрирована и при других патологических состояниях, в основном при атеросклерозе, диабете, гипертонии, гиперлипидемии и хроническом заболевании почек.

**Заключение.** Эндотелий – это сложная динамическая система организма, участвующая в различных процессах как в норме, так и при патологии. Она отличается своей неоднородностью по структуре и функциям, одной из которых является поддержание реологических свойств крови. Действительно, эндотелиальные клетки регулируют баланс в системе гемостаза с помощью факторов антикоагулянтной и прокоагулянтной системы. Термин «эндотелиальная дисфункция» применяется для определения перехода от нормального эндотелия к поврежденному, который может проявляться провоспалительным, провазоконстрикционным, пролиферативным и прокоагуляционным фенотипами.

В этом обзоре мы постарались показать, что дисфункция эндотелиальных клеток может играть роль в патогенезе БМС головного мозга, опосредуя свой эффект через систему гемостаза. Несмотря на то что исследования в области изучения биомаркеров БМС находятся на начальном этапе, уже были опубликованы работы, в которых тщательно изучалась связь нескольких циркулирующих эндотелиальных маркеров гемостаза с БМС. Наиболее устойчивые ассоциации были связаны с тканевым фактором, тканевым активатором плазминогена и ингибитором активатора плазминогена. Стоит обратить внимание, что в некоторых работах были показаны противоречивые результаты для D-димера, фактора Виллебранда, ингибитора тканевого фактора, тромбомодулина, поэтому есть предположение, что они коррелируют с острыми ишемическими событиями, а не с хронически текущей БМС. Во многих работах маркеры оценивались либо отдельно, либо из разных функциональных звеньев эндотелиальной функции. Возможно, в будущих исследованиях необходимо рассмотреть более комплексную оценку факторов гемостаза, например с помощью интегральных лабораторных методов (тест генерации тромбина, тромбоэластография, тест тромбодинамики). Поиск подходящих маркеров эндотелиальной дисфункции имеет большое значение. Их измерение в крови может быть простым способом идентифицировать людей с ранними сосудистыми изменениями и тем самым сделать возможной модификацию факторов



риска на очень ранней стадии БМС.

### Список литературы

1. Левин О.С., Чимагомедова А.Ш., Полякова Т.А., Араблинский А.В. 60 лет концепции дисциркуляторной энцефалопатии — можно ли в старые мехи налить молодое вино? // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2018. №118 (6-2). С.13-26. DOI: 10.17116/jnevro201811806213
2. Chojdak-Łukasiewicz J., Dziadkowiak E., Zimny A., Paradowski B. Cerebral small vessel disease: A review. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2021. vol. 30. no. 3. p. 349-356. DOI: 10.17219/acem/131216.
3. Gao Y., Li D., Lin J., Thomas A.M., Miao J., Chen D., Li S., Chu C. Cerebral small vessel disease: Pathological mechanisms and potential therapeutic targets. *Front Aging Neurosci.* 2022. 14:961661. DOI: 10.3389/fnagi.2022.961661.
4. Chen X., Wang J., Shan Y., Cai W., Liu S., Hu M., Liao S., Huang X., Zhang B., Wang Y., Lu Z. Cerebral small vessel disease: neuroimaging markers and clinical implication. *J. Neurol.* 2019. vol. 266. no.10. P. 2347-2362. DOI: 10.1007/s00415-018-9077-3.
5. Wardlaw J.M., Smith E.E., Biessels G.J., et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 2013. vol. 12. no. 8. P. 822-838. DOI:10.1016/S1474-4422(13)70124-8
6. Lin J., Wang D., Lan L., Fan Y. Multiple Factors Involved in the Pathogenesis of White Matter Lesions. *Biomed Res Int.* 2017. 2017:9372050. DOI:10.1155/2017/9372050.
7. Cannistraro R.J., et al. CNS small vessel disease: a clinical review. *Neurology.* 2019. vol. 92. P. 1146–1156. DOI: 10.1212/WNL.00000000000007654.
8. Quick S, Moss J, Rajani RM, Williams A. A Vessel for Change: Endothelial Dysfunction in Cerebral Small Vessel Disease. *Trends Neurosci.* 2021. vol. 44. no. 4. P. 289-305. DOI: 10.1016/j.tins.2020.11.003.
9. Wardlaw J.M., Smith C., Dichgans M. Mechanisms underlying sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol.* 2013. vol. 12. P. 483–497. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7.
10. Poggesi A., Pasi M., Pescini F., Pantoni L., Inzitari D. Circulating biologic markers of endothelial dysfunction in cerebral small vessel disease: A review. *J. Cereb Blood Flow Metab.* 2016. vol. 36. no. 1. P. 72-94. DOI:10.1038/jcbfm.2015.116.
11. Krüger-Genge A, Blocki A, Franke RP, Jung F. Vascular Endothelial Cell Biology: An Update. *Int. J. Mol .Sci.* 2019. vol. 20. no. 18. DOI: 10.3390/ijms20184411.

12. Leite A.R., Borges-Canha M., Cardoso R., Neves J.S., Castro-Ferreira R., Leite-Moreira A. Novel Biomarkers for Evaluation of Endothelial Dysfunction. *Angiology*. 2020. vol. 71. no. 5. P. 397-410. DOI:10.1177/0003319720903586.
13. Xu S., Ilyas I., Little P.J., et al. Endothelial Dysfunction in Atherosclerotic Cardiovascular Diseases and Beyond: From Mechanism to Pharmacotherapies. *Pharmacol Rev*. 2021. vol. 73. no. 3. P. 924-967. DOI:10.1124/pharmrev.120.000096.
14. Li Y., Li M., Zhang X., Shi Q., Yang S., Fan H., Qin W., Yang L., Yuan J., Jiang T., Hu W. Higher blood-brain barrier permeability is associated with higher white matter hyperintensities burden. *J Neurol*. 2017. vol. 264. no. 7. P. 1474-1481. DOI: 10.1007/s00415-017-8550-8.
15. Zhang C.E., Wong S.M., van de Haar H.J., Staals J., Jansen J.F., Jeukens C.R., Hofman P.A., van Oostenbrugge R.J., Backes W.H. Blood-brain barrier leakage is more widespread in patients with cerebral small vessel disease. *Neurology*. 2017. vol. 88. no. 5. P. 426-432. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003556.
16. Nagai M., Hoshida S., Kario K. Association of prothrombotic status with markers of cerebral small vessel disease in elderly hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2012. vol. 25. P. 1088–1094. DOI: 10.1038/ajh.2012.85.
17. Willeit P., Thompson A., Aspelund T., Rumley A., Eiriksdottir G., Lowe G., et al. Hemostatic factors and risk of coronary heart disease in general populations: new prospective study and updated meta-analyses. *PLoS One*. 2013. vol. 8. no. 2. DOI: 10.1371/journal.pone.0055175.
18. Wiseman S., Marlborough F., Doubal F., Webb D.J., Wardlaw J. Blood markers of coagulation, fibrinolysis, endothelial dysfunction and inflammation in lacunar stroke versus non-lacunar stroke and non-stroke: systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis*. 2014. vol. 37. no. 1. P. 64-75. DOI: 10.1159/000356789.
19. Knottnerus I.L., Govers-Riemslog J.W., Hamulyak K., Rouhl R.P., Staals J., Spronk H.M., van Oerle R., van Raak E.P., Lodder J., ten Cate H., van Oostenbrugge R.J. Endothelial activation in lacunar stroke subtypes. *Stroke*. 2010. vol. 41. no. 8. P. 1617-22. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.576223.
20. Miralbell J., Soriano J.J., Spulber G., López-Cancio E., Arenillas J.F., Bargalló N., et al. Structural brain changes and cognition in relation to markers of vascular dysfunction. *Neurobiol Aging*. 2012. vol. 33. P. 9–17. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.09.020.
21. Kario K., Matsuo T., Kobayashi H., Hoshida S., Shimada K. Hyperinsulinemia and hemostatic abnormalities are associated with silent lacunar cerebral infarcts in elderly hypertensive subjects. *J Am Coll Cardiol* 2001. vol. 37. P. 871–877. DOI: 10.1016/S0735-1097(00)01172-4.
22. Jood K., Ladenvall P., Tjärnlund-Wolf A., Ladenvall C., Andersson M., Nilsson S., et al. Fibrinolytic gene polymorphism and ischemic stroke. *Stroke*. 2005. vol. 36. P. 2077–2081. DOI:

10.1161/01.STR.0000183617.54752.69.

23. Dobrynina L.A., Shabalina A.A., Zabitova M.R., et al. Tissue Plasminogen Activator and MRI Signs of Cerebral Small Vessel Disease. *Brain Sci.* 2019. vol. 9. no. 10. P. 266. DOI:10.3390/brainsci9100266.
24. van Overbeek E.C., Staals J., Knottnerus I.L., ten Cate H., van Oostenbrugge R.J. Plasma tPA-Activity and Progression of Cerebral White Matter Hyperintensities in Lacunar Stroke Patients. *PLoS One.* 2016. vol. 11. no. 3. DOI: 10.1371/journal.pone.0150740.
25. Hassan A., Hunt B.J., O'Sullivan M., Parmar K., Bamford J.M., Briley D., Brown M.M., Thomas D.J., Markus H.S. Markers of endothelial dysfunction in lacunar infarction and ischaemic leukoaraiosis. *Brain.* 2003. vol. 126. P. 424–432. DOI: 10.1093/brain/awg040.
26. Knottnerus I.L., Winckers K., Ten Cate H., Hackeng T.M., Lodder J., Rouhl R.P., et al. Levels of heparin-releasable TFPI are increased in first-ever lacunar stroke patients. *Neurology.* 2012. vol. 78. P. 493–498. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318246d6b7.
27. Gottesman R.F., Cummiskey C., Chambless L., Wu K.K., Aleksic N., Folsom A.R., et al. Hemostatic factors and subclinical brain infarction in a community-based sample: the ARIC study. *Cerebrovasc Dis.* 2009. vol. 28. P. 589–594. DOI: 10.1159/000247603.
28. Cuadrado-Godia E., Ois A., Garcia-Ramallo E., Giralte E., Jimena S., Rubio M.A., Rodríguez-Campello A., Jiménez-Conde J., Roquer J. Biomarkers to predict clinical progression in small vessel disease strokes: prognostic role of albuminuria and oxidized LDL cholesterol. *Atherosclerosis.* 2011. vol. 219. no. 1. P. 368-72. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.07.114.
29. Wang X., Chappell F.M., Valdes Hernandez M., Lowe G., Rumley A., Shuler K., Doubal F., Wardlaw J.M. Endothelial Function, Inflammation, Thrombosis, and Basal Ganglia Perivascular Spaces in Patients with Stroke. *J. Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016. vol. 25. no. 12. P. 2925-2931. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.08.007.
30. Wada M., Takahashi Y., Iseki C., Kawanami T., Daimon M., Kato T. Plasma fibrinogen, global cognitive function, and cerebral small vessel disease: results of a cross-sectional study in community-dwelling Japanese elderly. *Intern Med.* 2011. vol. 50. no. 9. P. 999-1007. DOI: 10.2169/internalmedicine.50.4752.
31. Alvarez-Perez F.J., Castelo-Branco M., Alvarez-Sabin J: Usefulness of measurement of fibrinogen, D-dimer, D-dimer/fibrinogen ratio, C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate to assess the pathophysiology and mechanism of ischaemic stroke. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011. vol. 82. P. 986-992. DOI: 10.1136/jnnp.2010.230870.
32. Pikula A., Beiser A.S., DeCarli C., Himali J.J., Debette S., Au R., et al. Multiple biomarkers and risk of clinical and subclinical vascular brain injury: the Framingham Offspring Study. *Circulation* 2012. vol. 125. p. 2100–2107. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.989145.

33. Tomimoto H., Akiguchi I., Ohtani R., Yagi H., Kanda M., Shibasaki H., Yamamoto Y. The coagulation-fibrinolysis system in patients with leukoaraiosis and Binswanger disease. *Arch Neurol* 2001. vol. 58. P. 1620–1625. DOI: 10.1001/archneur.58.10.1620.
34. Aono Y., Ohkubo T., Kikuya M., Hara A., Kondo T., Obara T., et al. Plasma fibrinogen, ambulatory blood pressure, and silent cerebrovascular lesions: the Ohasama study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007. vol. 27. P. 963–968. DOI: 10.1161/01.ATV.0000258947.17570.38.
35. Aribisala B.S., Wiseman S., Morris Z., Valdés-Hernández M.C., Royle N.A., Maniega S.M., et al. Circulating inflammatory markers are associated with magnetic resonance imaging-visible perivascular spaces but not directly with white matter hyperintensities. *Stroke*. 2014. vol. 45. P. 605–607. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.004059.
36. Staszewski J., Piusińska-Macoch R., Brodacki B., Skrobowska E, Stępień A. Association between hemostatic markers, serum lipid fractions and progression of cerebral small vessel disease: A 2-year follow-up study. *Neurol Neurochir Pol.* 2018. vol. 52. no. 1. P. 54-63. DOI: 10.1016/j.pjnns.2017.11.005.