

doi : 10.52485/19986173_2025_1_72

УДК: 616.831-005.4:616-092

Ма-Ван-дэ А.Ю., Фефелова Е.В.

ДИНАМИКА КОНЦЕНТРАЦИИ МОЛЕКУЛ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

**ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения
РФ, 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, 39а**

Цель: определить уровень трансформирующего фактора роста- β (TGF- β), нейротрофического фактора мозга (BDNF) и фактора роста нервов (β -NGF) в сыворотке крови у пациентов с ишемическим инсультом (атеротромботический подтип) в острейший период и в динамике.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 60 человек (50% мужчин и 50% женщин), которые были разделены на три группы по 20 человек. I группа – здоровые лица; II группа – пациенты с гипертоническим кризом без признаков поражения органов мишеней (неосложнённый гипертонический криз); III – пациенты с верифицированным диагнозом атеротромботического ишемического инсульта, развившегося на фоне гипертонического криза. Пациенты I, II и III групп сопоставимы по полу, возрасту, II и III – также по коморбидному фону. Средний возраст пациентов составил 56,3 (48,8; 63,3) лет.

Результаты. По итогам проведённой работы было установлено, что у лиц с неосложнённым гипертоническим кризом также, как и у пациентов с III, в первые сутки регистрируется повышение концентрации BDNF и β -NGF в сыворотке крови. Показатели TGF- β 1 изменились только у пациентов с III. В группе больных с III увеличение показателей BDNF, β -NGF, TGF- β 1 наблюдалось с первых суток от начала заболевания и сохранялось на протяжении всего периода исследования. Выявлены положительные корреляционные связи между концентрацией BDNF и показателями систолического и диастолического артериального давления АД, а также между концентрацией β -NGF и количеством баллов по шкале NIHSS, уровнем САД и ДАД.

Заключение. Зарегистрированное повышение концентрации BDNF, β -NGF у пациентов с гипертоническим кризом может свидетельствовать об активации микроглии вследствие поражения головного мозга как органа мишени, даже при отсутствии неврологической симптоматики.

Ключевые слова: ишемический инсульт, микроглия, хемокины, нейтрофорины, BDNF, β -NGF, TGF- β 1

Ma-Van-de A.Yu., Fefelova E.V.

DYNAMICS OF CONCENTRATION OF NEUROINFLAMMATORY MOLECULES IN ISCHEMIC STROKE

Chita State Medical Academy, 39a Gorky st., Chita, Russia, 672000

The aim of the research. To determine the level of transforming growth factor- β (TGF- β), brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and nerve growth factor (β -NGF) in the blood serum of patients with ischemic stroke (atherothrombotic subtype) in the acute period and over time.

Materials and methods. The study involved 60 people (50% men and 50% women), who were divided into three groups of 20 people. Group I – healthy individuals; Group II – patients with hypertensive crisis without signs of target organ damage (uncomplicated hypertensive crisis); III – patients with a verified diagnosis of atherothrombotic ischemic stroke that developed against the background of a hypertensive crisis. Patients of groups I, II and III were comparable by gender, age, II and III also by comorbid background. The average age of patients was 56,3 (48,8; 63,3) years.

Results. Based on the results of the study, it was found that in individuals with uncomplicated hypertensive crisis, as well as in patients with ischemic stroke, an increase in the concentration of BDNF and β -NGF in the blood serum was recorded on the first day. TGF- β 1 indicators changed only in patients with ischemic stroke. In the group of patients with ischemic stroke, an increase in BDNF, β -NGF, TGF- β 1 indicators was

observed from the first day from the onset of the disease and persisted throughout the study period. Positive correlations were found between the concentration of BDNF and systolic and diastolic blood pressure (BP), as well as between the concentration of β -NGF and the number of points on the NIHSS scale, SBP and DBP levels.

Conclusion. *The registered increase in the concentration of BDNF, β -NGF in patients with hypertensive crisis may indicate the activation of microglia due to damage to the brain as a target organ, even in the absence of neurological symptoms.*

Keywords: *ischemic stroke, microglia, chemokines, neutrophorins, BDNF, β -NGF, TGF- β 1*

Введение. На современном этапе развития здравоохранения острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) остаются одной из ведущих медико-социальных проблем. Несмотря на активно проводимые мероприятия, направленные на первичную и вторичную профилактику ОНМК, показатели заболеваемости и смертности сохраняются на достаточно высоком уровне. Среди перенесших ОНМК достаточно большое число пациентов остаётся нетрудоспособными и нуждается в постоянном уходе. Отдельной проблемой является развитие сосудистых мозговых катастроф у лиц молодого возраста, что, в свою очередь, определяет ОНМК как одну из экономических проблем государства. Реабилитация пациентов длительная, технически сложная и требует привлечения достаточного большого объёма финансовых и человеческих ресурсов.

Одним из вариантов ОНМК является ишемический инсульт. Ишемический инсульт (ИИ) является клиническим синдромом, в основе которого лежит фокальное нарушение кровоснабжения ткани головного мозга, сопровождающееся очаговой неврологической симптоматикой, продолжающееся более 24 часов или проводящее к смерти пациента. В основе острого снижения мозговой перфузии в большинстве случаев лежат эмболии различного генеза [1].

Гипоксия в очаге ишемии и в зоне пенумбры приводит к реактивной активации микроглиального воспаления. В нормальных условиях функция микроглии заключается в поддержании гомеостаза головного мозга [2]. В момент острой церебральной ишемии роль микроглии может быть двойственной. На основании дуализма функций микроглию разделяют на два фенотипа – провоспалительный (M1) и противовоспалительный (M2) [3]. Механизмы взаимодействия двух фенотипов, процессы, протекающие в этот момент, и их влияние на исходы больных с ИИ на сегодняшний день изучены недостаточно. Более тонкое понимание роли микроглии в патогенезе ИИ может быть использовано для разработки принципиально новых подходов в лечении пациентов с острой церебральной катастрофой.

Цель исследования: определить уровень трансформирующего фактора роста- β (TGF- β), нейротрофического фактора мозга (BDNF) и фактора роста нервов (β -NGF) в сыворотке крови у пациентов с ишемическим инсультом (атеротромботический подтип) в острейший период и в динамике.

Материалы и методы. В исследование были включены 60 человек (50% мужчин и 50% женщин). Все лица, которые приняли участие в исследовании, были ознакомлены с его целями и задачами, подписали информированное добровольное согласие (ИДС) на участие (ИДС одобрено Локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России № 128 от 14.11.2023). Средний возраст пациентов составил 56,3 (48,8; 63,3) лет. Исследуемые были разделены на группы по 20 человек.

- I группа. Здоровые участники, у которых на момент забора материала не выявлено острых и хронических заболеваний – 20 человек (10 мужчин, 10 женщин). Параметры артериального давления составляли: САД – 112 (108; 123) мм рт. ст.; ДАД – 70,5 (64,0; 74,0) мм рт. ст.
- II группа. Исследуемые, у которых на момент забора материала зафиксирован неосложнённый гипертонический криз (ГК) – повышение АД, без признаков острых изменений в органах мишенях (недостижение целевых цифр АД) – 20 человек (11 мужчин, 9 женщин). Параметры артериального давления составляли: САД – 180 (170; 193) мм рт. ст.; ДАД – 100 (97,5; 100,0) мм рт. ст.
- III группа. Пациенты с установленным диагнозом ИИ (атеротромботический подтип) на фоне

гипертонического криза – 20 человек (9 мужчин, 11 женщин). Параметры артериального давления составляли: САД – 160 (146; 170) мм рт. ст.; ДАД – 97,5 (80,0; 100,0) мм рт. ст. [4,5].

Критерии исключения из исследования: кардиоэмболический, лакунарный, неуточнённый и другой установленной этиологии ИИ по патогенетической классификации – TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment), **критерии не включения:** злокачественные новообразования в анамнезе, ВИЧ-инфекция, вирусный гепатит, воспалительные заболевания инфекционной и аутоиммунной природы, беременность.

У пациентов с ИИ забор крови произведён трёхкратно: в первые 24 часа от возникновения первых симптомов заболевания, на 4-5 и 9-10 сутки. В момент поступления все пациенты были осмотрены неврологом, проведена оценка неврологического статуса по общепринятой методике, а также оценка тяжести инсульта по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) [6]. Всем больным с ИИ при поступлении проведена нейровизуализация.

Дифференцированная терапия ИИ, а именно системный тромболизис, пациентам не был проведён по причине наличия противопоказаний. В большинстве случаев противопоказаниями к проведению являлись: выход за пределы терапевтического окна (более 4,5 часов от появления первых симптомов заболевания) – 17 (85%) случаев и малый неврологический дефицит (4 и менее баллов по шкале NIHSS) – 3 (15%) случая.

Для определения концентрации TGF- β , BDNF, β -NGF в сыворотке крови исследуемых, был использован набор для мультиплексного анализа Human Neuroinflammation Panel 1 (Biolegend, США). Обработка полученных данных проводилась при помощи набора статистического программного обеспечения «Jamovi 2.3». Статистически значимым считались результаты при значениях $p < 0,05$. Проведён непараметрический однофакторный дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса, попарные сравнения Двасс–Стил–Кричлоу–Флигнер (DSCF). и тест корреляции рангов Спирмена (R). Данные описательной статистики представлены медианой и межквартильным интервалом (25-й; 75-й перцентили).

Результаты и обсуждение. При анализе группы пациентов с ИИ установлено, что преобладали пациенты, у которых развился среднетяжёлый инсульт – 6,00 (4,75; 8,25) баллов по шкале тяжести инсультов NIHSS. В исследуемой группе чаще всего встречались расстройства двигательной сферы – парезы или параличи 95% (19/20), нарушение координации движений 50% (10/20); расстройства речи – моторная афазия 15% (3/20), дизартрия 55% (11/20); когнитивные нарушения 20% (4/20); расстройства чувствительности 20% (4/20).

Группы пациентов с ИИ и ГК без признаков поражения органов мишеней сопоставимы по коморбидному фону. У всех пациентов обеих групп установлен диагноз гипертоническая болезнь (ГБ) – 100%. Стаж болезни в среднем составил 11,0 (6,0; 15,0) лет. Помимо этого, у 52,5% больных выставлен диагноз ишемическая болезнь сердца; хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IIА стадии по классификации Стражеско–Василенко у 62,5% пациентов; хроническая болезнь почек 1-2 стадии (ХБП) – 25%; сахарный диабет 2 типа (СД) – 15%; ранее перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе – 12,5%.

Необходимо отметить, что среди пациентов II группы (ГК) систематически получали лекарственную терапию по ранее установленным заболеваниям 16 человек (80%), 4 человека (20%) терапии не придерживались. В III группе (ИИ) 12 (60%) пациентов принимали лекарственные препараты, 8 (40%) пациентов не были привержены к лечению. При статистическом сравнении групп пациентов с ГК и ИИ по полу, возрасту, коморбидному фону значимых различий выявлено не было ($p = 0,999$).

Первой задачей нашего исследования было сравнение концентрации TGF- β , BDNF, β -NGF в сыворотке крови у здоровых лиц, пациентов с ГК и пациентов, у которых ГК осложнился ИИ в первый день заболевания. Концентрация TGF- β у пациентов в III группе превышает показатели I группы в 1,9 раза ($p = 0,002$). При сравнении I и II, II и III групп статистически значимых результатов не выявлено ($p = 0,396$; $p = 0,053$). В свою очередь, при определении содержания BDNF было установлено, что у пациентов II группы этот показатель в 4,1 раза выше, чем у I группы ($p < 0,001$), в III группе так же определено повышение в 3,4 раза в сравнении с I группой ($p < 0,001$). При сравнении

групп пациентов с ГК и ИИ статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,927$). Концентрация β -NGF во II и III группах, превышала показатели I группы в 3,4 и 3,8 раз соответственно ($p < 0,001$). Сравнение II и III групп статистически значимых различий не продемонстрировало ($p = 0,959$). Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Показатели TGF- β , BDNF, β -NGF в исследуемых группах (25-й; 75-й перцентили).

Показатель	Исследуемые группы			Тестовая статистика	
	I группа n = 20	II группа n = 20	III группа n = 20	Краскела–Уоллиса	DSCF
TGF-β пг\мл	21,4 (20,5; 28,2)	18,8 (11,5; 31,2)	40,2 (28,2; 51,3)	H = 23,6 df = 4 p < 0,001	$W_{1-2} = 2,493$ $p_{1-2} = 0,396$ $W_{1-3} = -5,321$ $p_{1-3} = 0,002$ $W_{2-3} = 3,825$ $p_{2-3} < 0,053$
BDNF пг\мл	3 903 (3215; 4388)	15 837 (12569; 17063)	13 322 (11316; 19696)	H = 59,5 df = 4 p < 0,001	$W_{1-2} = -8,402$ $p_{1-2} < 0,001$ $W_{1-3} = -7,870$ $p_{1-3} < 0,001$ $W_{2-3} = -1,148$ $p_{2-3} = 0,927$
β-NGF пг\мл	4,04 (2,36; 5,37)	13,8 (6,28; 17,8)	15,4 (6,53; 27,5)	H = 49,8 df = 4 p < 0,001	$W_{1-2} = -7,169$ $p_{1-2} < 0,001$ $W_{1-3} = -7,169$ $p_{1-3} < 0,001$ $W_{2-3} = 0,976$ $p_{2-3} = 0,959$

Примечание – p_1 -уровень статистической значимости различий по сравнению с группой контроля; p_2 -уровень статической значимости различий по сравнению со II группой пациентов; p_3 -уровень статистической значимости различий по сравнению с III группой пациентов.

Второй задачей исследования являлось сравнение концентрации молекул нейровоспаления у лиц с ИИ в динамике. Материал у пациентов был забран на 1-е, 4-5 и 9-10 сутки от возникновения первых симптомов заболевания. При проведении статистического анализа, было установлено, что у пациентов, перенесших ИИ, уровни TGF- β , BDNF, β -NGF NGF за 10 дней наблюдения оставались стабильно повышенными и существенно не изменялись ($p > 0,005$). Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Показатели TGF- β , BDNF, NGF в динамике: на 1 день, 4-5 сутки и 9-10 сутки (25-й; 75-й перцентили)

Показатель	1 забор n = 20	2 забор n = 20	3 забор n = 20	Тестовая статистика	
				Краскела–Уоллиса	DSCF
TGF-β пг\мл	40,2 (28,2; 51,3)	27,8 (16,1; 52,8)	41,8 (31,0; 61,5)	H = 3,829 df = 2 $p = 0,147$	$W_{1-2} = -1,874$ $p_{1-2} = 0,381$ $W_{1-3} = 0,842$ $p_{1-3} = 0,823$ $W_{2-3} = 2,678$ $p_{2-3} = 0,141$
BDNF пг\мл	13 322 (11 316; 19 696)	13 207 (11 461; 14 697)	13 322 (10 125; 14 616)	H = 0,642 df = 2 $p = 0,726$	$W_{1-2} = -0,650$ $p_{1-2} = 0,890$ $W_{1-3} = -1,224$ $p_{1-3} = 0,662$ $W_{2-3} = -0,191$ $p_{2-3} = 0,990$

NGF пг\мл	15,4 (6,53; 27,5)	13 (9,97; 29,6)	16,9 (6,87; 27,7)	H = 0,123 df = 2 p = 0,940	W ₁₋₂ = -0,249 p ₁₋₂ = 0,983 W ₁₋₂ = 0,440 p ₁₋₂ = 0,948 W ₂₋₃ = 0,344 p ₂₋₃ = 0,968
--------------	----------------------	--------------------	----------------------	----------------------------------	---

Примечание – p₁-уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями в первый день; p₂-уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями на 4-5 сутки; p₃-уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями на 9-10 сутки.

Проведён корреляционный анализ между показателями концентраций TGF- β , BDNF, β -NGF в сыворотке крови и шкалой NIHSS, показателями САД и ДАД. Выявлены положительные корреляционные связи с высокой степенью достоверности между концентрацией BDNF и показателями систолического (0,654) и диастолического (0,475) АД, а также между концентрацией β -NGF, количеством баллов по шкале NIHSS (0,476) и уровнем САД (0,409) и ДАД (0,357) ($p < 0,001$).

Таким образом, у пациентов с гипертоническим кризом определяется повышение концентрации BDNF, β -NGF в сыворотке крови по сравнению со здоровой группой контроля. Показатели TGF- β были повышены только у пациентов с ИИ.

BDNF, β -NGF входят в группу молекул под названием нейтрофорины. Функция нейтрофоринов является активация роста нервной ткани и её нейропластичности. Регуляция активности BDNF, β -NGF в ЦНС осуществляется при взаимодействии с рецепторами фермента киназы (Trk). По литературным данным известно, что активность β -NGF реализуется при помощи рецепторов TrkA, а BDNF – при помощи TrkB. Рецепторы индуцируют запуск определённых сигнальных путей, таких как митоген-активируемый киназный (MAPK/ERK) и фосатидилинозитол-3 киназный (PI3K/Akt). Функция первого пути заключается в регуляции дифференцировки нейронов, второго – в их выживаемости [7, 8].

TGF- β 1 является сигнальным белком, который отвечает за рост клеток, их дифференцировку и апоптоз. В частности, в нервной системе он регулирует процессы синапсообразования, нейропластичности, активность нейроваскулярной единицы. Экспрессия в головном мозге обусловлена, в основном, активностью астроцитов [9].

Активация сигнальных путей с участием TGF- β 1 – это сложный многоступенчатый процесс, включающий механизмы обратной связи. Принято выделять два сигнальных пути, связанных с TGF- β 1: канонический, реализуемый через систему рецепторов TGF- β типа I (TGF- β RI) и TGF- β типа II (TGF- β RII) и неканонический, который так же, как BDNF и β -NGF связан с MAPK/ERK и PI3K/Akt путями [10].

В исследовании Diniz с соавторами (2019 г.) было установлено, что TGF- β 1 может как индуцировать, так и ингибировать процессы синапсообразования, тем самым оказывая модулирующее влияние на функцию нейропластичности, связанную с когнитивными функциями [11].

Проводятся работы, посвящённые изучению эффектов TGF- β 1, воздействующих на нейроваскулярную единицу. В модели ИИ на мышах показано, что TGF- β 1 обладает мощным протективным эффектом, в то же время снижение его концентрации приводит к запуску приваскулярного отёка и клеточной дисфункции [12]. Изучается роль TGF- β 1 в развитии болезни мелких сосудов мозга (BMCM/CSVD) и когнитивной дисфункции при болезни Альцгеймера, шизофрении, депрессии [13, 14, 15, 16].

Полученные нами результаты демонстрируют, что у лиц с неосложнённым гипертоническим кризом регистрируется повышение концентрации BDNF и β -NGF в сыворотке крови. Мы предполагаем, что данные процессы связаны с нарушением механизмов адекватной микроциркуляции в нейроваскулярной единице, что, в свою очередь, приводит к активации микроглиального матрикса. Несмотря на наличие общего сигнального пути у молекул BDNF, β -NGF и TGF- β 1, увеличение содержания TGF- β 1 было выявлено только у пациентов с развившимся ИИ на фоне повышения АД. Вероятно, это явление непосредственно связано с формированием очага ишемии в мозговой ткани.

Необходимо отметить, что у пациентов с ИИ за 10 дней наблюдения показатели BDNF, β -NGF, TGF- β 1 оставались стабильно повышенными в сравнении с группой контроля.

Заключение. В проведённом нами исследовании было выявлено, что у лиц с неосложнённым гипертоническим кризом так же, как и у пациентов с ИИ, в первые сутки регистрируется статистически значимое повышение концентрации BDNF и β -NGF в сыворотке крови ($p < 0,001$). Изменение показателей TGF- β 1 было зарегистрировано только у пациентов с ИИ ($p = 0,002$). У группы больных с ИИ отмечено увеличение исследуемых показателей с первых суток от начала заболевания, которое сохранялось на протяжении всего периода наблюдения.

Установлены положительные корреляционные связи с высокой степенью достоверности между концентрацией BDNF и показателями систолического (0,654) и диастолического (0,475) АД, а также между концентрацией β -NGF, количеством баллов по шкале NIHSS (0,476) и уровнем САД (0,409) и ДАД (0,357) ($p < 0,001$).

Учитывая актуальность проблемы мозговых инсультов и полученные нами результаты, планируется продолжение работы с возможным формированием иных групп сравнения, а также изучение других показателей нейровоспаления, которые могут иметь общие звенья в патогенезе ИИ.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Ма-Ван-дэ А.Ю. – 60% (разработка концепции и дизайна статьи, подбор и анализ литературы по теме, техническое и научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Фефелова Е.В. – 40% (анализ подобранной литературы, техническое и научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Работа выполнена при финансовой поддержке ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ в рамках утвержденного плана НИР. Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие статьи научной специальности:

3.3.3 – Патологическая физиология.

Список литературы:

1. Неврология. Национальное руководство. акад. РАН Е.И. Гусев, акад. РАН А.Н. Коновалов, проф. А.Б. Гехт. г. Москва «ГЭОТАР-Медиа», 2019 г. 880 с.
2. Xin W.Q., Wei W., Pan Y.L., et al. Modulating poststroke inflammatory mechanisms: Novel aspects of mesenchymal stem cells, extracellular vesicles and microglia. World Journal of Stem Cells. 2021. 13 (8). 1030–1048.
3. Stanley E.R., Biundo F., Gökhan Ş., Differential regulation of microglial states by colony stimulating factors. Frontiers in Cellular Neuroscience. 2023. 17. 1275935.
4. Всероссийское общество неврологов. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака. Клинические рекомендации. 2024 год.
5. Российское кардиологическое общество. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации. 2024 год.
6. Powers W.J., Rabinstein A. A., Ackerson T., et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2018; 49 (3). 46–99.
7. Gibon J., Barker P. A. Neurotrophins and proneurotrophins: focus on synaptic activity and plasticity in the brain. The Neuroscientist. 2017. 23 (6). 587–604.
8. Liu D., Flory J., Lin A. Characterization of on-target adverse events caused by TRK inhibitor therapy. Annals of Oncology. 2020. 31 (9). 1207–1215.
9. Tominaga K., Suzuki H.I. TGF- β Signaling in Cellular Senescence and Aging-Related Pathology. International Journal of Molecular Sciences. 2019. 20 (20). 5002.
10. Su C., Miao J., Guo J. The relationship between TGF- β 1 and cognitive function in the brain. Brain Research Bulletin. 2023. 205. 110820.

11. Diniz L.P., Matias I., Araujo A.P.B., et al. α -synuclein oligomers enhance astrocyte-induced synapse formation through TGF- β 1 signaling in a Parkinson's disease model. *Journal of Neurochemistry*. 2019. 150 (2). 138–157.
12. Nguyen Q.L., Okuno N., Hamashima T., et al. Vascular PDGFR- α protects against BBB dysfunction after stroke in mice. *Angiogenesis*. 2021. 24 (1). 35–46.
13. Chen J.H., Ke K.F., Lu J.H., et al. Protection of TGF- β 1 against neuroinflammation and neurodegeneration in A β 1-42-induced Alzheimer's disease model rats. *PLoS One*. 2015. 10 (2). 0116549.
14. Elahi F.M., Wang M.M., Meschia J.F. Cerebral Small Vessel Disease-Related Dementia: More Questions Than Answers. *Stroke*. 2023. 54 (3). 648–660.
15. Mitra S., Werner C., Dietz D.M. Neuroadaptations and TGF- β signaling: emerging role in models of neuropsychiatric disorders. *Molecular Psychiatry*. 2022. 27 (1). 296–306.
16. Torrisi S.A., Geraci F., Tropea M.R., et al. Fluoxetine and Vortioxetine Reverse Depressive-Like Phenotype and Memory Deficits Induced by A β 1-42 Oligomers in Mice: A Key Role of Transforming Growth Factor- β 1. *Frontiers in Pharmacology*. 2019. 10. 693.

References:

1. Gusev E.I., Konovalov A.N., Skvortsova V.I. *Neurology. National leadership. Volume 1*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 880p.
2. Xin W.Q., Wei W., Pan Y.L., et al. Modulating poststroke inflammatory mechanisms: Novel aspects of mesenchymal stem cells, extracellular vesicles and microglia. *World Journal of Stem Cells*. 2021. 13 (8). 1030–1048.
3. Stanley E.R., Biundo F., Gökhan Ş., Differential regulation of microglial states by colony stimulating factors. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2023. 17. 1275935.
4. All-Russian Society of Neurologists. Ischemic stroke and transient ischemic attack. Clinical guidelines 2024.
5. Russian Cardiological Society. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2024.12.
6. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T., et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018; 49 (3). 46–99.
7. Gibon J., Barker P.A. Neurotrophins and proneurotrophins: focus on synaptic activity and plasticity in the brain. *The Neuroscientist*. 2017. 23 (6). 587–604.
8. Liu D., Flory J., Lin A. Characterization of on-target adverse events caused by TRK inhibitor therapy. *Annals of Oncology*. 2020. 31 (9). 1207–1215.
9. Tominaga K., Suzuki H.I. TGF- β Signaling in Cellular Senescence and Aging-Related Pathology. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. 20 (20). 5002.
10. Su C., Miao J., Guo J. The relationship between TGF- β 1 and cognitive function in the brain. *Brain Research Bulletin*. 2023. 205. 110820.
11. Diniz L.P., Matias I., Araujo A.P.B., et al. α -synuclein oligomers enhance astrocyte-induced synapse formation through TGF- β 1 signaling in a Parkinson's disease model. *Journal of Neurochemistry*. 2019. 150 (2). 138–157.
12. Nguyen Q.L., Okuno N., Hamashima T., et al. Vascular PDGFR- α protects against BBB dysfunction after stroke in mice. *Angiogenesis*. 2021. 24 (1). 35–46.
13. Chen J.H., Ke K.F., Lu J.H., et al. Protection of TGF- β 1 against neuroinflammation and neurodegeneration in A β 1-42-induced Alzheimer's disease model rats. *PLoS One*. 2015. 10 (2). 0116549.
14. Elahi F.M., Wang M.M., Meschia J.F. Cerebral Small Vessel Disease-Related Dementia: More Questions Than Answers. *Stroke*. 2023. 54 (3). 648–660.
15. Mitra S., Werner C., Dietz D. M. Neuroadaptations and TGF- β signaling: emerging role in models of neuropsychiatric disorders. *Molecular Psychiatry*. 2022. 27 (1). 296–306.
16. Torrisi S.A., Geraci F., Tropea M.R., et al. Fluoxetine and Vortioxetine Reverse Depressive-Like Phenotype and Memory Deficits Induced by A β 1-42 Oligomers in Mice: A Key Role of Transforming

Growth Factor- β 1. Frontiers in Pharmacology. 2019. 10. 693.

Информация об авторах:

1. **Ма-Ван-дэ Алексей Юрьевич**, ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, e-mail: alekseymavande@yandex.ru, РИНЦ – AuthorID: 1154310, ORCID ID: 0000-0002-9005-3581.
2. **Фефелова Елена Викторовна**, д.м.н., доцент, профессор кафедры патологической физиологии, e-mail: fefelova.elena@mail.ru, РИНЦ - AuthorID: 520408, ORCID ID: 0000-0002-0724-0352.

Author information:

1. **Ma-Van-de A.Y.**, Assistant of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, e-mail: alekseymavande@yandex.ru, РИНЦ – AuthorID: 1154310, ORCID ID: 0000-0002-9005-3581.
2. **Fefelova E.V.**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Pathological Physiology, e-mail: fefelova.elena@mail.ru, РИНЦ - AuthorID: 520408, ORCID ID: 0000-0002-0724-0352.

Информация.

Дата опубликования – 30.04.2025