

УДК 616.894-053.8:616.831-091

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636479>

# Ультраструктурные особенности головного мозга пациентов с когнитивными нарушениями при болезни Альцгеймера и сосудистой деменции

Л.С. Онищенко<sup>1</sup>, А.Ю. Емелин<sup>1</sup>, О.В. Зуева<sup>2</sup>, Д.Е. Дыскин<sup>1</sup><sup>1</sup> Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия;<sup>2</sup> Городская поликлиника № 106, Санкт-Петербург, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность.** В настоящее время в связи с увеличением продолжительности жизни чрезвычайно актуальной является проблема когнитивных нарушений, довольно часто обнаруживаемых у пожилых людей и являющихся грозным синдромом целого ряда нейродегенеративных заболеваний. Согласно эпидемиологическим данным, самыми частыми причинами развития когнитивной дисфункции являются болезнь Альцгеймера и цереброваскулярные заболевания, в сумме составляя около 90 % всех случаев.

**Цель исследования:** изучение морфологических особенностей, лежащих в основе развития когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера и цереброваскулярной патологии.

**Материалы и методы.** По разработанному и запатентованному нами методу подготовки секционного материала для электронной микроскопии на аутопсийном материале выполнено детальное исследование головного мозга пожилых пациентов с болезнью Альцгеймера и цереброваскулярной патологией.

**Результаты.** При электронной микроскопии головного мозга пациентов с болезнью Альцгеймера часто обнаруживаются крупные внеклеточные сетчато-волокнистые структуры, вплотную прилежавшие к миелиновым волокнам, являющиеся частью волокнистой бляшки. При сосудистой деменции в нейропиле встречаются гиперхромные образования неправильной формы с гетерогенным содержимым, которые могут представлять собой будущие так называемые «диффузные» бляшки. При болезни Альцгеймера в цитоплазме некоторых олигодендроцитов коры головного мозга также наблюдаются фрагменты будущих «диффузных» бляшек. У всех умерших с болезнью Альцгеймера обнаружались изменения синапсов в виде грубогранулярного распада всего синаптокомплекса, т. е. синаптических везикул, митохондрий и собственно синаптической щели.

**Заключение.** Проведенное исследование дает возможность по-новому взглянуть на некоторые вопросы этиологии и патогенеза такого непростого для диагностики и лечения состояния, как когнитивные нарушения.

**Ключевые слова:** болезнь Альцгеймера; волокнистые бляшки; головной мозг; диффузные бляшки; деструкция синапсов; сосудистая деменция; электронная микроскопия.

## Как цитировать

Онищенко Л.С., Емелин А.Ю., Зуева О.В., Дыскин Д.Е. Ультраструктурные особенности головного мозга пациентов с когнитивными нарушениями при болезни Альцгеймера и сосудистой деменции // Известия Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 43, № 4. С. 393–399.  
DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636479>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636479>

# Ultrastructural features of the brain of patients with cognitive impairment in Alzheimer's disease and vascular dementia

Ludmila S. Onishchenko<sup>1</sup>, Andrey Yu. Emelin<sup>1</sup>, Olga V. Zueva<sup>2</sup>, Dmitry E. Dyskin<sup>1</sup><sup>1</sup> Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;<sup>2</sup> City Polyclinic N 106, Saint Petersburg, Russia

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Nowadays, due to the increase in life expectancy, the problem of cognitive disorders, quite often found in elderly people and being a formidable syndrome of a number of neurodegenerative diseases, is extremely relevant. According to epidemiological data, the most common causes of cognitive dysfunction are Alzheimer's disease and cerebrovascular diseases, accounting for about 90% of all cases.

**AIM:** to investigate the morphological features underlying the development of cognitive disorders in Alzheimer's disease and cerebrovascular pathology.

**MATERIALS AND METHODS:** According to our developed and patented method of preparation of sectional material for electron microscopy a detailed study of the brain of elderly patients with Alzheimer's disease and cerebrovascular pathology was carried out using electron microscopy on autopsy material.

**RESULTS:** Electron microscopy of the brains of patients with Alzheimer's disease often reveals large extracellular reticulate-fiber structures closely adjacent to myelin fibers, which are part of a fibrous plaque. In vascular dementia, irregularly shaped hyperchromic masses with heterogeneous contents are found in the neuropil, which may represent future so-called "diffuse" plaques. In Alzheimer's disease, fragments of future "diffuse" plaques are also observed in the cytoplasm of some cortical oligodendrocytes. In all deceased with Alzheimer's disease, synaptic changes were found in the form of roughly granular disintegration of the entire synaptocomplex, i.e., synaptic vesicles, mitochondria, and the synaptic cleft proper.

**CONCLUSION:** This study provides an opportunity to take a new look at some questions of etiology and pathogenesis of such a disease as cognitive disorders, which is not easy to diagnose and treat.

**Keywords:** Alzheimer's disease; brain; destruction of synapses; diffuse plaques; electron microscopy; fibrous plaques; vascular dementia.

## To cite this article

Onishchenko LS, Emelin AY, Zueva OV, Dyskin DE. Ultrastructural features of the brain of patients with cognitive impairment in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(4):393–399. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636479>

Received: 25.09.2024

Accepted: 12.10.2024

Published: 15.11.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636479>

# 阿尔茨海默病和血管性痴呆患者脑部的超微结构特征

Ludmila S. Onishchenko<sup>1</sup>, Andrey Yu. Emelin<sup>1</sup>, Olga V. Zueva<sup>2</sup>, Dmitry E. Dyskin<sup>1</sup><sup>1</sup> Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;<sup>2</sup> City Polyclinic N 106, Saint Petersburg, Russia

## 摘要

**背景。**随着人类寿命的延长，认知障碍问题变得日益紧迫，这种问题在老年人中较为常见，且是多种神经退行性疾病的严重综合征。根据流行病学数据，阿尔茨海默病和脑血管疾病是导致认知功能障碍的最常见原因，二者合计约占所有病例的90%。

**研究目的。**探讨阿尔茨海默病和脑血管病理中导致认知障碍的形态学特征。

**材料和方法。**本研究采用我们开发并获得专利的电子显微镜切片材料制备方法，对阿尔茨海默病和脑血管病理的老年患者的尸检脑组织进行了详细研究。

**结果。**电子显微镜显示，阿尔茨海默病患者的脑部常见大块网状纤维结构，紧贴髓鞘纤维，构成纤维斑块的一部分。在血管性痴呆患者的神经胶质中观察到形状不规则、内容异质的高染色物，可能是未来“弥散性”斑块的前兆。在阿尔茨海默病患者的部分脑皮层少突胶质细胞的细胞质中也可见未来“弥散性”斑块的碎片。所有阿尔茨海默病去世患者的突触均出现了粗颗粒解体现象，包括突触复合体（即突触小泡、线粒体和突触间隙）的解体。

**结论。**本研究为重新认识这种难以诊断和治疗的认知障碍状态的某些病因和发病机制提供了新的视角。

**关键词：**阿尔茨海默病；纤维斑块；大脑；弥散性斑块；突触破坏；血管性痴呆；电子显微镜。

## To cite this article

Onishchenko LS, Emelin AY, Zueva OV, Dyskin DE. 阿尔茨海默病和血管性痴呆患者脑部的超微结构特征. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(4):393–399. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636479>

Received: 25.09.2024

Accepted: 12.10.2024

Published: 15.11.2024

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Среди разнообразных и многочисленных неврологических синдромов, формирующихся в результате органических и функциональных повреждений структур головного мозга различной этиологии, важнейшую роль играют нарушения высших мозговых функций, что крайне негативно влияет на качество жизни пациентов и членов их семей.

Патоморфологическое исследование при болезни Альцгеймера (БА) выявляет следующие макроскопические признаки: кортикальная атрофия с преимущественным поражением медиобазальных отделов височных долей, включая энторинальную кору и структуры гиппокампальной формации, а также ассоциативной коры височных и теменных долей. При микроскопическом исследовании для подтверждения патологии альцгеймеровского типа необходимо выявление типичных нейропатологических маркеров заболевания, к которым относятся амилоидные (сенильные) бляшки, преимущественно экстрацеллюлярной локализации, и нейрофибриллярные клубки (НФК). Состав сенильных бляшек представлен в основном скоплением фибрилл бета-амилоида (А-бета<sub>42/40</sub>), а также отложением микроглобулина, убиквитина и некоторых других белков. НФК располагаются в нейропиле и представлены парными спиральными нитями филаментов, образованных гиперфосфорилированным тау-белком. Амилоидные бляшки являются маркером патологического амилоидоза, а НФК являются маркером нейродегенеративного процесса, коррелируя с тяжестью нейрональной потери и выраженностью когнитивного дефицита при БА [1].

В основе развития сосудистой деменции лежат органические структурные изменения ткани головного мозга, включающие инфаркты (точнее, постинфарктные кисты), как правило, множественные, а также распространенное ишемическое повреждение подкоркового белого и серого вещества (субкортикальная лейкоэнцефалопатия) [2–6]. Микроскопическая оценка изменений белого вещества, формирующихся в результате хронической гипоперфузии и гипоксии подкорковых структур зон конечного кровоснабжения, позволяет выявить разнообразный спектр повреждений: очаги коагулопатического полного и неполного некроза (лакуны), разрежения нейропила, спонгиоз, частичная демиелинизация, гибель аксонов, глиоз и расширение периваскулярных пространств (криблоры) [2, 7–11].

Однако оценка патоморфологических изменений с помощью электронной микроскопии в литературе представлена недостаточно. Ранее нами было показано образование в головном мозге пациентов с БА так называемых «нейронов деменции», не обнаруживаемых при других нейродегенеративных заболеваниях [1, 2, 11]. С целью определения особенностей ультраструктурных изменений, происходящих в головном мозге пациентов с БА и сосудистой деменции, нами было предпринято

детальное электронно-микроскопическое исследование различных структур головного мозга в рамках выполнения диссертационного исследования [2].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для исследования были взяты макропрепараты головного мозга 4 пациентов с БА и 3 — с сосудистой деменцией. Материал для электронной микроскопии был взят на аутопсии и приготовлен по методике подготовки секционного материала для электронной микроскопии, предложенной в Военно-медицинской академии и успешно применявшейся нами в последние годы [13]. Ультратонкие срезы головного мозга изготавливали при помощи ультратома III фирмы LKB (Швеция) и изучали в электронных микроскопах JEM-100CX (Япония), LEO-910 (Германия).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

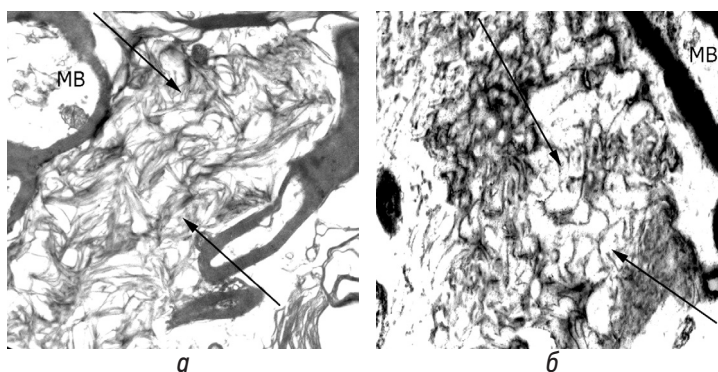
При электронной микроскопии препаратов головного мозга умерших пациентов с диагнозом БА наиболее часто выявлялись экстрацеллюлярные крупные образования, характеризующиеся сетчато-волоконистым строением и располагающиеся в непосредственной близости от миелиновых волокон (рис. 1). Мы полагаем, что такие структуры являются частью волокнистой амилоидной бляшки [2].

Электронная микроскопия препаратов мозга умерших пациентов с прижизненно установленной сосудистой деменцией выявила гиперхромные образования неправильной формы с гетерогенным содержимым, локализованные в нейропиле, которые могут представлять собой начальные стадии формирования так называемых «диффузных» бляшек. Кроме того, фрагменты будущих «диффузных» бляшек при БА обнаруживались в цитоплазме некоторых олигодендроцитов коры головного мозга (рис. 2) [2].

Интересной находкой при альцгеймеровской патологии явилось обнаружение необычных, «пальцевидных» структур в цитоплазме некоторых очень крупных нейронов, которые, вероятно, были измененными канальцами гранулярной эндоплазматической сети. Мы полагаем, что вышеописанные цитоплазматические структуры формируются вследствие дисбаланса внутриклеточного метаболизма (в частности, белкового синтеза), что может в дальнейшем привести к образованию типичной «диффузной» бляшки (рис. 3) [2].

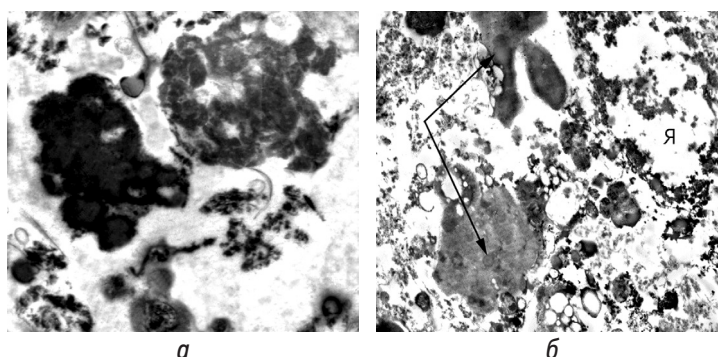
В связи с тем, что еще одним типичным признаком патологии альцгеймеровского типа является синаптическая дисфункция, нами были исследованы синапсы и установлено, что в изученном материале у всех умерших с БА практически всегда обнаруживались ультраструктурные изменения. В пресинаптической части синаптического аппарата митохондрии либо отсутствовали вовсе, либо их структура была нарушена; часто были разрушены митохондриальные матрикс и кристы, при этом сами митохондрии становились почти прозрачными (рис. 4).





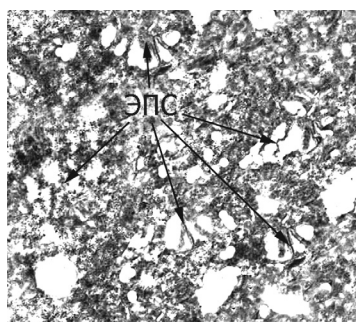
**Рис. 1.** Волокнистые бляшки (стрелки) в теменной коре головного мозга при деменции альцгеймеровского типа. MB — миелиновые волокна. Ув. *a*  $\times 10\,000$ , *б*  $\times 12\,500$

**Fig. 1.** Fiber plaques (arrows) in the parietal cortex of the brain in dementia of the Alzheimer's type. MB — myelinated fibers. Magn. *a*  $\times 10,000$ , *b*  $\times 12,500$



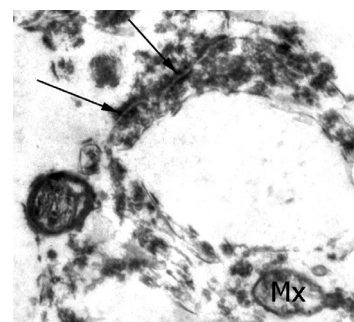
**Рис. 2.** *a* — формирование «диффузной» бляшки в нейропиле при сосудистой деменции. Ув.  $\times 20\,000$ ; *б* — деменция альцгеймеровского типа. Фрагменты незрелой «диффузной» бляшки в цитоплазме олигодендроцита (стрелки). Я — ядро олигодендроцита. Ув.  $\times 6300$

**Fig. 2.** *a* — formation of a "diffuse" plaque in the neuropil in vascular dementia. Magn.  $\times 20,000$ ; *b* — dementia of the Alzheimer's type. Fragments of immature "diffuse" plaque in the cytoplasm of oligodendrocyte (arrows). Я — nucleus of the oligodendrocyte. Magn.  $\times 6300$



**Рис. 3.** Гиперхромный нейрон при деменции альцгеймеровского типа. В цитоплазме нейрона — «пальцевидные» образования из канальцев гранулярной эндоплазматической сети (стрелки). Ув.  $\times 6600$

**Fig. 3.** Hyperchromic neuron in dementia of the Alzheimer's type. In the cytoplasm of the neuron are "finger-like" formations from the tubules of the granular endoplasmic reticulum (arrows). Magn.  $\times 6600$



**Рис. 4.** Многополюсный синапс при деменции альцгеймеровского типа. Мх — митохондрия, стрелки — зоны синаптических контактов. Ув.  $\times 25\,000$

**Fig. 4.** Multipolar synapse in dementia of the Alzheimer's type. Мх — mitochondrion, arrows — synaptic contact zones. Magn.  $\times 25,000$

Обнаруживались различные изменения синаптических везикул: с одной стороны, они были слипшимися, с другой — разрушенными и нередко располагались на расстоянии от синаптической щели. Непосредственно зона синаптического контакта характеризовалась повышенной плотностью, особенно в постсинаптической части,

при этом терминали, прилежавшие к этой зоне контакта, нередко были прозрачными. Кроме того, в некоторых синаптических терминалях наблюдались картины грубогранулярного распада всего синаптического комплекса, т. е. синаптических везикул, митохондрий и собственно синаптической щели [2].

## ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам нашего исследования, у умерших с БА были обнаружены классические маркеры этого заболевания в виде амилоидных (сенильных) бляшек и патологии синапсов [5]. По мнению многих исследователей, отложение нерастворимых форм амилоида играет основную иницирующую роль в патогенезе БА, приводя к последующей гибели нейронов, находящихся рядом с сенильными бляшками, за счет как прямого токсического действия, так и включения ряда опосредованных механизмов [14].

В нашей работе скопления амилоида обнаруживались как в экстрацеллюлярном пространстве, так и внутриклеточно, причем не только в нейронах, но и в олигодендроцитах. Отложения амилоида были представлены не только сформировавшимися сенильными бляшками, но и диффузными скоплениями амилоидных нитей [2]. Это представляется особенно важным, так как, согласно современным данным, именно олигомерные формы амилоидного белка обладают наибольшим токсическим влиянием на нейроны, приводя их к гибели [15]. Наличие включений амилоидного белка в глиальных клетках (олигодендроцитах) является очень интересной находкой и в определенной степени может рассматриваться как один из механизмов, отражающих повреждение белого вещества при БА, что может влиять на элиминацию патологических веществ, включая амилоид.

Важным результатом исследования явилось обнаружение подобных БА изменений амилоидного обмена при сосудистой деменции. Это хорошо согласуется с концепцией «смешанной сосудисто-нейродегенеративной патологии» [16, 17].

Смешанная деменция патоморфологически характеризуется накоплением амилоида как в мозговой ткани, так и в сосудистой стенке, накоплением гиперфосфорилированного и общего тау-белка, нейровоспалительными реакциями, синаптической и клеточной гибелью [1]. На аутопсийном материале показано, что у 70–90 % больных с прижизненно диагностированной БА выявляются скопления  $\beta$ -амилоида в меди и адвентиции артерий, что приводит к нарушению целостности сосудистой стенки в сосудах и способствует церебральной гипоперфузии, гипоксии, тем самым поддерживая порочный круг нейродегенерации. Внутрисосудистое накопление амилоида лежит в основе церебральной амилоидной ангиопатии, которая клинически в первую очередь проявляется геморрагическим повреждением мозга, однако в настоящее время все больше исследователей склоняются к тому, что она может быть также и причиной ишемии с последующим развитием когнитивных нарушений.

Таким образом, цепь патологических изменений, приводящих к возникновению амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков при БА и подключению дополнительных звеньев патогенеза, может быть обусловлена прогрессирующей ишемией головного мозга.

Наличие признаков нейродегенеративного и сосудистого процессов — это не просто параллельные состояния, проявляющиеся суммацией их клинического эффекта, а патологический синергизм за счет взаимного влияния на уровне промежуточных звеньев патогенеза. При цереброваскулярной патологии и БА формируется порочный круг, основными звеньями которого являются снижение реактивности сосудов микроциркуляторного русла, ишемия, нейрогенное воспаление, нарушение клиренса и накопление  $\beta$ -амилоида [1, 2, 18, 19].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате электронно-микроскопического исследования были установлены типичные признаки БА в виде амилоидных отложений и нарушения структуры синапсов, приводящих к патологии синаптической передачи. Полученные данные позволяют уточнить основные причины развития когнитивных нарушений и дают возможность по-новому взглянуть на некоторые вопросы этиологии и патогенеза таких непростых для диагностики и лечения состояний, как БА и сосудистая деменция.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Личный вклад каждого автора: Л.С. Онищенко — сбор и обработка материала, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи; А.Ю. Емелин — сбор материала, анализ полученных данных, подготовка рукописи; О.В. Зуева — обработка материала; Д.Е. Дыскин — участие в подготовке рукописи.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Этическая экспертиза.** Проведенное исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

## ADDITIONAL INFO

**Authors' contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. Personal contribution of each author: L.S. Onishchenko — collection and processing of material, analysis and interpretation of data, preparation of the manuscript; A.Yu. Emelin — collection of material, analysis of the obtained data, preparation of the manuscript; O.V. Zueva — processing of material; D.E. Dyskin — participation in preparation of the manuscript.

**Funding source.** The authors declare that they have no competing interests.

**Ethical expertise.** The conducted study was approved by the local ethics committee of the S.M. Kirov Military Medical Academy.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю., Воробьев С.В. Когнитивные нарушения: руководство для врачей. М., 2019. 416 с.: ил.
2. Емелин А.Ю. Когнитивные нарушения при цереброваскулярной болезни (патогенез, клиника, дифференциальная диагностика): дис. ... докт. мед. наук. СПб., 2010. Режим доступа: <https://www.dissercat.com/content/kognitivnye-narusheniya-pri-tserebrovaskulyarnoi-bolezni-patogenez-klinika-differentsialnaya-diagnostika> yscldid=m2f6vuqu5a535301348 Дата обращения: 30.09.2024.
3. Gorelick P., Scuteri A., Black S., Decarli C. Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke*. 2011. Vol. 42, N 9. P. 2672–2713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496
4. Jellinger K.A. Pathology and pathogenesis of vascular cognitive impairment — a critical update // *Front. Aging. Neurosci.* 2013. Vol. 5. P. 17. doi: 10.3389/fnagi.2013.00017
5. Barbay M., Taillia H., Nédélec-Ciceri C., et al. GRECOG–VASC Study Group. Prevalence of Poststroke Neurocognitive Disorders Using National Institute of Neurological Disorders and Stroke–Canadian Stroke Network, VASCOG Criteria (Vascular Behavioral and Cognitive Disorders), and Optimized Criteria of Cognitive Deficit // *Stroke*. 2018. Vol. 49, N 5. P. 1141–1147. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018889
6. Gearing M., Mirra S.S., Hedreen J., et al. The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part X. Neuropathology confirmation of the clinical diagnosis of Alzheimer's disease // *Neurology*. 1995. Vol. 45, N 3, Pt. 1. P. 461–466. doi: 10.1212/wnl.45.3.461
7. Esiri M.M., Wilcock G.K., Morris J.H. Neuropathological assessment of the lesions of significance in vascular dementia // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1997. Vol. 63, N 6. P. 749–753. doi: 10.1136/jnnp.63.6.749
8. Gold G., Bouras C., Canuto A., et al. Clinicopathological validation study of four sets of clinical criteria for vascular dementia // *Amer. J. Psychiatry*. 2002. Vol. 159, N 1. P. 82–87. doi: 10.1176/appi.ajp.159.1.82
9. Charidimou A., Pantoni L., Love S. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: a road map on key definitions and current concepts // *Int. J. Stroke*. 2016. Vol. 11, N 1. P. 6–18. doi: 10.1177/1747493015607485
10. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia // *Neuron*. 2013. Vol. 80, N 4. P. 844–866. doi: 10.1016/j.neuron.2013.10.008
11. McAleese K., Alafuzoff I., Charidimou A., et al. Post-mortem assessment in vascular dementia: advances and aspirations // *BMC Medicine*. 2016. Vol. 14, N 1. P. 129. doi: 10.1186/s12916-016-0676-5
12. Гайкова О.Н., Трофимова Т.Н., Онищенко Л.С., и др. Морфологические особенности нейронов коры головного мозга при деменции альцгеймеровского типа и сосудистой деменции // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2012. № 3 (39). P. 193–200. EDN: PKBRIN
13. Патент РФ на изобретение № 2790929 С1 / 28.02.2023. МПК G01N33/48, G01N1/28. Онищенко Л.С., Гневышев Е.Н., Живолупов С.А. и др. Способ подготовки секционного материала для электронно-микроскопического исследования нервной системы. Дата обращения: 30 сентября 2024 г. Режим доступа: [https://yandex.ru/patents/doc/RU2790929C1\\_20230228?ysclid=m2f8jujhsp272284920](https://yandex.ru/patents/doc/RU2790929C1_20230228?ysclid=m2f8jujhsp272284920) EDN: BAMQBA
14. Nagy Z. The last neuronal division: a unifying hypothesis for the pathogenesis of Alzheimer's disease // *J. Cell. Mol. Med.* 2005. Vol. 9, N 3. P. 531–541. doi: 10.1111/j.1582-4934.2005.tb00485.x
15. Walsh D.M., Klyubin I., Fadeeva J.V., et al. Amyloid- $\beta$  oligomers: their production, toxicity and therapeutic inhibition // *Biochem. Soc. Trans.* 2002. Vol. 30 (4):552–557. doi: 10.1042/bst0300552
16. Korczyn A.D. Mixed dementia the most common cause of dementia // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2002. Vol. 977. P. 129–134. doi:10.1111/j.1749-6632.2002.tb04807.x
17. Sadowski M., Pankiewicz J., Scholtzova H., et al. Links between the pathology of Alzheimer's disease and vascular dementia // *Neurochem. Res.* 2004. Vol. 29, N 6. P. 1257–1266. doi: 10.1023/b: nre.0000023612.66691.e6
18. Jellinger K.A., Mitter-Ferstl E. The impact of cerebrovascular lesions in Alzheimer disease — a comparative autopsy study // *J. Neurol.* 2003. Vol. 250, N 9. P. 1050–1055. doi: 10.1007/s00415-003-0142-0
19. Kalaria R.N. Small vessel disease and Alzheimer's dementia: pathological considerations // *Cerebrovasc. Dis.* 2002. Vol. 13, Suppl 2. P. 48–52. doi: 10.1159/000049150

## REFERENCES

1. Emelin AYu, Lobzin VYu, Vorobyov SV. *Cognitive impairment: a guide for physicians*. Moscow; 2019. 416 p. (In Russ.)
2. Emelin AYu. *Kognitivnye narusheniya pri tserebrovaskulyarnoi bolezni (patogenez, klinika, differentsialnaya diagnostika)* [dissertation]. Saint Petersburg; 2010. Available from: <https://www.dissercat.com/content/kognitivnye-narusheniya-pri-tserebrovaskulyarnoi-bolezni-patogenez-klinika-differentsialnaya-diagnostika> yaysclid=m2f6vuqu5a535301348 (In Russ.)
3. Gorelick P, Scuteri A, Black S, Decarli C. Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(9):2672–2713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496
4. Jellinger KA. Pathology and pathogenesis of vascular cognitive impairment — a critical update. *Front Aging Neurosci* 2013;5:17. doi: 10.3389/fnagi.2013.00017
5. Barbay M, Taillia H, Nédélec-Ciceri C, et al. GRECOG–VASC Study Group. Prevalence of Poststroke Neurocognitive Disorders Using National Institute of Neurological Disorders and Stroke–Canadian Stroke Network, VASCOG Criteria (Vascular Behavioral and Cognitive Disorders), and Optimized Criteria of Cognitive Deficit. *Stroke*. 2018;49(5):1141–1147. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018889
6. Gearing M, Mirra SS, Hedreen J, et al. The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part X. Neuropathology confirmation of the clinical diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology*. 1995;45(3 Pt 1):461–466. doi: 10.1212/wnl.45.3.461



7. Esiri MM, Wilcock GK, Morris JH. Neuropathological assessment of the lesions of significance in vascular dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;63(6):749–753. doi: 10.1136/jnnp.63.6.749
8. Gold G, Bouras C, Canuto A, et al. Clinicopathological validation study of four sets of clinical criteria for vascular dementia. *Amer J Psychiatry*. 2002;159(1):82–87. doi: 10.1176/appi.ajp.159.1.82
9. Charidimou A, Pantoni L, Love S. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: a road map on key definitions and current concepts. *Int J Stroke*. 2016;11(1):6–18. doi: 10.1177/1747493015607485
10. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia // *Neuron*. 2013;80(4):844–866. doi: 10.1016/j.neuron.2013.10.008
11. McAleese K, Alafuzoff I, Charidimou A, et al. Post-mortem assessment in vascular dementia: advances and aspirations. *BMC Medicine*. 2016; 14:129. doi: 10.1186/s12916-016-0676-5
12. Gaikova ON, Trofimova TN, Onishchenko LS, et al. Morphological specificities of brain cortex neurons in Alzheimer's type dementia and vascular dementia. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2012;(3(39)):193–200. (In Russ.) EDN: PKBRIN
13. Patent RUS N2790929 C1 / 28.02.2023. MPK G01N33/48, G01N1/28. Onishchenko LS, Gnevyshev EN, Zhivolupov SA et al. Method for preparing sectional material for electron microscopic study of the nervous system. EDN: BAMQBA. Available from: [https://yandex.ru/patents/doc/RU2790929C1\\_20230228?ysclid=m2f8jujhsp272284920](https://yandex.ru/patents/doc/RU2790929C1_20230228?ysclid=m2f8jujhsp272284920) (In Russ.) EDN: BAMQBA
14. Nagy Z. The last neuronal division: a unifying hypothesis for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Cell Mol Med*. 2005;9(3): 531–541. doi: 10.1111/j.1582-4934.2005.tb 00485.x
15. Walsh DM, Klyubin I, Fadeeva JV, et al. Amyloid- $\beta$  oligomers: their production, toxicity and therapeutic inhibition. *Biochem Soc Trans*. 2002;30(4):552–557. doi: 10.1042/bst0300552x
16. Korczyn AD. Mixed dementia the most common cause of dementia. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;977:129–134. doi:10.1111/j.1749-6632.2002.tb04807.x
17. Sadowski M, Pankiewicz J, Scholtzova H, et al. Links between the pathology of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Neurochem Res*. 2004; 29(6):1257–1266. doi: 10.1023/b: nere.0000023612.66691.e6
18. Jellinger KA, Mitter-Ferstl E. The impact of cerebrovascular lesions in Alzheimer disease — a comparative autopsy study. *J Neurol*. 2003; 250(9):1050–1055. doi: 10.1007/s00415-003-0142-0
19. Kalaria RN. Small vessel disease and Alzheimer's dementia: pathological considerations. *Cerebrovasc Dis*. 2002;13 Suppl 2:48–52. doi: 10.1159/000049150

## ОБ АВТОРАХ

**Людмила Семеновна Онищенко**, канд. биол. наук,  
ORCID: 0000-0003-3562-1029;  
ResearcherID: I-7566-2016;  
eLibrary SPIN: 4985-7683;

**\*Андрей Юрьевич Емелин**, докт. мед. наук, профессор  
кафедры нервных болезней; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6;  
ORCID: 0000-0002-4723-802X; Scopus Author ID: 35773115100;  
eLibrary SPIN: 9650-1368; ResearcherID: 1-8241-2016;  
e-mail: vmeda-nio@mil.ru

**Ольга Викторовна Зуева**, врач-невролог

**Дмитрий Ефимович Дыскин**, докт. мед. наук, доцент  
кафедры нервных болезней; ORCID: 0000-0002-2855-2953;  
eLibrary SPIN: 6662-9481; ResearcherID: J-3336-2016;  
Scopus Author ID: 6602481680

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

**Lyudmila S. Onishchenko**, Cand. Sci. (Biology);  
ORCID: 0000-0003-3562-1029;  
ResearcherID: I-7566-2016;  
eLibrary SPIN: 4985-7683;

**\*Andrey Yu. Emelin**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;  
address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044,  
Russia; ORCID: 0000-0002-4723-802X;  
Scopus Author ID: 35773115100; eLibrary SPIN: 9650-1368;  
ResearcherID: 1-8241-2016; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

**Olga V. Zueva**, MD

**Dmitry E. Dyskin**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor;  
ORCID: 0000-0002-2855-2953; eLibrary SPIN: 6662-9481;  
ResearcherID: J-3336-2016;  
Scopus Author ID: 6602481680