МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ МОРФОМЕТРИЯ ОБЪЕМА ГОЛОВНОГО МОЗГА, МЕДИАЛЬНЫХ ОТДЕЛОВ ВИСОЧНЫХ ДОЛЕЙ И ГИППОКАМПА У ПАЦИЕНТОВ СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА С ДОУМЕРЕННЫМ КОГНИТИВНЫМ СНИЖЕНИЕМ

Н.Н. Коберская^{1,2}, В.А. Перепелов^{1,2}, Д.С. Смирнов², В.Н. Гридин², Н.Н. Яхно^{1,2}

¹Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

²Центр информационных технологий в проектировании РАН, Московская область, Россия

Резюме

В настоящее время инструментальная визуализация головного мозга играет существенную роль в обследовании пациентов с когнитивными нарушениями. Она имеет важное значение в диагностическом процессе, формировании прогноза течения нейродегенеративных, цереброваскулярных и других заболеваний, уточнении роли отдельных структур и систем мозга в развитии когнитивных и других нервно-психических расстройств.

Цель исследования: анализ объемов медиальных отделов височных долей (МОВД), гиппокампов и объема головного мозга у пациентов среднего возраста с ДУКС.

Материал и методы. Обследованы 38 пациентов (33 женщины, 5 мужчин) среднего возраста ($60,77 \pm 9,4$ года). Пациенты были разделены на две группы: с субъективным когнитивным снижением (СКС) — 15 пациентов в возрасте $53,5 \pm 6,94$ года и легким когнитивным снижением (ЛКС) — 23 человека в возрасте $63,35 \pm 8,64$ года (группы статистически не различались по возрасту). Всем пациентам проведены нейропсихологическое обследование с оценкой когнитивной сферы, магнитно-резонансная томография головного мозга, включающая оценку наличия и степени микроангиопатии (МАП), морфометрию МОВД, гиппокампов и объема головного мозга, исследование на наличие аллеля гена аполипротеина Е (АроЕ4).

Результаты. Обнаружено снижение среднего и суммарного объема гиппокампов у пациентов с ЛКС по сравнению с пациентами с СКС. Также у пациентов с ЛКС достоверно чаще отмечалась МАП. Различий по степени атрофии МОВД не было. Выявлено снижение объема левого гиппокампа у пациентов с отягощенной наследственностью по деменции. Средний и суммарный объем гиппокампов снижен у носителей аллеля АроЕ4 гена аполипротеина. Корреляционный анализ показал связь среднего объема гиппокампов с объемом мозга.

Ключевые слова: доумеренное когнитивное снижение; субъективное когнитивное снижение; легкое когнитивное снижение; когнитивные функции; магнитно-резонансная томография; гиппокамп; медиальные отделы височной доли.

Для цитирования: Коберская Н.Н., Перепелов В.А., Смирнов Д.С., Гридин В.Н., Яхно Н.Н. Магнитно-резонансная морфометрия объема головного мозга, медиальных отделов височных долей и гиппокампа у пациентов среднего возраста с доумеренным когнитивным снижением. *Российский неврологический журнал*. 2023;28(3):22–27. DOI 10.30629/2658-7947-2023-28-3-22-27

Для корреспонденции: Коберская Надежда Николаевна, e-mail: koberskaya_n_n@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-29-01112 мк.

Информация об авторах

Коберская Н.Н., <https://orcid.org/0000-0002-3110-4764>

Перепелов В.А. <https://orcid.org/0000-0002-4741-1988>

Смирнов Д.С., <https://orcid.org/0000-0002-8683-4430>

Гридин В.Н., <https://orcid.org/0000-0002-6361-9113>

Яхно Н.Н., <https://orcid.org/0000-0002-8255-5645>

MAGNETIC RESONANCE MORPHOMETRY OF THE BRAIN VOLUME, MEDIAL TEMPORAL LOBES AND HIPPOCAMPUS IN MIDDLE-AGED PATIENTS WITH PRE-MILD COGNITIVE DECLINE

N.N. Koberskaya^{1,2}, V.A. Perepelov^{1,2}, D.S. Smirnov², V.N. Gridin², N.N. Yakhno^{1,2}

¹First Moscow State Medical University im. I.M. Sechenov (Sechenov University), Moscow, Russia

²Center for Information Technologies in Design of the Russian Academy of Sciences, Moscow region, Russia

Abstract

Currently, instrumental brain imaging plays a significant role in the examination of patients with cognitive impairment. It is important for diagnostic process, prognosis of the course of neurodegenerative, cerebrovascular and other diseases, clarification of the role of individual brain structures and systems in the development of cognitive and other neuropsychiatric disorders.

The purpose of the study was to analyze the volumes of the medial temporal lobes (MTL), hippocampus and brain volume in middle-aged patients with pre-mild cognitive decline.

Material and methods. 38 patients (33 women, 5 men) of middle age (60.77 ± 9.4 years) were examined. Patients were divided into two groups: with subjective cognitive decline (SCD) — 15 patients, aged 53.5 ± 6.94 years and

subtle cognitive decline (StCD) — 23 people aged 63.35 ± 8.64 years (groups statistically did not differ in age). All patients underwent a neuropsychological examination with an assessment of the cognitive sphere, magnetic resonance imaging of the brain, including the assessment of the presence and degree of microangiopathy (MAP), morphometry of the medial temporal lobes, hippocampus, brain volume and a study for the presence of the allele of the apolipoprotein E gene (ApoE4).

Results. *A decrease in the average and total hippocampal volume was found in patients with StCD compared to patients with SCD. Also, MAP was significantly more common in patients with StCD. There were no differences in the degree of MTL atrophy. A decrease in the volume of the left hippocampus was revealed in patients with aggravated heredity for dementia. The average and total volume of the hippocampus is reduced in carriers of the ApoE4 allele of the apolipoprotein gene. Correlation analysis showed the relationship between the average volume of the hippocampus and the volume of the brain.*

Key words: moderate cognitive decline; subjective cognitive decline; subtle cognitive decline; cognitive functions; magnetic resonance imaging; hippocampus; medial temporal lobe.

For citation: Koberskaya N.N., Perepelov V.A., Smirnov D.S., Gridin V.N., Yakhno N.N. Magnetic resonance morphometry of the brain volume, medial temporal lobes and hippocampus in middle-aged patients with pre-mild cognitive decline. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2023;28(3):22–27. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2023-28-3-22-27

For correspondence: Nadezhda Nikolaevna Koberskaya, e-mail: koberskaya_n_n@mail.ru

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements. The study was carried out with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research within the framework of the scientific project No. 19-29-01112 mk.

Information about authors

Koberskaya N.N., <https://orcid.org/0000-0002-3110-4764>

Perepelov V.A., <https://orcid.org/0000-0002-4741-1988>

Smirnov D.S., <https://orcid.org/0000-0002-8683-4430>

Gridin V.N., <https://orcid.org/0000-0002-6361-9113>

Yakhno N.N., <https://orcid.org/0000-0002-8255-5645>

Received 06.05.2023
Accepted 05.06.2023

Сокращения: ApoE4 — аполипротеин E, изоформа $\Sigma 4$; БА — болезнь Альцгеймера; ДУКС — доу-меренное когнитивное снижение; ЛКС — легкое когнитивное снижение; МАВД — медиальная атрофия височных долей; МАП — микроангиопатия; МОВД — медиальные отделы височных долей; МРТ — магнитно-резонансная томография; СКС — субъективное когнитивное снижение; ССФР — сердечно-сосудистые факторы риска.

Введение. В последнее время большое значение придается начальным формам когнитивного дефицита — доу-меренному когнитивному снижению (ДУКС), включающему субъективное когнитивное снижение (СКС) и легкое когнитивное снижение (ЛКС). К СКС относятся состояния, характеризующиеся наличием жалоб на ухудшение когнитивных функций и отсутствием объективных признаков когнитивного снижения — при обследовании показатели когнитивного тестирования не выходят за пределы нормального диапазона [1–3]. При ЛКС выявляются изменения показателей отдельных когнитивных функций по сравнению с нормальными характеристиками, но не выходящие за пределы 1,5 сигмы, то есть не соответствующие критериям умеренного когнитивного расстройства. По нашим данным, при ЛКС доминирует дефектность в двух когнитивных сферах — памяти и управляющих функций [4–7]. Сравнение этих групп по нейропсихологическим показателям и сердечно-сосудистым

факторам риска приведено в нашей предыдущей работе [8]. Было обнаружено, что пациенты с ДУКС и сердечно-сосудистыми факторами риска (ССФР) имели более низкие показатели по всем нейропсихологическим тестам, чем лица контрольной группы, и по большинству тестов, чем пациенты без ССФР. Пациенты с ССФР помимо некоторого снижения показателей памяти хуже выполняли тесты, оценивающие управляющие функции. Кластерный анализ показал, что на выраженность когнитивного снижения у пациентов с ДУКС значимо влияют артериальная гипертензия, сердечные нарушения и сахарный диабет, из которых наиболее значимой была артериальная гипертензия.

По мере прогрессирования когнитивного дефицита, чаще в рамках нейродегенеративного процесса (болезни Альцгеймера (БА)), сосудисто-мозговой недостаточности или их комбинации отмечается нарастающая редукция объема головного мозга с наибольшим вовлечением височных и теменных долей, поясной извилины [9, 10]. В качестве диагностических магнитно-резонансных (МРТ) маркеров БА на разных стадиях наибольшее распространение получила оценка объема гиппокампов и медиальных отделов височных долей (МОВД), включающих гиппокамп, миндалину, парагиппокампальную извилину, энториальную кору, и общего объема головного мозга как визуальная, так и с применением специального программного обеспечения для пост-процессорной обработки массива данных [9, 11–15].

С учетом показанного влияния сосудистых факторов риска на течение и выраженность ДУКС интерес представляет также анализ возможного влияния микроангиопатии (МАП) на морфометрические характеристики пациентов с СКС и ЛКС.

Цель исследования — МР-морфометрия МОВД, гиппокампов, объема головного мозга у пациентов среднего возраста с ДУКС.

Материал и методы. В исследование включены 38 пациентов (33 женщины, 5 мужчин) в возрасте $60,76 \pm 9,5$ года. Критериями СКС было наличие когнитивных жалоб при отсутствии отклонений от нормы показателей нейропсихологических тестов (15 пациентов в возрасте $53,5 \pm 6,94$ года); критерии ЛКС — наличие изменений по ряду психологических тестов, выходящие за пределы отличий от нормальных показателей меньше чем на 1,5 сигмы (23 пациента в возрасте $63,35 \pm 8,64$ года). По возрасту сравниваемые группы пациентов с СКС и ЛКС статистически достоверно не различались ($p \leq 0,382$). Нейропсихологическое исследование включало: краткую шкалу оценки психического статуса, шкалу оценки лобной дисфункции, тест на память «12 слов» с оценкой непосредственного и отсроченного воспроизведения, тест Бентона на зрительную память, тесты литеральных и категориальных ассоциаций, рисования часов, графомоторную пробу «забор», тест на конструктивный праксис — рисование куба, тест последовательного соединения цифр и букв — части А и В, тест повторения цифр в прямом и обратном порядке, тест символично-цифрового кодирования, тест Мюнстерберга на внимание [16]. Проводился анализ крови на определение аллеля апополипротеина Е (АроЕ4).

МРТ головного мозга проводилась на высокопольном МР-томографе (MAGNETOM Skyra 3.0T, «Siemens AG»). Помимо стандартных импульсных последовательностей (спин-эхо, инверсия-восстановление) протокол анализа МРТ-изображений включал в себя трехмерную импульсную последовательность градиентного эха с предварительным намагничиванием и ускоренным сбором данных 3D MP RAGE (Magnetization-Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo), Sagittal plane, TR 2300 ms, TE 2,41 ms, FA 80, TI 921 ms, FOV 275×275 mm, Matrix 320×320 , Slice thickness 0,9 mm, Voxel size $0,9 \times 0,9 \times 0,9$ mm³, Averages 1.

Для проведения морфометрического анализа был создан bash-скрипт (последовательность команд, которые по очереди считывает и выполняет программа-интерпретатор, программа командной строки — bash), реализующий алгоритм для последовательного выполнения следующих действий: преобразования МРТ-изображений из формата DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) [17], для чего используется программа dcm2niix [18]. Для удаления из изображений внемозговых структур (оболочки головного мозга, кости черепа, мягкие ткани) использовалась программа Advanced Normalization Tools (ANTS) [19]. В качестве инструмента для выделения гиппокампа использовалась утилита FIRST

FSL [20], для волуметрии применялась входящая в библиотеку FSL функция fsstats. У всех пациентов оценивалась степень атрофии медиальных отделов височной доли по шкале атрофии медиальных отделов височной доли (Medial temporal atrophy scale), которая базируется на оценке атрофии по T1-взвешенным коронарным изображениям, построенным через гиппокампы на уровне передней части моста [21]:

- 0 — в области гиппокампов не наблюдается цереброспинальная жидкость;
 - 1 — хориоидальная щель слегка дилатирована;
 - 2 — умеренная дилатация хориоидальной щели, слегка увеличенный височный рог бокового желудочка и слегка уменьшенный по высоте гиппокамп;
 - 3 — значительная дилатация хориоидальной щели, умеренное увеличение височного рога бокового желудочка и умеренное уменьшение высоты гиппокампа;
 - 4 — значительное расширение хориоидальной щели, значительное увеличение височного рога бокового желудочка и значительная атрофия гиппокампа с потерей внутренней структуры.
- Степень МАП оценивалась по шкале Fazecas [22]:
- 0 стадия — нет лейкоареоза;
 - 1-я стадия — незначительный лейкоареоз;
 - 2-я стадия — умеренный сливающийся лейкоареоз;
 - 3-я стадия — выраженный сливной лейкоареоз.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы IBM® SPSS® Statistics version 23.0 (SPSS Inc., США). Распределение количественных переменных оценивали при помощи одновыборочного критерия Колмогорова–Смирнова. Для межгрупповых сравнений количественных переменных использовали t-критерий Стьюдента или U-тест Манна–Уитни, качественных переменных — χ^2 Пирсона или двусторонний точный тест Фишера. Статистически значимыми считали различия при значении $p < 0,05$.

Результаты. Артериальная гипертензия регистрировалась у 4 (26,6%) пациентов с СКС и у 20 (86,9%) пациентов с ЛКС ($p < 0,00$). Ген АроЕ4 обнаружен у 3 (20%) пациентов с СКС и у 5 (22%) пациентов с ЛКС. У 10 (53%) пациентов с СКС и у 23 (56%) пациентов с ЛКС отмечено наличие в семейном анамнезе деменции, но достоверной связи с АроЕ4 не выявлено.

МАП обнаружена у 9 (32,1%) пациентов с СКС — степень 1 по шкале визуальной оценки Fazekas и у 19 (67,8%) пациентов с ЛКС — степень 1 у 17 пациентов, степень 2 — у 2 пациентов ($p < 0,008$). Наличие МАП не влияло на морфометрические показатели. Группы пациентов с аллелем гена АроЕ4 и без такового по наличию МАП не различались.

Сравнение морфометрических показателей головного мозга между группами пациентов с СКС и ЛКС представлено в табл. 1.

Сравнительный анализ данных морфометрии пациентов с ДУКС с наличием и отсутствием

Таблица 1

Сравнение морфометрических показателей головного мозга пациентов с субъективным и легким когнитивным снижением

Нейровизуализационные данные	Группы	Субъективное когнитивное снижение	Легкое когнитивное снижение	Достоверность различий (p)
Степень атрофии медиальных отделов височной доли		0,47 ± 0,52	0,61 ± 0,58	0,582
Средний объем гиппокампа, мм ³		2635,47 ± 215,65	2498,33 ± 381,56	0,047
Объем мозга, мм ³		13 95 189,25 ± 93 739,0	1 343 006,47 ± 70 891,11	0,238

Table 1

Comparison of morphometric parameters of the brain of patients with subjective and subtle cognitive decline

Neuroimaging data	Groups	Subjective cognitive decline	Subtle cognitive decline	Reliability differences (p)
The degree of atrophy of the medial temporal lobe		0.47 ± 0.52	0.61 ± 0.58	0.582
Average hippocampal volume, mm ³		2635.47 ± 215.65	2498.33 ± 381.56	0.047
Brain volume, mm ³		1,395,189.25 ± 93,739.0	1,343,006.47 ± 70,891.11	0.238

семейного анамнеза по деменции показал снижение объема левого гиппокампа у пациентов с отягощенной наследственностью — 2510,59 ± 289,38 мм³ и 2555,48 ± 479,50 мм³ ($p \leq 0,030$).

Сравнение данных морфометрии общей группы пациентов с ДУКС в зависимости от наличия/отсутствия аллеля гена ApoE4 показало, что у носителей этого гена выявляется статистически достоверно меньший средний объем гиппокампов — 2361,2 ± 252,31 мм³ и 2731,8 ± 313,65 мм³ ($p \leq 0,023$). Выявлена связь среднего объема гиппокампов с объемом мозга ($r = 0,538$; $p \leq 0,004$).

Обсуждение. Имеются данные о том, что сосудистые факторы способствуют развитию нейродегенеративного процесса [23–27]. В нашем исследовании группы пациентов с СКС и ЛКС достоверно отличались по наличию МАП — у пациентов с ЛКС она выявлялась достоверно чаще по сравнению с пациентами с СКС, что объясняется значительно большей представленностью артериальной гипертензии в группе пациентов с ЛКС. Известно, что АГ — ведущий патогенетический фактор развития МАП [28, 29]. При этом не было получено статистически достоверных различий по изучавшимся МРТ-характеристикам в этих группах в зависимости от наличия/отсутствия МАП, что, вероятно, обусловлено самой легкой ее степенью [30–32].

При анализе нейровизуализационных показателей пациентов в зависимости от наличия аллеля гена ApoE4 было выявлено, что у пациентов — носителей этого аллеля обнаружен статистически достоверно меньший объем мозга и гиппокампов. В ряде исследований было показано, что наличие гена ApoE4 может увеличивать риск развития альцгеймеровской деменции у пациентов с СКС [31, 33, 34]. Корейские исследователи показали, что «начальные проявления умеренного когнитивного расстройства» амнестического типа (близкие к ЛКС по нашей классификации) и «субъективные снижения памяти» — (СКС) теснее связаны с наличием аллеля ApoE4 по сравнению с контролем [35]. Показано также, что носители ApoE4 с СКС имеют более выраженные нарушения памяти и ее ускоренное ухудшение со временем [36].

В систематическом обзоре P. Arrondo и соавт. показано, что МОВД часто отмечается при СКС

[37]. Этими авторами также обнаружена асимметрия атрофии гиппокампов, причем на стадии СКС больше страдал правый гиппокамп, а при УКР и деменции — левый гиппокамп. По нашим данным, у пациентов с ДУКС с наследственной отягощенностью по деменции, которая, как известно, является существенным фактором риска БА, больше страдал левый гиппокамп. Данные исследования М.А. Rivas-Fernández и соавт. указывают на специфический для БА паттерн нейроструктурных изменений с участием структур медиальной височной доли (гиппокамп и энторинальная кора), а также височно-теменной коры, который был выявлен у пациентов с СКС. Авторы вводят понятие «индекса сигнатуры болезни Альцгеймера», который включает области головного мозга, уязвимые для нейродегенеративного процесса и связанные с деменцией при БА [38]. Данное исследование показало, что у людей с СКС выявляются тонкие структурные изменения в тех же областях мозга, что и при БА [38].

При анализе нейровизуализационных показателей была обнаружена достоверная связь между средним объемом гиппокампов и объемом мозга, что может свидетельствовать о развитии атрофии гиппокампов в контексте общей атрофии мозга. Данные нейровизуализации связаны с нарастанием когнитивного снижения, что подтверждается сравнением групп с СКС и ЛКС в нашем исследовании. Похожие данные были получены и другими исследователями [39].

Заключение. Проведенное исследование показало, что разделение ДУКС на СКС и ЛКС на основе клинико-психологического обследования пациентов имеет морфометрические корреляты, подтвердило значимую роль аллеля ApoE4 в развитии нейродегенеративного процесса, вероятную роль легких цереброваскулярных нарушений в утяжелении доумеренного когнитивного снижения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научно-го проекта № 19-29-01112 мк.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Neto AS, Nitrini R. Subjective cognitive decline of healthy adults with and without subjective cognitive impairment. *Alzheimer's Dement.* 2010;6(1):11–24. <https://doi.org/10.1590/S1980-5764-2016DN1003002>
2. Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, Breteler M, Ceccaldi M, Chételat G et al. Subjective Cognitive Decline Initiative (SCD-I) Working Group (2014). A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: the Journal of the Alzheimer's Association.* 2014;10(6):844–852. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.01.001>
3. Mendonça MD, Alves L, Bugalho P. From Subjective Cognitive Complaints to Dementia: Who is at Risk? A Systematic Review. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2016;31(2):105–114. <https://doi.org/10.1177/1533317515592331>
4. Яхно НН, Захаров ВВ, Коберская НН, Мхитарян ЭА, Гришина ДА, Локшина АБ и др. «Предумеренные» (субъективные и легкие) когнитивные расстройства. *Неврол. журн.* 2017;22(4):198–204. [Yakhno NN, Zakharov VV, Koberskaya NN, Mkhitaryan EA, Grishina DA, Lokshina AB et al. Pre-Moderate (Subjective And Mild) Cognitive Disorders. *Neurologicheskij Zhurnal (Neurological Journal).* 2017;22(4):198–204. (In Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2017-22-4-198-204>
5. Zakharov VV, Savushkina IYu, Mkhitaryan EA, Koberskaya NN, Lokshina AB, Grishina DA et al. Age-Related Dynamics of Cognitive Functions in Persons Aged 50–85 Years. *Advances in Gerontology.* 2018;8(1):41–46. PMID: 28849893
6. Яхно НН, Коберская НН, Захаров ВВ, Локшина АБ, Мхитарян ЭА, Посохов СИ. Влияние возрастных, гендерных, коморбидных, сердечно-сосудистых и эмоциональных факторов на субъективное когнитивное снижение. *Неврол. журнал.* 2018;23(4):184–189. [Yakhno NN, Koberskaya NN, Zakharov VV, Grishina DA, Lokshina AB, Mkhitaryan EA, Pospkhov SI. The Influence of Age, Gender, Comorbide Cardiovascular and Emotional Factors on Subjective Cognitive Decline. *Neurologicheskij Zhurnal (Neurological Journal).* 2018;23(4):184–189. (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2018-23-3-184-189>
7. Яхно НН, Коберская НН, Захаров ВВ, Гришина ДА, Локшина АБ, Мхитарян ЭА, Посохов СИ, Савушкина ИЮ. Влияние возраста, коморбидных сердечно-сосудистых и эмоциональных факторов на легкое когнитивное снижение в среднем, пожилом и старческом возрасте. *Неврологический журнал.* 2018;23(6):309–315. [Yakhno NN, Koberskaya NN, Zakharov VV, Grishina DA, Lokshina AB, Mkhitaryan EA, Posokhov SI, Savushkina IYu. The influence of age, comorbide cardiovascular and emotional factors on subtle cognitive decline in average, elderly and old age. *Neurologicheskij Zhurnal (Neurological Journal).* 2018;23(6):309–315. (In Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2018-23-6-309-315>
8. Коберская НН, Яхно НН, Гридин ВН, Смирнов ДС. Влияние сердечно-сосудистых факторов риска на доумеренное когнитивное снижение в среднем и пожилом возрасте. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(1):13–17. [Koberskaya NN, Yakhno NN, Gridin VN, Smirnov DS. Influence of cardiovascular risk factors on pre-mild cognitive decline at middle and old age. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(1):13–17. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-13-17>
9. Chow N, Hwang KS, Hurtz S, Green AE, Somme JH, Thompson PM, Elashoff DA, Jack CR, Weiner M, Apostolova LG. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Comparing 3T and 1.5T MRI for mapping hippocampal atrophy in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *AJNR. American journal of neuroradiology.* 2015;36(4):653–660. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4228>
10. Promteangtrong C, Kolber M, Ramchandra P, Moghbel M, Houshmand S, Schöll M, Bai H, Werner TJ, Alavi A, Buchpiguel C. Multimodality Imaging Approach in Alzheimer disease. Part I: Structural MRI, Functional MRI, Diffusion Tensor Imaging and Magnetization Transfer Imaging. *Dementia & neuropsychologia.* 2015;9(4):318–329. <https://doi.org/10.1590/1980-57642015DN94000318>
11. Jack CR Jr, Barnes J, Bernstein MA, Borowski BJ, Brewer J, Clegg S, Dale AM, Carmichael O, Ching C, DeCarli C, Desikan RS, Fennema-Notestine C, Fjell AM, Fletcher E, Fox NC, Gunter J, Gutman BA, Holland D, Hua X, Insel P et al. Magnetic resonance imaging in Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 2. *Alzheimer's & Dementia: the Journal of the Alzheimer's Association.* 2015;11(7):740–756. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.05.002>
12. Kinnunen KM, Cash DM, Poole T, Frost C, Benzinger TLS, Ahsan RL, Leung KK, Cardoso MJ, Modat M, Malone IB, Morris JC, Bateman RJ, Marcus DS, Goate A, Salloway SP, Correia S, Sperling RA, Chhatwal JP, Mayeux RP, Brickman AM et al. Presymptomatic atrophy in autosomal dominant Alzheimer's disease: A serial magnetic resonance imaging study. *Alzheimer's & Dementia: the Journal of the Alzheimer's Association.* 2018;14(1):43–53. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.06.2268>
13. Vernooij MW, Pizzini FB, Schmidt R, Smits M, Yousry TA, Bargallo N, Frisoni GB, Haller S, Barkhof F. Dementia imaging in clinical practice: a European-wide survey of 193 centres and conclusions by the ESNR working group. *Neuroradiology.* 2019;61(6):633–642. <https://doi.org/10.1007/s00234-019-02188-y>
14. Яхно НН, Коберская НН, Перепелов ВА, Смирнов ДС, Солодовников ВИ, Труфанов МИ, Гридин ВН. Магнитно-резонансная морфометрия гиппокампов и нейропсихологические показатели у пациентов с болезнью Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;11(4):28–32. [Yakhno NN, Koberskaya NN, Perepelov VA, Smirnov D.S., Solodovnikov VI, Trufanov MI, Gridin VN. Hippocampal magnetic resonance imaging morphometry and neuropsychological parameters in patients with Alzheimer's disease. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(4):28–32. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-4-28-32>
15. Park HY, Park CR, Suh CH, Shim WH, Kim SJ. Diagnostic performance of the medial temporal lobe atrophy scale in patients with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *European Radiology.* 2021;31(12):9060–9072. <https://doi.org/10.1007/s00330-021-08227-8>
16. Захаров ВВ, Вознесенская ТГ. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты. М.: МЕДпресс-информ, 2013:320 с. [Zakharov VV, Voznesenskaya TG. Neuropsychiatric disorders: diagnostic tests. М.: MEDpress-inform, 2013:320 p. (In Russ.)].
17. Bidgood WD Jr, Horii SC, Prior FW, Van Syckle DE. Understanding and using DICOM, the data interchange standard for biomedical imaging. *Journal of the American Medical Informatics Association: JAMIA.* 1997;4(3):199–212. <https://doi.org/10.1136/jamia.1997.0040199>
18. Li X, Morgan PS, Ashburner J, Smith J, Rorden C. The first step for neuroimaging data analysis: DICOM to NIfTI conversion. *J Neurosci Methods.* 2016;264:47–56. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2016.03.001>. PMID: 26945974
19. Avants BB, Tustison N, Song G. Advanced normalization tools (ANTS). *Insight J.* 2009;365(2):1–35. <https://doi.org/10.54294/uvnhin>
20. Patenaude B, Smith SM, Kennedy DN, Jenkinson M. A Bayesian model of shape and appearance for subcortical brain segmentation. *NeuroImage.* 2011;56(3):907–922. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.02.046>
21. Duara R, Loewenstein DA, Potter E, Appel J, Greig MT, Urs R, Shen Q, Raj A, Small B, Barker W, Schofield E, Wu Y, Potter H. Medial temporal lobe atrophy on MRI scans and the diagnosis of

- Alzheimer disease. *Neurology*. 2008;71(24):1986–1992. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000336925.79704.9f>
22. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR. American Journal of Roentgenology*. 1987;149(2):351–356. <https://doi.org/10.2214/ajr.149.2.351>
 23. Парфенов ВА. Сочетание и взаимовлияние болезни Альцгеймера и цереброваскулярной патологии. *Медицинский совет*. 2019;9:8–13. [Parfenov VA. Combination and mutual effect of Alzheimer's disease and cerebrovascular disease. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;9:8–13. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-8-13>.
 24. Broce IJ, Tan CH, Fan CC, Jansen I, Savage JE, Witoelar A, Wen N, Hess CP, Dillon WP, Glastonbury CM, Glymour M, Yokoyama JS, Elahi FM, Rabinovici GD, Miller BL, Mormino EC, Sperling RA, Bennett DA, McEvoy LK., Brewer JB et al. Dissecting the genetic relationship between cardiovascular risk factors and Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica*. 2019;137(2):209–226. <https://doi.org/10.1007/s00401-018-1928-6>
 25. Feldstein CA. Association between chronic blood pressure changes and development of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*. 2012;32(3):753–763. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-120613>
 26. Feinkohl I, Keller M, Robertson CM, Morling JR, McLachlan S, Frier BM, Deary IJ, Strachan MW, Price JF. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in older people with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2015;58(7):1637–1645. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3581-0>
 27. Dregan A, Stewart R, Gulliford MC. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in adults aged 50 and over: a population-based cohort study. *Age and Ageing*. 2013;42(3):338–345. <https://doi.org/10.1093/ageing/afs166>
 28. Dobrynina LA, Zabitova MR, Kalashnikova LA, Gnedovskaya EV, Piradov MA. Hypertension and Cerebral Microangiopathy (Cerebral Small Vessel Disease): Genetic and Epigenetic Aspects of Their Relationship. *Acta Naturae*. 2018;10(2):4–15. PMID: 30116610; PMCID: PMC6087821.
 29. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, Launer LJ, Laurent S, Lopez OL, Nyenhuis D, Petersen RC, Schneider JA, Tzourio C, Arnett DK, Bennett DA, Chui HC, Higashida RT, Lindquist R, Nilsson PM, Roman GC, Sellke FW, Seshadri S; American Heart Association Stroke Council, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(9):2672–713. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e3182299496> Epub 2011 Jul 21. PMID: 21778438; PMCID: PMC3778669.
 30. Adams ML, Grandpre J, Katz DL, Shenson D. Cognitive Impairment and Cardiovascular Disease: A Comparison of Risk Factors, Disability, Quality of Life, and Access to Health Care. *Public Health Reports (Washington, D.C.: 1974)*. 2020;135(1):132–140. <https://doi.org/10.1177/0033354919893030>
 31. Chen ST, Siddarth P, Ercoli LM, Merrill DA, Torres-Gil F, Small GW. Modifiable risk factors for Alzheimer disease and subjective memory impairment across age groups. *PLoS One*. 2014;9(6):e98630. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098630>
 32. Коберская НН. Сердечно-сосудистые факторы риска когнитивного дефицита и пути коррекции. *Медицинский Совет*. 2022;(2):35–43. [Koberskaya NN. Cardiovascular risk factors for cognitive deficiency and options for correction. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(2):35–43. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-35-43>
 33. Cho H, Kim YE, Chae W, Kim KW, Kim JW, Kim HJ, Na DL, Ki CS, Seo SW. Distribution and clinical impact of apolipoprotein E4 in subjective memory impairment and early mild cognitive impairment. *Scientific Reports*. 2020;10(1):13365. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69603-w>
 34. Samieri C, Proust-Lima C, Glymour MM, Okereke OI, Amarglio RE, Sperling RA, Rentz DM, Grodstein F. Subjective cognitive concerns, episodic memory, and the APOE ε4 allele. *Alzheimer's & Dementia: the Journal of the Alzheimer's Association*. 2014;10(6):752–759.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.06.012>
 35. Парфенов ВА, Остроумова ТМ, Перепелова ЕМ, Перепелов ВА, Кочетков АИ, Остроумова ОД. Перфузия головного мозга, когнитивные функции и сосудистый возраст у пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2018;58(5):23–31. [Parfenov VA, Ostroumova TM, Perepelova EM, Perepelov VA, Kochetkov AI, Ostroumova OD. Brain Perfusion, Cognitive Functions, and Vascular Age in Middle Aged Patients with Essential Arterial Hypertension. *Kardiologiya*. 2018;58(5):23–31. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.5.10117>
 36. Jessen F, Wolfsgruber S, Kleineindam L, Spottke A, Altenstein S, Bartels C, Berger M, Brosseron F, Daamen M, Dichgans M, Dobisch L, Ewers M, Fenski F, Fließbach K, Freiesleben SD, Glanz W, Görß D, Gürsel S, Janowitz D, Kilimann I et al. Subjective cognitive decline and stage 2 of Alzheimer disease in patients from memory centers. *Alzheimer's & Dementia: the Journal of the Alzheimer's Association*. 2023;19(2):487–497. <https://doi.org/10.1002/alz.12674>
 37. Arrondo P, Elía-Zudaire Ó, Martí-Andrés G, Fernández-Seara MA, Riverol M. Grey matter changes on brain MRI in subjective cognitive decline: a systematic review. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2022;14(1):98. <https://doi.org/10.1186/s13195-022-01031-6>
 38. Rivas-Fernández MÁ, Lindín M, Zurrón M, Díaz F, Lojoseane C, Pereiro AX, Galdo-Álvarez S. Neuroanatomical and neurocognitive changes associated with subjective cognitive decline. *Frontiers in Medicine*. 2023;10:1094799. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1094799>
 39. Armstrong NM, An Y, Shin JJ, Williams OA, Doshi J, Erus G, Davatzikos C, Ferrucci L, Beason-Held LL, Resnick SM. Associations between cognitive and brain volume changes in cognitively normal older adults. *NeuroImage*. 2020;223:117289. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117289>