

ИЗМЕНЕНИЯ КОННЕКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У БОЛЬНЫХ С НАРУШЕНИЯМИ ВЕРБАЛЬНОЙ ОПЕРАТИВНОЙ ПАМЯТИ ПРИ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

В. Ф. Фокин ✉, Н. В. Пономарева, Р. Н. Коновалов, М. В. Кротенкова, Р. Б. Медведев, О. В. Лагода, М. М. Танащян

Научный центр неврологии, Москва, Россия

Один из методов оценки когнитивных функций у пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями — исследование коннективности нейросетей с помощью анализа показателей функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) покоя. Основной целью исследования было оценить взаимосвязь коннективности различных отделов мозга с характеристиками вербальной оперативной памяти (ВОП) у больных с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ). В исследовании участвовали 22 женщины с ДЭ, разделенные на две группы: с удовлетворительной и сниженной ВОП. У всех пациенток определяли коннективность между различными областями мозга с помощью анализа фМРТ покоя с использованием программных приложений SPM-12 и CONN18b в среде Matlab, а также оценивали отношение объемов серого вещества к белому и сопряженность этого показателя с ВОП. У больных в группе с удовлетворительной ВОП и в группе со сниженной ВОП статистически значимые различия коннективности обнаружены между следующими областями: левой парагиппокампальной областью и правой супрамаргинальной извилиной; правым полушарием мозжечка и левой теменной, а также левой лобной областями; правой поясной и левой язычной извилинами. Кроме того, в обеих группах выявлены статистически значимые различия в отношениях между объемами серого и белого вещества ($p = 0,007$). Полученные результаты указывают, что снижение памяти у больных с ДЭ сопровождается сокращением коннективности между областями коры, а также между мозжечком и корой, что может быть связано с более значительной утратой белого вещества.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, нейровизуализация, фМРТ покоя, вербальная оперативная память, коннективность, когнитивные функции, серое и белое вещество мозга

Финансирование: работа была выполнена в рамках государственного задания ФГБНУ НЦН.

Информация о вкладе авторов: В. Ф. Фокин — анализ данных, написание статьи; Н. В. Пономарева — сбор и анализ психометрических и нейровизуализационных данных, участие в написании статьи; Р. Н. Коновалов — нейровизуализационные исследования, обработка результатов; М. В. Кротенкова — нейровизуализационные исследования, анализ результатов; Р. Б. Медведев — клинические обследования, анализ литературы; О. В. Лагода — анализ клинических данных; М. М. Танащян — обобщение клинического материала в контексте полученных результатов.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом Научного центра неврологии (протокол № 11/14 от 19 ноября 2014 г.); все участники подписали информированное согласие на участие в исследовании.

✉ **Для корреспонденции:** Виталий Федорович Фокин
Волоколамское ш., д. 80, г. Москва, 125367; vfv@mail.ru

Статья получена: 19.08.2019 **Статья принята к печати:** 13.09.2019 **Опубликована онлайн:** 22.09.2019

DOI: 10.24075/vrgmu.2019.061

BRAIN CONNECTIVITY CHANGES IN PATIENTS WITH WORKING MEMORY IMPAIRMENTS WITH CHRONIC ISCHEMIC CEREBROVASCULAR DISEASE

Fokin VF ✉, Ponomareva NV, Konovalov RN, Krotenkova MV, Medvedev RB, Lagoda OV, Tanashyan MM

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

One of the methods of assessment of cognitive functions in patients with chronic ischemic cerebrovascular disease — CICD (dyscirculatory encephalopathy) implies studying connectivity of neural networks through the analysis of rest functional magnetic resonance imaging (rest fMRI) data. The main objective of this study was to assess the relationship between working memory (WM) characteristics and connectivity of various parts of the brain in patients diagnosed with CICD. The study involved 22 female CICD patients; they were divided into two groups, one with satisfactory level of WM and the other with compromised WM. We assessed intra-brain connectivity with the help of rest fMRI, using the SPM-12 and CONN18b software applications in Matlab platform. The other aspects evaluated were the gray to white matter ratio and the association of this indicator with WM. Significant differences in the intra-brain connectivity were registered in both the satisfactory WM group and the compromised WM group. The brain parts where those differences were found are left parahippocampal area and right supramarginal gyrus; right cerebellar hemisphere and left parietal, as well as left frontal areas; right cingular and left lingual gyri. In addition, we detected significant differences in the ratio in the gray and white matter volumes in both groups ($p = 0.007$). The results obtained indicate that memory deterioration in CICD patients is concomitant with deteriorating connectivity between the cortical areas, as well as between cerebellum and cortex, which may be associated with a more significant loss of the white matter.

Keywords: neuroimaging, rest fMRI, working memory, connectivity, cognitive functions, gray and white matter of the brain, chronic ischemic cerebrovascular disease

Funding: the study was ordered by the Research Center of Neurology (Federal Research Institution).

Author contribution: Fokin VF — data analysis, article authoring; Ponomareva NV — psychometric and neuroimaging data collection and analysis, participation in authoring the article; Konovalov RN — neuroimaging, processing of the results; Krotenkova MV — neuroimaging, analysis of the results; Medvedev RB — clinical examinations, analysis of the literature; Lagoda OV — analysis of the clinical data; Tanashyan MM — generalization of the clinical material in the context of the results obtained.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Research Center of Neurology Ethics Committee (Protocol № 11/14 dated November 19, 2014); all participants signed the voluntary informed consent.

✉ **Correspondence should be addressed:** Vitaly F. Fokin
Volokolamskoye shosse, 80, Moscow, 125367; vfv@mail.ru

Received: 19.08.2019 **Accepted:** 13.09.2019 **Published online:** 22.09.2019

DOI: 10.24075/brsmu.2019.061

Сосудистые поражения головного мозга у пожилых людей являются важной не только медицинской, но и социально-экономической проблемой. По данным ряда авторов, когнитивные нарушения сосудистого генеза выявляют у 5–22% пожилых людей [1, 2]. В отечественной литературе такие расстройства традиционно рассматривают в рамках дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ). Определенное место в клинической картине ДЭ занимают мнестические расстройства, включая снижение вербальной оперативной памяти (ВОП) [3–5]. Патоморфологической основой когнитивных нарушений при ДЭ являются диффузные и множественные лакунарные очаговые изменения в подкорковом белом веществе и коре головного мозга, причем наиболее часто встречающиеся подкорковые нарушения связаны с атеросклеротическим поражением или липогиалинозом мелких пенетрирующих артерий, кровоснабжающих глубинные отделы мозга [4]. Многочисленные исследования свидетельствуют, что нейрхимической основой сосудистых когнитивных нарушений является ацетилхолинергическая недостаточность. Причиной ее возникновения при ДЭ служит ишемическое поражение перивентрикулярного белого вещества, в котором проходят, в том числе, ацетилхолинергические аксоны [6]. Необходимость ранней диагностики когнитивных нарушений не вызывает сомнений, так как своевременное проведение адекватной терапии именно на ранних стадиях заболевания наиболее эффективно и позволяет улучшить прогноз. Когнитивную деятельность сопровождает координированная обработка информации в распределенных областях мозга. Нарушение коммуникаций в нейронных сетях приводит к ошибкам сопряженности информации, поступающей из различных областей мозга, и, как следствие, к когнитивной дисфункции. Неполная синхронизация новой коры со структурами древней и старой коры, подкорковыми образованиями и мозжечком сопровождается нарушением высших психических функций, включая процессы памяти. Эти процессы можно наблюдать при нормальном старении, особенно при сосудистых и нейродегенеративных заболеваниях мозга, и часто они вызваны потерей белого вещества, обеспечивающего коммуникации между различными образованиями мозга [7, 8].

Связанность компонентов системы в единое целое называют связностью; это определение можно отнести и к работе мозга. Связность, по данным фМРТ покоя, определяют по синхронизации BOLD (blood oxygen level-dependent) сигнала в различных областях мозга. Связность, по данным фМРТ покоя и фоновой электроэнцефалографии, связана с когнитивными функциями, в том числе и с памятью. В общем случае снижение связности между различными областями мозга приводит к когнитивной дисфункции [9, 10].

Нормальное функционирование нервных сетей зависит от адекватного соответствия метаболических потребностей и кровоснабжения. Связность в нейронных сетях при ДЭ закономерно снижается, как и когнитивные функции, что связано с гибелью нейронов и их аксонов в различных образованиях мозга. Повреждения белого вещества часто обнаруживают при МРТ-сканировании головного мозга в пожилом возрасте; эти повреждения активно участвуют в патогенезе когнитивного снижения и деменции. Связь сосудистых факторов риска с повреждением белого вещества нарушает синхронизированную деятельность различных, особенно удаленных, областей мозга между собой. На практике для оценки относительного

преобладания поражения серого или белого вещества часто используют отношение серого вещества к белому [11, 12].

Целью исследования было оценить по данным фМРТ покоя сопряженность вербальной оперативной памяти с изменениями связности и с отношением серого вещества к белому у больных ДЭ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили в ФГБНУ НЦН в 2017–2019 гг. В нем участвовали 22 пациентки в возрасте 50–85 лет (средний возраст — 64 года). Критерии включения в исследование: наличие хронических цереброваскулярных заболеваний (ДЭ 1–2-й стадии; диагноз ДЭ устанавливали в соответствии с классификацией сосудистых поражений головного и спинного мозга, разработанной в НИИ неврологии РАМН в 1985 г.); наличие основного сосудистого заболевания и рассеянных очаговых неврологических симптомов в сочетании с общемозговыми симптомами: головной болью, головокружением, шумом в ушах, снижением памяти, работоспособности и интеллекта; наличие зарегистрированной артериальной гипертензии; наличие нарушений когнитивных функций (нарушение памяти, работоспособности, раздражительность) [13]; все пациенты были правшами. Критерии исключения: деменция выраженностью 1 балл и более по клинически-рейтинговой шкале деменции (Clinical Dementia Rating Scale [14]), а также наличие в анамнезе острых нарушений мозгового кровообращения; черепно-мозговой травмы; тяжелая кардиальная, метаболическая (сахарный диабет 2-го типа) патология; почечная недостаточность, некомпенсированные нарушения функций щитовидной железы; противопоказания к проведению МРТ-исследования.

Разделение пациентов на две группы предшествовало прохождению ими ряда тестов. Для психометрического обследования проводили тест вербальной памяти Лурии [15], адаптированный для больных с данным видом сосудистой патологии. Оценивали суммарное количество слов, которые запоминали пациенты при пяти повторениях 10 слов. В зависимости от успешности выполнения части этого теста, связанного с непосредственным воспроизведением слов, пациенты были разделены на две равные группы с более низкими и более высокими, чем медиана, показателями запомненных слов: $27,7 \pm 1,4$ и $35,8 \pm 0,8$. Различие по этому показателю памяти в образованных группах статистически высоко достоверно ($p = 0,000006$). Группы статистически не различались по возрасту ($p = 0,26$) и для удобства обозначения условно были названы группой со сниженной ВОП и группой с удовлетворительной ВОП. Пациенты групп различались также и по отсроченному воспроизведению слов ($p = 0,0008$).

По результатам проведенного теста вербальной беглости (ВБ) [16], группы не различались между собой по суммарному показателю ВБ ($p = 0,57$).

По результатам выполнения корректурной пробы, основанной на n-back тесте Кирчнера, характеризующего устойчивость и концентрацию внимания [16], группы также не различались между собой ($p = 0,77$).

Всем испытуемым проводили оценку когнитивных функций по Монреальской шкале (MoCa), разработанной для скрининга когнитивных нарушений. По данному тесту пациенты обеих групп тоже не различались ($p = 0,68$), средние значения для обеих групп составили $25,6 \pm 1,2$ и $25,0 \pm 0,9$, означая, что у больных обеих групп имели место

достаточно легкие когнитивные нарушения (норма 26–30 баллов) [17].

Пациенты значимо не различались по тесту серийного счета: вычитания из 100 по 7 [15].

Всем обследуемым проводили фМРТ покоя головного мозга в последовательности T2* для получения BOLD-сигнала на магнитно-резонансном томографе Magnetom Verio (Siemens; Germany) с величиной магнитной индукции 3,0 Тесла. Исследуемые придерживались инструкции: максимально расслабиться, лежать спокойно с закрытыми глазами (для исключения стимуляции зрительного анализатора) и не думать ни о чем конкретном. fMPT-данные обрабатывали в программе SPM12 (Functional Imaging Laboratory at University College London; Великобритания) в среде MATLAB (MathWorks; США). Для изучения коннективности использовали приложение CONN-18b (McGovern Institute for Brain Research, Massachusetts Institute of Technology; США) в toolbox программы SPM-12 [18]. Оценивали коннективность в различных нейросетях мозга, включая сеть пассивного режима работы мозга (СПРРМ).

В двух группах больных, различающихся по характеристикам ВОП, проводили сравнение коннективности; оценивали достоверность различий по стандартизованному коэффициенту регрессии с поправкой на множественность сравнений в программе CONN-18b (McGovern Institute for Brain Research, Massachusetts Institute of Technology; США).

В той же программе CONN 18b проводили волюметрические исследования, оценивая в целом мозге объем серого и белого вещества, а также цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Группы с низкой и удовлетворительной памятью не различались по объему ЦСЖ ($p = 0,58$), что указывает на примерно равный объем атрофии у пациентов в обеих группах. Анализировали отношение объема серого вещества к белому веществу.

Использовали статистический пакет Statistica-12 (Dell; США) для дисперсионного анализа и других методов вариационной статистики, а также приложения SPM-12 и CONN-18b в среде MATLAB для оценки коннективности. Коннективность и групповые различия коннективности оценивали с поправкой на множественность сравнений с учетом ошибки ложноположительных результатов (FDR, false discovery rate).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В группе больных ДЭ с низкой оперативной памятью коннективность левой передней парагиппокампальной

области была ограничена, в основном, подкорковыми образованиями (рис. 1А). У больных с удовлетворительной памятью (тест на количество слов) помимо коннективных связей с подкорковыми образованиями имели место отрицательные показатели коннективности между левой передней парагиппокампальной областью и правой супрамаргинальной извилиной, которые, вероятно, указывают на тормозный характер этих связей (рис. 1Б). Межгрупповое сравнение коннективности показало, что достоверное различие по коннективности между группами имеет место между левой передней парагиппокампальной областью и правой супрамаргинальной извилиной (рис. 1В).

Значимые различия коннективности в двух группах больных наблюдали также между правым полушарием мозжечка (сегменты 4 и 5) и новой корой. В группе со сниженной памятью отсутствовала негативная сопряженность между правым полушарием мозжечка и корой (рис. 2). Различия между группами были статистически значимы ($p < 0,05$) (рис. 2В).

Корреляционные связи поясной извилины, входящей в СПРРМ, также различались в сравниваемых группах (рис. 3). В группе больных с удовлетворительной ВОП обнаружена более высокая коннективность между правой поясной и левой язычной извилинами, чем у больных со сниженной памятью (рис. 3В).

Статистические показатели всех найденных межгрупповых различий, достоверно различающихся с учетом множественности сравнений, представлены в таблице.

Поскольку для ДЭ характерно повреждение белого вещества, возможно, что снижение коннективности и памяти может быть связано с потерей белого вещества. Получены статистически значимые различия отношения объема серого вещества к белому в группах с удовлетворительной и сниженной ВОП. У лиц со сниженной памятью это отношение достоверно выше, чем у лиц с удовлетворительной памятью ($p = 0,007$) (рис. 4). Это указывает на относительно большую утрату белого вещества у больных со сниженной памятью.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Больные ДЭ страдают прогрессирующим ухудшением памяти, связанным, в основном, с ухудшением воспроизведения заученного материала [6]. На ранней стадии когнитивного снижения у некоторых пациентов ВОП больных ДЭ почти не отличается от памяти здоровых

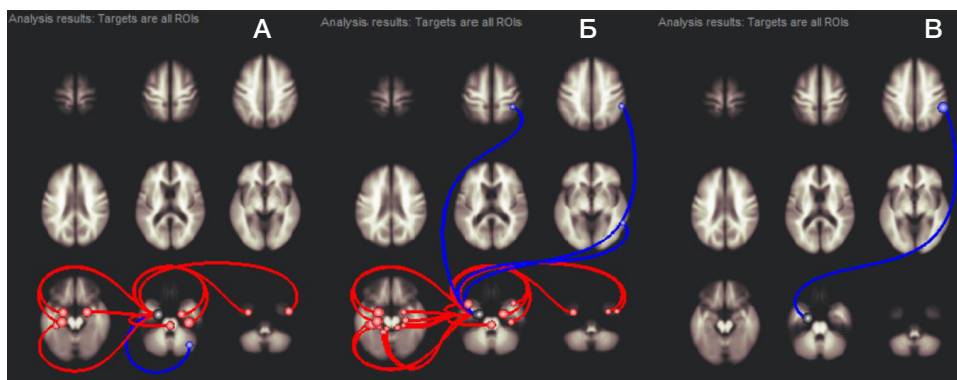


Рис. 1. Коннективность левой передней парагиппокампальной области с различными образованиями мозга в группе больных ДЭ со сниженной ВОП (А) и удовлетворительной ВОП (Б). В. Сравнение коннективности между группами (Б–А). Красными линиями показана положительная корреляция, синими — отрицательная. Синие линии на рис. В указывают на значимые различия у больных с удовлетворительной вербальной оперативной памятью по сравнению с больными со сниженной вербальной оперативной памятью. Представлены только статистически достоверные связи с учетом поправки FDR ($p < 0,05$) на множественность сравнений

людей, тогда как в последующем она закономерно снижается [19]. В настоящей работе сделана попытка исследовать патогенетические механизмы снижения вербальной оперативной памяти у больных ДЭ, связанные с изменением функциональной связности в нейросетях мозга. Ухудшение памяти обычно связывают с повреждением гиппокампа и энторинальной коры. Значимых различий по показателям связности в группах больных со сниженной и удовлетворительной ВОП в гиппокампе не было, однако такие различия имели место в парагиппокампальной области, в которой происходит соединение новой коры (неокортекса) и гиппокампального комплекса (аллокортекса). Эта область получает когнитивную и сенсорную информацию от ассоциативной коры и передает ее гиппокампу для перевода в долгосрочную память. Супрамаргинальная извилина связана с интеграцией слуховой и зрительной информации и участвует в механизмах оперативной памяти. Поэтому закономерны полученные результаты

о более высоких показателях связности между парагиппокампальной областью и супрамаргинальной извилиной у лиц с удовлетворительной ВОП [19].

Когнитивное снижение связано и с мозжечком. В группе больных ДЭ с удовлетворительной ВОП найдена значимая отрицательная связность правого полушария (сегменты 4 и 5) мозжечка с корой и подкорковыми образованиями. Ухудшение оперативной памяти при ДЭ связано со значительным сокращением связности между корой и мозжечком при сохранении связности на уровне подкорковых образований. Мозжечок связывают преимущественно с разными двигательными функциями. Однако примерно со второй половины прошлого века появляются работы, указывающие на связь мозжечка с немоторными функциями, включая когнитивные. Интересно, что двигательные нарушения при ДЭ часто идут параллельно снижению когнитивных функций. Речь идет в первую очередь о функциях языка, обучения и памяти [20, 21]. Представительства этих функций в мозжечке

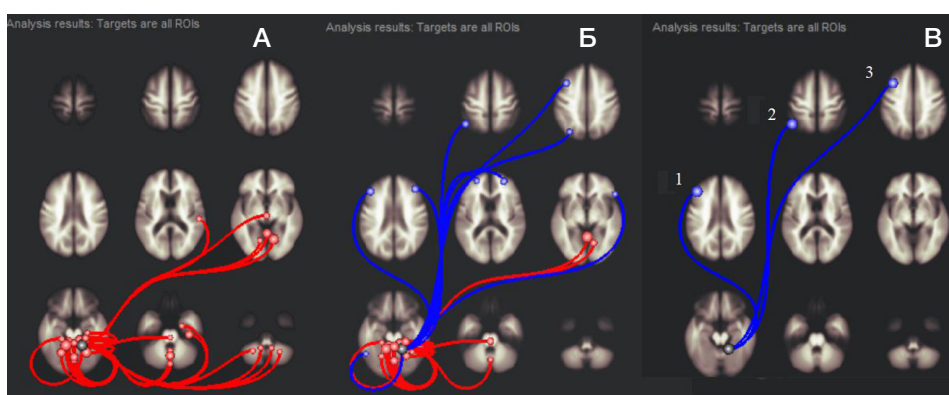


Рис. 2. Коннективность сегментов 4 и 5 правого полушария мозжечка с различными областями головного мозга в группах больных ДЭ со сниженной и удовлетворительной ВОП. Сегменты 4–5 относятся к переднему мозжечку. **А.** Группа пациентов с низкой ВОП. **Б.** Группа пациентов с удовлетворительной ВОП. **В.** Разность коннективностей (**Б–А**). 1, 2 — области интересов находятся в левой лобно-теменной сети (ЛТС); 3 — средняя лобная извилина

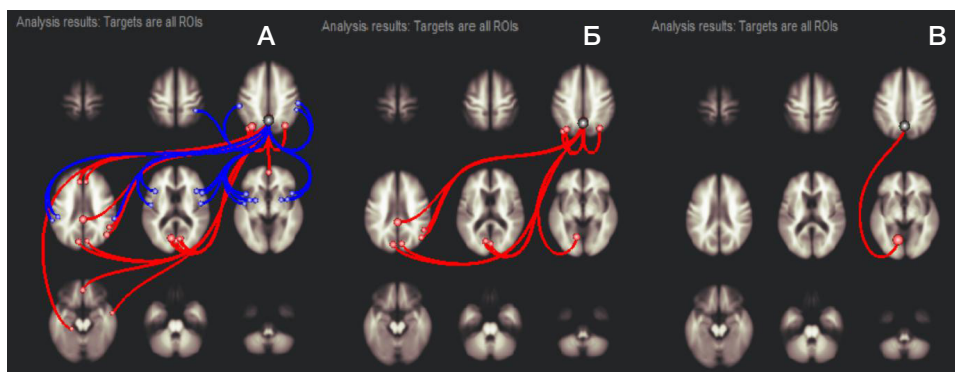


Рис. 3. Коннективность задней части правой поясной извилины, входящей в СПРРМ, в группах больных ДЭ со сниженной и удовлетворительной ВОП. (Обозначения см. на рис. 1 и 2.) Межгрупповые различия коннективной связи найдены между правой поясной извилиной и левой язычной извилиной

Таблица. Статистические показатели межгрупповых различий коннективности у больных со сниженной и удовлетворительной ВОП

Области интересов	Бета	Т-критерий	Некорректированный уровень значимости	Уровень значимости <i>p</i> с поправкой на множественность (FDR)
Л-ЛТС, лобная область — мозжечок	-0,18	-4,46	0,000242	0,02196
Л-ЛТС, теменная область — мозжечок	-0,23	-4,41	0,000268	0,02196
СЛИ — мозжечок	-0,21	-4,05	0,000622	0,03401
Л-ПГО — Пр-СМИ	-0,30	-5,33	0,000032	0,00524
СПРРМ — Л-ЯИ	0,25	4,43	0,000259	0,04240

Примечания: бета — стандартизированный коэффициент регрессии; FDR — ошибка ложноположительных результатов; отрицательный знак у бета и Т-критерия указывает на отрицательную коннективность; Л — левый; Пр — правый; ЛТС — лобно-теменная сеть; СЛИ — средняя лобная извилина; ПГО — парагиппокампальная область; СМИ — супрамаргинальная извилина; СПРРМ — сеть пассивного режима работы мозга; ЯИ — язычная извилина.

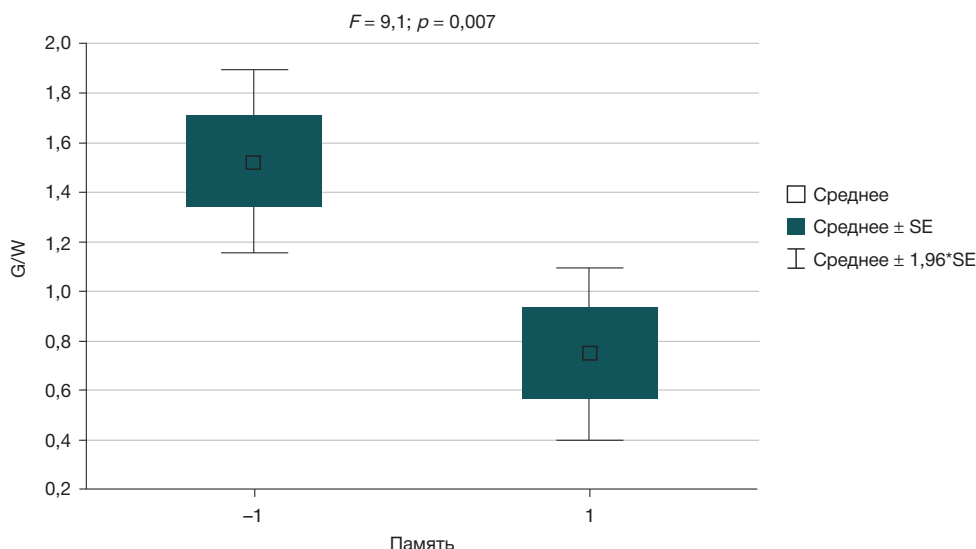


Рис. 4. ВОП и отношение между объемом серого и белого вещества мозга (G/W). «-1» и «1» — группы больных ДЭ со сниженной и удовлетворительной ВОП соответственно. Отношение между объемами серого (G) и белого (W) вещества (по оси ординат). Статистические показатели различий между группами: F — критерий Фишера, p — уровень значимости (вверху)

пространственно разнесены, при этом память связана с сегментами мозжечка 4, 5 и 6 [22]. Накапливаются данные об участии мозжечка в регуляции сенсомоторных, вестибулярных и когнитивных функций [23]. В наших исследованиях ВОП также была связана с 4-м и 5-м сегментами мозжечка. Исследование функциональной топографии мозжечка выявило связи переднего отдела мозжечка не только с регуляцией сенсомоторных функций, но и с когнитивными функциями, а также с рядом нейросетей, включая СПРПМ, фронто-париетальные сети и др. Вероятно, что рассогласование работы новой коры и мозжечка, о чем свидетельствуют данные снижения коннективности при развитии ДЭ, сказывается и на нарушении моторных и когнитивных функций.

Существенную роль в процессах памяти играет и СПРПМ [24]. Язычная извилина принимает участие в переработке зрительной информации, и ее коннективность с СПРПМ достоверно выше у лиц с удовлетворительной ВОП.

Можно предполагать, что одна из причин ухудшения коннективности и памяти — в сокращении доли белого вещества, которое наблюдается при нормальном и сосудистом типах старения. Развитие ДЭ сопровождается повреждением белого вещества, при этом часто нарушается соотношение между серым и белым веществом, которое интегративно отражает преимущественную утрату серого или белого вещества. Как было показано методами диффузионно-тензорной томографии в лонгитудинальных исследованиях, созревание нейронных связей и развитие тонкой структуры белого вещества способствуют увеличению объема оперативной памяти [12, 25]. Уменьшение объема белого вещества при нейродегенеративных болезнях Альцгеймера и Крейцфельда-Якоба непосредственно коррелирует с сокращением рабочей памяти [26, 27]. ДЭ практически во всех случаях сопровождается артериальной гипертензией. При этом повышение артериального давления у пожилых людей, имеющих

субъективные жалобы на снижение памяти, происходило на фоне дегенеративных изменений не только серого, но и белого вещества, близких к тем, которые наблюдают на ранних стадиях болезни Альцгеймера [28]. Поражение белого вещества (лейкоареоз) при ДЭ коррелирует, в целом, с когнитивным снижением [29]. Понятно, что сокращение доли белого вещества будет тем больше, чем больше утрата длинноаксонных нейронов, включая те, которые участвуют во взаимодействии новой коры с подкорковыми центрами и мозжечком, а также в корково-корковой интеграции.

Таким образом, кажется вероятным, что ухудшение оперативной памяти при ДЭ в значительной мере связано с сокращением в мозге доли белого вещества.

Выводы

1. У больных ДЭ нарушения ВОП более значительны в случае снижения функциональной коннективности в нейросетях мозга, оцененной с помощью фМРТ.
2. Статистически значимые различия между группами больных ДЭ с более высокими и более низкими показателями ВОП были выявлены по показателям коннективности между следующими областями мозга: правым полушарием мозжечка и левой теменной, а также левой лобной областями; левой парагиппокампальной областью и правой супрамаргинальной извилиной; правой поясной и левой язычной извилинами.
3. У пациентов с удовлетворительной и сниженной памятью имеют место статистически значимые различия в соотношении между объемами серого и белого вещества, причем снижение памяти сопровождается более значительной утратой белого вещества.
4. Изменение коннективности отражает патофизиологические механизмы нарушений ВОП, зависящие преимущественно от утраты белого вещества. Дальнейшие исследования позволят оценить прогностическую значимость выявленного снижения коннективности для ВОП при ДЭ.

Литература

1. Левин О. С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечении. *Consilium medicum*. 2007; (8): 72–9.
2. Яхно Н. Н., Захаров В. В., Локшина А. Б., Коберская Н. Н., Мхитарян Э. А. Деменции: руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2013; 264 с.
3. Яхно Н. Н. Когнитивные нарушения в неврологической практике. *Неврологический журнал*. 2006; 11 (1): 4–12.
4. Танашян М. М., Медведев Р. Б., Евдокименко А. Н., Гемджян Э. Г., Скрылев С. И., Лагода О. В. и др. Прогнозирование ишемических повреждений головного мозга при реконструктивных операциях на внутренних сонных артериях. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2017; 23 (1): 59–65.
5. Левин О. С., Аникина М. А., Васенина Е. Е. Когнитивные и нейропсихиатрические расстройства при экстрапирамидных заболеваниях. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012; 4 (2S): 22–30.
6. Захаров В. В., Локшина А. Б. Когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии. *PMЖ*. 2009; (20): 1325–31.
7. Bennett IJ, Madden DJ. Disconnected Aging: Cerebral White Matter Integrity and Age-Related Differences in Cognition. *Neuroscience*. 2014; p. 187–205. Published online 2013 Nov 23. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.11.026.
8. van Kesteren MTR, Fernández G, Norris DG, Hermans EJ. Persistent schema-dependent hippocampal-neocortical connectivity during memory encoding and postencoding rest in humans. *PNAS*. 2010; 107 (16): 7550–5; Available from: <https://doi.org/10.1073/pnas.0914892107>.
9. Пирадов М. А., Супонева Н. А., Селиверстов Ю. А. и др. Возможности современных методов нейровизуализации в изучении спонтанной активности головного мозга в состоянии покоя. *Неврологический журнал*. 2016; 21 (1): 4–12. DOI: 10.18821/1560-9545-2016-21-1-4-12.
10. Пономарева Н. В., Фокин В. Ф., Рогов Е. И., Иллариошкин С. Н. Влияние генетических факторов на нейрофизиологические механизмы нейродегенеративных заболеваний. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2018; 12 (специальный выпуск): 46–54. DOI: 10.25692/ACEN.2018.5.6.
11. Andreone BJ, Lacoste B, Gu Ch. Neuronal and vascular interactions. *Annu Rev Neurosci*. 2015; (38): 25–46. DOI: 10.1146/annurev-neuro-071714-033835.
12. de Leeuw FE, de Groot JC, Oudkerk M, Witteman JC, Hofman A, et al. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. *Brain*. 2002; 125 (4): 765–72.
13. Танашян М. М., Максимова М. Ю., Домашенко М. А. Дисциркуляторная энцефалопатия. Путеводитель врачебных назначений. *Терапевтический справочник*. 2015; (2): 1–25.
14. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry*. 1982; (140): 566–72.
15. Лурия А. Р., Симерницкая Э. Г. О функциональном взаимодействии полушарий головного мозга в организации вербально-мнестических функций. *Физиология человека*. 1975; 1 (3): 411–7.
16. Фокин В. Ф., Шабалина А. А., Пономарева Н. В., Медведев Р. Б., Лагода О. В., Танашян М. М. Сопряженность показателей энергетического обмена и уровня гормона стресса кортизола с когнитивными характеристиками больных дисциркуляторной энцефалопатией. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2018; 4 (12): 47–51.
17. Kasten M, Bruggemann N, Schmidt A, Klein Ch. Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology*. 2010; 75 (5): 478–9. DOI:10.1212/WNL.0b013e3181e7948a.
18. Whitfield-Gabrieli S, Nieto-Castanon A. Conn: A Functional Connectivity Toolbox for Correlated and Anticorrelated Brain Networks. *Brain Connect*. 2012; 2 (3): 125–41. DOI: 10.1089/brain.2012.0073.
19. Eichenbaum H, Lipton PA. Towards a Functional Organization of the Medial Temporal Lobe Memory System: Role of the Parahippocampal and Medial Entorhinal Cortical Areas. *Hippocampus*. 2008; (1) 8: 1314–24.
20. Desmond JE, Fiez JA. Neuroimaging studies of the cerebellum: language, learning and memory. *Trend in Cognition Sciences* 1998; 2 (9): 355–61.
21. Larsell O, Jansen J. The human cerebellum, cerebellar connections, and cerebellar cortex. University of Minnesota Press, 1972; 201 p.
22. Habas Ch, Kamdar N, Nguyen D, Prater R, Beckmann ChF, et al. Distinct cerebellar contributions to intrinsic connectivity networks. *The Journal of Neuroscience*. 2009; 29 (26): 8586–94.
23. Schmahmann JD, The cerebellum and cognition. *Neuroscience Letters*. 2018; Available from: <https://DOI.org/10.1016/j.neulet.2018.07.005>.
24. Beason-Held LL, Hohman TJ, Venkatraman VAJ, Resnick SM. Brain Network Changes and Memory Decline in Aging. *Brain Imaging Behav*. 2017; 11 (3): 859–73. DOI: 10.1007/s11682-016-9560-3.
25. Krogsrud SK, Fjell AM, Tamnes ChK. Development of white matter microstructure in relation to verbal and visuospatial working memory — A longitudinal study. *PLoS One*. 2018; 13 (4): e0195540. Published online 2018. DOI: 10.1371/journal.pone.0195540.
26. Caverzasi E, Mandelli ML, DeArmond SJ, et al. White matter involvement in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain*. 2014; 137 (12): 3339–54. Published online 2014 Nov 3. DOI: 10.1093/brain/awu298.
27. Caballero MAA, Suárez-Calvet M, Duering M. White matter diffusion alterations precede symptom onset in autosomal dominant Alzheimer's disease. *Brain*. 2018; 141 (10): 3065–80. Published online 2018. DOI: 10.1093/brain/awy229.
28. Chetouani A, Chawki MB, Hossu G. Cross-sectional variations of white and grey matter in older hypertensive patients with subjective memory complaints. *Neuroimage Clin*. 2018; (17): 804–10. Published online 2017. DOI:10.1016/j.nicl.2017.12.024.
29. Левин О. С. Патология белого вещества при дисциркуляторной энцефалопатии: диагностические и терапевтические аспекты. *Трудный пациент*. 2011; (12): 16–24.

References

1. Levin OS. Discirkuljatornaja jencefalopatija: sovremennye predstavlenija o mehanizmah razvitija i lechenii. *Consilium medicum*. 2007; (8): 72–9.
2. Jahno NN, Zaharov VV, Lokshina AB, Koberskaya NN, Mhityan EA. Demencii: rukovodstvo dlja vrachej. M.: MEDpress-inform, 2013; 264 s.
3. Jahno NN. Kognitivnye narushenija v neurologicheskoj praktike. *Nevrologicheskij zhurnal*. 2006; 11 (1): 4–12.
4. Tanashyan MM, Medvedev RB, Evdokimenko AN, Gemdzhyan EG, Skrylev SI, Lagoda OV, i dr. Prognozirovanie ishemicheskikh povrezhdenij golovnogogo mozga pri rekonstruktivnyh operacijah na vnutrennih sonnyh arterijah. *Angiologija i sosudistaja hirurgija*. 2017; 23 (1): 59–65.
5. Levin OS, Anikina MA, Vasenina EE. Kognitivnye i nejropsihiatricheskie rasstrojstva pri jekstrapiramidnyh zabolevanijah. *Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika*. 2012; 4 (2S): 22–30.
6. Zaharov VV, Lokshina AB. Kognitivnye narushenija pri discirkuljatornoj jencefalopatii. *RMZh*. 2009; (20): 1325–31.
7. Bennett IJ, Madden DJ. Disconnected Aging: Cerebral White Matter Integrity and Age-Related Differences in Cognition. *Neuroscience*. 2014; r. 187–205. Published online 2013 Nov 23. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.11.026.
8. van Kesteren MTR, Fernández G, Norris DG, Hermans EJ.

- Persistent schema-dependent hippocampal-neocortical connectivity during memory encoding and postencoding rest in humans. *PNAS*. 2010; 107 (16): 7550–5; Available from: <https://doi.org/10.1073/pnas.0914892107>.
9. Piradov MA, Suponeva NA, Seliverstov YuA, i dr. Vozможности sovremennyh metodov nejrovizualizacii v izuchenii spontannoj aktivnosti golovnogogo mozga v sostojanii pokoja. *Nevrologicheskij zhurnal*. 2016; 21 (1): 4–12. DOI: 10.18821/1560-9545-2016-21-1-4-12.
 10. Ponomareva NV, Fokin VF, Rogaev EI, Illarionov SN. Vlijanie genicheskikh faktorov na nejrofiziologicheskie mehanizmy nejrodegenerativnyh zabolevanij. *Annaly klinicheskoy i jeksperimental'noj nevrologii*. 2018; 12 (special'nyj vypusk): 46–54. DOI: 10.25692/ACEN.2018.5.6.
 11. Andreone BJ, Lacoste B, Gu Ch. Neuronal and vascular interactions. *Annu Rev Neurosci*. 2015; (38): 25–46. DOI: 10.1146/annurev-neuro-071714-033835.
 12. de Leeuw FE, de Groot JC, Oudkerk M, Witteman JC, Hofman A, et al. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. *Brain*. 2002; 125 (4): 765–72.
 13. Tanashjan MM, Maksimova MYu, Domashenko MA. Discirkuljatornaja jencefalopatija. Putevoditel' vrachebnyh naznachenij. *Terapevticheskij spravochnik*. 2015; (2): 1–25.
 14. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry*. 1982; (140): 566–72.
 15. Luriya AR, Simernickaya YeG. O funkcional'nom vzaimodejstvii polusharij golovnogogo mozga v organizacii verbal'no-mnesticheskikh funkcij. *Fiziologija cheloveka*. 1975; 1 (3): 411–7.
 16. Fokin VF, Shabalina AA, Ponomareva NV, Medvedev RB, Lagoda OV, Tanashyan MM. Sopryazhennost' pokazatelej jenergeticheskogo obmena i urovnja gormona stressa kortizola s kognitivnymi harakteristikami bol'nyh discirkuljatornoj jencefalopatij. *Annaly klinicheskoy i jeksperimental'noj nevrologii*. 2018; 4 (12): 47–51.
 17. Kasten M, Bruggemann N, Schmidt A, Klein Ch. Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology*. 2010; 75 (5): 478–9. DOI:10.1212/WNL.0b013e3181e7948a.
 18. Whitfield-Gabrieli S, Nieto-Castanon A. Conn: A Functional Connectivity Toolbox for Correlated and Anticorrelated Brain Networks. *BrainConnect*. 2012; 2(3): 125–41. DOI: 10.1089/brain.2012.0073.
 19. Eichenbaum H, Lipton PA. Towards a Functional Organization of the Medial Temporal Lobe Memory System: Role of the Parahippocampal and Medial Entorhinal Cortical Areas. *Hippocampus*. 2008; (1) 8: 1314–24.
 20. Desmond JE, Fiez JA. Neuroimaging studies of the cerebellum: language, learning and memory. *Trend in Cognivity Sciences* 1998; 2 (9): 355–61.
 21. Larsell O, Jansen J. The human cerebellum, cerebellar connections, and cerebellar cortex. University of Minnesota Press, 1972; 201 p.
 22. Habas Ch, Kamdar N, Nguyen D, Prater R, Beckmann ChF, et al. Distinct cerebellar contributions to intrinsic connectivity networks. *The Journal of Neuroscience*. 2009; 29 (26): 8586–94.
 23. Schmahmann JD, The cerebellum and cognition. *Neuroscience Letters*. 2018; Available from: <https://DOI.org/10.1016/j.neulet.2018.07.005>.
 24. Beason-Held LL, Hohman TJ, Venkatraman VAJ, Resnick SM. Brain Network Changes and Memory Decline in Aging. *Brain Imaging Behav*. 2017; 11 (3): 859–73. DOI: 10.1007/s11682-016-9560-3.
 25. Krogsrud SK, Fjell AM, Tamnes ChK. Development of white matter microstructure in relation to verbal and visuospatial working memory — A longitudinal study. *PLoS One*. 2018; 13 (4): e0195540. Published online 2018. DOI: 10.1371/journal.pone.0195540.
 26. Caverzasi E, Mandelli ML, DeArmond SJ, et al. White matter involvement in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain*. 2014; 137 (12): 3339–54. Published online 2014 Nov 3. DOI: 10.1093/brain/awu298.
 27. Caballero MAA, Suárez-Calvet M, Duering M. White matter diffusion alterations precede symptom onset in autosomal dominant Alzheimer's disease. *Brain*. 2018; 141 (10): 3065–80. Published online 2018. DOI: 10.1093/brain/awy229.
 28. Chetouani A, Chawki MB, Hossu G. Cross-sectional variations of white and grey matter in older hypertensive patients with subjective memory complaints. *Neuroimage Clin*. 2018; (17): 804–10. Published online 2017. DOI:10.1016/j.nicl.2017.12.024.
 29. Levin OS. Patologija belogo veshhestva pri discirkuljatornoj jencefalopatii: diagnosticheskie i terapevticheskie aspekty. *Trudnyj pacient*. 2011; (12): 16–24.