



РОЛЬ МР-МОРФОМЕТРИИ СУБПОЛЕЙ ГИППОКАМПА В ДИАГНОСТИКЕ УМЕРЕННЫХ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

И. К. Стулов, Н. И. Ананьева, Л. В. Лукина, Н. М. Залуцкая

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии
им. В. М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ. Когнитивные расстройства являются глобальной медицинской и социальной проблемой, с высокой распространенностью в популяции и быстрым ростом заболеваемости, что обусловлено увеличением численности и продолжительности жизни пожилых людей.

В настоящее время особенно актуальным является выявление таких причин когнитивных расстройств как нейродегенеративные и цереброваскулярные заболевания на стадии умеренных когнитивных расстройств (УКР) и даже доклинических стадиях. Наиболее распространенными типами когнитивных расстройств на додементных стадиях являются амнестические умеренные когнитивные расстройства (аУКР) и подкорковые сосудистые умеренные когнитивные расстройства (псУКР). Гиппокамп играет важную роль в консолидации информации из кратковременной памяти в долговременную и состоит из анатомически и функционально различных субполей. Однако в настоящее время особенности атрофии его субполей при УКР изучены недостаточно. Целью исследования являлось уточнение изменения объемов гиппокампа и его субполей на примере УКР различного генеза в сравнении с нормальным возрастным старением. Обследовано 3 группы по 20 человек: пациенты с аУКР, пациенты с псУКР и контрольная группа. В работе проанализированы данные МРТ морфометрии субполей гиппокампа у пациентов с аУКР и псУКР, выполнено сравнение с нормальным возрастным старением. Выявлены существенные различия между группой пациентов с аУКР и контрольной группой, преимущественно по субикулюмам, пресубикулюмам, молекулярному слою гиппокампов, СА1 и СА4; между группой пациентов с псУКР и контрольной группой по субикулюмам, правому пресубикулюму, молекулярному слою правого гиппокампа, зубчатым извилинам и СА4.

В отличие от псУКР при аУКР отмечается достоверное уменьшение объема левого субикулюма на 21 %, правого субикулюма, левого пресубикулюма и молекулярного слоя левого гиппокампа на 19 %, СА4 слева на 17 %.

Полученные данные позволяют предположить что атрофические изменения субполей гиппокампов определяются уже на стадии аУКР и псУКР, а паттерны распределения атрофии субполей гиппокампов могут применяться для дифференциальной диагностики УКР различного генеза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: УКР, аУКР, умеренные когнитивные расстройства, сосудистые когнитивные расстройства, подкорковая сосудистая деменция, гиппокамп, субполя гиппокампов, МР-морфометрия, сегментация

Для цитирования: И. К. Стулов, Н. И. Ананьева, Л. В. Лукина, Н. М. Залуцкая. Роль МР-морфометрии субполей гиппокампа в диагностике умеренных когнитивных расстройств различного генеза. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2022;14(2):153–159

THE ROLE OF MR MORPHOMETRY OF HIPPOCAMPAL SUBFIELDS IN THE DIAGNOSIS OF MILD COGNITIVE IMPAIRMENT OF VARIOUS ORIGINS

I. K. Stulov, N. I. Ananyeva, L. V. Lukina, N. M. Zalutskaya

FSBI «V. M. Bekhterev National medical research center of psychiatry and neurology»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg

SUMMARY. Cognitive impairment is a global medical and social problem, with a high prevalence in the population and a rapid increase in the incidence due to an increase in the number and life expectancy of older people. Currently, it is especially relevant to identify such causes of cognitive impairment as neurodegenerative and cerebrovascular diseases at the stage of mild cognitive impairment (MCI) and even preclinical stages. The most common types of pre-dementia are amnesic mild cognitive impairment (aMCI) and subcortical vascular mild cognitive impairment (svMCI). The hippocampus plays an important role in the consolidation of information from short-term memory to long-term memory and consists of anatomically and functionally distinct subfields. However, at present, the features of atrophy of its subfields in MCI have not been studied enough. The aim of the study was to clarify the changes in the volumes of the hippocampus and its subfields using the example of MCI of various genesis in comparison with normal age-related aging. Three groups of 20 people were examined: patients with aMCI, patients with svMCI and the control group. The paper analyzes the data of MRI morphometry of the hippocampal subfields in patients with aMCI and

svMCI and compares them with normal age-related aging. Significant differences were found between the group of patients with aMCI and the control group, mainly in the volume of subiculum, presubiculum, molecular layer of the hippocampus, CA1 and CA4; between the group of patients with svMCI and the control group in the volume of subiculum, right presubiculum, molecular layer of the hippocampus, dentate gyrus and CA4. In contrast to svMCI, in aMCI, there is a significant decrease in the volume of the left subiculum by 21 %, the right subiculum, the left presubiculum and the molecular layer of the left hippocampus by 19 %, and the left CA4 by 17 %. The obtained data suggest that hippocampal subfields atrophy are determined already at the stages of aMCI and svMCI, and the distribution patterns of atrophy of the hippocampal subfields can be used for the differential diagnosis of MCI of various genesis.

KEY WORDS: MCI, aMCI, mild cognitive impairment, vascular cognitive impairment, subcortical vascular dementia, hippocampus, hippocampal subfields, MRI morphometry, segmentation

For citation: I. K. Stulov, N. I. Ananyeva, L. V. Lukina, N. M. Zalutskaya. The role of MR morphometry of hippocampal subfields in the diagnosis of mild cognitive impairment of various origins. *Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova*. 2022;14(2):153–159

Введение

Современное развитие нейровизуализации позволяет провести прижизненную морфометрическую характеристику различных структур головного мозга. Полностью автоматизированные методы воксель-ориентированной морфометрии (ВОМ) через специальные программные обеспечения более чувствительны для обнаружении изменений небольших структур, таких например как субполя гиппокампов, по сравнению с визуальной оценкой [1,2]. С появлением автоматизированного метода ВОМ для сегментации субполей гиппокампа в программном обеспечении FreeSurfer, появились новые возможности для дифференциальной диагностики различных неврологических и психиатрических заболеваний [3,4]. Наиболее частой причиной когнитивных расстройств является болезнь Альцгеймера (БА) и сосудистая деменция (СД), а также смешанные формы. Подкорковая СД составляет примерно половину всех случаев СД и связана с поражением мелких сосудов головного мозга [5,6]. В связи определенными успехами в лечении нейродегенеративных и цереброваскулярных заболеваний растет интерес к их диагностике на стадии умеренных когнитивных расстройств [7,8]. Умеренные когнитивные расстройства (УКР) — это синдром, характеризующийся снижением интеллектуальных функций, выходящий за рамки естественной возрастной нормы, но не достигающее стадии деменции [9,10].

Амнестический тип умеренных когнитивных расстройств (аУКР) рассматривается как продромальная стадия БА [11,12]. Продромальная стадия подкорковой СД в англоязычной литературе обозначается как «subcortical vascular mild cognitive impairment» (svMCI), что дословно переводится как подкорковые сосудистые умеренные когнитивные расстройства (псУКР) [13,14,15]. Однако в нашей стране чаще используется близкий термин «дисциркуляторная энцефалопатия» [9,16]. Для псУКР характерно нарушение нескольких когнитивных функций и обширные изменения белого вещества при нейровизуализации, что соответствует патоморфологической картине церебральной микроангиопатии или болезни мелких сосудов [9,17].

Гиппокампальная формация является ключевой структурой лимбической системы мозга и состоит из анатомически и функционально различных субполей: собственно гиппокампа (или аммонова рога), зубчатой извилины и субикулярного комплекса [18]. Собственно гиппокамп расположен в передне-заднем направлении вдоль медиальной стенки нижнего рога бокового желудочка мозга и состоит из четырех областей обозначаемых как CA1–CA4 [19].

Гиппокамп играет важную роль в консолидации информации из кратковременной памяти в долговременную. Однако он также выполняет и множество других функций, таких как познание, ориентирование в пространстве, принятие решений, формировании эмоций и воображения, и этот список постоянно дополняется [20]. Основной вход в гиппокамп осуществляется из II слоя энториальной коры, аксоны которой соединяются с дендритами клеток гранулярного слоя зубчатой извилины формируя перфорантный путь [21]. Нейроны гранулярного слоя зубчатой извилины соединяются с CA3 мшистыми волокнами, а нейроны CA3 через коллатерали Шаффера контактируют с дендритами пирамидальных клеток CA1. CA1 соединяется с субикулом и замыкает путь в результате чего субикулом рассматривается как область выхода. Однако имеются и короткие пути, так нейроны III слоя энториальной коры проецируются на CA1 и субикулом (височно-аммоновый путь). Повреждение перфорантного пути возникает на самой ранней стадии БА [22].

Большинство исследований ранних стадий БА и подкорковой СД посвящено измерению всего объема гиппокампа или его отделов (головки, тела и хвоста), без деления его на субполя. По данным недавних исследований установлено, что существуют закономерности атрофии субполей гиппокампа при аУКР [23]. Тем не менее изменения объемов субполей гиппокампа присутствуют при псУКР, что некоторыми авторами рассматривается как результат хронической ишемии и нарушением его связи с корой [24].

В данной работе проведено измерение объемов субполей гиппокампов и уточнены особенности их атрофии при УКР различного генеза в сравнении с нормальным возрастным старением.

Материалы и методы

Проведено исследование 150 пациентам в возрасте от 55 лет и старше, проходившим психолого-психиатрическое обследование на геронтологическом отделении в ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева».

Выделено 3 группы по 20 человек: с амнестическими умеренными когнитивными расстройствами (аУКР), с подкорковыми сосудистыми умеренными когнитивными расстройствами (псУКР) и контрольная группа.

В группу аУКР вошли пациенты которые соответствовали критериям Национального института старения и Ассоциации болезни Альцгеймера от 2011 г., при отсутствии клинически значимых изменений на МРТ головного мозга.

В группу псУКР относились пациенты с клинико-нейропсихологическим профилем УКР по дизрегуляторному типу и наличием признаков церебральной микроангиопатии по МРТ.

Контрольная группа — условно-здоровые лица без неврологической и психопатологической симптоматики, а также без особенностей на МРТ головного мозга.

В группе пациентов с УКР балл по MMSE составил $25,95 \pm 1,15$, в контрольной группе балл по MMSE составил $28,8 \pm 0,77$

Сканирование проводилось на МРТ сканере AtlasExelartVantageXGV (Toshiba, Япония) с индукцией магнитного поля 1,5 Тесла. Стандартный протокол МРТ головного мозга включал в себя импульсные последовательности быстрого спинного эха (FSE) для получения T1-взвешенных изображений (T1-ВИ) и T2-ВИ, а также T2-FLAIR-ВИ. Для прицельного исследования медиобазальных отделов височных долей применяли дополнительный протокол, включающий выполнение FLAIR-oblique Cor и Real IR-oblique Cor с толщиной среза 2,2 мм перпендикулярно к длинной оси гиппокампа. На следующем этапе выполнялась 3D-MPRAGE ИП по следующему протоколу: TR=12, TE=5, FOV=25.6, MTX=256, ST=1.0, FA=20. Для определения объемов структур головного мозга выполнялась последующая постобработка и выполнение воксельной волюметрии как в автоматическом режиме (программные среды FreeSurfer), а также полуавтоматически и вручную (программный пакет DISPLAY) (Montreal Neurological Institute, Quebec, Canada).

В программной среде FreeSurfer 6.0 отдельно проводилась сегментация гиппокампа по субполям. Общий статистический анализ результатов исследований выполнялся с использованием пакетов статистических программ «Statistica 6.0 for Windows» и «Microsoft Excel 2013».

Результаты

Средний возраст пациентов в группе аУКР был сопоставим с возрастом здоровых добровольцев, однако отмечался более старший возраст пациентов в группе псУКР (см. табл. 1)

Средний балл MMSE в группах аУКР и псУКР существенно не различался, однако был ниже чем в группе здоровых добровольцев (см. табл 1). Количество женщин было больше во всех трех группах.

Таблица 1. Характеристика пациентов по возрасту, полу и баллам MMSE

Characteristics of patients by age, sex and MMSE scores
группа пациентов — patient groups, аУКР (амнестические умеренные когнитивные расстройства) — aMCI (amnesic mild cognitive impairment), псУКР (подкорковые сосудистые умеренные когнитивные расстройства) — svMCI (subcortical vascular mild cognitive impairment), контроль — controls, возраст (лет) — age (years), пол — gender, MMSE, Mini Mental Status Examination — краткая шкала оценки психического статуса, балл — score

Группа пациентов	Возраст (лет)	пол		MMSE (балл)
		м	ж	
аУКР	72,4±7,07	5	15	25,6±1,23
псУКР	7,05±5,13	6	14	26,3±0,98
Контроль	69,7±4,14	9	11	28,8 ±0,77

Выполнено сравнение полученных данных ВОМ трех групп пациентов: с аУКР, псУКР и здоровых добровольцев. В результате проведения сравнительного анализа объемов гиппокампа в целом и отдельных его субполей получены статистически значимые различия представленные в табл. 2–4 и рис. 1,2.

Наибольшие достоверные различия выявлены между пациентами с аУКР и здоровыми добровольцами, практически по всем субполям. Более выраженное уменьшение объемов отмечается по левому субикулуму на 29 % правому субикулуму на 28 %, молекулярной пластинке правого гиппокампа на 26 %, молекулярной пластинке левого гиппокампа и пресубикулумам с обеих сторон на 25 %, СА4 слева на 24 %, СА1 слева на 22 %, СА1 справа на 21 %.

В группе пациентов с псУКР по сравнению со здоровыми добровольцами отмечается уменьшения объемов правого пресубикулума на 15 %, правого субикулума, молекулярной пластинки правого гиппокампа и левой зубчатой извилины на 11 %, левого субикулума и правой зубчатой извилины на 10 %, СА4 с обеих сторон на 9 %

В отличие от псУКР при аУКР отмечаются достоверно значимое уменьшение объема левого субикулума на 21 %, правого субикулума, левого пресубикулума и молекулярной пластинки левого гиппокампа на 19 %, СА4 слева на 17 % (на уровне значимости ($p \leq 0,001$)). Общий объем гиппокампов при аУКР меньше чем при псУКР, преимущественно за счет атрофии левого.

Таблица 2. Объем гиппокампа и его субполей по данным МР-морфометрии у пациентов с аУКР и в контрольной группе. The volume of the hippocampus and its subfields according to MR morphometry in patients with aMCI and in the control group

структура — structure, аУКР (амнестические умеренные когнитивные расстройства) — aMCI (amnestic mild cognitive impairment), контроль — controls, слева — left, справа — right, уровень значимости — significance level
 хвост гиппокампа — hippocampal tail, субикулюм — subiculum; пресубикулюм — presubiculum; молекулярный слой — molecular layer; CA1,3,4 (области аммонова рога) — CA1,3,4 (cornu ammonis regions); зубчатая извилина — dentate gyrus, фимбрия — fimbria, НАТА, hippocampal amygdala transition area — область перехода гиппокампа в миндалевидное тело, гиппокамп в целом — whole hippocampus

Структура	Слева		Уровень значимости	Справа		Уровень значимости
	аУКР	Контроль		аУКР	Контроль	
Хвост гиппокампа	387±44	503±47	p<0,001	405±41	533±55	p <0,001
Субикулюм	291±39	413±34	p<0,001	292±48	408±35	p <0,001
CA1	467±46	600±50	p<0,001	488±74	619±52	p <0,001
Пресубикулюм	242±36	321±36	p<0,001	226±37	302±34	p <0,001
Молекулярный слой	392±51	531±40	p<0,001	405±70	537±41	p <0,001
Зубчатая извилина	206±30	276±23	p<0,01	221±41	284±19	p <0,001
CA3	145±22	192±20	p<0,001	162±36	203±14	p <0,001
CA4	180±25	239±19	p<0,001	196±35	247±15	p <0,001
Фимбрия	27±16	49±15	p<0,001	33±17	49±11	p <0,01
НАТА	44±9	55±6	p<0,001	45±10	54±6	p <0,01
Гиппокамп в целом	2439±289	3243±236	p<0,001	2525±389	3298±227	p <0,001

Таблица 3. Объем гиппокампа и его субполей по данным МР-морфометрии у пациентов с псУКР и в контрольной группе. The volume of the hippocampus and its subfields according to MR morphometry in patients with svMCI and in the control group

структура — structure, псУКР (подкорковые сосудистые умеренные когнитивные расстройства) — svMCI (subcortical vascular mild cognitive impairment), контроль — controls, слева — left, справа — right, уровень значимости — significance level
 хвост гиппокампа — hippocampal tail, субикулюм — subiculum; пресубикулюм — presubiculum; молекулярный слой — molecular layer; CA1,4 (области аммонова рога) — CA1,4 (cornu ammonis regions); зубчатая извилина — dentate gyrus, фимбрия — fimbria, НАТА, hippocampal amygdala transition area — область перехода гиппокампа в миндалевидное тело, гиппокамп в целом — whole hippocampus

Структура	Слева		Уровень значимости	Справа		Уровень значимости
	псУКР	Контроль		псУКР	Контроль	
Хвост гиппокампа	454±56	503±47	p<0,05	472±52	533±55	p<0,01
Субикулюм	371±31	413±34	p<0,01	362±43	408±35	p<0,01
CA1	551±65	600±50	p>0,05	560±68	619±52	p<0,05
Пресубикулюм	298±33	321±36	p>0,05	226±37	302±34	p<0,01
Молекулярный слой	482±51	531±40	p <0,05	476±58	537±41	p<0,01
Зубчатая извилина	246±31	276±23	p <0,05	255±36	284±19	p<0,05
CA4	218±27	239±19	p <0,05	226±31	247±15	p<0,05
Фимбрия	35±12	49±15	p <0,05	40±11	49±11	p>0,05
НАТА	49±7	55±6	p <0,05	50±5	54±6	p>0,05
Гиппокамп в целом	2950±289	3243±236	p <0,01	2965±340	3298±227	p<0,01

Таблица 4. Объем гиппокампа и его субполей по данным МР-морфометрии у пациентов с аУКР и псУКР. The volume of the hippocampus and its subfields according to MR morphometry in patients with aMCI and svMCI структура — structure, аУКР (амнестические умеренные когнитивные расстройства) — aMCI (amnesic mild cognitive impairment), псУКР (подкорковые сосудистые умеренные когнитивные расстройства) — svMCI (subcortical vascular mild cognitive impairment), контроль — controls, слева — left, справа — right, уровень значимости — significance level

хвост гиппокампа — hippocampal tail, субикулум — subiculum, пресубикулум — presubiculum, парасубикулум — parasubiculum, молекулярный слой — molecular layer; CA1,3,4 (области аммонова рога) — CA1,3,4 (cornu ammonis regions); зубчатая извилина — dentate gyrus, гиппокамп в целом — whole hippocampus

Структура	Слева		Уровень значимости	Справа		Уровень значимости
	аУКР	псУКР		аУКР	псУКР	
Хвост гиппокампа	387±44	454±56	p<0,01	405±41	472±52	p<0,01
Субикулум	291±39	371±31	p<0,001	292±48	362±43	p<0,001
CA1	467±46	551±65	p<0,01	488±74	560±68	p<0,05
Пресубикулум	242±36	298±33	p<0,001	226±37	266±25	p<0,01
Парасубикулум	59±11	68±9	p<0,05	52±12	65±11	p<0,05
Молекулярный слой	392±51	482±51	p<0,001	405±70	476±58	p<0,01
Зубчатая извилина	206±30	246±31	p<0,01	221±41	255±36	p<0,05
CA3	145±22	177±26	p<0,01	162±36	192±33	p<0,05
CA4	180±25	218±27	p<0,001	196±35	226±31	p<0,05
Гиппокамп в целом	2439±289	2950±289	p<0,001	2525±389	2965±340	p<0,01

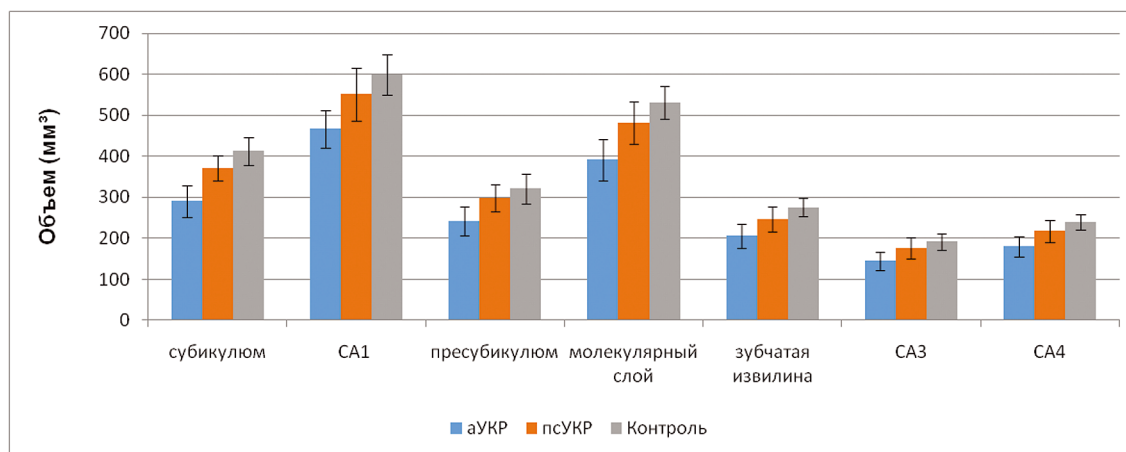


Рис. 1. Межгрупповые сравнения объемов субполей левого гиппокампа. Between-group comparisons of subfields of the left hippocampus.

объем (мм³) — volume (mm³), аУКР (амнестические умеренные когнитивные расстройства) — aMCI (amnesic mild cognitive impairment), псУКР (подкорковые сосудистые умеренные когнитивные расстройства) — svMCI (subcortical vascular mild cognitive impairment), контроль — controls

субикулум — subiculum, пресубикулум — presubiculum, молекулярный слой — molecular layer, CA1,3,4 (области аммонова рога) — CA1,3,4 (cornu ammonis regions); зубчатая извилина — dentate gyrus

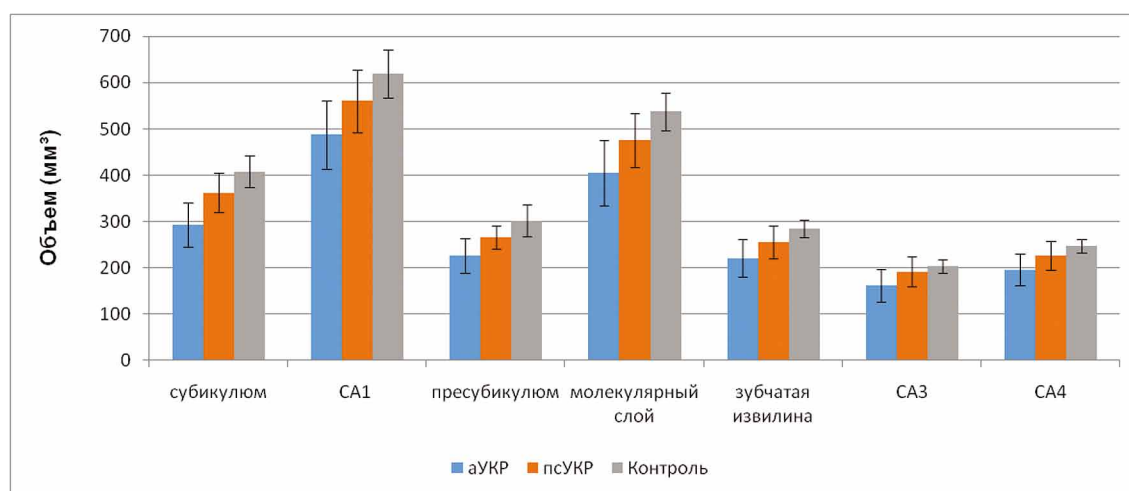


Рис. 2. Межгрупповые сравнения объемов субполей правого гиппокампа. Between-group comparisons of subfields of the right. объем (мм³) — volume (mm³), аУКР (амнестические умеренные когнитивные расстройства) — aMCI (amnesic mild cognitive impairment), псУКР (подкорковые сосудистые умеренные когнитивные расстройства) — svMCI (subcortical vascular mild cognitive impairment), контроль — controls

субикулум — subiculum, пресубикулум — presubiculum, молекулярный слой — molecular layer, CA1,3,4 (области аммонова рога) — CA1,3,4 (cornu ammonis regions); зубчатая извилина — dentate gyrus

Обсуждение

В нашем исследовании выявлена более выраженная атрофия гиппокампа в целом и его субполей при аУКР чем при псУКР, при отсутствии существенной разницы в баллах по MMSE, что согласуется с предыдущими исследованиями [25,26,30]. При псУКР наиболее существенными изменениями по сравнению с контрольной группой выявлены в субикулах, правом пресубикуле. По данным последних исследования субикулум является более уязвимой структурой к ишемии, что отражено в нескольких работах с использованием МР-морфометрии, а также подтверждено исследованиями на грызунах [24,27]. При этом возможно такая чувствительность связана с наличием большого количества рецепторов к глюкокортикоидам в субикулах и усилением ишемического повреждения нейронов [27]. Также изменения определяются по CA4, зубчатым извилинам с обеих сторон и CA1 и молекулярной пластинке справа. Схожие изменения выявлены Wong F. C. S. et al. и по данным авторов объясняют ухудшения эпизодической памяти и исполнительской функции у лиц с псУКР [28].

Основное отличие псУКР от аУКР отмечается по субикулам ($p < 0,001$), что позволяет предположить что субикулум является более уязвимым для нейродегенеративного процесса чем для ишемии, а также наиболее ранним отложением нейрофибриллярных клубков в этой области при БА [29,30]

Заключение

МР-морфометрия субполей гиппокампа с помощью программного обеспечения FreeSurfer 6.0 представляет собой важный инструмент для диагностики неврологических и психиатрических заболеваний с хорошей надежностью и достоверностью измерений. Однако несмотря на постоянное развитие и до-

стижения в области нейровизуализации, специфические изменения субполей гиппокампов при УКР различного генеза остаются малоизученными. В нашем исследовании были определены количественные показатели объемов субполей гиппокампов, характерные для разных типов УКР, а также их отличия от возрастного старения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. **Financing.** The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики: Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. **Compliance with patient rights and principles of bioethics.** All patients gave written informed consent to participate in the study

ORCID авторов / ORCID of authors:

Ананьева Наталья Исаевна / Ananyeva Natalia Isaevna
<https://orcid.org/0000-0002-7087-0437>

Лукина Лариса Викторовна / Lukina Larisa Viktorovna
<https://orcid.org/0000-0001-8500-7268>

Залуцкая Наталья Михайловна / Zalutskaya Natalya Mikhailovna
<https://orcid.org/0000-0001-5929-1437>

Стулов Илья Константинович / Stulov Ilya Konstantinovich
<https://orcid.org/0000-0002-5776-1252>

Литература/ References

1. Firbank MJ, Barber R, Burton EJ, O'Brien JT. Validation of a fully automated hippocampal segmentation method on patients with dementia. *Human brain mapping*. 2008 Dec;29(12):1442–9. <https://doi.org/10.1002/hbm.20480>
2. Fung Y, Ng K, Vogrin S et al. Comparative Utility of Manual versus Automated Segmentation of Hippocampus and Entorhinal Cortex Volumes in a Memory Clinic Sample. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2019;68(1):159–171. <https://doi.org/10.3233/jad-181172>
3. Van Leemput K, Bakkour A, Benner T, Wiggins G, Wald L, Augustinack J et al. Automated segmentation of hippocampal subfields from ultra-high resolution in vivo MRI. *Hippocampus*. 2009;19(6):549–557. <https://doi.org/10.1002/hipo.20615>
4. Neznanov N, Ananyeva N, Zalutskaya N, Andreev E, Akhmerova L, Ezhova R et al. Neurovisualisation of the hippocampus: role in diagnosis of the early Alzheimer disease. *VM BEKHTEREV REVIEW OF PSYCHIATRY AND MEDICAL PSYCHOLOGY*. 2019;4(3):3–11. <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2018-4-3-11>
5. Jellinger KA. The pathology of ischemic-vascular dementia. *Journal of the Neurological Sciences*. 2002;203–204:153–157. [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(02\)00282-4](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(02)00282-4)
6. Shi Y, Wardlaw J. Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease. *BMJ*. 2016;1(3):83–92. <https://doi.org/10.1136/svn-2016-000035>
7. Емелин А. Ю. Возможности диагностики и лечения когнитивных нарушений на недементных стадиях. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(5). (Emelin A. Yu. Vozmozhnosti diagnostiki i lecheniya kognitivnykh narushenii na nedementnykh stadiyakh. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2020;12(5). (In Russ.)) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-5-78-83>
8. Sanford A. Mild Cognitive Impairment. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2017;33(3):325–337. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2017.02.005>
9. Левин ОС. Умеренное когнитивное расстройство: диагностика и лечение. Эффективная фармакотерапия. 2012(5):14–21. [Levin O. S. Umerennoe kognitivnoe rasstroistvo: diagnostika i lechenie. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2012(5):14–21. (In Russ.))]
10. Petersen R, Lopez O, Armstrong M, Getchius T, Ganguli M, Gloss D et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment. *Neurology*. 2017;90(3):126–135. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000004826>
11. Visser P, Kester A, Jolles J, Verhey F. Ten-year risk of dementia in subjects with mild cognitive impairment. *Neurology*. 2006;67(7):1201–1207. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000238517.59286.c5>
12. Petersen R. Mild cognitive impairment clinical trials. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2003;2(8):646–653. <https://doi.org/10.1038/nrd1155>
13. Seo S, Ahn J, Yoon U, Im K, Lee J, Tae Kim S et al. Cortical Thinning in Vascular Mild Cognitive Impairment and Vascular Dementia of Subcortical Type. *Journal of Neuroimaging*. 2010;20(1):37–45. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6569.2008.00293.x>
14. Frisoni G, Galluzzi S, Bresciani L, Zanetti O, Geroldi C. Mild cognitive impairment with subcortical vascular features. *Journal of Neurology*. 2002;249(10):1423–1432. <https://doi.org/10.1007/s00415-002-0861-7>
15. O'Brien J, Erkinjuntti T, Reisberg B, Roman G, Sawada T, Pantoni L et al. Vascular cognitive impairment. *The Lancet Neurology*. 2003;2(2):89–98. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(03\)00305-3](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(03)00305-3)
16. Скворцов В. В., Левитан Б. Н., Голиева Э. А., Малакин Г. И. Дисциркуляторная энцефалопатия в деятельности врача общей практики. *Лечащий Врач*. 2021;(5):27–31. [Skvortsov V. V., Levitan B. N., Golieva E. A., Malyakin G. I. Distsirkulyatornaya entsefalopatiya v deyatel'nosti vracha obshchei praktiki. *Lechashchii Vrach*. 2021;(5):27–31. (In Russ.))] <https://doi.org/10.51793/OS.2021.49.39.006>
17. Wardlaw J, Smith E, Biessels G, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *The Lancet Neurology*. 2013;12(8):822–838. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(13\)70124-8](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(13)70124-8)
18. Schultz C, Engelhardt M. Anatomy of the Hippocampal Formation. *Frontiers of Neurology and Neuroscience*. 2014;6–17. <https://doi.org/10.1159/000360925>
19. Palomero-Gallagher N, Kedo O, Mohlberg H, Zilles K, Amunts K. Multimodal mapping and analysis of the cyto- and receptorarchitecture of the human hippocampus. *Brain Structure and Function*. 2020;225(3):881–907. <https://doi.org/10.1007/s00429-019-02022-4>
20. Duncan K, Schlichting M. Hippocampal representations as a function of time, subregion, and brain state. *Neurobiology of Learning and Memory*. 2018;153:40–56. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2018.03.006>
21. Augustinack JC, Helmer K, Huber KE, Kakunoori S, Zöllei L, Fischl B. Direct visualization of the perforant pathway in the human brain with ex vivo diffusion tensor imaging. *Frontiers in human neuroscience*. 2010;4:42. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2010.00042>
22. Gómez-Isla T, Price J, McKeel Jr. D, Morris J, Growdon J, Hyman B. Profound Loss of Layer II Entorhinal Cortex Neurons Occurs in Very Mild Alzheimer's Disease. *The Journal of Neuroscience*. 1996;16(14):4491–4500. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.16-14-04491.1996>
23. Zhao W, Wang X, Yin C, He M, Li S, Han Y. Trajectories of the Hippocampal Subfields Atrophy in the Alzheimer's Disease: A Structural Imaging Study. *Frontiers in Neuroinformatics*. 2019;13. <https://doi.org/10.3389/fninf.2019.00013>
24. Nishio K, Ihara M, Yamasaki N, Kalaria R, Maki T, Fujita Y et al. A Mouse Model Characterizing Features of Vascular Dementia With Hippocampal Atrophy. *Stroke*. 2010;41(6):1278–1284. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.110.581686>
25. Li X, Li D, Li Q, Li Y, Li K, Li S et al. Hippocampal subfield volumetry in patients with subcortical vascular mild cognitive impairment. *Scientific Reports*. 2016;6(1):1–8. <https://doi.org/10.1038/srep20873>
26. van de Pol L, Gertz H, Scheltens P, Wolf H. Hippocampal Atrophy in Subcortical Vascular Dementia. *Neurodegenerative Diseases*. 2011;8(6):465–469. <https://doi.org/10.1159/000326695>
27. Pin G, Coupé P, Nadal L, Manjon J, Helmer C, Amieva H et al. Distinct Hippocampal Subfields Atrophy in Older People With Vascular Brain Injuries. *Stroke*. 2021;52(5):1741–1750. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.031743>
28. Wong F, Yatawara C, Low A, Foo H, Wong B, Lim L et al. Cerebral Small Vessel Disease Influences Hippocampal Subfield Atrophy in Mild Cognitive Impairment. *Translational Stroke Research*. 2020;12(2):284–292. <https://doi.org/10.1007/s12975-020-00847-4>
29. Scher A, Xu Y, Korf E, Hartley S, Witter M, Scheltens P et al. Hippocampal morphometry in population-based incident Alzheimer's disease and vascular dementia: the HAAS. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2010;82(4):373–377. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2008.165902>
30. Kim G, Lee J, Seo S, Kim J, Seong J, Ye B et al. Hippocampal volume and shape in pure subcortical vascular dementia. *Neurobiology of Aging*. 2015;36(1):485–491. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.08.009>