

Нейросети покоя при когнитивном снижении у больных дисциркуляторной энцефалопатией

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

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Оценивали реорганизацию коннективности нейросетей покоя при когнитивном снижении у больных дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ). Количественно когнитивные функции исследовали с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA) и сопоставляли с организацией нейросетей покоя, зарегистрированных с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии покоя.

Цель работы — оценка взаимосвязи различных нейросетей покоя с когнитивными функциями.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 29 человек с ДЭ, разделенных на две группы: без когнитивного снижения (≥ 26 баллов по шкале MoCA) и с когнитивными расстройствами (24–18 баллов по шкале MoCA). У всех больных определяли коннективность между различными областями мозга с помощью анализа функциональной магнитно-резонансной томографии покоя с использованием программных приложений SPM-12 и CONN18b в среде Matlab.

Результаты и заключение. Обнаружены статистически значимые различия коннективности между группами в дорсальной нейросети внимания, визуальной нейросети и сенсомоторных нейросетях, а также в левой парагиппокампальной области. При когнитивном снижении наблюдалось появление новых, негативных коннективностей, что наряду с сокращением коннективности в нейросетях покоя может рассматриваться как обязательный признак, сопровождающий когнитивные дисфункции при ДЭ.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия; нейровизуализация; функциональная МРТ покоя; Монреальская шкала оценки когнитивных функций; коннективность; когнитивные функции; нейросети покоя.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Адрес для корреспонденции: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. ФГБНУ НЦН. E-mail: fvf@mail.ru. Фокин В.Ф.

Для цитирования: Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В., Медведев Р.Б., Лагода О.В., Танащян М.М. Нейросети покоя при когнитивном снижении у больных дисциркуляторной энцефалопатией. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2020; 14(4): 39–45.

DOI: 10.25692/ACEN.2020.4.5

Поступила 21.07.2020 / Принята в печать 08.10.2020

Resting-state neural networks in cognitive decline in patients with vascular encephalopathy

Vitaliy F. Fokin, Natalia V. Ponomareva, Rodion N. Konovalov, Marina V. Krotenkova, Roman B. Medvedev,
Olga V. Lagoda, Marine M. Tanashyan

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

We evaluated the connectivity reorganization of resting-state neural networks in patients with cognitive decline secondary to vascular encephalopathy (VE). Quantitative cognitive functions were evaluated using the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) scale and compared with the organization of resting-state neural networks recorded using functional magnetic resonance imaging (fMRI).

The aim of this work was to assess the relationship between various resting-state neural networks and cognitive function.

Materials and methods. The study involved 29 people with VE, divided into two groups: without cognitive decline (≥ 26 points on the MoCA) and with cognitive impairment (24–18 points on the MoCA). Connectivity between different brain regions was evaluated in all patients using resting-state fMRI, with SPM-12 and CONN18b software applications in Matlab.

Results and conclusion. Statistically significant differences in connectivity were found between groups in the dorsal attention network, visual network, and sensorimotor networks, as well as in the left parahippocampal cortex. New, negative connectivity was observed alongside cognitive decline, which, together with reduced connectivity in resting-state neural networks, can be considered an obligatory sign accompanying cognitive impairment in VE.

Keywords: *vascular encephalopathy; neuroimaging; functional resting-state MRI; Montreal Cognitive Assessment scale; connectivity; cognitive function; resting-state neural networks.*

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology. E-mail: fvf@mail.ru. Fokin V.F.

For citation: Fokin V.F., Ponomareva N.V., Konovalov R.N., Krotenkova M.V., Medvedev R.B., Lagoda O.V., Tanashyan M.M. [Resting-state neural networks in cognitive decline in patients with vascular encephalopathy]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2020; 14(4): 39–45. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2020.4.5

Received 21.07.2020 / Accepted 08.10.2020

Сосудистый тип старения головного мозга — широко распространенное явление, закономерно приводящее к снижению когнитивных функций, а при его патологическом развитии — к деменции. Этот вариант старения в отечественной практике традиционно рассматривают в рамках дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ). ДЭ сопровождается множественными лакунарными инсультами, затрагивающими кору и подкорку [1–3]. При этом перестраиваются и частично исчезают связи между областями головного мозга, что приводит к реорганизации нейросетей и нарушениям регуляции различных функций, включая и когнитивные. Умеренное когнитивное снижение относится к переходному состоянию между нормальным старением и деменцией и характеризуется различными группами симптомов, которые, в значительной мере связаны с закономерными изменениями коннективности головного мозга, и которые играют важную роль в патологической динамике когнитивных функций при хроническом нарушении мозгового кровообращения [4, 5]. Функциональная коннективность, определяемая по данным фМРТ покоя, успешно используется для изучения нейрофизиологической организации мозга у пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями, с той или иной степенью когнитивного снижения. Простота, неинвазивность и информативность фМРТ покоя делает его полезным инструментом для изучения патогенеза сосудистых когнитивных нарушений [4]. Применение этого метода показало, что при ухудшении оперативной памяти коннективность некоторых нейросетей мозга закономерно снижается [5].

Для оценки когнитивных функций использовался широко распространенный тест — Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA). Тест MoCA часто применяется для скрининга когнитивных функций при сосудистых и нейродегенеративных заболеваниях [6, 7].

Цель работы — оценить изменения коннективности нейросетей покоя при когнитивном снижении, оцениваемом по тесту MoCA, у больных ДЭ.

Материалы и методы

В обследовании участвовало 29 мужчин и женщин, больных ДЭ I и II стадии, в возрасте 50–85 лет (средний возраст $64,2 \pm 2,1$ года). Пациенты с диабетом 2-го типа и метаболическим синдромом не входили в выборку.

Диагноз ДЭ устанавливали в соответствии с классификацией сосудистых поражений головного и спинного мозга, разработанной в НИИ неврологии РАМН в 1985 г. при наличии основного сосудистого заболевания и рассеянных

очаговых неврологических симптомов в сочетании с общемозговыми симптомами: головной болью, головокружением, шумом в ушах, снижением памяти, работоспособности и интеллекта. Все пациенты страдали артериальной гипертензией, у них наблюдались нарушения памяти, работоспособности, раздражительности, проявления стволовой симптоматики и т.д. Больные ДЭ II стадии с повышенной раздражительностью и дизартриями не были включены в исследование [2, 3]. Все пациенты — правши, методика определения латерализации описана ранее [8].

Пациенты с ДЭ были разделены на две группы в зависимости от набранных баллов по шкале MoCA: группу без когнитивного снижения (БКС; ≥ 26 баллов, среднее значение $27,5 \pm 0,29$; $n = 17$) и группу с когнитивным снижением (КС; 24–18 баллов; среднее значение $21,4 \pm 0,51$; $n = 12$). Оценивали достоверность различий коннективных связей между группами БКС и КС.

Всем обследуемым проводилась фМРТ покоя головного мозга в последовательности T2* для получения BOLD — сигнала на магнитно-резонансном томографе «Magnetom Verio» («Siemens») с величиной магнитной индукции 3,0 Т. Исследуемым предлагалась инструкция: максимально расслабиться, лежать спокойно с закрытыми глазами и не думать ни о чем конкретном. Препроцессинг МРТ-данных осуществлялся в программе SPM12 в среде MATLAB [10]. Для изучения коннективности использовалось приложение CONN-18b, помещенное в toolbox программы SPM-12. Оценивалась коннективность во всех доступных в программе CONN-18b нейросетях мозга. В этой же программе реализуется исследование корреляций и антикорреляций, определение объема серого и белого вещества, а также цереброспинальной жидкости [5, 9]. Проводилось сравнение коннективности в группах БКС и КС, оценивалась достоверность различий по стандартизованному коэффициенту регрессии с поправкой на множественность сравнений в программе CONN-18b.

У больных проводилась интегральная оценка когнитивных функций по MoCA с помощью специализированного опросника. Кроме того, оценивалась вербальная память по А.Р. Лурия, этот тест был модифицирован с учетом возможностей больных ДЭ. Испытуемым предлагалось запомнить 10 слов при 5-кратном повторении. Затем больные выполняли арифметический тест: вычитание из 100 по 7, после которого снова воспроизводили запомненные слова. Подсчитывалось количество непосредственно и отсрочено произведенных слов.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 12. Вычисляли

средние арифметические и их ошибки, проводили однофакторный дисперсионный и корреляционный анализ, оценивали нормальность распределения по методу. Анализ связности по данным фМРТ осуществлялся автоматически в программе CONN 18b с учетом множественности сравнений. Вычисляли уровень значимости различий связности при сравнении различных групп пациентов с учетом множественности сравнений, используя ошибку принятия ложноположительных решений (p FDR — false discovery rate).

Результаты

Группы БКС и КС различались по когнитивным характеристикам, в частности, по состоянию оперативной памяти, а также по сохранности вещества мозга. Применение дисперсионного анализа для этих групп пациентов выявило достоверные различия характеристик оперативной памяти, а именно суммарному количеству воспроизведения 10 слов в 5 повторениях. Различия между группами БКС и КС статистически значимы ($F = 9,1$; $n = 27$; $p = 0,0058$). Кроме того, выделенные группы различаются и по сохранности вещества мозга. Это особенно заметно, если взять отношение объема серого вещества к объему цереброспинальной жидкости ($F = 8,0$; $n = 29$; $p = 0,0086$).

Таким образом, пациенты, различающиеся по шкале MoCA, имеют различия по оперативной памяти и сохранности серого вещества мозга. Поэтому логично предположить, что мозг этих пациентов различается и по характеристикам связности.

Найдены нейросети, которые достоверно с учетом множественности сравнений различались в двух группах. Это сенсомоторная сеть правого полушария (SM-R), зрительная латеральная сеть левого полушария (VisLat-L) и дорсолатеральная сеть внимания левого полушария (DorLat Attention-L). Две группы пациентов различаются по количеству связностей в указанных нейросетях с другими образованиями мозга (рис. 1). При когнитивном снижении позитивные связности сокращаются в большей мере, чем негативные, а в целом наблюдается общее снижение связности в группе КС по сравнению с группой БКС.

Реорганизация связности при развитии болезни приводит к заметному уменьшению достоверно отличных от нуля связей и изменению соотношения между положительными и отрицательными связями в сторону незначительного увеличения относительной негативной связности в сенсомоторной сети правого полушария и особенно заметного в дорсальной сети внимания, когда негативная связность существенно возрастала по отношению к положительным связям. В левой зрительной латеральной сети количество негативных корреляций сокращается до нуля у пациентов с выраженным когнитивным снижением.

Как видно в четвертой колонке рис. 1, разность связности между двумя группами за одним исключением связана с негативными связностями. При этом также за одним исключением в области мишеней находятся красные кружки, что указывает на то, что значения связности в первой группе (БКС) были выше в этих областях по сравнению с группой КС.

Статистические величины, характеризующие исходные значения и достоверные различия связности между двумя группами, приведены в табл. 1 и 2.

Коэффициент регрессии в группе БКС в большинстве случаев, достоверно не отличается от нуля. Средние значения стандартизованного коэффициента регрессии Beta в группе БКС = $0,04 \pm 0,05$. На смену этим связностям в группе с когнитивными снижениями приходят либо достоверно не отличающиеся от нуля, либо негативные коэффициенты регрессии КС = $-0,14 \pm 0,05$, при этом разность коэффициента Beta между группами, также за одним исключением положительна и достоверно отлична от нуля (табл. 2).

Таблица 1. Статистические показатели связности у пациентов с ДЭ

Table 1. Statistical connectivity parameters in groups of patients with VE

Seeds	Targets	Группа Group	Beta	p FDR
SM-R	Cereb3, L	БКС	0,05	0,319186
		КС	-0,21	0,006231
SM-R	Cereb45, L	БКС	0,17	0,008180
		КС	-0,16	0,122713
SM-R	Cereb3, R	БКС	0,08	0,206250
		КС	-0,21	0,025405
SM-R	Cereb3, R	БКС	0,09	0,084092
		КС	-0,14	0,081735
Vis-Lat-L	HG, R	БКС	-0,19	0,002820
		КС	0,08	0,454391
DorLat Attention-L	LG, R	БКС	0,03	0,551319
		КС	-0,21	0,002007

Примечание. Seeds — источники связности (семена); Targets — мишени, конечные области связностей; Beta — стандартизованный коэффициент регрессии; p FDR — уровень значимости с учетом ложноположительных решений. Достоверно отличающиеся от нуля значения коэффициента регрессии выделены жирным шрифтом.

Note. Seeds — sources of connectivity; Targets — finite connectivity regions; Beta — standardized regression coefficient; p FDR — significance level considering false positive solutions. Regression coefficient values that differ significantly from zero are shown in bold.

Таблица 2. Статистические показатели разности связности у пациентов с ДЭ

Table 2. Statistical parameters of the difference in connectivity between two groups of patients with VE

Seeds	Targets	dBeta	dT	p uncorr	p FDR
SM-R	Cereb3, L	0,26	4,75	0,000059	0,009678
SM-R	Cereb45, L	0,33	4,27	0,000214	0,017511
SM-R	Cereb3, R	0,29	4,02	0,000415	0,022674
SM-R	Cereb45, R	0,23	3,74	0,000876	0,035903
Vis-Lat-L	HG, R	-0,28	-4,23	0,000238	0,038966
DorLat Attention-L	LG, R	0,22	5,27	0,000015	0,002425

Примечание. dBeta и dT — разность коэффициентов Beta и T в группах БКС и КС; p uncorr — некорректированный уровень значимости. p FDR — уровень значимости с учетом ложноположительных решений.

Note. dBeta and dT — the difference between the Beta and T coefficients in the two groups (NCD and CD); p uncorr — uncorrected significance level.

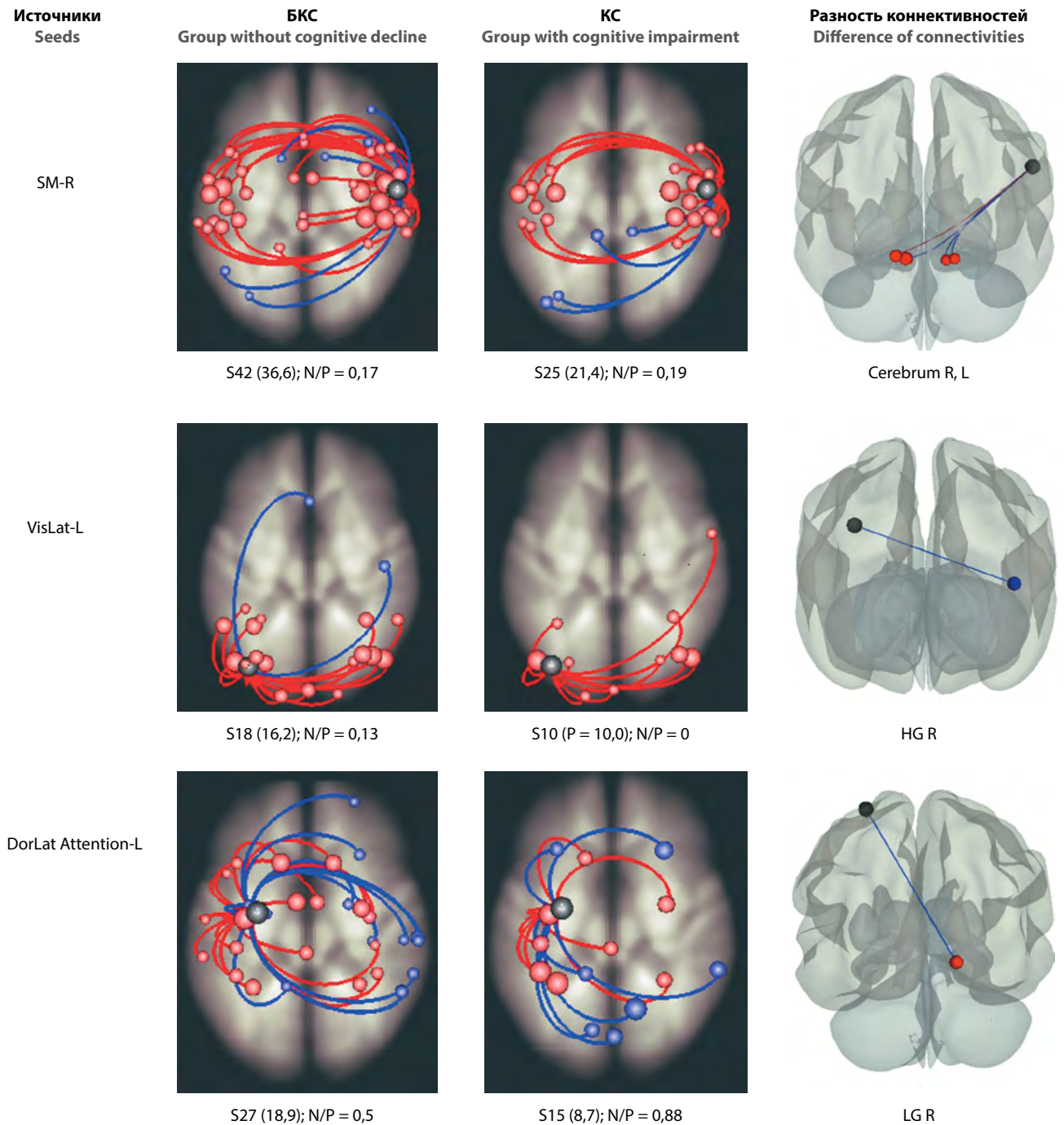


Рис. 1. Изменение коннективности в сенсомоторной сети правого полушария (SM-R), зрительной латеральной сети левого полушария (VisLat-L) и дорсальной сети внимания левого полушария (DorLat Attention-L), в группах БКС и КС.

Cerebrum R, L — правое и левое полушария мозжечка; HG R — Heschl's Gyrus Right (правая извилина Гешля); LG R — Lingual Gyrus Right (правая язычная извилина).

S — сумма положительных и негативных коннективностей, N/P — отношение суммарной отрицательной коннективности к суммарной положительной.

Во всех колонках красные и синие линии соответствуют положительной и отрицательной корреляции соответственно, синфазным и противофазным колебаниям bold (blood-oxygen-level-dependent) сигнала между указанными нейросетями и различными областями мозга, называемыми мишенями. В крайней правой колонке представлены статистически значимые разности коннективностей. Подпись под каждым изображением соответствует мишени. Остальные объяснения в тексте.

Fig. 1. Changes in connectivity in the right sensorimotor network (SM-R), left lateral visual network (VisLat-L), and left dorsal attention network (DorLat Attention-L) in two groups, according to the MoCA.

Cerebrum R, L — right and left cerebellar hemispheres; HG R — right Heschl's gyrus; LG R — right lingual gyrus.

S — sum of positive and negative connectivities, the number of positive (P) and negative (N) connectivities is shown in brackets; P/N — ratio of the total negative connectivity to the total positive connectivity. The second and third columns show the top view, while the fourth column shows the back view. In all columns, the red and blue lines correspond to a positive and a negative correlation, respectively, the in-phase and antiphase fluctuations of the BOLD (blood oxygen level-dependent) imaging signal between these neural networks and various brain regions called targets.

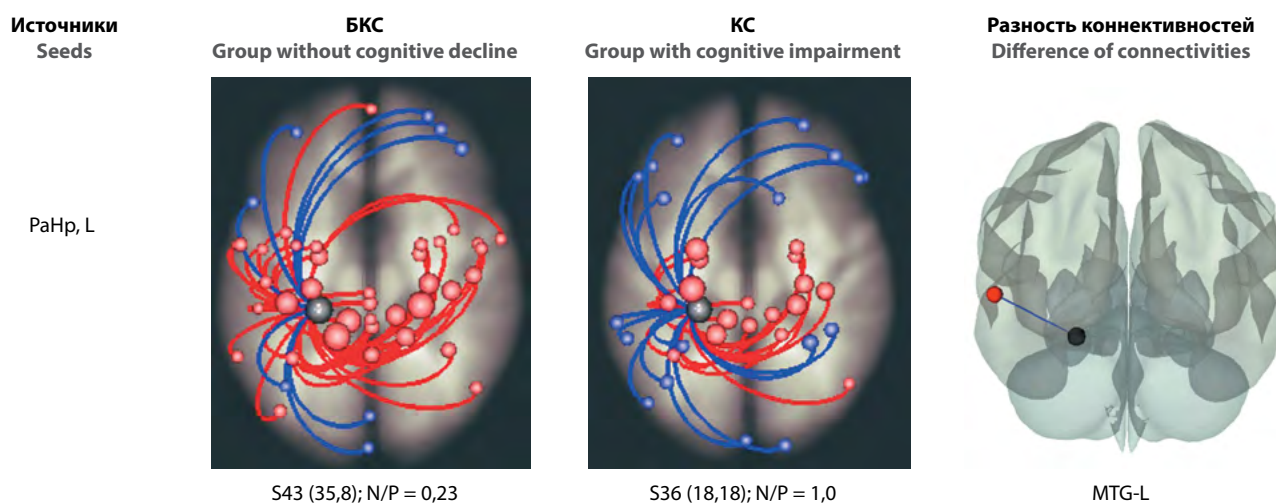


Рис. 2. Коннективность левой парагиппокампальной области (PaHp, L) с другими областями в группах БКС и КС. MTG — middle temporal gyrus — средняя височная извилина. Остальные обозначения те же, что и на рис. 1.

Fig. 2. Connectivity of the left parahippocampal cortex (PaHp, L) with other regions in two groups, according to the MoCA. MTG — middle temporal gyrus. The other terms are the same as in Fig. 1.

В табл. 2 приводятся количественные значения разностей коэффициентов регрессии и статистические оценки этих разностей. Исходные статистические значения для каждой из групп представлены в табл. 1.

Таким образом, за исключением коэффициента регрессии левой зрительной латеральной сети с извилиной Гешля положительные или значимо не отличающиеся от нуля коэффициенты в группе БКС становятся отрицательными (группа с КС), а разность коэффициентов регрессии ($d\beta$) между двумя группами — положительной.

Поскольку обе группы достоверно различаются по показателям памяти, то можно было предположить, что различия коннективности могут быть связана с гиппокампальной или парагиппокампальной областями. Значимые различия были найдены в левой парагиппокампальной области (рис. 2). В группе КС было намного больше негативных коннективностей, чем в группе БКС.

В четвертой колонке показана достоверная ($p\text{-FDR} = 0,049$) разность коннективности между левой парагиппокампальной и левой средней височной извилинами (MTG-L). Красный кружок на изображении в 3-й колонке указывает, что коннективность была выше в группе БКС по сравнению с группой с КС. Положительные коннективности сокращаются примерно в 2 раза, а негативная коннективность, наоборот, увеличилась также примерно в 2 раза, при этом общее количество связей уменьшилось примерно на четверть.

Обсуждение

При сосудистых и нейродегенеративных заболеваниях головного мозга связанность различных областей мозга снижается [5, 10]. Это подтверждается и в данной работе. Кроме того, наряду с когнитивным снижением в некоторых нейросетях (левой дорсолатеральной сети внимания, парагиппокампальной области) наблюдается относительный рост негативных коннективностей, или даже абсолютный. Дорсолатеральная сеть представлена центрами в интрапариетальной борозде и лобной зрительной коре,

она вовлечена в исполнительный контроль внимания [13]. Сенсомоторные сети — одни из самых больших, включающие постцентральный и прецентральный области коры. Они участвуют в различных сенсомоторных актах, коннективность этих сетей меняется при многих нейродегенеративных заболеваниях, затрагивающих активность сенсомоторной коры. Имеются данные о изменении связности этих сетей при депрессиях. Наибольший интерес в контексте данной работы представляет возможная связь этих сетей с рабочей памятью [11]. Латеральные зрительные сети изменяются при развитии болезни Альцгеймера, лобно-височной деменции, сосудистых и других заболеваниях [12]. Стабильность коннективности зависит от возраста, она снижается при старении, когда нарушается баланс между возбуждающими и тормозными процессами, при этом показано нарушение связей дорсальной сети внимания с другими сетями покоя [14].

Негативная связь, соединяющая две области, означает, что bold-сигналы в этих областях связаны между собой отрицательным коэффициентом корреляции Пирсона [15]. На уровне нейронов подобная ситуация может возникнуть, если негативная коннективность соответствует тормозным связям, или если распространение возбуждения идет с определенной временной задержкой, как это может быть при соединении этих областей через ряд синаптических контактов. К сожалению, в настоящее время оценить без дополнительных экспериментов причину негативной корреляции невозможно [16]. В наших наблюдениях у больных без когнитивного снижения наиболее длинные межполушарные связи являются негативными, что может быть связано с временной задержкой bold-сигнала. При сосудистых недементных состояниях в некоторых случаях наблюдается снижение либо отсутствие статистически значимой связности, как это имеет место в левой зрительно-латеральной сети, либо эти связи становятся негативными, как в остальных случаях. В нашем случае в левой сенсомоторной сети и в дорсальной нейросети внимания, а также в левой парагиппокампальной области (рис. 1, 2) происходило образование значимых негативных связей, что при сохранении связности, в целом, между областями меняло характер таких коммуникаций. Таким образом, увеличение стати-

стически значимых коэффициентов регрессии за счет негативных связей может сопровождаться когнитивным снижением.

При когнитивном снижении наблюдается закономерное сокращение достоверно отличных от нуля связей при этом количество достоверно отличных от нуля разностей коннективностей между группами с когнитивным снижением и без него еще меньше. Большинство таких связей приходится на коннективность сенсорной сети с мозжечком. Как показано ранее, для больных ДЭ с разным уровнем оперативной памяти снижение оперативной памяти нарушает наиболее заметно коннективность мозжечка, которая, вероятно, одна из первых страдает при когнитивном снижении, вызванным недостаточностью мозгового кровообращения [5].

Ряд авторов исследовали процессы атрофии коры и подкорки при сосудистом типе мягкого когнитивного снижения [17]. Эти процессы в большей мере относятся к коре. Авторы показали значительное истончение коркового слоя в нижней лобной и орбитофронтальной извилинах, передней поясной извилине, островке, верхней височной извилине и язычной извилине у больных ДЭ. Подкорковая атрофия серого вещества наблюдалась на более поздних стадиях сосудистой энцефалопатии [18]. По нашим данным, уменьшение отношения серого вещества к объему

цереброспинальной жидкости наблюдалось при когнитивном снижении при этом закономерно уменьшается оперативная память по тесту Лурья.

Таким образом, можно предполагать, что исчезновению коннективности предшествует образование измененной связности при когнитивном снижении у исследованных нами пациентов, при этом в результате корковой атрофии происходят изменения соотношения между положительными и негативными коннективностями. Снижение коннективности также наблюдалось в областях со сниженным локальным мозговым кровотоком [19].

Заключение

У больных ДЭ при развитии заболевания прогрессивно снижаются когнитивные функции и коннективность, оцениваемая по фМРТ покоя. Это особенно заметно в следующих нейросетях: в дорсальной нейросети внимания, визуальной и сенсомоторных нейросетях. В дорсальной нейросети внимания, а также в парагиппокампадной области при когнитивном снижении имело место появление некоторого числа дополнительных негативных связей. Таким образом, сокращение коннективности и образование новых негативных связей в указанных выше нейросетях сопряжено с динамикой ДЭ и когнитивным снижением.

Список литературы

1. Суслина З.А., Иллариошкин С.Н., Пирадов М.А. Неврология и нейронауки – прогноз развития. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2007; 1(1): 5–9.
2. Танашян М.М., Максимова М.Ю., Домашенко М.А. Дисциркуляторная энцефалопатия. В кн.: *Путеводитель врачей назначений. Терапевтический справочник*. Москва; 2015; 2: 1–25.
3. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. *Неврологический журнал* 2006; 11(1): 4–12.
4. 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.
5. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Коновалов Р.Н. и др. Изменения коннективности головного мозга у больных с нарушениями вербальной оперативной памяти при дисциркуляторной энцефалопатии. *Вестник РГМУ* 2019; (5): 56–63. DOI: 10.24075/vrgmu.2019.061.
6. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V. et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 695–699. DOI:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x. PMID: 15817019.
7. Borland E., Nägga R., Nilsson P.M. et al. The Montreal Cognitive Assessment: normative data from a large swedish population-based cohort. *J Alzheimers Dis* 2017; 59: 893–901. DOI: 10.3233/JAD-170203. PMID: 28697562.
8. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. Технологии исследования церебральной асимметрии. В кн.: М.А. Пирадов, С.Н. Иллариошкин, М.М. Танашян (ред.) *Неврология XXI века: диагностические, лечебные и исследовательские технологии. Руководство для врачей*. М., 2015; 3: 350–375.
9. Whitfield-Gabrieli S., Nieto-Castanon A. Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain Connect* 2012; 2: 125–141. DOI: 10.1089/brain.2012.0073. PMID: 22642651.
10. Zhang H-Y., Wang S-J., Liu B. Resting brain connectivity: changes during the progress of Alzheimer Disease. *Radiology* 2010; 256: 598–606. DOI: 10.1148/radiol.10091701. PMID: 20656843.
11. Yamashita M., Yoshihara Y., Hashimoto R. et al. A prediction model of working memory across health and psychiatric disease using whole-brain functional connectivity. *Elife* 2018; 7: e38844. DOI: 10.7554/eLife.38844. PMID: 30526859.
12. Hafkemeijer A., Möller C., Dopfer E.G.P. et al. A longitudinal study on resting state functional connectivity in behavioral variant Frontotemporal Dementia and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 2017; 55: 521–537. DOI: 10.3233/JAD-150695. PMID: 27662284.
13. Буккиева Т.А., Чегина Д.С., Ефимцев А.Ю. и др. Функциональная МРТ покоя. Общие вопросы и клиническое применение. *Российский электрон-*

References

1. Suslina Z.A., Illarioshkin S.N., Piradov M.A. [Neurology and neuroscience - development prognosis]. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii* 2007; 1(1): 5–9. (In Russ.)
2. Tanashyan M.M., Maksimova M.Yu., Domashenko M.A. [Encephalopathy]. In: *Guide to medical appointments. Therapeutic guide*. Moscow; 2015; 2: 1–25. (In Russ.)
3. Yakhno N.N. [Cognitive disorders in a neurological clinic]. *Neurologicheskij zhurnal* 2006; 11(1): 4–12. (In Russ.)
4. Piradov M.A., Suponeva N.A., Seliverstov Yu.A. et al. [Possibilities of modern methods of neuroimaging in the study of spontaneous activity of the brain at rest]. *Neurologicheskij zhurnal* 2016; 21(1): 4–12. DOI: 10.18821/1560-9545-2016-21-1-4-12. (In Russ.)
5. Fokin V.F., Ponomareva N.V., Kononov R.N. et al. [Brain connectivity changes in patients with working memory impairments with chronic ischemic cerebrovascular disease]. *Vestnik RGMU* 2019; (5): 56–63. DOI: 10.24075/vrgmu.2019.061. (In Russ.)
6. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V. et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 695–699. DOI:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x. PMID: 15817019.
7. Borland E., Nägga R., Nilsson P.M. et al. The Montreal Cognitive Assessment: normative data from a large swedish population-based cohort. *J Alzheimers Dis* 2017; 59: 893–901. DOI: 10.3233/JAD-170203. PMID: 28697562.
8. Fokin V.F., Ponomareva N.V. [Technologies for the study of cerebral asymmetry]. In: M.A. Piradov, S.N. Illarioshkin, M.M. Tanashyan (eds.) *Neurology of the XXI century: diagnostic, treatment and research technologies. A guide for doctors*. Moscow; 2015; 3: 350–375. (In Russ.)
9. Whitfield-Gabrieli S., Nieto-Castanon A. Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain Connect* 2012; 2: 125–141. DOI: 10.1089/brain.2012.0073. PMID: 22642651.
10. Zhang H-Y., Wang S-J., Liu B. Resting brain connectivity: changes during the progress of Alzheimer Disease. *Radiology* 2010; 256: 598–606. DOI: 10.1148/radiol.10091701. PMID: 20656843.
11. Yamashita M., Yoshihara Y., Hashimoto R. et al. A prediction model of working memory across health and psychiatric disease using whole-brain functional connectivity. *Elife* 2018; 7: e38844. DOI: 10.7554/eLife.38844. PMID: 30526859.
12. Hafkemeijer A., Möller C., Dopfer E.G.P. et al. A longitudinal study on resting state functional connectivity in behavioral variant Frontotemporal Dementia and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 2017; 55: 521–537. DOI: 10.3233/JAD-150695. PMID: 27662284.
13. Bukkiyeva T.A., Chagina D.S., Efimtsev A.Yu. et al. [Funktional'naya MRT pokoya. Obshchiye voprosy i klinicheskoye primeneniye]. *Rossiyskiy elektronnyy*

ный журнал лучевой диагностики 2019; 9(2): 150–170. DOI: 10.21569/2222-7415-2019-9-2-150-170.

14. Tsvetanov K.A., Henson R.N.A., Tyler L.K. et al. Extrinsic and intrinsic brain network connectivity maintains cognition across the lifespan despite accelerated decay of regional brain activation. *J Neurosci* 2016; 36: 3115–3126. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2733-15.2016. PMID: 26985024.
15. Biswal B., Yetkin F.Z., Haughton V.M., Hyde J.S. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med* 1995; 34: 537–541. DOI: 10.1002/mrm.1910340409. PMID: 8524021.
16. Sun Y., Qin L., Zhou Y. et al. Abnormal functional connectivity in patients with vascular cognitive impairment, no dementia: A resting-state functional magnetic resonance imaging study. *Behav Brain Res* 2011; 223: 388–394. DOI: 10.1016/j.bbr.2011.05.006. PMID: 21605598.
17. Seo S.W., Ahn J., Yoon U. et al. Cortical thinning in vascular mild cognitive impairment and vascular dementia of subcortical type. *J Neuroimaging* 2010; 20: 37–45. DOI: 10.1111/j.1552-6569.2008.00293.x. PMID: 19220710.
18. Yi L., Wang J., Jia L. et al. Structural and functional changes in subcortical vascular mild cognitive impairment: a combined voxel-based morphometry and resting-state fMRI study. *PLoS One* 2012; 7: e44758. DOI: 10.1371/journal.pone.0044758. PMID: 23028606.
19. Zheng W., Cui B., Han Y. et al. Disrupted regional cerebral blood flow, functional activity and connectivity in Alzheimer's Disease: a combined ASL perfusion and resting state fMRI study. *Front Neurosci* 2019; 13: 738. DOI: 10.3389/fnins.2019.00738. PMID: 31396033.

Информация об авторах

Фокин Виталий Федорович — д.б.н., проф., г.н.с. лаб. возрастной физиологии мозга и нейрокибернетики отдела исследований мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия
Пономарева Наталья Васильевна — д.м.н., г.н.с., зав. лаб. группы возрастной физиологии мозга и нейрокибернетики отдела исследований мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия
Кропачева Марина Викторовна — д.м.н., зав. отделением лучевой диагностики ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия
Коновалов Родион Николаевич — к.м.н., с.н.с. отделения лучевой диагностики ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия
Марина В. Кропачева — д.м.н., зав. отделением лучевой диагностики ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия
Медведев Роман Борисович — к.м.н., н.с. 1-го неврологического отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия
Лагода Ольга Викторовна — к.м.н., с.н.с. 1-го неврологического отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия
Танашян Маринэ Мовсесовна — д.м.н., проф., заслуженный деятель науки Российской Федерации, член-корреспондент РАН, зам. директора по научной и лечебной работе, руководитель 1-го неврологического отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

zhurnal luchshey diagnostiki 2019; 9(2): 150–170. DOI: 10.21569/2222-7415-2019-9-2-150-170. (In Russ.)

14. Tsvetanov K.A., Henson R.N.A., Tyler L.K. et al. Extrinsic and intrinsic brain network connectivity maintains cognition across the lifespan despite accelerated decay of regional brain activation. *J Neurosci* 2016; 36: 3115–3126. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2733-15.2016. PMID: 26985024.
15. Biswal B., Yetkin F.Z., Haughton V.M., Hyde J.S. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med* 1995; 34: 537–541. DOI: 10.1002/mrm.1910340409. PMID: 8524021.
16. Sun Y., Qin L., Zhou Y. et al. Abnormal functional connectivity in patients with vascular cognitive impairment, no dementia: A resting-state functional magnetic resonance imaging study. *Behav Brain Res* 2011; 223: 388–394. DOI: 10.1016/j.bbr.2011.05.006. PMID: 21605598.
17. Seo S.W., Ahn J., Yoon U. et al. Cortical thinning in vascular mild cognitive impairment and vascular dementia of subcortical type. *J Neuroimaging* 2010; 20: 37–45. DOI: 10.1111/j.1552-6569.2008.00293.x. PMID: 19220710.
18. Yi L., Wang J., Jia L. et al. Structural and functional changes in subcortical vascular mild cognitive impairment: a combined voxel-based morphometry and resting-state fMRI study. *PLoS One* 2012; 7: e44758. DOI: 10.1371/journal.pone.0044758. PMID: 23028606.
19. Zheng W., Cui B., Han Y. et al. Disrupted regional cerebral blood flow, functional activity and connectivity in Alzheimer's Disease: a combined ASL perfusion and resting state fMRI study. *Front Neurosci* 2019; 13: 738. DOI: 10.3389/fnins.2019.00738. PMID: 31396033.

Information about the authors

Vitaliy F. Fokin — D. Sci. (Biol.), Prof., principal researcher, Laboratory of age-related physiology of the brain and neurocybernetics, Department of brain research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia
Natalia V. Ponomareva — D. Sci. (Med.), principal researcher, Head, Laboratory of the group of age-related physiology of the brain and neurocybernetics, Department of brain research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia
Rodion N. Konovalev — PhD. (Med.), senior researcher, Department of radiation diagnostics, Research Center of Neurology, Moscow, Russia
Marina V. Kropacheva — D. Sci. (Med.), Head, Department of radiation diagnostics, Research Center of Neurology, Moscow, Russia
Roman B. Medvedev — PhD. (Med.), researcher, 1st Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia
Olga V. Lagoda — PhD. (Med.), senior researcher, 1st Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia
Marine M. Tanashyan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corr. Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy director of science, Head, 1st Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia