

Нейровизуализация гиппокампа: роль в диагностике болезни Альцгеймера на ранней стадии

Незнанов Н.Г., Ананьева Н.И., Залуцкая Н.М., Андреев Е.В., Ахмерова Л.Р.,
Ежова Р.В., Саломатина Т.А., Стулов И.К.
Национальный медицинский исследовательский центр неврологии и психиатрии
им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург

Резюме. В работе на основании литературных данных и собственного опыта проанализированы данные МРТ-исследования медиобазальных отделов височных долей у здоровых добровольцев и пациентов с болезнью Альцгеймера на ранней стадии. Определен способ выявления и измерения объемов различных отделов гиппокампа.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, гиппокамп, МРТ, сегментация.

Neurovisualisation of the hippocampus: role in diagnosis of the early Alzheimer disease

Neznanov N.G., Ananyeva N.I., Zalutskaya N.N., Andreev E.V., Akhmerova L.R.,
Ezhova R.V., Salomatina T.A., Stulov I.K.
Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology

Summary. In our study we have analyzed MRI of mediobasal parts of temporal lobes in healthy volunteers and patients with Alzheimer disease in early stage based on medical literature and our experience. We have determined method of definition and volume evaluation of different hippocampal subfields.

Key words: anatomical variants, temporal lobe epilepsy, hippocampus, MRI, segmentation.

Количественные данные о размерах и толщине структур головного мозга в норме и при патологии чрезвычайно актуальны не только для понимания вариантов нормы, но и для уточнения патологических изменений, особенно на ранних стадиях заболеваний головного мозга [1, 18, 19, 21]. Поэтому исследования, проведенные методами нейровизуализации, позволяющие получать такие данные, столь важны для неврологии, психиатрии, медицинской психологии [1, 2, 3, 6, 15, 16]. Одним из современных и наиболее перспективных методов изучения анатомии головного мозга является магнитно-резонансная томография (МРТ), которая позволяет получать прижизненную морфометрическую характеристику головного мозга и его структур [4, 5, 17]. В большинстве литературных источников по МРТ представлен качественный [4, 6, 10, 15] и, в меньшей степени, количественный анализ структур головного мозга [3, 5, 7, 12]. Такие данные востребованы, прежде всего, как основа оценки изменений структур головного мозга при различной его патологии.

В настоящее время в международной литературе широко обсуждается вопрос о заинтересованности структур лимбической системы в реализации различных патологических состояний головного мозга [8, 9, 11, 13]. Однако получаемые результаты носят нередко противоречивый характер. Это может быть связано с недостаточной разработанностью нормы объемных и линейных размеров структур головного мозга, ответственных за функционирование когнитивной и эмоциональной сферы человека, в том числе в разные возрастные периоды [12, 14].

В связи с этим мы попытались в данной работе уточнить изменения объемов гиппокампа, его субрегионов и субполей на примере болезни Альцгеймера на ранней стадии в сравнении с нормальным возрастным старением.

Материалы и методы

Проведено обследование 150 человек в возрасте от 55 лет и больше, проходивших психолого-психиатрическое обследование на геронтологическом отделении ФГБУЗ НМИЦ НП им. В.М. Бехтерева. Все пациенты без выраженной неврологической и психопатологической симптоматики, а также без сахарного диабета, выраженных повышений артериального давления, атеросклероза и нейроинфекций.

В тесте MMSE пациенты набрали от 23 до 27 баллов (среднее значение -25 баллов, в тесте «Рисование часов» — от 2 до 10 баллов (среднее значение -7 баллов), в тесте «Батарейка лобной дисфункции» — от 10 до 17 баллов (среднее значение — 13 баллов).

Из этого числа пациентов было выделено 2 группы по 10 пациентов:

1 группа (основная): пожилые люди (мужчины и женщины) в возрасте от 55 лет, страдающие болезнью Альцгеймера (10 человек). Всем испытуемым контрольной группы был поставлен диагноз болезнь Альцгеймера на стадии ранней деменции.

2 группа (контрольная): условно-здоровые добровольцы в возрасте от 55 лет (10 человек) без неврологической и психопатологической симптоматики.

Общий статистический анализ результатов исследований выполнялся с использованием пакета

тов статистических программ «Statistica 6.0 for Windows» и «Microsoft Excel 2003».

Сканирование проводилось на МРТ-сканере AtlasExelartVantageXGV (Toshiba, Япония) с индукцией магнитного поля 1.5 Тесла. Использовали стандартную 8-канальную катушку для головы. 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, при котором визуализируются структуры медиобазальных отделов височных долей: энторинальная кора, головка, тело и хвост гиппокампа, височные рога боковых желудочков, цистерны основания мозга.

На следующем этапе выполнялась 3D-MPRAGE-ИП по следующему протоколу: TR=12, TE=5, FOV=25.6, MTX=256, ST=2.0, 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) [26]. В программной среде FreeSurfer 6.0 отдельно проводилась сегментация гиппокампа по субполям и субрегионам. FreeSurfer — программный пакет, который изначально разрабатывался для сегментации лишь кортикальных структур головного мозга, а позже эволюционировал до полноценного инструмента сегментации и визуализации структурных и функциональных структур (FreeSurfer/ MassachusettsGeneralHospital — URL: <http://surfer.nmr.harvard.edu>).

Изменения объема гиппокампа имеются при многих заболеваниях головного мозга, однако близость этих структур делает их трудноотделимыми друг от друга на магнитно-резонансных томограммах, в результате чего при проведении морфометрии есть вероятность исключения некоторых срезов из анализа, либо, напротив, совместного анализа амигдалогиппокампа комплекса [22, 23, 26]. Помимо этого, имеются трудности при разделении хвоста гиппокампа от таламуса. Поэтому появилась необходимость разработать надежную методику для объемного анализа гиппокампа и амигдалы (DISPLAY, Montreal Neurological Institute, Quebec, Canada), которая также используется для измерения внутричерепного объема и для построения трехплоскостных реконструкций. Изучение гиппокампа необходимо проводить, используя корональные срезы, начиная от хвоста гиппокампа [26]. Границы частей

Таблица 1. Объемы субрегионов и субполей гиппокампа по данным МР морфометрии у здоровых добровольцев и пациентов на ранней стадии болезни Альцгеймера

Название структуры	Пациенты с ранней стадией болезни Альцгеймера		Условно-здоровые добровольцы		Уровень значимости
	Левая гемисфера	Правая гемисфера	Левая гемисфера	Правая гемисфера	
Гиппокамп в целом	2799,399093	2683,796436	3445,861117	3414,173636	P=0.005 **
Хвост гиппокампа	427,1867558	447,1439666	541,5249371	527,6189509	P=0.003 **
Субикулюм	347,5968633	307,1123568	435,7437506	415,3908504	P=0.01 **
СА1	526,9026083	520,1523616	621,8925157	627,5692734	P=0.055
Борозда гиппокампа	169,7623182	171,8908454	213,692648	211,3207803	P=0.025*
Пресубикулюм	283,7844637	235,5906532	330,956494	301,8749004	P=0.109
Парасубикулюм	68,0958173	62,3774332	68,42057929	55,22181486	P=0.887
Молекулярный слой гиппокампа	452,8983707	430,0827013	562,1268349	559,7053719	P=0.002 **
Молекулярный слой зубчатой фасции	237,2206008	229,4058588	303,3211026	312,4577006	P=0.003 **
СА3	161,9978932	162,9031309	209,4775464	221,8378734	P=0.002 **
СА4	205,5401381	200,9866502	261,986464	267,5831651	P=0.001 ***
Фимбрия	38,1266914	36,5683016	54,18618571	65,40572986	P=0.230
НАТА	50,0488899	51,4730216	56,22470671	59,50800443	P=0.270

*P≤0.05

**P≤0.01

***P≤0.001

гиппокампа сложны для идентификации. Границей хвоста и тела гиппокампа является место, где на корональных изображениях наиболее полно визуализируются столбы свода. Границей тела и головки является место, где четко визуализируется вершина крючка гиппокампа. Наиболее важной структурой для определения латеральной, передней и нижней границы гиппокампа является крючковидный карман нижнего рога бокового желудочка. В последние годы появилось возможность автоматической сегментации гиппокампа в программе Freesurfer 6.0., которая дает возможность получать данные об объемах как гиппокампа в целом, так и отдельно полей СА1-4, субикулума, пре- и парасубикулума, зубчатой фации, фимбрии, молекулярного слоя гиппокампа и зубчатой фации [23, 24].

Результаты

Проведено сопоставление данных воксельбазированной морфометрии после выделения по данным психологического обследования 2 групп:

1. ранняя стадия болезни Альцгеймера
2. возрастная норма

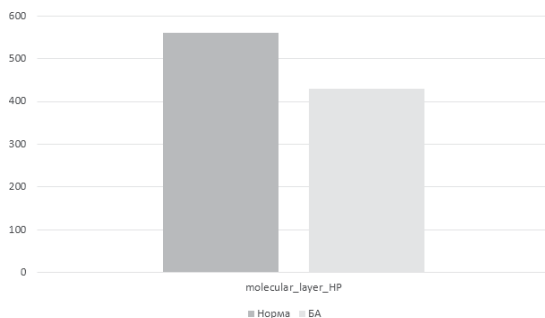
В результате проведения сравнительного анализа полных отсегментированных объемов гиппокампа в целом и отдельных его субполей были получены статистически значимые различия, представленные в табл. 1 и на рисунках 1-3.

Таким образом, достоверные различия в объемах субполей и субрегионов гиппокампа были выявлены только в СА3 поле Бродмана и молекулярных слоях гиппокампа и зубчатой фации.

Обсуждение

Бурное развитие нейронаук требует более детальных нейроморфологических данных об анатомии внутримозговых структур с учетом их индивидуальной вариабельности [18, 21, 27]. Сегодня с помощью методов нейровизуализации, таких как магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, мы можем тщательно исследовать особенности структуры различных участков головного мозга [8, 9, 11, 13]. Однако, несмотря на уже 25

Правая гемисфера



Левая гемисфера

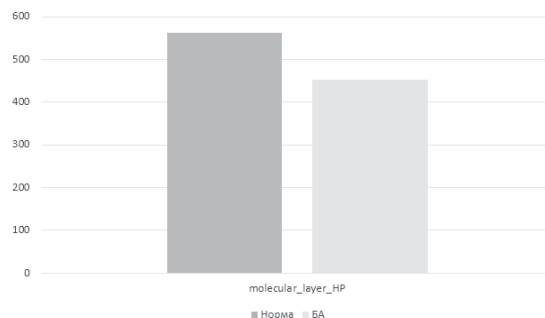
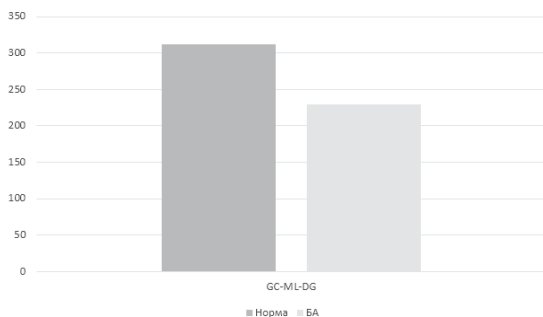


Рис.1. Объемы молекулярного слоя правого и левого гиппокампа у здоровых добровольцев и пациентов на ранней стадии болезни Альцгеймера в программе Freesurfer.

Правая гемисфера



Левая гемисфера

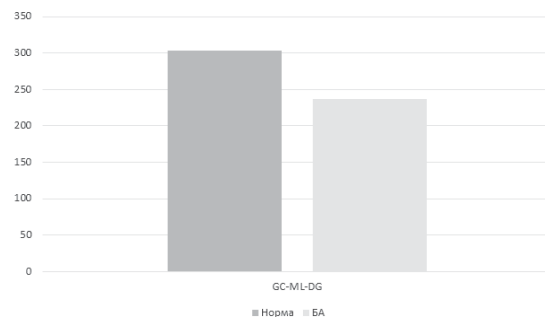


Рис. 2. Объемы молекулярного слоя правого и левого дентальной фации гиппокампальной формации у здоровых добровольцев и пациентов на ранней стадии болезни Альцгеймера в программе Freesurfer.

Правая гемисфера

Левая гемисфера

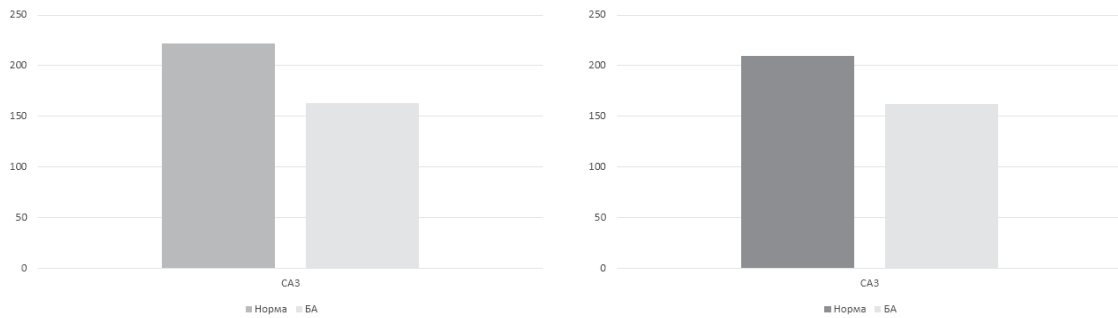


Рис.3. Объемы СА3 правого и левого гиппокампа у здоровых добровольцев и пациентов на ранней стадии болезни Альцгеймера в программе Freesurfer.

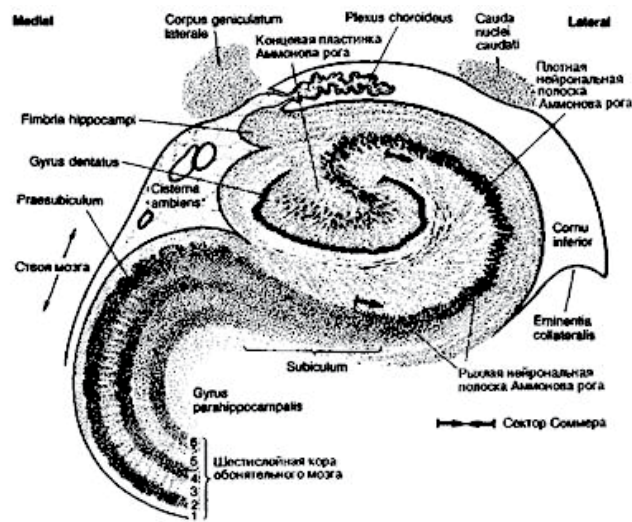


Рис. 5. Схема строения гиппокампа (цит. по Дуус П. Топический диагноз в неврологии, 1997.)



Рис. 6. Морфологический разрез гиппокампа (цит. по Гистология, эмбриология, цитология: учебник / Ю. И. Афанасьев, Н. А. Юрина, Е. Ф. Котовский и др.—6-е изд., перераб. и доп.—2012.—800 с.)

летний опыт использования МРТ для выявления структурных изменений головного мозга, многие вопросы морфометрии и вариантов строения различных отделов головного мозга остаются до конца невыясненными. Это касается, в том числе, и лимбической системы, в первую очередь, медиобазальных отделов височных долей [2, 12, 13, 19].

Гиппокамп (*hippocampus*) — часть переднего мозга, давно привлекающая внимание исследователей в связи с важной ролью, которую она играет в контроле различных форм поведения. Морфологически гиппокамп представлен стереотипно повторяющимися модулями, связанными между собой и с другими структурами. [24, 25]. Неоспорима роль гиппокампа в механизмах памяти, в частности, пространственной памяти, и контроле пространственного обучения. Исследования гиппокампа имеют большое прикладное значение, так как нарушением функционирования этой структуры сопровождаются такие заболевания как височная эпилепсия, болезнь Альцгеймера, шизофрения [25, 27, 28, 29].

Несмотря на длительный период изучения, особенности функционирования гиппокампа постоянно уточняются, и их трактовка часто является предметом дискуссии. Особенно это касается специфических особенностей ее полей и субрегионов. В настоящее время имеются многочисленные доказательства функциональной гетерогенности, модульного строения гиппокампа вдоль его оси, от септального по темпорального полюса [19, 24, 25, 29]. Многочисленные связи гиппокампа со структурами как лимбической системы, так и других отделов мозга определяют его многофункциональность [20, 25].

Гиппокамп входит в гиппокампальную формацию, включающую, помимо него, зубчатую фасцию, субикулум, пресубикулум и энторинальную кору, и является ключевой структурой лимбической системы мозга [12]. Собственно гиппокамп (или Аммонов рог) представляет собой плотную ленту клеток, тянущуюся в переднезаднем направлении вдоль медиальной стенки нижнего рога бокового желудочка мозга. Основные нервные клетки гиппокампа представлены пирамидными нейронами и полиморфными клетками. Являясь древней корой, гиппокамп состоит из 3 основных слоев: полиморфного слоя (*stratum oriens*), слоя пирамидных нейронов (*stratum pyramidale*) и молекулярного слоя (*stratum radiatum* и *stratum lacunosum-moleculare*) [12] (Рис. 5).

Слой, лежащий на вентрикулярной поверхности, *alveus*, состоит в основном из идущих в горизонтальном направлении миелинизированных аксонов пирамидных нейронов гиппокампа. Базальные дендриты и начальные сегменты аксонов находятся в полиморфном слое. Далее следует слой пирамидных нейронов, а затем *stratum radiatum*, содержащий стволы апикальных дендритов, *istratum lacunosum-moleculare*, где располагаются претерминальные и терминальные ветвления апикальных дендритов. Четкая организация цитоархитектоники гиппокампа сохраняется

на всем его фронтокаудальном протяжении, что позволяет говорить о его ламинарной организации [6, 12] (Рис. 6).

Особенности цитоархитектоники пирамидного слоя гиппокампа послужили основанием для его деления на 4 основных поля, ориентированных в медиолатеральном направлении и обозначаемые как CA1—CA4. Основными полями собственно гиппокампа считаются поля CA1 и CA3. Поле CA1 отличается небольшими, плотно расположенными в 2 слоя пирамидными нейронами, клетки этого слоя в CA3 области имеют очень крупные размеры, расположены не так плотно. Аксоны пирамидных нейронов CA3 дают так называемые коллатерали Шаффера, контактирующие с апикальными дендритами пирамид CA1. Эти связи являются двумя основными ассоциативными путями гиппокампа, соединяющими воедино его основные элементы. Таким образом, гиппокамп можно представить, как набор последовательных морфофункциональных сегментов, которые могут функционировать относительно независимо. Таким образом, CA3-область гиппокампа является точкой конвергенции потоков информации от ассоциативной коры и филогенетически древних образований ствола мозга.

В нашем исследовании было выявлено достоверное уменьшение объема молекулярного слоя гиппокампа и молекулярного слоя дентальной фасции гиппокампальной формации, а также CA3 поля Бродмана у пациентов на ранней стадии болезни Альцгеймера в сравнении со здоровыми добровольцами, что указывает на то, что уже на ранней стадии заболевания в основном страдающая субполю гиппокампа, ответственные за координацию его деятельности и распределение потоков информации, поступающих от других структур головного мозга.

Заключение

Методы нейровизуализации находятся в состоянии постоянного развития и совершенствования. Это позволяет надеяться на то, что уже в недалеком будущем именно с помощью этих методов будут достигнуты успехи в диагностике и понимании генеза многих заболеваний головного мозга. Исследования гиппокампа имеют большое прикладное значение, так как нарушением функционирования этой структуры сопровождаются такие заболевания как височная эпилепсия, болезнь Альцгеймера, шизофрения.

Однако, несмотря на огромные достижения в области инструментальных методов прижизненного исследования мозга и их несомненные достоинства, многие вопросы морфологических особенностей медиобазального отдела височной доли, вариантов его строения, до сих пор остаются неясными. Вероятно, функциональные нарушения, приводящие к клинической симптоматике, опережают структурные (атрофические) изменения головного мозга на ранней стадии деменции.

Литература

1	Абриталин Е.Ю., Александровский Ю.А., Ананьева Н.И., Аничков А.Д., Ахапкин Р.В., Букреева Н.Д., Вандыш-Бубко В.В., Васильева А.В., Введенский Г.Е., Вельтищев Д.Ю., Винникова М.А., Гаврилова С.И., Горелик А.Л., Горобец Л.Н., Григорьева Е.А., Гурович И.Я., Демчева Н.К., Дубинина Е.Е., Егоров А.Ю., Захаров Д.В. и др Психиатрия: Национальное Руководство. 2-е издание, переработанное и дополненное. — ГЭТОР-Медиа, М. — 2018. — 1008с.	<i>Abritalin E.Yu., Aleksandrovsky Yu.A., Ananyeva N.I., Anichkov A.D., Akhapkin R.V., Bukreeva N.D., Vandysch-Bubko V.V., Vasilyev A.V., Vvedensky G.E., Veltishchev D.Yu., Vinnikova M.A., Gavrilova S.I., Gorelik A.L., Gorobets L.N., Grigorieva E.A., Gurovich I.Ya., Demcheva N.K., Dubinina E.E., Egorov A.Yu., Zakharov D.V.. Psychiatry: National Leaders. the 2nd edition processed and added. Moscow. 2018; 1008. (In Rus.).</i>
2	Ананьева Н.И., Ежова Р.В., Гальсман И.Е., Давлетханова М.А., Ростовцева Т.М., Стулов И.К., Вассерман Л.И., Шмелева Л.М., Чуйкова А.В., Сорокина А.В., Иванов М.В. Гиппокамп: Лучевая анатомия, варианты строения // Лучевая диагностика и терапия. — 2015. — №1. — С.39-44.	<i>Ananyeva N.I., Ezhova R.V., Galsman I.E., Davletkhanova M.A., Rostovtseva T. M., Stulov I.K., Wasserman L.I., Shmelyova L.M., Chuykova A.V., Sorokina A.V., Ivanov M.V. Gippokamp: Beam Anatomy, Building Options. Radiodiagnosis and therapy. 2015; 1 (6): 39-44. (In Rus.).</i>
3	Ананьева Н.И., Ежова Р.В., Ганзенко М.А. Исследование гендерных и возрастных особенностей анатомии гиппокампа при депрессивных расстройствах методом магнитно-резонансной морфометрии // Психическое здоровье. — 2016. — Т.14. — С. 8-25.	<i>Ananyeva N.I., Ezhova R.V., Ganzenko M.A. A research of gender and age features of anatomy of a hippocampus at depressive frustration by method of a magnetic and resonant morphometry. Psikhicheskoe zdorov'e. 2016; 14:9:18-25. (In Rus.).</i>
4	Ананьева Н.И., Залуцкая Н.М., Круглов Л.С., Семенова Н.В., Дроздова М.А. Комплексная диагностика сосудистых деменций. Пособие для врачей. М-во здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева. — СПб: СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева. — 2007. — 44с.	<i>Ananyeva N.I., Zalutskaya N.M., Kruglov L. S., Semyonova N.V., Drozdova M.A. Complex diagnosis of vascular dementias. A grant for doctors. Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, St. Petersburg research psychoneurological institute of V.M. Bekhterev. St. Petersburg. 2007. (In Rus.).</i>
5	Андреев Е.В., Ананьева Н.И., Залуцкая Н.М., Бельцева Ю.А., Незнанов Н.Г. 5. применение метода воксель-базированной морфометрии в диагностике деменции альцгеймеровского типа // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. — 2017. — №4. — С.66-72.	<i>Andreyev E.V., Ananyeva N.I., Zalutskaya N.M., Beltseva Yu.A., Neznanov N.G. Application of a method of the voxsel-based morphometry in diagnosis of dementia of Alzheimer type. Obzrenie psikiatrii i meditsinskoj psikhologii imeni V.M. Bekhtereva. 2017; 4:66-72. (In Rus.).</i>
6	Афанасьев Ю.И., Юрина Н.А., Котовский Е.Ф. и др., Гистология, эмбриология, цитология : учебник /Под ред. Ю.И. Афанасьева, Н.А. Юриной. — 6-е изд., перераб. и доп. изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа. — 2016. — 800с.	<i>Afanasyev Yu. I., Yurina N. A., Kotovsky E. F., et al., Histology, embryology, cytology: a textbook / Ed. Yu. I. Afanasyev, N. A. Yurina. — 6 reissue. — 2016. — 800с.</i>
7	Балунов О.А., Ананьева Н.И., Лукина Л.В. Сравнительные данные мрт головного мозга у пациентов с дисциркуляторной и с посттравматической энцефалопатией // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2005. — Т.105. — С.39-44.	<i>Balunov O.A., Ananyeva N.I., Lukina L.V. Comparative data MRI a brain at patients with dyscirculatory and with post-traumatic encephalopathy. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2005; 105:39-44. (In Rus.).</i>
8	Богданов А.В., Гушчанский Д.Е., Дегтярев А.Б., Лысов К.А., Ананьева Н.И., Незнанов Н.Г., Залуцкая Н.М. Гибридные подходы и моделирование активности человеческого мозга // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. — 2017. — №1. — С.19-25	<i>Bogdanov A.V., Gushchansky D. E., Degtyarev A.B., Lysov K.A., Ananyeva N.I., Neznanov N.G., Zalutskaya N.M. Hybrid approaches and modeling of activity of a human brain. Obzrenie psikiatrii i meditsinskoj psikhologii imeni V.M. Bekhtereva. 2017; 1:19-25. (In Rus.).</i>

9	Вассерман Л.И., Ананьева Н.И., Горелик А.Л., Ежова Р.В. и др. Аффективно-когнитивные расстройства: методология исследования структурно-функциональных соотношений на модели височной эпилепсии // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Психология. — 2013. — Т.6. — С.67-71.	Wasserman L.I., Ananyeva N.I., Gorelik A.L., Ezhova R.V., etc. Affective and cognitive frustration: methodology of a research structurally functional a ratio on model of temporal epilepsy. Vestnik Yuzhno-Ural'skogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Psikhologiya. 2013; 6:67-71. (In Rus.).
10	Вассерман Л.И., Ананьева Н.И., Иванов М.В., Сорокина А.В., Ершов Б.Б., Ежова Р.В., Янушко М.Г., Чередникова Т.В., Крижановский А.С., Чуйкова А.В. Комплексная диагностика эндогенных депрессий с использованием нейровизуализационных и когнитивных показателей // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. — 2014. — № 2. — С.39-44.	Wasserman L.I., Ananyeva N.I., Ivanov M.V., Sorokina A.V., Yershov B.B., Ezhova R.V., Yanushko M.G., Cherednikova T.V., Krizhanovsky A.S., Chuykova A.V. Complex diagnosis of endogenous depressions with use of neurovisualization and cognitive indicators. Obozrenie psikhiatrii i meditsinskoj psikhologii imeni V.M. Bekhtereva. 2014; 2:39-44. (In Rus.).
11	Гайкова О.Н., Ананьева Н.И., Забродская Ю.М. Морфологические проявления общепатологических процессов в нервной системе. — Санкт-Петербург. — 2015.	Gaykova O.N., Ananyeva N.I., Zabrodskaya Yu.M. Morphological manifestations of all-pathological processes in nervous system. St. Petersburg; 2015. (In Rus.).
12	Дуус П. Топический диагноз в неврологии. — 1997 г.	Duus P. Topic the diagnosis in neurology. 1997. (In Rus.).
13	Ежова Р.В., Ананьева Н.И., Гальсман И.Е., Давлетханова М.М., Стулов И.К.; ред.: Незнанов Н.Г., Михайлов В.А. Воксельная морфометрия медиобазальных отделов височных долей у больных депрессией с помощью различных программных пакетов. В кн.: Эпилептология в системе нейронаук: сб. тз. — 2015. — С.84-85.	Ezhova R.V., Ananyeva N.I., Galsman I.E., Davletkhanova M.M., Stulov I.K.; edition: Neznanov N.G., Mikhaylov V.A. Voxel a morphometry of mediobasal departments of temporal shares at patients with a depression by means of various depressions by means of various software packages. In bk: Epileptologiya v sisteme neironauk: sb. tz. 2015:84-85.
14	Ежова Р.В., Шмелева Л.М., Ананьева Н.И., Киссин М.Я., Давлетханова М.А., Гальсман И.Е. Применение воксельной морфометрии для диагностики поражения лимбических структур при височной эпилепсии с аффективными расстройствами // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. — 2013. — № 2. — С.23-31.	Ezhova R.V., Shmelyova L.M., Ananyeva N.I., Kissin M.Ya., Davletkhanova M.A., Galsman I.E. Application of a Voxel morphometry for diagnostics of defeat of limbic structures at temporal epilepsy with affective disorders. Obozrenie psikhiatrii i meditsinskoj psikhologii imeni V.M. Bekhtereva. 2013; 2:23-31. (In Rus.).
15	Киссин М.Я., Ананьева Н.И., Шмелева Л.М. и др. Особенности нейроморфологии тревожных и депрессивных расстройств при височной эпилепсии // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. — 2012. — №2. — С.11-17.	Kissin M.Ya., Ananyeva N.I., Shmelyova L.M., etc. Features of neuromorphology of disturbing and depressive frustration at temporal epilepsy. Obozrenie psikhiatrii i meditsinskoj psikhologii. 2012; 2:11-17. (In Rus.).
16	Незнанов Н.Г., Ананьева Н.И. под ред.: Е.И. Гусева, А.Б. Гехт. Проблемы ранней диагностики болезни Альцгеймера // Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием. В сб.: Болезни мозга — медицинские и социальные аспекты. — 2016. — С.179-198.	Neznanov N.G., Ananyeva N.I. under the editorship of: E.I. Guseva, A.B. Gekht. Problems of early diagnosis of Alzheimer's disease. Vserossiiskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya s mezhdunarodnym uchastiem. V sb.: Bolezni mozga — meditsinskie i sotsial'nye aspekty. 2016:179-198. (In Rus.).
17	Незнанов Н.Г., Ананьева Н.И., Залуцкая Н.М., Стулов И.К., Гальсман И.Е., Бельцева Ю.А. Визуальная шкальная МРТ оценка атрофических изменений головного мозга в диагностике ранней стадии болезни Альцгеймера (1 этап исследования) // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. — 2016. — № 4. — С.61-66.	Neznanov N.G., Ananyeva N.I., Zalutskaya N.M., Stulov I.K., Galsman I.E., Beltseva Yu.A. Visualschool MRI assessment of atrophic changes of a brain in diagnostics of an early stage of Alzheimer's disease (1 investigation phase). Obozrenie psikhiatrii i meditsinskoj psikhologii imeni V.M. Bekhtereva. 2016; 4:61-66. (In Rus.).

18.	Незнанов Н.Г., Залуцкая Н.М., Дубинина Е.Е., Захарченко Д.В., Щедрина Л.В., Ананьева Н.И., Ющин К.В., Кубарская Л.Г., Дагаев С.Г., Трилис Я.Г. Исследование параметров окислительного стресса при психических нарушениях в позднем возрасте (болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция, депрессивное расстройство) //Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. — 2013. — № 4. — С.31-38.	Neznanov N.G., Zalutskaya N.M., Dubinina E.E., Zakharchenko D.V., Shchedrina L.V., Ananyeva N.I., Yushchin K.V., Kubarskaya L.G., Dagayev S. G., Trilis Ya.G. A research of parameters of an oxidizing stress at mental violations at late age (Alzheimer's disease, vascular dementia, depressive frustration). <i>Obzrenie psikiatrii i meditsinskoj psikhologii imeni V.M. Bekhtereva</i> . 2013; 4:31-38. (In Rus.).
19.	Трофимова Т.Н., Медведев Ю.А., Ананьева Н.И. и др. Использование посмертной магнитно-резонансной томографии головного мозга при патологоанатомическом исследовании. Архив патологии. — 2008. — Т.70. — С. 23-28.	Trofimova T. N., Medvedev Yu.A., Ananyeva N.I., etc. Use of posthumous magnetic resonance imaging of a brain at a pathoanatomical research. <i>Arkhiv patologii</i> . 2008; T.70; 3:23-28. (In Rus.).
20.	Трофимова Т.Н., Ананьева Н.И., Семенов С.Е. Гл. ред. тома Т. Н. Трофимова. Лучевая диагностика и терапия заболеваний головы и шеи. Национальное руководство. Сер. Национальные руководства по лучевой диагностике и терапии. Т: Лучевая диагностика и терапия заболеваний головы и шеи: национальное руководство. — Москва. — 2013.	Trofimova T.N., Ananyeva N.I., Semyonov S.E. Chapter of an edition of volume of T.N. Trofimov. <i>Radiodiagnosis and therapy of diseases of the head and neck. National leaders. Ser. Natsional'nye rukovodstva po luchevoi diagnostike i terapii</i> . T: <i>Luchevaya diagnostika i terapiya zabolevanii golovy i shei: natsional'noe rukovodstvo</i> . Moskva; 2013. (In Rus.).
21.	Ananyeva N.I., Ezhova R.V., Rostovseva T.M. Voxel morphometry in patients with Alzheimer disease. <i>Neuroradiology</i> . — 2017. — Vol.59. — P.1-84.	Ananyeva N.I., Ezhova R.V., Rostovseva T.M. Voxel morphometry in patients with Alzheimer disease. <i>Neuroradiology</i> . — 2017. — Vol.59. — P.1 — 84.
22.	Boutet C., et al. Detection of volume loss in hippocampal layers in Alzheimer's disease using 7 T MRI: A feasible study. <i>Neuroimage Clin</i> . — 2014. — Vol.5. — P.341-348.	Boutet C., et al. Detection of volume loss in hippocampal layers in Alzheimer's disease using 7 T MRI: A feasible study. <i>Neuroimage Clin</i> . 2014; 5:341-348.
23.	Bernasconi N, Kinay D, Andermann F, et. al. Analysis of shape and positioning of the hippocampal formation: an MRI study in patients with partial epilepsy and healthy controls. <i>Brain</i> . — 2005. — Vol.128. — P.2442-2452.	Bernasconi N, Kinay D, Andermann F, et. al. Analysis of shape and positioning of the hippocampal formation: an MRI study in patients with partial epilepsy and healthy controls. <i>Brain</i> . 2005; 128 (Pt 10):2442-2452.
24.	Bogdanov A., Degtyarev A., Guschanskiy D., Lysov K., Ananyeva N., Zalutskaya N., Neznanov N. Analog-digital approach in human brain modeling. 2017 17th IEEE/ACM International Symposium on Cluster, Cloud and Grid Computing, CCGRID 2017.Bk: Proceedings. — 2017. — №17. — P.807-812.	Bogdanov A., Degtyarev A., Guschanskiy D., Lysov K., Ananyeva N., Zalutskaya N., Neznanov N. Analog-digital approach in human brain modeling. 2017 17th IEEE/ACM International Symposium on Cluster, Cloud and Grid Computing, CCGRID 2017.Bk: Proceedings. 2017; 17:807-812.
25.	Chupin M., et al. Segmenting the subregions of the human hippocampus at 7 Tesla. <i>NeuroImage</i> . — 2009. — Vol.47. — P.122.	Chupin M., et al. Segmenting the subregions of the human hippocampus at 7 Tesla. <i>NeuroImage</i> . 2009; 47:122.
26.	Diego A. Herrera, Julio Vargas, John Fredy Ochoa, Jon Edinson Duque, Sergio A., Vargas-Francisco Lopera, Mauricio Castillo. Alzheimer's Disease: Initial Clinical Implementation of Automated Volumetry. <i>A Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques</i> . — 2014. - Vol.41. — P.651-653.	Diego A. Herrera, Julio Vargas, John Fredy Ochoa, Jon Edinson Duque, Sergio A., Vargas Francisco Lopera, Mauricio Castillo. Alzheimer's Disease: Initial Clinical Implementation of Automated Volumetry. <i>A Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques</i> . 2014; 41:651-653.
27.	Harper L., Barkhof F. et al. An algorithmic approach to structural imaging in dementia. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> . — 2014. — №85. — P.692-698.	Harper L., Barkhof F. et al. An algorithmic approach to structural imaging in dementia. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> . — 2014; 85:692-698.

28.	<i>Malykhin N. et al. Three-dimensional volumetric analysis and reconstruction of amygdala and hippocampal head, body and tail. Psychiatry Research: Neuroimaging. — 2007. — №2. — P.155-165.</i>	<i>Malykhin N. et al. Three-dimensional volumetric analysis and reconstruction of amygdala and hippocampal head, body and tail. Psychiatry Research: Neuroimaging. — 2007. — №2. — P.155-165.</i>
29.	<i>McLean J. The investigation of hippocampal and hippocampal subfield volumetry, morphology and metabolites using 3T MRI. Thesis for the degree of Ph.D. University Glasgow. — 2012. — P.354.</i>	<i>McLean J. The investigation of hippocampal and hippocampal subfield volumetry, morphology and metabolites using 3T MRI. Thesis for the degree of Ph.D. University Glasgow. 2012: 354.</i>
30.	<i>Murray M., et al. Clinicopathologic assessment and imaging of tauopathies in neurodegenerative dementias. Alzheimer's Research & Therapy. 2014; №6. Available at: http://alzres.com/content/6/1/1-13</i>	<i>Murray M., et al. Clinicopathologic assessment and imaging of tauopathies in neurodegenerative dementias. Alzheimer's Research & Therapy. 2014; №6. Available at: http://alzres.com/content/6/1/1-13</i>
31.	<i>Shen L.; et al. Comparison of Manual and Automated Determination of Hippocampal Volumes in MCI and Early AD. Brain Imaging and Behavior. — 2010. — № 4. — P.86-95.</i>	<i>Shen L.; et al. Comparison of Manual and Automated Determination of Hippocampal Volumes in MCI and Early AD. Brain Imaging and Behavior. — 2010. — № 4. — P.86-95.</i>

Сведения об авторах

Ананьева Наталия Исаевна — главный научный сотрудник, руководитель отделения клинической диагностики, ФГБУ НМИЦ ПН (СПб НИПНИ) им. В.М. Бехтерева. Профессор института высоких медицинских технологий СПбГУ и образовательного центра «Лучевая диагностика и ядерная медицина. MD, PhD. E-mail: ananieva_n@mail.ru

Залуцкая Наталья Михайловна — кандидат медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник отделения гериатрической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева». E-mail: nzalutskaya@yandex.ru

Незнанов Николай Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, научный руководитель отделения гериатрической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева. E-mail: spbinstb@bekhterev.ru

Ахмерова Линара Ринатовна — младший научный сотрудник «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗРФ, Санкт-Петербург, 192019, Россия, телефон моб.: 8 (911) 006-94-84; электронная почта: akhmerovalinaris94@gmail.com.

Саломатина Татьяна Александровна — младший научный сотрудник «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗРФ, Санкт-Петербург, 192019, Россия, телефон моб.: 8 (812) 670 02 29; электронная почта: tani.salomatina@gmail.com

Андреев Евгений Валерьевич — младший научный сотрудник отделения клинко-диагностических исследований, нейрофизиологии и нейровизуализации, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, ev.andreev94@gmail.com

Стулов Илья Константинович — врач-рентгенолог, рентгеновское отделение, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева. E-mail: symrak.spb@mail.ru