

Изменение количественного картирования восприимчивости магнитно-резонансной томографии при болезни Альцгеймера

Долгушин М.Б.^{1,2}, Мартынов М.Ю.^{1,3}, Дворянчиков А.В.¹, Кузнецов А.А.¹,
Боголепова А.Н.^{1,3}, Сашин Д.В.¹, Надеяев Р.В.¹, Таирова Р.Т.^{1,3}

¹ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Минздрава России, Москва; ³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

¹Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10; ²Россия, 123242, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ³Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 6

Цель исследования — изучить изменение количественного картирования восприимчивости (QSM) магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга (ГМ) у пациентов с болезнью Альцгеймера (БА) и сопоставить с результатами морфометрического исследования и состоянием когнитивных функций.

Материал и методы. В исследование включено 11 пациентов с БА (пять женщин и шесть мужчин; средний возраст — 75,3±9,4 года; оценка по MoCA — 11,2±3,9) и 12 добровольцев без когнитивных нарушений (восемь женщин и четыре мужчины; средний возраст — 72,7±8,9 года; оценка по MoCA — 26,7±0,9). QSM МРТ проводилась на томографе Signa PET/MR 3,0 Т с использованием 32-канальной катушки. В обоих полушариях изучаемые области включали миндалевидное тело, хвостатое ядро, скорлупу, гиппокамп, бледный шар, зрительный бугор, лобные, височные, теменные и затылочные доли и заднюю поясную извилину. Для каждой области были рассчитаны объем (воксели), QSM (ppm) и отношение QSM/объем.

Результаты. У пациентов с БА в большинстве областей значения QSM и QSM/объем были больше, а объем — меньше, чем в контрольной группе. Наибольшей чувствительностью и специфичностью обладали кора левой височной доли (объем, QSM и QSM/объем — SE ≥93,7, SP ≥90,4, AUC ≥0,921; p<0,0001), гиппокампы (объем и QSM/объем — SE ≥91,9, SP ≥89,1, AUC ≥0,939; p<0,0001) и миндалевидные тела (объем — SE ≥88,4, SP ≥91,6, AUC ≥0,902; p<0,0001) обоих полушарий. В гиппокампах и миндалевидных телах отношение QSM/объем обладало большей чувствительностью и специфичностью, чем QSM (ΔAUC ≥0,277±0,105, z≥2,636; p<0,0084). Наблюдалась корреляция между общим баллом по шкале MoCA и объемом миндалевидного тела, гиппокампа и коры височной доли левого полушария (r≥0,429; p≤0,0026). Кроме того, имелась связь между общим баллом по шкале MoCA и QSM в хвостатых ядрах и скорлупе обоих полушарий, в левой височной доле (r≥-0,429; p≤0,019) и QSM/объем в хвостатых ядрах и гиппокампах обоих полушарий, в скорлупе и височной доле левого полушария (r≥-0,415; p≤0,014).

Заключение. Настоящее исследование показало связь между QSM, соотношением QSM/объем, морфометрическими показателями и общим баллом по шкале MoCA при БА. Отношение QSM/объем обладает большей чувствительностью и специфичностью, чем QSM, в разграничении группы БА и контрольной группы.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; нейродегенерация; деменция; когнитивная дисфункция; MoCA; атрофия; морфометрия; количественное картирование восприимчивости; МРТ; QSM МРТ; железо.

Контакты: Михаил Юрьевич Мартынов; m-martin@inbox.ru

Для цитирования: Долгушин МБ, Мартынов МЮ, Дворянчиков АВ, Кузнецов АА, Боголепова АН, Сашин ДВ, Надеяев РВ, Таирова РТ. Изменение количественного картирования восприимчивости магнитно-резонансной томографии при болезни Альцгеймера. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(5):21–28. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-5-21-28>

Changes in quantitative magnetic resonance imaging susceptibility mapping in Alzheimer's disease

Dolgushin M.B.^{1,2}, Martynov M.Yu.^{1,3}, Dvoryanchikov A.V.¹, Kuznetsov A.A.¹,
Bogolepova A.N.^{1,3}, Sashin D.V.¹, Nadelyaev R.V.¹, Tairova R.T.^{1,3}

¹Federal Center for Brain and Neurotechnologies, FMBA of Russia, Moscow;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117513, Russia; ²2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 123242, Russia; ³1, Ostrovityanova St., Build. 6, Moscow 117513, Russia

Objective: to investigate changes in quantitative susceptibility mapping (QSM) of magnetic resonance imaging (MRI) of the brain in patients with Alzheimer's disease (AD) and to compare the results with those of a morphometric study and the state of cognitive functions.

Material and methods. The study included 11 patients with AD (five women and six men; mean age 75.3 ± 9.4 years; MoCA score 11.2 ± 3.9) and 12 volunteers without cognitive impairment (eight women and four men; mean age 72.7 ± 8.9 years; MoCA score 26.7 ± 0.9). QSM MRI was performed on a Signa PET/MR 3.0 T tomograph using a 32-channel coil. In both hemispheres, the regions studied included the amygdala, caudate nucleus, putamen, hippocampus, globus pallidus, thalamus, frontal, temporal, parietal and occipital lobes, and posterior cingulate gyrus. For each region, volume (voxels), QSM (ppm), and QSM/volume ratio were calculated.

Results. In patients with AD, QSM and QSM/volume values were higher and volume was lower than in the control group in most areas. The left temporal lobe cortex (volume, QSM and QSM/volume — SE ≥ 93.7 , SP ≥ 90.4 , AUC ≥ 0.921 ; $p < 0.0001$), the hippocampus (volume and QSM/volume — SE ≥ 91.9 , SP ≥ 89.1 , AUC ≥ 0.939 ; $p < 0.0001$) and the amygdala (volume — SE ≥ 88.4 , SP ≥ 91.6 , AUC ≥ 0.902 ; $p < 0.0001$) of both hemispheres had the highest sensitivity and specificity. In the hippocampi and amygdalae, the QSM/volume ratio had greater sensitivity and specificity than QSM ($\Delta AUC \geq 0.277 \pm 0.105$, $z \geq 2.636$; $p \leq 0.0084$). There was a correlation between the total MoCA score and the volume of the amygdala, hippocampus, and temporal lobe cortex of the left hemisphere ($r \geq 0.429$; $p \leq 0.0026$). In addition, there was a relationship between the total MoCA score and QSM in the caudate nuclei and putamen of both hemispheres, in the left temporal lobe ($r \geq -0.429$; $p \leq 0.019$) and QSM/volume in the caudate nuclei and hippocampi of both hemispheres, in the putamen and temporal lobe of the left hemisphere ($r \geq -0.415$; $p \leq 0.014$).

Conclusion. This study demonstrated a correlation between QSM, the QSM/volume ratio, morphometric parameters, and the total MoCA score in AD. The QSM/volume ratio has greater sensitivity and specificity than QSM in distinguishing between the AD group and the control group.

Keywords: Alzheimer's disease; neurodegeneration; dementia; cognitive dysfunction; MoCA; atrophy; morphometry; quantitative susceptibility mapping; MRI; QSM MRI; iron.

Contact: Mikhail Yurievich Martynov; m-martin@inbox.ru

For citation: Dolgushin MB, Martynov MYu, Dvoryanchikov AV, Kuznetsov AA, Bogolepova AN, Sashin DV, Nadelyaev RV, Tairova RT. Changes in quantitative magnetic resonance imaging susceptibility mapping in Alzheimer's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(5):21–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-5-21-28>

Болезнь Альцгеймера (БА) — нейродегенеративное заболевание, характеризующееся нарастающим снижением когнитивных функций (КФ). Основными морфологическими признаками БА являются внеклеточное отложение β -амилоида и внутриклеточное образование тау-нейрофибриллярных клубков (НФК) в головном мозге (ГМ). В последние годы уделяется внимание отложению ионов железа в ГМ при прогрессировании БА [1].

Впервые отложения железа в амилоидных бляшках и в нейронах при БА были описаны L. Goodman [2], B. Hallgren и P. Sourander [3]. Согласно экспериментальным данным [4], увеличение содержания внеклеточного железа предшествует образованию амилоидных бляшек в местах их будущего формирования. По результатам гистохимических исследований установлено перекрытие областей отложения ионов железа и β -амилоида [5]. Ионы железа, взаимодействуя с β -амилоидом, способствуют образованию амилоидных бляшек [6], а агрегаты ионов железа и β -амилоида активируют окислительный стресс [7]. Также отмечено перекрытие областей отложения железа и тау-НФК [8, 9]. По данным W. Wan и соавт. [10], избыточное отложение ионов железа в нейронах может стимулировать гиперфосфорилирование тау-белка и образование НФК.

В моделях БА выявлена ассоциация между нарушением обмена железа и поведением животных [11, 12]. В клинико-морфологических исследованиях при БА также показана связь между интенсивностью отложения ионов железа в разных отделах больших полушарий и степенью когнитивного снижения [13]. S. Ayton и соавт. [14] предположили, что отложение ионов железа в ГМ может ускорять прогрессирование клинических проявлений БА посредством усиления окислительного стресса и ферроптоза.

Количественное картирование восприимчивости (quantitative susceptibility mapping, QSM) — методика магнитно-резонансной томографии (МРТ), позволяющая ко-

личественно изучать пространственное распределение магнитной восприимчивости [15]. Основной вклад в результаты QSM в ГМ вносят ионы железа (Fe^{3+}). Предшествующие исследования установили очень надежное ($R^2 \geq 0.74$; $p < 0.0001$) совпадение данных *in vivo* и *ex vivo* QSM МРТ с результатами определения ионов железа методом масс-спектрометрии [16], рентгеновской флюоресцентной спектроскопии [17] и окраски вещества ГМ по Перлу [18].

В клинических условиях показана обратная связь между толщиной коры, результатами QSM в больших полушариях и когнитивным снижением [19]. H. Chen и соавт. [20] выявили ассоциацию между QSM и нарушением функциональных связей между различными областями коры больших полушарий. По данным Y. Zhi и соавт. [21], значения QSM при БА отрицательно коррелируют с рядом разделов Краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE). У пациентов с семейным риском развития БА повышенное отложение железа в гиппокампе ассоциировалось с повышением QSM в этих областях и ухудшением памяти на текущие события [22].

Целью настоящего исследования было изучение изменений количественного картирования восприимчивости при МРТ у пациентов с БА, сопоставление с результатами морфометрического исследования и оценки КФ по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA).

Материал и методы. В исследование были включены 23 человека: 11 пациентов с БА (шесть мужчин и пять женщин; средний возраст — $75,3 \pm 9,4$ года; оценка по MoCA — $11,2 \pm 3,9$) и 12 добровольцев без когнитивных нарушений (четыре мужчины и восемь женщин; средний возраст — $72,7 \pm 8,9$ года; оценка по MoCA — $26,7 \pm 0,9$). Диагноз БА был установлен на основании клинической картины, МРТ ГМ и исключения других причин когнитивного снижения. У шести пациентов диагноз был подтвержден исследовани-

ем ЦСЖ на β -амилоид 1–42 и тау-протеин 181. Остальным больным определение β -амилоида 1–42 и тау-протеина 181 в ЦСЖ не проводились. Все участники исследования были правшами от рождения. Состояние КФ определяли на основании шкалы МоСА.

Критериями не включения в исследование для обеих групп были: неврологические заболевания, очаговая неврологическая симптоматика при осмотре, признаки церебральной микроангиопатии на МРТ, предшествующие внутричерепные хирургические вмешательства и противопоказания к проведению МРТ. Из анализа также исключались серии с некорректным качеством МР-изображений.

МРТ-исследование. МРТ проводили на томографе Signa PET/MR 3,0T (GE Healthcare, США) с использованием 32-канальной головной катушки. Помимо стандартных протоколов сканирования (диффузионно-взвешенные изображения – ДВИ, T1, T2, T2-FLAIR), исследование включало QSM и T1-изображения для последующей сегментации в автоматическом режиме. Серия QSM была получена с использованием трехмерной градиентной эхо-последовательности со следующими параметрами: TR (время повторения) – 38,8 с; TE (время эхо) – MinFull, количество

TE – 4, FOV (поле обзора) – 24 см, FA (угол поворота) – 17°, толщина среза – 2 мм, матрица – 320×288. Для T1-анатомических изображений использовалась последовательность IR-FSPGR с изотропным пространственным разрешением 1 мм в сагитальной проекции (TR – 7,7 мс, TE – MinFull эхо, FA – 11°, матрица – 256×256).

Для каждого обследуемого был создан индивидуальный анатомический атлас головного мозга с использованием программы FastSurfer [23]. Для построения индивидуальной сегментации был взят атлас Дезикан–Киллиани [24]. Параллельно выполнялась обработка серии QSM (рис. 1). Для этого был применен алгоритм объединения фаз сигнала, при этом оптимальные веса и разворот фазы осуществлялись с помощью методики Laplacian (MEDI) с коррекцией биполярного чтения, что позволяло удалить вклад фона в фазовый сигнал. Для удаления фона использовался метод VSHARP (STIsuite) [25] со средним сферическим значением (SMV) 12 мм. Далее применялся метод нелинейной инверсии диполя (NDI), который позволял интерпретировать данные QSM с учетом особенностей магнитной структуры тканей и посредством устранения возможных артефактов (рис. 2). Количественные значения QSM рассчитывались в частях на миллион (ppm).

На следующем этапе при помощи приложения MATLAB (MathWorks, Natick, MA) было выполнено совмещение данных QSM и индивидуального атласа с использованием алгоритма корегистрации SPM12 (Wellcome Centre for Human Neuroimaging, UCL Queen Square Institute of Neurology, Великобритания, <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>). Полное совпадение вокселей между T1-ВИ и картами QSM было достигнуто посредством пространственного выравнивания данных. В обоих полушариях изучаемые области (region of interest, ROI) включали миндалевидное тело, хвостатое ядро, гиппокамп, бледный шар, скорлупу, зрительный бугор, кору лобных, теменных, височных и затылочных долей и заднюю поясную извилину. Для каждой области были получены ее объем в вокселях и средние значения QSM. Учи-

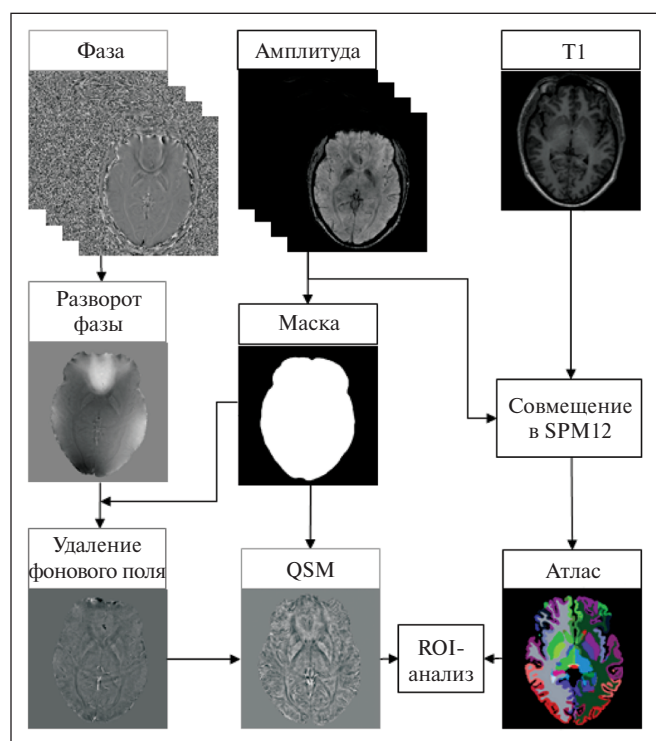


Рис. 1. Алгоритм и последовательность обработки результатов и выходных данных QSM. Данные T1-ВИ подвергались автосегментации для выделения изучаемых областей (ROI) с последующей корегистрацией с данными QSM¹

Fig. 1. Algorithm and sequence of processing QSM results and output data. T1-WI data underwent autosegmentation to identify regions of interest (ROI), followed by co-registration with QSM data

¹Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: nnp.ima-press.net

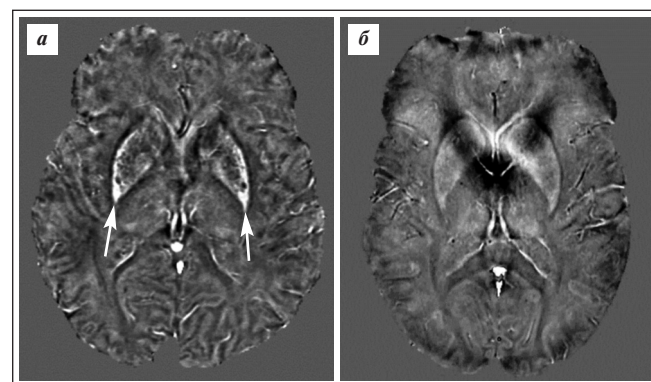


Рис. 2. Карты QSM.

а – пациент с БА: отложение парамагнетика в области скорлупы (белые стрелки); *б* – пациент контрольной группы: отложений парамагнетика нет

Fig. 2. QSM maps.

а – patient with AD: paramagnetic deposition in the putamen area (white arrows); *б* – patient in the control group: no paramagnetic deposition

тывая, что значения QSM в определенной степени зависят от объема изучаемой области, для повышения точности результатов было рассчитано отношение QSM / объем области [26].

Статистический анализ. Анализ результатов проводили с помощью программ SPSS 23,0 и MedCalc 23.2.1. Нормальность распределения определялась на основании критерия Шапиро–Уилка. Минимальное число наблюдений было рассчитано на основании средних различий QSM между группами и их стандартных отклонений [27]. В зависимости от распределения непрерывные числовые данные в независимых выборках сравнивались при помощи t-теста для независимых выборок или U-критерия Манна–Уитни. Анализ связи между показателями проводили с помощью рангового корреляционного анализа Кендалла (Tau-b) и частичного корреляционного анализа. Корреляция классифицировалась как очень сильная ($r=0,9-1,0$), сильная ($r=0,7-0,89$), средняя ($r=0,4-0,69$), слабая ($r=0,1-0,39$) и отсутствующая ($r<0,1$) [28]. Чувствительность и специфичность результатов оценивались посредством ROC-анализа. На основании площади под кривой (AUC) результаты расценивали как отличные (0,9–1,0), хорошие (0,8–0,89), удовлетворительные (0,7–0,79) и ненадежные (0,6–0,69) [29]. Результаты считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты. Морфометрический анализ. В группе БА при сопоставлении с контрольной группой наиболее значительно уменьшался объем коры височных долей [–25,3%; 95% доверительный интервал (ДИ) от –19,6 до –31,2%], гиппокампов (–29,5%; 95% ДИ от –22,1 до –36,4%) и миндалевидных тел (–40,1%; 95% ДИ от –32,8 до –47,2%). Кроме этого, значимые различия между группами были выявлены в объеме хвостатых ядер, теменных долей и левого зрительного бугра (табл. 1). При ROC-анализе наиболее значимым ($AUC\geq 0,9$) для разграничения групп оказалось уменьшение объема левого гиппокампа, коры височных долей и миндалевидных тел обоих полушарий (табл. 2).

Количественное картирование восприимчивости (QSM). Значимое увеличение QSM в группе БА отмечалось в хвостатых ядрах, в скорлупе, в коре лобных и затылочных долей обоих полушарий, а также в коре височной и теменной долей левого полушария (см. табл. 1). Различий в QSM в гиппокампах и в миндалевидных телах между группами не наблюдалось, что было обусловлено значительным уменьшением объема этих структур. При проведении ROC-анализа наиболее значимой в дифференцировании групп была височная доля левого полушария (см. табл. 2).

Отношение QSM/объем. Определение отношения QSM/объем позволило рассчитать количественную магнит-

Таблица 1. Объем, QSM и отношение QSM/объем в группе БА и в контрольной группе
Table 1. Volume, QSM and QSM/volume ratio in the AD group and in the control group

Изучаемая область	Полушарие	Объем (воксели)		QSM (10^{-3})		QSM/объем (10^{-6})	
		БА (n=11)	КГ (n=12)	БА (n=11)	КГ (n=12)	БА (n=11)	КГ (n=12)
Миндалевидное тело	Правое	1124±437**	1786±292	0,034±0,009	0,033±0,005	28,9±5,2**	18,4±2,5
	Левое	904±245**	1611±238	0,038±0,013	0,035±0,004	42,1±5,7**	21,3±3,9
Хвостатое ядро	Правое	3172±650**	3447±442	0,033±0,009**	0,025±0,005	10,2±3,1**	7,1±1,9
	Левое	3117±600**	3374±440	0,029±0,005**	0,022±0,004	9,3±2,5**	6,6±1,8
Гиппокамп	Правое	3041±678**	4249±599	0,030±0,007	0,027±0,003	9,7±2,6**	6,4±1,1
	Левое	2951±514**	4198±517	0,031±0,005	0,028±0,005	10,7±2,9**	6,6±1,3
Бледный шар	Правое	1838±237	1959±212	0,038±0,013	0,034±0,007	20,9±6,6	17,1±2,9
	Левое	1889±311	1941±166	0,045±0,012	0,035±0,008	24,1±7,9	18,2±4,6
Скорлупа	Правое	3981±752	4615±675	0,039±0,011*	0,030±0,005	10,2±3,6*	6,3±1,2
	Левое	4040±783	4582±574	0,037±0,009*	0,029±0,005	9,7±3,4*	6,1±1,5
Зрительный бугор	Правое	5887±800	6558±663	0,022±0,004	0,020±0,003	3,8±0,8*	3,1±0,5
	Левое	6121±742*	6910±1013	0,021±0,003	0,021±0,003	3,6±0,7*	3,0±0,6
Лобная доля	Правое	63 796±6867	70 773±12 104	0,021±0,003**	0,017±0,002	0,31±0,07	0,25±0,07
	Левое	62 549±7691	70 618±11 556	0,021±0,004*	0,018±0,002	0,34±0,09*	0,26±0,05
Теменная доля	Правое	46 742±5230*	54 277±9673	0,018±0,002	0,019±0,003	0,39±0,07	0,36±0,12
	Левое	45 288±5371*	52 541±9429	0,0185±0,002*	0,017±0,002	0,41±0,08*	0,34±0,11
Височная доля	Правое	31 463±6686**	41 561±6694	0,022±0,004	0,020±0,002	0,71±0,22*	0,48±0,17
	Левое	32 135±4268**	42 650±7317	0,024±0,004**	0,018±0,002	0,73±0,23**	0,42±0,14
Затылочная доля	Правое	27 258±3863	31 511±5651	0,021±0,005**	0,017±0,004	0,77±0,19	0,55±0,11
	Левое	27 788±3407	31 538±4804	0,023±0,002**	0,019±0,002	0,69±0,21	0,60±0,13
Задняя поясная извилина	Правое	2518±403	2881±697	0,018±0,004	0,018±0,005	7,21±1,85	6,79±2,18
	Левое	2605±489	2936±694	0,018±0,003	0,021±0,004	6,71±1,91	6,14±1,75

Примечание. БА – группа пациентов с БА; КГ – контрольная группа. Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия между группой БА и КГ; * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$.

ную восприимчивость в одном вокселе. В группе БА в большинстве областей QSM в вокселе была больше, чем в контрольной группе. Значимые различия отмечались в миндалевидных телах, хвостатых ядрах, гиппокампах, скорлупе, зрительных буграх и в коре височных долей обоих полушарий, а также в коре левой лобной и теменной долей (см. табл. 1). По данным ROC-анализа было установлено, что наибольшую чувствительность и специфичность в разграничении групп имели гиппокампы и височные доли обоих полушарий (см. табл. 2). В целом отношение QSM/объем обладало большей чувствительностью и специфичностью, чем только QSM, особенно в областях ГМ с выраженной гипотрофией (рис. 3 и 4).

Шкала МоСА и морфометрический анализ. По результатам рангового корреляционного анализа были выявлены средние достоверные связи между общим баллом по шкале МоСА и объемом миндалевидного тела, гиппокампа и коры височной доли левого полушария (табл. 3).

Шкала МоСА и количественное картирование восприимчивости. При сопоставлении результатов шкалы МоСА и значений QSM средняя обратная связь между этими показателями была выявлена в хвостатых ядрах и скорлупе обоих полушарий, а также в левой височной

доле. В остальных областях связи были слабыми (в том числе и статистически значимыми) или отсутствовали (см. табл. 3).

Шкала МоСА и отношение QSM/объем. Более информативным оказалось сопоставление шкалы МоСА и отношения QSM/объем. Средние отрицательные связи между этими показателями наблюдались в хвостатых ядрах и гиппокампах обоих полушарий, в скорлупе и в височной доле левого полушария, а также в затылочной доле правого полушария (см. табл. 3).

Обсуждение. Несмотря на то что первые данные о повышении содержания ионов железа при БА были получены более 60 лет назад [2, 3], их роль в патогенезе и прогрессировании БА остается открытой. S. Lee и G.G. Kovacs [30] рассматривают три варианта роли железа при БА: 1) накопление железа является следствием отложения β -амилоида и образования тау-НФК; 2) накопление железа запускает отложение β -амилоида и образование тау-НФК и предшествует им; 3) накопление железа, β -амилоида и тау-НФК протекает параллельно и незначительно связано между собой.

Внедрение в клиническую практику метода количественного картирования восприимчивости позволило при-

Таблица 2. Результаты ROC-анализа объема, QSM и отношения QSM/объем между группой БА и контрольной группой

Table 2. Results of ROC analysis of volume, QSM, and the QSM/volume ratio between the AD group and the control group

Изучаемая область	Полушарие	Объем (воксели)				QSM (10^{-3})				QSM/объем (10^{-4})			
		SE	SP	AUC	z	SE	SP	AUC	z	SE	SP	AUC	z
Миндалевидное тело	Правое	88,4	91,6	0,902**	5,361	57,5	73,8	0,527	0,202	72,3	95,1	0,855**	4,027
	Левое	90,7	94,3	0,990**	38,123	54,2	86,4	0,550	0,338	76,9	93,6	0,891**	5,544
Хвостатое ядро	Правое	54,7	84,3	0,629	1,021	81,0	90,7	0,823**	3,223	71,7	91,3	0,810*	2,759
	Левое	37,3	90,8	0,636	0,905	78,4	93,6	0,886**	5,471	68,4	96,2	0,873**	4,855
Гиппокамп	Правое	83,7	94,0	0,886**	4,683	57,5	82,8	0,686	1,495	90,7	91,4	0,955**	10,831
	Левое	97,8	89,1	0,939**	8,258	63,9	75,1	0,663	1,510	91,9	92,7	0,964**	13,471
Бледный шар	Правое	72,7	64,0	0,655	1,232	46,6	87,3	0,595	0,725	67,2	86,4	0,659	1,288
	Левое	45,7	83,7	0,575	0,395	52,0	90,1	0,723	1,929	81,9	80,9	0,789*	2,554
Скорлупа	Правое	44,8	89,2	0,732*	2,056	65,2	86,2	0,821*	2,686	72,7	88,2	0,791*	2,550
	Левое	43,4	94,0	0,718	1,839	72,9	89,8	0,786*	2,535	68,4	85,4	0,809**	3,010
Зрительный бугор	Правое	72,6	71,4	0,745*	2,198	79,1	51,6	0,673	1,326	75,1	72,3	0,768*	2,535
	Левое	63,1	83,8	0,791*	2,719	83,9	47,2	0,632	1,028	81,0	70,9	0,786*	2,745
Лобная доля	Правое	81,8	82,7	0,759*	2,219	74,7	87,2	0,805**	3,167	67,9	86,2	0,818**	3,125
	Левое	87,1	84,4	0,773*	2,180	58,2	91,0	0,811**	3,029	63,4	88,9	0,805*	2,994
Теменная доля	Правое	93,6	66,0	0,807*	2,710	72,5	59,7	0,605	0,799	86,9	67,0	0,686	1,392
	Левое	91,3	63,7	0,782*	2,452	69,5	68,4	0,764*	2,395	90,1	82,4	0,805*	2,746
Височная доля	Правое	94,9	88,3	0,908**	4,783	48,1	91,6	0,718	1,711	94,6	83,8	0,882**	4,305
	Левое	95,6	90,7	0,921**	4,779	93,7	90,4	0,923**	7,024	97,2	90,4	0,945**	7,846
Затылочная доля	Правое	85,7	62,6	0,719	1,573	81,8	83,8	0,873	4,739	83,1	90,0	0,932**	8,019
	Левое	89,9	66,1	0,703	1,663	72,6	80,3	0,845	4,111	86,7	84,1	0,782*	2,375
Задняя поясная извилина	Правое	54,6	83,5	0,691	1,525	82,0	59,4	0,595	0,705	81,5	48,7	0,564	0,470
	Левое	72,7	77,2	0,673	1,367	72,8	65,1	0,786*	2,688	73,9	63,2	0,618	0,904

Примечание. SE—чувствительность; SP—специфичность; z—z-статистика. Полу жирным шрифтом выделены значения AUC $\geq 0,9$. Статистически значимые различия между группой БА и КГ: *— $p < 0,05$; **— $p < 0,01$.

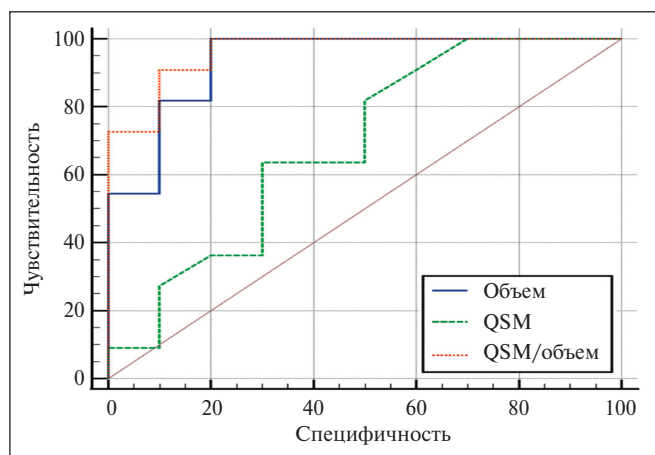


Рис. 3. Сравнительный ROC-анализ результатов морфометрии, QSM и отношения QSM/объем левого гиппокампа:

- 1) объем – QSM: $\Delta AUC = 0,250 \pm 0,151$; 95% ДИ 0,046–0,546; $z=1,655$; $p=0,0980$; 2) QSM/объем – QSM: $\Delta AUC = 0,277 \pm 0,105$; 95% ДИ 0,071–0,483; $z=2,636$; $p=0,0084$; 3) объем – QSM/объем: $\Delta AUC = 0,027 \pm 0,062$, 95% ДИ от -0,094 до 0,149; $z=0,438$; $p=0,6615$

Fig. 3. Comparative ROC analysis of morphometry, QSM, and QSM/volume results for the left hippocampus.

- 1) volume – QSM: $\Delta AUC = 0,250 \pm 0,151$; 95% CI 0.046–0.546; $z=1.655$; $p=0.0980$; 2) QSM/volume – QSM: $\Delta AUC = 0,277 \pm 0,105$; 95% CI 0.071–0.483; $z=2.636$; $p=0.0084$; 3) volume – QSM/volume: $\Delta AUC = 0,027 \pm 0,062$, 95% CI from -0.094 to 0.149; $z=0.438$; $p=0.6615$

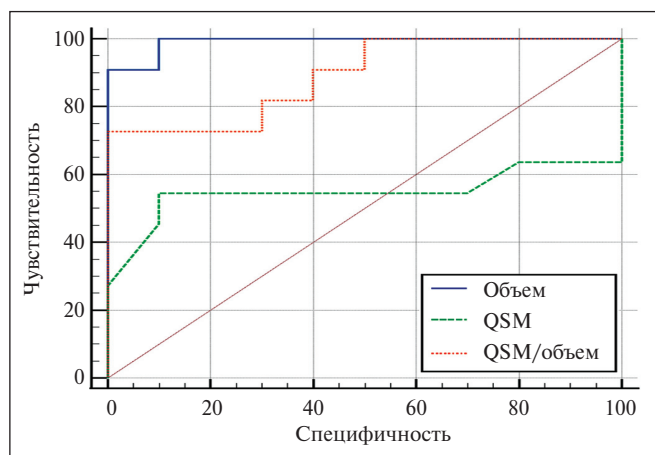


Рис. 4. Сравнительный ROC-анализ результатов морфометрии, QSM и отношения QSM/объем левого миндалевидного тела:

- 1) объем – QSM: $\Delta AUC = 0,441 \pm 0,147$; 95% ДИ 0,153–0,729; $z=2,997$; $p=0,0027$; 2) QSM/объем – QSM: $\Delta AUC = 0,341 \pm 0,127$; 95% ДИ 0,091–0,591; $z=2,675$; $p=0,0075$; 3) объем – QSM/объем: $\Delta AUC = 0,100 \pm 0,064$; 95% ДИ от -0,025 до 0,225; $z=1,563$; $p=0,118$

Fig. 4. Comparative ROC analysis of morphometry results, QSM, and the QSM/volume ratio of the left amygdala:

- 1) volume – QSM: $\Delta AUC = 0,441 \pm 0,147$; 95% CI 0.153–0.729; $z=2.997$; $p=0.0027$; 2) QSM/volume – QSM: $\Delta AUC = 0,341 \pm 0,127$; 95% CI 0.091–0.591; $z=2.675$; $p=0.0075$; 3) volume – QSM/volume: $\Delta AUC = 0,100 \pm 0,064$; 95% CI from -0.025 to 0.225; $z=1.563$; $p=0.118$

жизненно с высокой точностью изучать пространственное и количественное распределение железа в ГМ [16–18]. Особенностью настоящего исследования был не только расчет морфометрических показателей и суммарного QSM в пределах изучаемой области, но и интеграция данных индивидуальной морфометрии, QSM и QSM/объем в единую систему координат, что позволило провести анализ связи этих параметров с изменением общего балла по шкале MoCA.

Морфометрический анализ. При морфометрическом анализе было выявлено значимое уменьшение объема большинства областей ГМ в группе БА. Наиболее значимым для дифференциации групп было уменьшение объема миндалевидных тел и коры височных долей обоих полушарий, а также уменьшение объема левого гиппокампа, что в целом согласуется с выполненными ранее исследованиями с поправкой на стадию и вариант БА [19, 31, 32].

Таблица 3. Ранговый корреляционный анализ (Kendall's Tau-b) между общим баллом по шкале MoCA, объемом изучаемой области, QSM и отношением QSM/объем

Table 3. Rank correlation analysis (Kendall's Tau-b) between the total score on the MoCA scale, the volume of the studied area, QSM and the QSM/volume ratio

Исследуемая область	Полушарие	Объем (воксели)	QSM (10^{-3})	QSM/объем (10^{-4})
Миндалевидное тело	Правое	0,392*	0,084	-0,272
	Левое	0,459**	0,019	-0,340*
Хвостатое ядро	Правое	0,204	-0,429**	-0,452**
	Левое	0,126	-0,478**	-0,511**
Гиппокамп	Правое	0,388*	-0,207	-0,472**
	Левое	0,473**	-0,113	-0,459**
Бледный шар	Правое	0,117	-0,094	-0,180
	Левое	0,087	-0,279	-0,337*
Скорлупа	Правое	0,200	-0,451*	-0,350*
	Левое	0,233	-0,469*	-0,433*
Зрительный бугор	Правое	0,233	-0,091	-0,229
	Левое	0,330*	-0,173	-0,316*
Лобная доля	Правое	0,295	-0,243	-0,286
	Левое	0,324*	-0,311	-0,346*
Височная доля	Правое	0,379*	-0,231	-0,371*
	Левое	0,437**	-0,498**	-0,461**
Теменная доля	Правое	0,320*	0,124	-0,128
	Левое	0,262	-0,325*	-0,321*
Затылочная доля	Правое	0,340*	-0,335*	-0,415**
	Левое	0,388*	-0,344*	-0,324*
Задняя поясная извилина	Правое	0,214	0,322	0,047
	Левое	0,165	0,361	-0,155

Примечание. Полу жирным шрифтом выделены корреляционные связи средней силы. Статистическая значимость различий: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Количественное картирование восприимчивости.

При анализе результатов QSM в группе БА было установлено его повышение почти в половине изученных областей, что ранее было показано в ряде исследований [20, 33]. Важно отметить, что QSM определяется в границах изучаемой области и поэтому в определенной степени зависит от ее объема. В этих случаях для разграничения групп более специфичным и чувствительным был морфометрический анализ.

Также в ряде областей ГМ была отмечена обратная корреляция между QSM и общим баллом по шкале МоСА, что косвенно позволяет предполагать роль отложений железа в когнитивном снижении при БА. В ранее выполненных исследованиях повышение QSM и его ассоциация с когнитивным снижением были выявлены не только в этих, но и в других областях ГМ [19, 21]. Различия в результатах, так же как и при оценке морфометрических показателей, вероятно, могут быть объяснены стадией и фенотипом БА. Так, D. Li и соавт. [33] установили увеличение числа областей с повышением значений QSM по мере нарастания когнитивного снижения от умеренных когнитивных нарушений до деменции. Кроме того, у лиц с умеренными когнитивными нарушениями по данным QSM MPT (7,0 T) и позитронно-эмиссионной томографии с ¹¹C-Pittsburgh compound B (¹¹C-PiB) было выявлено совпадение областей максимального повышения QSM и отложений β -амилоида [34]. Согласно результатам нашего исследования, наиболее специфичным и чувствительным для БА оказалось повышение показателей QSM в височной доле левого полушария. В других отделах ГМ специфичность и чувствительность повышения QSM были ниже, что совпадало с данными H.G. Kim и соавт. [35].

Отношение QSM/объем. Расчет отношения QSM/объем позволил определить количественное картирование восприимчивости в одном вокселе и опосредованно концентрацию железа. Согласно полученным результатам, от-

ношение QSM/объем позволяло более точно дифференцировать группу БА и контрольную группу, в том числе по степени когнитивного снижения. В первую очередь это относилось к областям ГМ с выраженной атрофией — миндалевидным телам, гиппокампам и левой височной доле. Отношение QSM/объем более надежно, чем суммарное QSM, коррелировало с состоянием КФ по шкале МоСА. На момент публикации данной статьи имелось только одно исследование с расчетом отношения QSM/объем, в котором была показана ассоциация между отношением QSM/объем (мл) и снижением КФ применительно к определенным отделам гиппокампа [26]. Основным отличием нашего исследования был расчет объема в вокселях, что позволяло получить более точную информацию о значениях QSM в единице объема. Кроме этого, мы провели расчет QSM/объем не только в гиппокампе, но и в других областях ГМ.

Закключение. Таким образом, в результате исследования была показана связь между морфометрическими показателями, методом количественного картирования восприимчивости и состоянием КФ при БА. Расчет отношения QSM/объем позволил более точно интерпретировать результаты QSM MPT в изучаемой области и косвенно оценивать концентрацию ионов железа в одном вокселе. Для ряда областей ГМ объем области и отношение QSM/объем имели лучшую чувствительность и специфичность, чем QSM. Дальнейшие исследования с применением QSM MPT позволят углубить знания о роли железа в развитии БА, а также смогут улучшить диагностику и оказать влияние на разработку новых направлений лечения БА [36].

Ограничением данного исследования является небольшой размер обеих групп. Также важно учитывать, что, несмотря на ведущий вклад ионов железа в показатели QSM, последние в определенной степени зависят от наличия в изучаемой области ГМ и других парамагнитных веществ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ayton S, Portbury S, Kalinowski P, et al. Regional brain iron associated with deterioration in Alzheimer's disease: a large cohort study and theoretical significance. *Alzheimers Dement*. 2021 Jul;17(7):1244–56. doi: 10.1002/alz.12282
2. Goodman L. Alzheimer's disease; a clinicopathologic analysis of twenty-three cases with a theory on pathogenesis. *J Nerv Ment Dis*. 1953;118:97–130.
3. Hallgren B, Sourander P. The non-haemin iron in the cerebral cortex in Alzheimer's disease. *J Neurochem*. 1960 Jun;5:307–10. doi: 10.1111/j.1471-4159.1960.tb13369.x
4. Leskovic AC, Kretlow A, Lanzirrotti A, et al. Increased brain iron coincides with early plaque formation in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neuroimage*. 2011 Mar 1;55(1):32–8. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.11.073
5. Everett J, Cespedes E, Sheldford LR, et al. Ferrous iron formation following the co-aggregation of ferric iron and the Alzheimer's disease peptide β -amyloid (1–42). *J R Soc Interface*. 2014 Mar 26;11(95):20140165. doi: 10.1098/rsif.2014.0165
6. Telling ND, Everett J, Collingwood JF, et al. Iron biochemistry is correlated with amyloid plaque morphology in an established mouse model of Alzheimer's disease. *Cell Chem Biol*. 2017 Oct 19;24(10):1205–15.e3. doi: 10.1016/j.chembiol.2017.07.014
7. Jiang D, Li X, Williams R, et al. Ternary complexes of iron, amyloid-beta, and nitrilotriacetic acid: binding affinities, redox properties, and relevance to iron-induced oxidative stress in Alzheimer's disease. *Biochemistry*. 2009 Aug 25;48(33):7939–47. doi: 10.1021/bi900907a
8. Spotorno N, Acosta-Cabronero J, Stomrud E, et al. Relationship between cortical iron and tau aggregation in Alzheimer's disease. *Brain*. 2020 May 1;143(5):1341–9. doi: 10.1093/brain/awaa089
9. Cogswell PM, Wiste HJ, Senjem ML, et al. Associations of quantitative susceptibility mapping with Alzheimer's disease clinical and imaging markers. *Neuroimage*. 2021 Jan 1;224:117433. doi: 10.1016/j.neuroimage.2020.117433
10. Wan W, Cao L, Kalionis B, et al. Iron deposition leads to hyperphosphorylation of tau and disruption of insulin signaling. *Front Neurol*. 2019 Jun 19;10:607. doi: 10.3389/fneur.2019.00607
11. Bao WD, Pang P, Zhou XT, et al. Loss of ferroportin induces memory impairment by promoting ferroptosis in Alzheimer's disease. *Cell Death Differ*. 2021 May;28(5):1548–62. doi: 10.1038/s41418-020-00685-9
12. An X, He J, Xie P, et al. The effect of tau K677 lactylation on ferritinophagy and ferroptosis in Alzheimer's disease. *Free Radic Biol Med*. 2024 Nov 1;224:685–706. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2024.09.021
13. Madsen SJ, DiGiacomo PS, Zeng Y, et al. Correlative microscopy to localize and characterize iron deposition in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis Rep*. 2020 Dec 21;4(1):525–36. doi: 10.3233/ADR-200234

14. Ayton S, Wang Y, Diouf I, et al. Brain iron is associated with accelerated cognitive decline in people with Alzheimer pathology. *Mol Psychiatry*. 2020 Nov;25(11):2932-41. doi: 10.1038/s41380-019-0375-7
15. De Rochefort L, Liu T, Kressler B, et al. Quantitative susceptibility map reconstruction from MR phase data using Bayesian regularization: validation and application to brain imaging. *Magn Reson Med*. 2010 Jan;63(1):194-206. doi: 10.1002/mrm.22187
16. Langkammer C, Schweser F, Krebs N, et al. Quantitative susceptibility mapping (QSM) as a means to measure brain iron? A post mortem validation study. *Neuroimage*. 2012 Sep;62(3):1593-9. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.05.049
17. Zheng W, Nichol H, Liu S, et al. Measuring iron in the brain using quantitative susceptibility mapping and X-ray fluorescence imaging. *Neuroimage*. 2013 Sep;78:68-74. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.04.022
18. Sun H, Walsh AJ, Lebel RM, et al. Validation of quantitative susceptibility mapping with Perls' iron staining for subcortical gray matter. *Neuroimage*. 2015 Jan 15;105:486-92. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.11.010
19. Yang A, Du L, Gao W, et al. Associations of cortical iron accumulation with cognition and cerebral atrophy in Alzheimer's disease. *Quant Imaging Med Surg*. 2022 Sep;12(9):4570-86. doi: 10.21037/qims-22-7
20. Chen H, Yang A, Huang W, et al. Associations of quantitative susceptibility mapping with cortical atrophy and brain connectome in Alzheimer's disease: a multi-parametric study. *Neuroimage*. 2024 Apr 15;290:120555. doi: 10.1016/j.neuroimage.2024.120555
21. Zhi Y, Huang T, Liu S, et al. Correlation between iron deposition and cognitive function in mild to moderate Alzheimer's disease based on quantitative susceptibility mapping. *Front Aging Neurosci*. 2024 Oct 16;16:1485530. doi: 10.3389/fnagi.2024.1485530
22. You P, Li X, Wang Z, et al. Characterization of brain iron deposition pattern and its association with genetic risk factor in Alzheimer's disease using susceptibility-weighted imaging. *Front Hum Neurosci*. 2021 Jun 7;15:654381. doi: 10.3389/fnhum.2021.654381
23. Henschel L, Conjeti S, Estrada S, et al. FastSurfer – A fast and accurate deep learning based neuroimaging pipeline. *Neuroimage*. 2020 Oct 1;219:117012. doi: 10.1016/j.neuroimage.2020.117012
24. Desikan RS, Segonne F, Fischl B, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*. 2006 Jul 1;31(3):968-80. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.01.021
25. Li W, Wu B, Liu C. Quantitative susceptibility mapping of human brain reflects spatial variation in tissue composition. *Neuroimage*. 2011 Apr 15;55(4):1645-56. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.11.088
26. Zhou J, Wearn A, Huck J, et al; PREVENT-AD Research Group. Iron deposition and distribution across the hippocampus is associated with pattern separation and pattern completion in older adults at risk for Alzheimer's disease. *J Neurosci*. 2024 May 8;44(19):e1973232024. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1973-23.2024
27. Julious SA. Sample sizes for clinical trials with normal data. *Stat Med*. 2004 Jun 30;23(12):1921-86. doi: 10.1002/sim.1783
28. Schober P, Boer C, Schwarte LA. Correlation coefficients: appropriate use and interpretation. *Anesth Analg*. 2018 May;126(5):1763-8. doi: 10.1213/ANE.0000000000002864
29. Nahm FS. Receiver operating characteristic curve: overview and practical use for clinicians. *Korean J Anesthesiol*. 2022 Feb;75(1):25-36. doi: 10.4097/kja.21209
30. Lee S, Kovacs GG. The irony of iron: the element with diverse influence on neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci*. 2024 Apr 12;25(8):4269. doi: 10.3390/ijms25084269
31. Kunst J, Marecek R, Klobusiakova P, et al. Patterns of grey matter atrophy at different stages of Parkinson's and Alzheimer's diseases and relation to cognition. *Brain Topogr*. 2019 Jan;32(1):142-60. doi: 10.1007/s10548-018-0675-2
32. Wu Y, Wu X, Wei Q, et al. Differences in cerebral structure associated with depressive symptoms in the elderly with Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*. 2020 May 12;12:107. doi: 10.3389/fnagi.2020.00107
33. Li D, Liu Y, Zeng X, et al. Quantitative study of the changes in cerebral blood flow and iron deposition during progression of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2020;78(1):439-52. doi: 10.3233/JAD-200843
34. Van Bergen JM, Li X, Hua J, et al. Colocalization of cerebral iron with Amyloid beta in mild cognitive impairment. *Sci Rep*. 2016 Oct 17;6:35514. doi: 10.1038/srep35514
35. Kim HG, Park S, Rhee HY, et al. Quantitative susceptibility mapping to evaluate the early stage of Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin*. 2017 Aug 24;16:429-38. doi: 10.1016/j.nicl.2017.08.019
36. Chen LL, Fan YG, Zhao LX, et al. The metal ion hypothesis of Alzheimer's disease and the anti-neuroinflammatory effect of metal chelators. *Bioorg Chem*. 2023 Feb;131:106301. doi: 10.1016/j.bioorg.2022.106301

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

28.05.2025 / 01.09.2025 / 02.09.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Долгушин М.Б. <https://orcid.org/0000-0003-3930-5998>
 Мартынов М.Ю. <https://orcid.org/0000-0003-2797-7877>
 Дворянчиков А.В. <https://orcid.org/0009-0009-0678-7821>
 Боголепова А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-6327-3546>
 Кузнецов А.А. <https://orcid.org/0009-0008-9867-4236>
 Сашин Д.В. <https://orcid.org/0000-0003-0431-2610>
 Надеяев Р.В. <https://orcid.org/0009-0005-7367-9311>
 Таирова Р.Т. <https://orcid.org/0000-0002-4174-7114>