

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.И.ЧАЗОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Устюжанин Дмитрий Владимирович

**Возможности магнитно-резонансной спектроскопии и функциональной
магнитно-резонансной томографии в изучении факторов риска
атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний**

3.1.25. Лучевая диагностика

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН
Терновой Сергей Константинович

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|----|
| ВВЕДЕНИЕ | 5 |
| ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С ФАКТОРАМИ РИСКА АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) | 18 |
| 1.1. Жировой гепатоз, сахарный диабет 2 типа и ожирение как факторы риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний | 18 |
| 1.2. Стресс и депрессия как факторы риска атеросклеротических сердечно- сосудистых заболеваний | 22 |
| 1.3. Методы лучевой диагностики в оценке жировой ткани печени при неалкогольном жировом гепатозе | 30 |
| 1.4. Современные представления о функциональном строении жировой ткани и методы диагностики соотношения белого и бурого жира <i>in vivo</i> | 36 |
| 1.5. Функциональная магнитно-резонансная томография. Возможности для исследований в психологии и психиатрии | 42 |
| 1.6. Изучение функциональной активности коры головного мозга при стрессе и депрессии | 46 |
| 1.7. Особенности функциональной активности коры головного мозга при терапевтически резистентной депрессии, возможности преодоления резистентности с помощью транскраниальной магнитной стимуляции | 50 |
| 1.8. Заключение | 52 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ | 56 |
| 2.1. Общая характеристика лиц, включенных в исследование | 56 |
| 2.2. Дизайн исследования | 60 |
| 2.3. Методы исследования | 60 |
| 2.3.1. Методология | 60 |

| | |
|---|-----|
| 2.3.2. Магнитно-резонансная спектроскопия печени | 67 |
| 2.3.3. Магнитно-резонансная спектроскопия жира в надключичном жировом депо | 71 |
| 2.3.4. Функциональная магнитно-резонансная томография в изучении стресса | 76 |
| 2.3.5. Функциональная магнитно-резонансная томография в изучении депрессии | 82 |
| 2.3.6. Функциональная магнитно-резонансная томография покоя | 87 |
| 2.4. Статистическая обработка данных | 89 |
| ГЛАВА 3. МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ФАКТОРАМИ РИСКА АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ | |
| 92 | |
| 3.1. Возможности магнитно-резонансной спектроскопии печени при неалкогольном жировом гепатозе | 92 |
| 3.2. Возможности магнитно-резонансной спектроскопии жировой ткани в надключичном жировом депо у пациентов с сахарным диабетом | 102 |
| 3.3. Возможности магнитно-резонансной спектроскопии жировой ткани в надключичном жировом депо у пациентов с ожирением | 108 |
| 3.4. Заключение | 112 |
| ГЛАВА 4. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ФАКТОРАМИ РИСКА АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ | |
| 113 | |
| 4.1. Возможности функциональной магнитно-резонансной томографии в изучении стресса как психоэмоционального фактора риска ишемической болезни сердца | 113 |
| 4.2. Возможности функциональной магнитно-резонансной томографии в изучении зон активации коры головного мозга у пациентов с депрессией | 127 |

| | |
|--|-----|
| 4.3. Возможности функциональной магнитно-резонансной томографии в изучении коннективности выявленных зон активности головного мозга у пациентов с терапевтически резистентной депрессией на фоне лечения | 138 |
| 4.4. Заключение | 146 |
| ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ | 147 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 162 |
| ВЫВОДЫ | 166 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ | 168 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ | 169 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | 172 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смертности в России и в мире. По данным Федеральной службы государственной статистики, в 2022 году удалось добиться снижения смертности как от всех причин (с 1673,9 смертей на 100 000 человек в 2021 г. до 1294,1 смертей в 2022 г.), так и смертности от болезней системы кровообращения (с 640,3 смертей на 100 000 человек в 2021 г. до 566,8 смертей в 2022 г.). Вместе с тем, процентное соотношение смертности от ССЗ в структуре причин смерти увеличилось с 38,3% в 2021 г. до 43,8% в 2022 г. [13].

В 2019 г. Министерство здравоохранения РФ инициировало федеральный проект «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» [26], в рамках которого в региональных сосудистых центрах и первичных сосудистых отделениях было введено в эксплуатацию большое количество единиц медицинского оборудования, многие пациенты были обеспечены лекарственными препаратами для профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Все эти мероприятия способствовали снижению смертности от болезней сердца, тем не менее, известно, что наибольший потенциал для возможного снижения этого показателя связан с модификацией факторов риска. Так, по данным Российских национальных рекомендаций по кардиоваскулярной профилактике 2022 года, вклад лечения пациентов в снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний составляет от 23% до 47%, тогда как вклад пропаганды здорового образа жизни и уменьшения неблагоприятного воздействия факторов риска достигает от 44% до 60% [16].

Положительное влияние поведенческих факторов: отказа от курения, соблюдения диеты, повышения физической активности, контроля массы тела, уровня давления, глюкозы и липидов в крови, – хорошо изучено и включено в действующие практические рекомендации [1, 16, 51]. Есть и такие факторы риска, влияние которых очевидно, но механизм воздействия изучен не до конца. Со

стороны кардиологов все больше появляется запросов на исследование влияния жировой ткани [60, 62, 85, 165, 203] и функционального состояния головного мозга [92, 121, 122, 192, 198] на развитие различных сердечно-сосудистых заболеваний. Найти подход к решению этих вопросов позволяют инновационные методики МРТ, к которым можно отнести МР-спектроскопию (МРС) и функциональную МРТ (фМРТ).

МР-спектроскопия – методика, которая появилась раньше МР-томографии, но в клинической практике до сих пор не нашла широкого применения. Ее популярность в научных исследованиях периодически то росла, то снова падала. В разные промежутки времени считалось, что спектроскопия позволит дифференцировать злокачественные и доброкачественные опухоли [103, 156], мониторировать метаболизм тканей, проводить раннюю диагностику заболеваний на доклинической стадии и в реальном времени следить за эффективностью лечения [210]. Главным препятствием, которое помешало спектроскопии стать реальным клиническим инструментом, оказалась низкая концентрация метаболитов в тканях организма. Эксперименты, которые показали успешные результаты на МР-спектрометрах *in vitro*, не удавалось в полной мере повторить на живом организме *in vivo*, потому что сигнал от метаболитов терялся за пиками воды и жира, содержание которых в теле человека на несколько порядков больше. Разнообразные артефакты от движений, дыхания, сердечных сокращений, потоков крови в сосудах еще больше затрудняют получение спектров в живом организме.

Ограничения МР-спектроскопии удалось в большей степени преодолеть при исследованиях жировой ткани, потому что для анализа двух пиков воды и жира, самых крупных в протонном спектре, соотношение сигнал/шум оказывается достаточным для получения надежных воспроизводимых результатов. Тем не менее, методика остается недооцененной и нереализованной в клинической практике. Для ее внедрения у пациентов с факторами риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний необходимо проведение исследований, которые покажут ее точность и возможную реализацию в клинической практике, в том числе для оценки содержания жировой ткани при неалкогольной жировой болезни

печени, неалкогольном стеатогепатите, а после доработки методики – для исследования жировой ткани в надпочечном жировом депо с расчётом соотношения белого и бурого жира у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением.

Другой инновационной методикой МРТ, которая позволила получить новую информацию о влиянии психоэмоциональных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как стресс и депрессия, является функциональная МР-томография. Задача изучения патофизиологии влияния нервной системы на риск сердечно-сосудистых заболеваний не новая, однако до настоящего времени решить её не удавалось. До внедрения фМРТ изучать функцию головного мозга удавалось лишь с помощью психологических опросников. Исследования морфологии и биохимии мозга разными методами и с различной степенью детализации не дали ожидаемого результата.

В исследованиях INTERHEART (Yusuf и соавторы, 2004) [220] и INTERSTROKE (O'Donnell и соавторы, 2016) [117] на обширном доказательном материале было выявлено 2 патогенетических фактора, связанных с нервной системой (стресс и депрессия), влияние которых на риск инфаркта и инсульта не вызывал сомнения. Позднее эти данные были подтверждены в нескольких не менее крупных исследованиях, выполненных Hagström и соавторами (2018) [177] и Higuera-Fresnillo и соавторами (2024) [63]. Функциональная МР-томография дает возможность продолжить эти исследования с помощью нового метода визуализации активности коры головного мозга, достоверность которого можно объективно оценить на основании статистических критериев. Характер активации коры головного мозга при стрессе и депрессии остается малоизученным и не до конца ясным, хотя уточнение его особенностей может дать новую информацию о влиянии психоэмоциональных факторов риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, что может быть полезным для планирования новых методов коррекции их воздействия. Особенного внимания требует изучение механизма влияния транскраниальной магнитной стимуляции у пациентов с терапевтически резистентной депрессией, потому что ее положительное действие

было выявлено в ряде рандомизированных исследований [215], а механизм остается не изученным. Вместе с тем, понимание того, каким образом методы нейромодуляции оказывают положительное воздействие на активацию коры мозга при депрессии, могут помочь точнее разобраться во влиянии стресса и депрессии на риск атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и запланировать дальнейшие исследования для разработки возможных неинвазивных методов коррекции.

Степень разработанности темы исследования

Выбранная тема исследования во многих аспектах является инновационной. В литературе встречаются единичные публикации по смежным с диссертационной работой тематикам. Многочисленные вопросы, требующие ответа для внедрения магнитно-резонансной спектроскопии жировой ткани и функциональной магнитно-резонансной томографии в клиническую практику для оценки влияния факторов риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, остаются нерешенными.

Работы по оценке выраженности жирового гепатоза с помощью МР-спектроскопии встречаются, в том числе имеются публикации, в которых выполнено сравнение с биопсией на большем количестве пациентов, что позволило нам из этических соображений сократить группу пациентов, которым выполнялась биопсия. Однако работы, в которых методика МРС доработана для изучения жировой ткани с определением соотношения белого и бурого жира, выполнены преимущественно на лабораторных животных. В научной литературе работы по изучению бурого жира *in vivo* у людей выполнялись либо с использованием позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ, с холодной пробой, либо с помощью томографической методики исследования фракции жира с помощью химического сдвига. Методика МРС для исследования бурой жировой ткани требует разработки и испытаний в условиях клинической практики.

Работы по изучению характера активации головного мозга при депрессии встречаются, что позволило нам оптимально спланировать протокол выполнения фМРТ для оценки психической деятельности. Однако научных исследований, в которых бы проводилось сопоставление активации и деактивации коры мозга при стрессовом воздействии и депрессии для изучения влияния психоэмоциональных факторов риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, в литературе не встречается. Существующие исследования по изучению стрессового воздействия с помощью фМРТ единичные и основываются на сложной реализации и критикуемой рядом авторов парадигме, заключающейся в решении арифметических задач с ограничением по времени. Вопросы выбора оптимальной стрессовой парадигмы, сопоставления результатов с электрофизиологическими исследованиями для верификации стресса остаются нерешенными. Отдельные работы, исследовавшие изменения активации коры при транскраниальной магнитной стимуляции, встречаются, однако влияние этого метода лечения у пациентов с терапевтически резистентной депрессией остается неизученным.

Цель и задачи исследования

Цель исследования – изучить возможности магнитно-резонансной спектроскопии и функциональной магнитно-резонансной томографии в оценке состояния жировой ткани и функциональной активности коры головного мозга у пациентов с факторами риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (жировой гепатоз, сахарный диабет, ожирение, стресс, депрессия).

Задачи исследования:

1. Исследовать возможности МР-спектроскопии в оценке динамики содержания жира в печени у пациентов с жировым гепатозом.
2. Определить содержание бурой жировой ткани в надключичном жировом депо у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и выявить его связь с инсулинорезистентностью.

3. Оценить динамику соотношения белой и бурой жировой ткани в надключичном жировом депо у пациентов с ожирением до и после лечения.

4. Выявить зоны активации коры головного мозга методом фМРТ в ответ на стрессовое воздействие у пациентов с хронической ИБС с различным уровнем хронического стресса.

5. Изучить динамику активации коры головного мозга методом фМРТ при распознавании эмоций у пациентов с депрессией до и после лечения с помощью стандартной лекарственной терапии.

6. Исследовать активацию коры головного мозга и коннективность выявленных зон активации у пациентов с лекарственно резистентной депрессией до и после лечения с помощью транскраниальной магнитной стимуляции.

Научная новизна

В диссертационной работе впервые проведен комплексный анализ возможностей МР-спектроскопии жировой ткани в печени и надключичном жировом депо и функциональной МР-томографии у пациентов с такими факторами риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, как жировой гепатоз, сахарный диабет 2 типа, ожирение, стресс и депрессия. Разработан и предложен коэффициент количественного расчета жира в печени с помощью компьютерной томографии, который впервые был верифицирован методом МР-спектроскопии, и в результате может быть рекомендован к внедрению в клиническую практику.

В работе впервые с помощью МР-спектроскопии показана взаимосвязь снижения количества бурого жира с развитием инсулинорезистентности. В дальнейшем, уже после публикации наших данных в рецензируемом журнале, те же результаты были получены другими исследователями, но с помощью томографической методики МРТ, основанной на химическом сдвиге. Впервые показана эффективность мониторинга бурой жировой ткани на фоне лечения, что

позволило добиться результатов, сопоставимых с данными ПЭТ-КТ с холодной пробой.

В настоящем исследовании впервые обосновано применение стрессового воздействия электрическим током для функциональной МРТ, с подтверждением острой стрессовой реакции с помощью кожной гальванической реакции. Впервые исследовалась активация коры при стрессе и депрессии как психоэмоциональных факторах риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. Впервые изучен возможный механизм влияния транскраниальной магнитной стимуляции при терапевтически резистентной депрессии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Выполненная диссертационная работа создает доказательную базу для внедрения в клиническую практику методики МР-спектроскопии (МРС) жировой ткани у пациентов, подверженных таким факторам риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, как жировой гепатоз, сахарный диабет 2 типа и ожирение. Для данной категории пациентов станет возможным точное неинвазивное количественное определение содержания жира в печени (с результатами, сопоставимыми с данными биопсии) и соотношения белой и бурой жировой ткани в надключичном жировом депо (ранее было возможно только с помощью позитронно-эмиссионной томографии с холодной пробой). Для оценки содержания жировой ткани в печени с помощью КТ разработан индекс, впервые верифицированный с помощью МР-спектроскопии, что позволяет его рекомендовать к внедрению в центрах, где недоступна методика МРС. Подтверждена эффективность МР-спектроскопии в мониторинге содержания жира в печени и соотношения белого и бурого жира в надключичной области на фоне лечения, что также имеет важное практическое значение.

Результаты работы делают возможным внедрение в клиническую практику методики объективной оценки функциональной активности коры головного мозга для изучения влияния таких факторов риска, как стресс и депрессия, которые ранее

оценивались только с помощью субъективных опросников. Полученные данные о механизме лечебного воздействия транскраниальной магнитной стимуляции при терапевтически резистентной депрессии могут быть использованы на практике для создания новых подходов коррекции неблагоприятного влияния психоэмоциональных факторов риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний.

Методология и методы исследования

Работа разделена на 2 смысловые части, каждая из которых решала по три задачи исследования и представлена в диссертационной работе в отдельной главе. Первая часть посвящена исследованию возможностей магнитно-резонансной спектроскопии у пациентов с такими факторами риска, как жировой гепатоз, сахарный диабет 2 типа и ожирение. Во второй части изучалась активность коры головного мозга методом функциональной магнитно-резонансной томографии у пациентов с такими факторами риска, как стресс и депрессия. Для решения каждой из задач работы набирались свои группы пациентов и были подобраны оптимальные методы. Достоверность результатов оценивалась современными статистическими критериями, различия между сравниваемыми показателями считались значимыми при $P < 0,05$.

Для диссертационной работы был выбран дизайн проспективного комбинированного обсервационного исследования, что является оптимальным для методологических работ, в которых изучаются возможности методов лучевой диагностики. В научном исследовании объединены элементы когортного исследования (изучались возможности МР-спектроскопии печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и неалкогольным стеатогепатитом, функциональной МР-томографии у пациентов с депрессией), поперечного кросс-секционного исследования (изучались возможности МР-спектроскопии жировой ткани у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, сравнивались диагностические возможности МР-спектроскопии с биопсией и КТ, разрабатывалась и опробовалась

методика функциональной МР-томографии со стрессовым воздействием электрическим током) и продольного исследования динамических серий (изучались возможности МР-спектроскопии для мониторинга содержания белого и бурого жира у пациентов с ожирением на фоне лечения, разрабатывалась методика фМРТ и фМРТ покоя для пациентов с терапевтически резистентной депрессией).

Исследование проводилось в соответствии с национальным стандартом «Надлежащая клиническая практика» (ГОСТ Р 52379-2005). Все пациенты и лица, включенные в группы здоровых добровольцев, подписали информированное согласие на участие в исследовании. Аннотация, протокол исследования и тексты информированных согласий для каждой из групп пациентов были одобрены Независимым этическим комитетом клинических исследований ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава РФ, протокол № 313 от 24 марта 2025 г.

Положения, выносимые на защиту

1. Магнитно-резонансная спектроскопия (МРС) позволяет количественно рассчитать содержание жира в печени с точностью, сопоставимой с биопсией, что делает возможным неинвазивный мониторинг эффективности лечения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени.

2. Магнитно-резонансная спектроскопия (МРС) жировой ткани в надключичной области делает возможным неинвазивно рассчитать соотношение белой и бурой жировой ткани, что даёт новую информацию для пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением, важную для прогнозирования и выбора тактики лечения.

3. Функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) со стрессовым воздействием электрическим током демонстрирует особенности активности коры головного мозга у пациентов с ишемической болезнью сердца и высоким уровнем хронического стресса, что даёт новую информацию о механизме вовлечения мозга при воздействии психоэмоциональных факторов риска.

4. Функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) с заданием на распознавание эмоций и функциональная МРТ покоя позволяют оценить активацию и деактивацию коры головного мозга у пациентов с депрессией, связанность активных зон между собой и изучить динамику функционирования мозга на фоне коррекции депрессивных состояний.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа на соискание ученой степени доктора медицинских наук по формулировке цели и задач, подбору методов исследования и полученным результатам соответствует паспорту научной специальности 3.1.25. Лучевая диагностика по следующим пунктам:

1. Диагностика и мониторинг физиологических и патологических состояний, заболеваний, травм и пороков развития (в том числе внутриутробно) путем оценки качественных и количественных параметров, получаемых с помощью методов лучевой диагностики.

2. Определение нормативных качественных и количественных параметров, оценка воспроизводимости результатов, получаемых с помощью методов лучевой диагностики.

3. Определение информативности отдельных параметров (диагностических симптомов) и их сочетания (диагностических синдромов) для углубленного изучения этиологии, патогенеза, диагностики, эффективности лечения и исхода заболеваний, травм, патологических состояний и врожденных пороков развития (в том числе внутриутробно) с помощью методов лучевой диагностики.

8. Проведение междисциплинарных научных исследований, направленных на создание программ комплексного применения различных направлений лучевой диагностики для повышения эффективности фундаментальных и прикладных исследований в области клинической медицины.

10. Разработка программ раннего и своевременного выявления заболеваний органов и систем организма, включая программы скрининга, с использованием методов лучевой диагностики.

Степень достоверности и апробация результатов

Материалы исследования представлены автором на различных международных и всероссийских конгрессах и конференциях: Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов, лучевых терапевтов «Радиология», 2019, 2020, 2021, 2023, 2024, 2025 (Москва, Россия); Конгресс EAS Европейского атеросклероза, 2024 (Лион, Франция), 2023 (Мангейм, Германия); Ежегодная всероссийская научно-практическая конференция «Кардиология на марше», 2023 (Москва, Россия); XX Юбилейная научно-практическая конференция с международным участием «Лучевая диагностика и научно-технический прогресс», 2022 (Москва, Россия); 34-ая Ежегодная научная конференция ESMRMB Европейского общества магнитного резонанса в медицине и биологии, 2017 (Барселона, Испания); Конгресс ESCR Европейского общества сердечно-сосудистой радиологии, 2014 (Париж, Франция), 2017 (Милан, Италия); Конгресс ESR Европейского общества радиологов, 2016 (Вена, Австрия); VII Всероссийский конгресс эндокринологов, 2016 (Москва, Россия); Седьмая международная конференция по когнитивной науке, 2016 (Светлогорск, Россия); 8-ой Всемирный конгресс по психофизиологии, 2016 (Havana, Cuba).

Апробация диссертационной работы прошла на заседании Ученого совета Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. ак. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова» Минздрава России (протокол № 7/432 от 22 сентября 2025 года). Диссертация рекомендована к защите.

Личный вклад автора

Разработка идеи исследования, постановка целей и задач, планирование дизайна и методологии исследования, разработка методики МР-спектроскопии печени и жировой клетчатки в надключичной области проводились автором лично. Разработка методики фМРТ при стрессе выполнялась совместно с кафедрой психофизиологии факультета психологии МГУ им. М.В. Ломоносова (профессор, д.псих.н. Черноризов А.М.), разработка методики фМРТ при депрессии – совместно с Клиникой психосоматической медицины Сеченовского университета (профессор, д.м.н. Волель Б.А.) и НМИЦ психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского (д.м.н. Ахапкин Р.В.). Выполнение исследований МРС и фМРТ, сбор данных, обработка результатов, применение статистических методов для анализа данных, написание статей, рукописи диссертации и автореферата, подготовка рисунков и таблиц выполнялись автором лично.

Внедрение результатов в практику

Основные научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук Устюжанина Дмитрия Владимировича на тему «Возможности магнитно-резонансной спектроскопии и функциональной магнитно-резонансной томографии в изучении факторов риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний» внедрены в лечебный процесс отделения лучевой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России, а также в учебный процесс кафедры лучевой диагностики ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Публикации по теме диссертации

По результатам диссертационной работы опубликовано 33 печатных работы, в том числе 7 оригинальных научных статей в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus; 5 оригинальных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук; 10 научных статей, отнесенных к иным публикациям по теме диссертационного исследования; 11 публикаций тезисов в сборниках материалов всероссийских и международных конгрессов и конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 201 странице печатного текста, состоит из введения, 5 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, две главы результатов собственных исследований и обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Работа иллюстрирована 21 таблицей и 40 рисунками. Список литературы содержит 222 источника, в том числе 50 работ на русском языке и 172 публикации на английском языке.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С ФАКТОРАМИ РИСКА АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Жировой гепатоз, сахарный диабет 2 типа и ожирение как факторы риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний

Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ) остаются ведущей причиной заболеваемости и смертности в России и во всем мире [13]. В последние десятилетия внимание исследователей привлечено к кластеру метаболических нарушений, включающему ожирение, сахарный диабет 2 типа (СД2) и неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), которые выступают значимыми независимыми факторами риска развития атеросклероза. Эпидемиологические данные свидетельствуют о тревожном росте распространенности этих состояний, что позволяет рассматривать их как глобальную проблему современного здравоохранения. Метаболический синдром, объединяющий эти патологии, представляет собой сложный патофизиологический механизм, при котором нарушения липидного и углеводного обмена взаимно отягощают друг друга и способствуют раннему развитию и прогрессированию атеросклероза.

Клиническая значимость данного кластера метаболических нарушений подчеркивается их влиянием на риск АССЗ. Наличие НАЖБП ассоциировано с повышением риска сердечно-сосудистых событий. Мета-анализ 34 исследований (164 494 участника) показал, что НАЖБП является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (в частности, ишемической болезни сердца, гипертонической болезни и атеросклероза), причем риск возрастает с увеличением тяжести гепатоза [61]. В исследовании Zeb и соавторов наблюдали 4119 взрослых пациентов с жировым гепатозом без заболеваний сердца в течение

7,6 лет. В результате было показано, что риск сердечно-сосудистых событий при наличии жирового гепатоза повышается в 1,42 раза (95% доверительный интервал: 1,00-2,03) [163]. Исследование Fracanzani и соавторов, проследивших 375 пациентов в течение 10 лет, выявило, что у пациентов с НАЖБП риск развития ишемической болезни сердца выше в 1,99 раз (95% доверительный интервал: 1,01-3,91) [175].

Ожирение и сахарный диабет являются известными факторами риска АССЗ, их влияние на атеросклероз и болезни сердца не вызывают сомнения и описаны в российских и международных клинических рекомендациях [1, 16, 51].

Патогенетическая связь между ожирением, СД2, НАЖБП и атеросклерозом является сложной и многокомпонентной, ключевыми объединяющими механизмами являются инсулинорезистентность и хроническое воспаление. Инсулинорезистентность приводит к подавлению липолиза в жировой ткани, что является причиной поступления в кровоток большого количества свободных жирных кислот, которые являются источником для накопления жира в печени в виде триглицеридов. В свою очередь, НАЖБП усугубляет инсулинорезистентность: поврежденные гепатоциты продуцируют провоспалительные цитокины и белки острой фазы, которые нарушают передачу сигналов инсулина [5].

Хроническое низкоинтенсивное воспаление является важным патогенетическим механизмом как метаболических заболеваний, так и атеросклероза. Адипоциты, особенно висцеральной жировой ткани, и стеатотические гепатоциты секретируют провоспалительные адипокины и цитокины, включая фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-6 и лептин. Эти медиаторы не только усугубляют инсулинорезистентность и воспаление в печени, но и напрямую влияют на функцию эндотелия сосудов, способствуя адгезии моноцитов к стенке, их миграции в субэндотелиальное пространство и трансформации в пенистые клетки – ключевые события в образовании атеросклеротической бляшки [211].

Эндотелиальная дисфункция является ранним предиктором атеросклероза. У пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени снижается эффективность эндотелий-зависимой вазодилатации и увеличивается толщина комплекса интимамедиа в сонных артериях [68]. В работе Vincent Wai-Sun Wong и соавторов показано, что у пациентов с жировым гепатозом более часто встречаются стенозы $> 50\%$ в одной или нескольких коронарных артериях и у таких пациентов более часто возникает необходимость в чрескожных коронарных вмешательствах [145].

Ожирение, СД2 и НАЖБП не просто сосуществуют, а находятся в отношениях взаимного отягощения, усиливая влияние друг друга на прогрессирование атеросклероза [17].

Важное исследование «Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis» (MESA) с участием 3976 человек показало, что НАЖБП ассоциирована с повышенными уровнями высокочувствительного С-реактивного белка (маркера воспаления) и наличием коронарного кальция (кальциевый индекс > 0 по данным КТ коронарных артерий без введения контрастного препарата) независимо от ожирения, метаболического синдрома и традиционных факторов риска [197]. Отношения шансов составили 1,47 (95% доверительный интервал: 1,20-1,79) для высокочувствительного С-реактивного белка ≥ 2 мг/л и 1,37 (95% доверительный интервал: 1,11-1,68) для кальциевого индекса > 0 после поправки на факторы, которые могут оказать влияние на результат.

Исследование MESA также продемонстрировало, что по мере увеличения числа метаболических состояний (ожирение, метаболический синдром, НАЖБП) пропорционально возрастали коэффициенты отношения шансов для воспаления и субклинического атеросклероза. Отношения шансов для высокочувствительного С-реактивного белка ≥ 2 mg/L составили 1,0 при отсутствии метаболических заболеваний, 2,45 (95% доверительный интервал: 2,09-2,88) при наличии одного из трех состояний, 4,29 (95% доверительный интервал: 3,55-5,18) при двух и 5,69 (95% доверительный интервал: 4,18-7,74) при трех состояниях у одного пациента. Отношения шансов для коронарного кальциевого индекса > 0 составили 1,0 при отсутствии метаболических заболеваний, 1,31 (95% доверительный интервал: 1,10-

1,67) при наличии одного из трех состояний, 1,79 (95% доверительный интервал: 1,46-2,18) при двух и 2,33 (95% доверительный интервал: 1,71-3,17) при трех состояниях у одного пациента [197].

С другой стороны, крупное исследование Giacomo Zorppini и соавторов, в котором наблюдали 167621 пациентов с сахарным диабетом 2 типа и изучали причины смерти за 10 лет (всего было проанализировано 17134 летальных исходов), показало, что наличие у таких пациентов НАЖБП повышает риск смерти в 2,86 раз (95% доверительный интервал: 2,65-3,08) [154]. Особую важность данного факта подчеркивает распространенность жирового гепатоза у пациентов с сахарным диабетом. Мета-анализ 80 исследований, проведенных в 20 странах мира, продемонстрировал, что у пациентов с сахарным диабетом 2 типа неалкогольная жировая болезнь печени встречается в 55,5% случаев (95% доверительный интервал: 47,3%-63,7%), неалкогольный стеатогепатит в 37,3% (95% доверительный интервал: 24,7%-50,0%), а встречаемость фиброза печени у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и НАЖБП можно оценить в 17,0% (95% доверительный интервал: 7,2%-34,8%) [202].

Таким образом, ожирение, сахарный диабет 2 типа и неалкогольная жировая болезнь печени представляют собой взаимосвязанный комплекс метаболических нарушений, которые являются независимыми факторами риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. Их патогенетическая связь опосредована инсулинорезистентностью, хроническим воспалением, окислительным стрессом и дислипидемией, которые совместно влияют на сосудистую стенку и ускоряют образование атеросклеротических бляшек. Наличие у пациента нескольких из этих патологических состояний создает синергический эффект, увеличивая общий риск атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний.

1.2. Стресс и депрессия как факторы риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний

На протяжении большей части XX века в медицинской науке преобладали представления о том, что все патологические процессы могут быть объяснены исключительно биологическими механизмами, основанными на физиологических, биохимических и биофизических процессах, тогда как психосоциальные аспекты здоровья ставились под сомнение и не принимались во внимание. Кардиология находилась под значительным влиянием Фремингемского исследования (Framingham Heart Study), которое идентифицировало основные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: артериальную гипертензию, курение, гиперхолестеринемию [201]. Психосоциальные факторы в этот период не рассматривались как значимые патофизиологические факторы АССЗ из-за отсутствия надежных методов объективной оценки психологического состояния и его влияния на физиологические процессы.

Поворотным моментом стало исследование Meyer Friedman и Ray Rosenman, которые в 1960-х годах ввели понятие "поведения типа А" - характерного стиля поведения, включающего нетерпеливость, враждебность, агрессивность и постоянное ощущение нехватки времени. Их исследование Western Collaborative Group Study показало, что мужчины с поведением типа А имели в 2,4 раза более высокий риск развития ишемической болезни сердца по сравнению с мужчинами с поведением типа Б, для которого характерно спокойствие, терпеливость, отсутствие чрезмерной конкурентности [104]. Несмотря на эти впечатляющие результаты, научное сообщество отнеслось к ним скептически, критикуя методологию и субъективность оценки поведенческих паттернов.

В 1990-х годах произошел значительный прогресс в понимании патофизиологических механизмов, связывающих психологический стресс с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Считалось, что хронический стресс активирует симпатическую нервную систему и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, приводя к повышению уровня катехоламинов и кортизола,

которые оказывают повреждающее действие на сердечно-сосудистую систему [187].

В начале XXI века были проведены несколько крупных научных исследований, в которых были получены объективные доказательства влияния психосоциальных факторов на развитие АССЗ. Международное исследование INTERHEART study (2004), включившее 15152 пациента с первым инфарктом миокарда и 14820 лиц в контрольной группе из 52 стран, продемонстрировало, что психосоциальные факторы (стресс, депрессия) ассоциированы с повышением риска инфаркта миокарда в 2,67 раза, причем этот риск был сопоставим с традиционными факторами риска, такими как гипертензия и абдоминальное ожирение [220]. В исследовании INTERSTROKE (2014) было включено 26919 пациентов с ишемическим инсультом и 13472 человека в контрольную группу из 32 стран. Результаты подтвердили повышение риска ишемического инсульта под влиянием стресса в 1,30 раз и депрессии в 1,35 раз [117].

Эти и другие исследования привели к тому, что ведущие кардиологические ассоциации начали включать психосоциальные факторы в официальные рекомендации. Европейское общество кардиологов в 2012 году впервые опубликовало руководство по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, в котором стресс и депрессия были признаны независимыми факторами риска АССЗ [99]. В 2014 году Американская кардиологическая ассоциация выпустила научную статью, основанную на мета-анализе результатов 53 исследований, проведенных в 23 странах, синтезе данных 4 более мелких мета-анализов, в которой подтвердила тот факт, что депрессия является фактором риска неблагоприятных исходов у пациентов с острым коронарным синдромом и рекомендовала проводить скрининг депрессии у пациентов с ишемической болезнью сердца [89].

Далее влияние психоэмоциональных факторов, в том числе стресса и депрессии, на развитие АССЗ подтвердилось и в других масштабных исследованиях. Hagström и соавторы (2018) на обширной когорте включенных пациентов со стабильной ИБС (14577 человек), выявили повышение риска инфарктов и инсультов, а также риска смерти от сердечно-сосудистых событий

вследствие психоэмоционального стресса [177]. А в недавно опубликованной работе Higuera-Fresnillo и соавторов (2024), проанализировавших данные 25658 пациентов, было показано, что стресс и депрессия увеличивают риск выявления значимых стенозов сонных и коронарных артерий [63].

Патофизиологические механизмы влияния психоэмоциональных факторов на развитие АССЗ изучены на сегодняшний день недостаточно, однако считается, что в основе этого действия лежит ряд факторов, наиболее важными из которых являются нейроэндокринные изменения, воспалительный процесс, дисфункция эндотелия, нарушение липидного обмена.

При стрессовом воздействии происходит вовлечение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и симпатoadреналовой системы. При остром стрессе наблюдается выброс катехоламинов (адреналина и норадреналина) и кортизола, что способствует учащению сердцебиения, повышению артериального давления и мобилизации энергетических ресурсов. При хроническом стрессе наблюдается дисрегуляция этих систем, приводящая к устойчивому повышению уровня катехоламинов и кортизола, которые оказывают повреждающее действие на сердечно-сосудистую систему [6].

Роль воспалительных процессов в патофизиологии атеросклероза не вызывает сомнений. Механизм, связывающий психологический стресс с воспалением, может быть основан на активации симпатической нервной системы, которая стимулирует выработку цитокинов через β -адренергические рецепторы на иммунных клетках [6]. Хронический стресс и депрессия ассоциированы с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α и С-реактивный белок [77]. Эти медиаторы воспаления участвуют во всех стадиях атеросклероза – от начальных до прогрессирования и дестабилизации бляшек. В исследовании, проведенном в Новосибирске среди лиц молодого возраста (25-44 года), было обнаружено, что уровень интерлейкина-6 был выше у лиц с высоким уровнем депрессии и стресса на рабочем месте в сравнении с лицами без депрессии и теми, кто не подвержен влиянию стресса [24].

Повышенный уровень цитокинов в результате хронического стресса приводит к снижению биодоступности вазодилататора оксида азота и повышению уровня вазоконстриктора эндотелина-1, что способствует образованию дисбаланса между вазодилатацией и вазоконстрикцией, повышению артериального давления, адгезии моноцитов к сосудистой стенке и их миграции в интиму, где они трансформируются в макрофаги и поглощают окисленные липопротеины низкой плотности, образуют пенистые клетки – ключевой компонент атеросклеротических бляшек [77].

Дислипидемия – известный фактор риска атеросклероза, и имеющиеся данные свидетельствуют о том, что хронический стресс может способствовать нарушению липидного обмена. Экспериментальные исследования на крысах показали, что хронический стресс вызывает повышение уровня общего холестерина, триглицеридов и липопротеинов низкой плотности, снижение уровня липопротеинов высокой плотности [90]. Еще один возможный механизм влияния стресса на липидный обмен может быть связан с действием кортизола, который усиливает липогенез и способствует накоплению висцерального жира, который является метаболически активным и продуцирует провоспалительные цитокины и адипокины, приводя к активизации воспалительных реакций и формированию инсулинорезистентности [77]. В исследовании Janinne Ortega-Montiel и соавторов изучали на 1243 участниках влияние стресса на ожирение и атеросклероз сонных артерий, рассчитывая толщину подкожной жировой клетчатки в абдоминальной области и толщину комплекса интима/медиа в сонных артериях. В результате после корректировки статистической модели на показатели образа жизни и биохимические показатели было установлено, что хронический стресс способствует повышению абдоминального ожирения у мужчин (отношение шансов 2,85, 95% доверительный интервал: 1,51-5,40) и прогрессированию атеросклероза в сонных артериях у женщин (отношение шансов 2,26, 95% доверительный интервал: 1,47-4,67) [190].

Одним из примеров доказанного влияния стресса на заболевания сердца является синдром такоубо, также известный как "синдром разбитого сердца".

Данный патологический процесс представляет собой острую кардиомиопатию, вызванную интенсивным эмоциональным или физическим стрессом. Клинически он проявляется симптомами, сходными с острым инфарктом миокарда, включая боль в груди, одышку и изменения на ЭКГ, но при отсутствии значимой обструкции коронарных артерий [39]. Патофизиология синдрома такоубо связана с избыточным выбросом катехоламинов, что оказывает прямое токсическое воздействие на кардиомиоциты, вызывая их временную дисфункцию [168].

Для оценки стресса и депрессии разработано множество шкал. Особое внимание заслуживают опросники PSM-25 Лемура, Тесье и Филлиона, Jenkins Activity Survey, SACS С. Хобфолла для стандартизации психодиагностики стресса и шкалы Монтгомери-Асберг и Бека для оценки депрессии.

Опросник PSM-25 (Psychological Stress Measure-25), разработанный канадскими исследователями Лемуром, Тесье и Филлионом (Lemyre, Tessier, Fillion), представляет собой стандартизированный инструмент для оценки субъективного восприятия психологического стресса. Его основная цель – измерение феноменологической структуры переживаний стресса через соматические, поведенческие и эмоциональные показатели. Методика была адаптирована для русскоязычной популяции Н. Е. Водопьяновой в 2009 году и с тех пор широко используется в исследовательской и клинической практике [50]. Опросник состоит из 25 утверждений, которые респондент должен оценить по 8-балльной шкале Ликерта, отражающей частоту переживаний за последнюю неделю (от 1 - «никогда» до 8 - «постоянно»). Утверждения охватывают три ключевых аспекта стресса: соматические проявления, эмоциональные реакции, поведенческие и когнитивные симптомы. Суммарный балл, называемый интегральным показателем психической напряженности, рассчитывается путем сложения оценок по всем пунктам. Интерпретация осуществляется на основе следующих пороговых значений: низкий уровень стресса (< 100 баллов), свидетельствует о состоянии психологической адаптации и эффективном совладании с нагрузками; средний уровень стресса (от 100 до 155 баллов), указывает на умеренное напряжение, требующее профилактических мер; высокий

уровень стресса (> 155 баллов), отражает состояние дезадаптации, психофизического истощения и необходимости профессионального вмешательства [50]. PSM-25 был валидизирован на выборках более 5 000 человек в Канаде, США, Европе и Японии, а также апробирован в России [34].

Опросник Jenkins Activity Survey (JAS) представляет собой стандартизированный психометрический инструмент, разработанный К. Дэвидом Дженкинсом, Стивеном Зизански и Реєм Розенманом в 1979 году для объективной оценки поведенческого паттерна типа А, который характеризуется комплексом таких черт, как хроническая соревновательность, выраженное стремление к достижению целей, нетерпеливость, агрессивность в условиях временного дефицита и высокая речевая активность. Опросник JAS напрямую не измеряет субъективное переживание стресса, но является инструментом для оценки поведенческих и когнитивных особенностей хронического стрессового состояния. Изначально JAS создавался для оценки стресса как возможного фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний [104], тем не менее в некоторых исследованиях его эффективность для этой цели была поставлена под сомнение [213].

Опросник для оценки уровня переживаний острого и хронического стресса, разработанный А.Б. Леоновой, – это психодиагностический инструмент, направленный на измерение степени стрессовой нагрузки и особенностей переживания стресса в разных временных рамках (краткосрочный и длительный стресс). Методика основана на структурно-интегративном подходе к анализу стресса, который рассматривает его как многокомпонентный синдром, возникающий в ответ на затруднённые условия деятельности [22]. В опроснике А.Б. Леоновой результаты представлены в виде баллов по шкалам, отражающих интенсивность и продолжительность стрессовых переживаний. Некоторые версии опросника могут дополнительно оценить эмоциональные проявления (тревога, раздражительность), физиологические симптомы (усталость, головные боли), когнитивные нарушения (рассеянность, снижение концентрации). Высокие баллы по шкале острого стресса указывают на недавние травмирующие события. Высокие показатели хронического стресса свидетельствуют о длительном истощении [21].

Опросник SACS (Strategic Approach to Coping Scale) С. Хобфолла – это инструмент, который оценивает стратегии совладания со стрессом через призму социальных и поведенческих аспектов. Опросник состоит из 9 шкал, объединенных в три группы: ориентация на проблему (активные/пассивные стратегии), использование социальных ресурсов (просоциальные/антисоциальные стратегии) и ориентация на других (прямые/непрямые действия) [4]. С помощью SACS оценивается не уровень стресса напрямую, а механизмы, которые влияют на его восприятие и регуляцию. Например, высокая выраженность активных стратегий (ассертивные действия, поиск поддержки) коррелирует с более адаптивным преодолением стресса, тогда как пассивные стратегии (избегание, импульсивность) связаны с повышенным риском тревоги и депрессии [82].

Шкала Монтгомери-Асберг (MADRS) является валидизированным клиническим инструментом, разработанным для оценки тяжести депрессивной симптоматики и её динамики в процессе терапии. Созданная S. Montgomery и M. Asberg в 1979 году, шкала была концептуализирована как альтернатива Шкале Гамильтона, с акцентом на повышенную чувствительность к изменениям состояния пациента в ходе лечения. MADRS состоит из 10 пунктов, каждый из которых оценивается по 7-балльной шкале (от 0 до 6), где более высокие баллы соответствуют большей выраженности симптома [153]. Оценка проводится клиницистом на основе полуструктурированного интервью, что подчеркивает его роль как объективного инструмента. С психометрической точки зрения MADRS обладает высокой надежностью и валидностью [40].

Шкала депрессии Бека представляет собой один из наиболее широко используемых инструментов для самооценки депрессивной симптоматики, разработанный Аароном Беком в 1961 году. Методика была создана на основе клинических наблюдений, выявивших набор наиболее релевантных и значимых симптомов депрессии. Шкала состоит из 21 пункта, каждый из которых оценивает выраженность симптома по 4-балльной шкале (от 0 до 3), а общий суммарный балл может варьироваться от 0 до 63. Для оценки выраженности депрессии не требуется консультация психиатра, финальное заключение получается на основании

результатов тестирования: 0-9 баллов – отсутствие депрессивных симптомов; 10-15 баллов – лёгкая депрессия; 16-19 баллов – умеренная депрессия; 20-29 баллов – выраженная депрессия; 30-63 балла – тяжёлая депрессия [45, 66]. Психометрические свойства шкалы Бека демонстрируют высокую надёжность и валидность [30].

Главное отличие шкал Бека и Монтгомери-Асберг заключается в том, что шкала Бека представляет собой простой и доступный опросник, который пациент может пройти самостоятельно, тогда как MADRS чаще применяется в психиатрической практике и для заполнения необходим специалист-психиатр.

Таким образом, современная кардиология признает, что хронический стресс и депрессия являются независимыми факторами риска развития и прогрессирования атеросклеротических заболеваний. Коррекция психоэмоциональных нарушений может улучшить не только психическое состояние пациентов, но и исходы АССЗ. Патологические подходы к пониманию механизма влияния психосоциальных факторов на развитие атеросклероза активно изучаются в настоящее время и привлекают все большее внимание научной общественности. Тем не менее, нерешенные вопросы остаются. Механизм влияния головного мозга на неблагоприятное воздействие стресса и депрессии у пациентов с АССЗ не изучен. В мировой литературе в недавние годы появились исследования, в которых выраженность когнитивных нарушений у пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями, например, сердечной недостаточностью, сопоставляется с объективными данными, которые можно выявить с помощью МРТ: структурными нарушениями (изучаются с помощью рутинного набора импульсных последовательностей, таких как T2, T1, FLAIR и др.) и изменениями активности коры головного мозга по данным функциональной МР-томографии [33]. Это создает предпосылки для разработки методики оценки функционирования головного мозга с помощью фМРТ при воздействии психоэмоциональных факторов риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний.

1.3. Методы лучевой диагностики в оценке жировой ткани печени при неалкогольном жировом гепатозе

Диагностика неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) традиционно основывалась на данных биопсии печени, которая остается золотым стандартом для оценки стадии заболевания и степени воспаления [141]. Однако инвазивный характер процедуры, риск осложнений (включая кровотечение), высокая стоимость и проблема репрезентативности материала (из-за возможной неравномерности распределения патологических изменений) ограничивают ее применение для скрининга и динамического наблюдения. Эти ограничения стали стимулом для развития неинвазивных методов диагностики, среди которых методы лучевой диагностики занимают центральное место. Современные лучевые методы позволяют не только выявлять наличие стеатоза, но и количественно оценивать его выраженность, по информативности приближаясь к данным, которые ранее можно было получить только с помощью биопсии.

Ультразвуковая диагностика

Ультразвуковое исследование (УЗИ) является наиболее широко используемым методом визуализации при подозрении на НАЖБП, что обусловлено его доступностью, неинвазивностью, отсутствием ионизирующего излучения и относительно низкой стоимостью. Классические эхографические признаки стеатоза включают диффузное увеличение эхогенности паренхимы печени («яркая печень»), ослабление ультразвукового луча с ухудшением визуализации глубоких отделов печени и диафрагмы, нечеткость контуров сосудистых структур и невидимость воротной вены [140].

В клинической практике тяжесть стеатоза обычно оценивается с использованием полуколичественных шкал, основанных на визуальной оценке эхогенности печени по сравнению с корковым веществом почки, визуализации сосудистых структур и диафрагмы. Наиболее распространена четырехбалльная шкала: 0 степень (норма) — эхогенность печени сопоставима с корковым веществом почки, сосудистые структуры визуализируются четко; 1 степень (легкий

стеатоз) — незначительное повышение эхогенности печени, сохраненная визуализация диафрагмы и внутрипеченочных сосудов; 2 степень (умеренный стеатоз) — умеренное повышение эхогенности, ухудшение визуализации сосудов и диафрагмы; 3 степень (выраженный стеатоз) — значительное повышение эхогенности, резкое ослабление ультразвукового луча, невозможность визуализации диафрагмы и глубоких отделов печени [140].

Диагностическая точность УЗИ в выявлении стеатоза зависит от степени выраженности процесса. При умеренном и выраженном стеатозе ($\geq 30\%$ жировой инфильтрации гепатоцитов) чувствительность и специфичность УЗИ составляют 81,8-100% и до 98% соответственно. Однако чувствительность метода значительно снижается при легкой степени стеатоза (менее 20-30%), составляя всего 53,3-66,6% [141]. Дополнительными ограничениями являются субъективность оценки, зависимость от оператора и аппаратуры, а также снижение точности при наличии сопутствующего фиброза печени, который также может повышать эхогенность паренхимы.

Для преодоления ограничений качественной оценки разработаны количественные ультразвуковые технологии, позволяющие объективно оценивать степень стеатоза. Среди них наиболее перспективными являются методики CAP (controlled attenuation parameters) и AC (attenuation coefficients). Обе методики основаны на эластографии и оценивают ослабление ультразвуковой волны при прохождении через печеночную ткань. Недавний мета-анализ (2025) продемонстрировал высокую информативность обеих методик с величиной площади под ROC-кривой (AUC) 0,95, 0,84 и 0,77 для диагностики стеатоза 1, 2 и 3 степени с помощью методики CAP и 0,97, 0,90 и 0,89, соответственно, для методики AC, что, тем не менее, уступало площади под ROC-кривой для методики MPT PDFF (фракция жира относительно протонной плотности), которая достигала значений 0,99, 0,89 и 0,90 [170]. Недостатком ультразвуковых методик является то, что их точность снижается у пациентов с ожирением и при наличии выраженного фиброза печени, а также их ограниченная доступность только на небольшом количестве наиболее современных УЗИ-аппаратов экспертного класса.

Компьютерная томография

Компьютерная томография (КТ) позволяет оценивать стеатоз печени на основе измерения денситометрических показателей паренхимы. Жировая инфильтрация приводит к снижению плотности печеночной ткани из-за более низкой плотности липидов по сравнению с нормальной паренхимой. Для оценки стеатоза используется нативная КТ. Основными денситометрическими критериями стеатоза являются абсолютные значения плотности печени и разность плотности между печенью и селезенкой. В норме плотность печени составляет 50-65 НУ и обычно превышает плотность селезенки на 5-10 НУ. Стеатоз диагностируется, когда плотность печени становится ниже 40 НУ, а разность плотности между печенью и селезенкой превышает 10 НУ в пользу селезенки [141]. Возможность количественной оценки жирового гепатоза с помощью КТ ограничена.

Магнитно-резонансная томография

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является наиболее точным неинвазивным методом количественной оценки стеатоза печени. Современные МР-технологии позволяют не только выявлять наличие жировой инфильтрации (что также доступно для КТ или стандартного исследования УЗИ), но и рассчитать процентное содержание жира в печени, на основании чего определить степень стеатоза.

Стандартные изображения МРТ позволяют судить о наличии жирового гепатоза по повышению интенсивности сигнала от печени на изображениях T1 и T2, которое не наблюдается на программах с подавлением сигнала от жировой ткани. Более точно визуализировать жировой гепатоз позволяет методика фазового сдвига, когда получают два вида T1-взвешенных изображений, на которых жир находится в фазе и в противофазе. Тем не менее, возможность количественной оценки жирового гепатоза с помощью этих методик существенно ограничена.

Магнитно-резонансная спектроскопия

В отличие от магнитно-резонансной томографии (МРТ), которая визуализирует анатомические структуры и позволяет получить диагностические изображения срезов или трехмерного объема, МР-спектроскопия (МРС) – это

метод диагностики, не основанный на получении изображений. МРС позволяет исследовать содержание различных метаболитов в тканях *in vivo* или *in vitro* с помощью анализа спектров – серии кривых, каждый пик на которых содержит информацию о концентрации соответствующего метаболита в исследуемом объеме тканей.

Основой МРС является химический сдвиг – изменение резонансной частоты протонов, входящих в состав различных химических соединений. Это явление, впервые описанное N. Ramsey в 1951 году [101], позволяет дифференцировать сигналы от протонов воды, входящих в различные химические соединения, включая воду, липиды, холин, креатин, N-ацетил аспарат и другие. Единицей измерения химического сдвига является миллионная доля (м.д., ppm – parts per million), которая является стандартизованной и не зависит от напряженности магнитного поля и технических особенностей томографа, на котором проводятся спектроскопические исследования. Кроме атомов водорода, спектроскопия может выполняться по другим изотопам химических элементов, обладающих магнитными свойствами, например, ^{31}P , ^{13}C , ^{19}F . Но в клинической практике распространение получила именно протонная спектроскопия, основанная на ядре ^1H , потому что для нее не требуется дополнительной техники, и она может выполняться на стандартном МР-томографе.

Ключевые метаболиты, определяемые при МРС, включают: воду (4,7 м.д.), насыщенные липиды (0,9-1,3 м.д.), ненасыщенные липиды (2,02-2,75 м.д.), N-ацетиласпарат (2,01 м.д.), холин (3,2 м.д.), креатин (3,0), мио-инозитол (3,6 м.д.), объединенный пик глутамина и глутамата (2,1-2,5 м.д.), лактат (1,3 м.д.) [149]. Площадь под кривой пика каждого метаболита имеет прямую корреляцию с его концентрацией в ткани.

Для количественной оценки стеатоза рассчитывается коэффициент, который отражает соотношение концентрации липидов и воды в ткани печени – отношение площади под пиком липидов (1,3 м.д.) к сумме площадей под пиками липидов (1,3 м.д.) и воды (4,7 м.д.) [147]. В ряде исследований была показана высокая точность МР-спектроскопии для оценки жирового гепатоза, в том числе при сравнении с

результатами биопсии. В исследовании Daniella Braz Parente и соавторов точность МРС (площадь под ROC-кривой) для выявления жирового гепатоза легкой, средней и тяжелой степени в сравнении с биопсией составила 0,981, 0,980 и 0,954 [131].

Несмотря на значительные преимущества и высокую точность, МРС имеет ряд ограничений, основными из которых являются отсутствие стандартизации протоколов выполнения исследования, сложность обработки полученных спектров, отсутствие валидизированного программного обеспечения для автоматического или полуавтоматического расчета, отсутствие выполненных клинических исследований, позволяющих включить метод в практические рекомендации по обследованию пациентов.

Томографическая методика МРТ с количественной оценкой жира

Методика МРТ PDFF (proton density fat fraction – фракция жира относительно протонной плотности) стала важным достижением в количественной оценке стеатоза. Метод основан на технологии химического сдвига, которая позволяет разделить сигналы от протонов воды и жира и рассчитать количественную параметрическую карту распределения жира в печени с определением его процентного содержания [57]. По сути, методика основывается на том же принципе, что и МР-спектроскопия, но позволяет получать результаты в виде изображения, в котором сигнал в каждой точке кодирует содержание жировой ткани.

Диагностическая точность методики PDFF является достаточно высокой. Согласно систематическому обзору и мета-анализу 2025 года, который включил 10 исследований с 939 пациентами с метаболическим синдромом и жировой болезнью печени, диагностическая точность методики PDFF достигла показателя площади под ROC-кривой 0,98 (95% доверительный интервал: 0,96-0,99) для дифференцировки стеатоза 0 степени от 1-3 степеней; 0,92 (95% доверительный интервал: 0,89-0,94) для стеатоза 0-1 степеней от 2-3; 0,90 (95% доверительный интервал: 0,87-0,93) для стеатоза 1-2 степеней в отличие от 3 степени [199]. При этом значения чувствительности метода находились в диапазоне от 77% до 92%, а специфичность от 87% до 94% в зависимости от степени стеатоза.

Сравнительные исследования показывают, что методика МРТ PDFF превосходит ультразвуковые методы по точности диагностики умеренного и выраженного стеатоза и сопоставима для легкой степени [170] и незначительно уступает протонной МР-спектроскопии. Так, в проспективном исследовании у 47 пациентов сравнивались методы МР-спектроскопии и PDFF с результатами биопсии печени. Была выявлена сильная корреляция между двумя исследованиями ($r = 0,983$, $P < 0,001$), разница средних значений двух методов при анализе Бланд-Альтмана составила всего 2,06%. Величина площади под ROC-кривой для выявления стеатоза 2 и 3 степени составила 0,860 и 0,878 для МР-спектроскопии, 0,846 и 0,855 для PDFF [208].

Таким образом, для диагностики жирового гепатоза могут применяться различные методики, включая УЗИ, КТ, МРТ. В ультразвуковых методах и МР-томографии разработаны технологии, позволяющие количественно рассчитать содержание жира в печени. Доступность таких методик ограничена, т.к. они включены лишь в небольшое количество экспертных УЗИ аппаратов, а в клинической МР-томографии доступны только в виде исследовательских протоколов, которые требуют специального программного обеспечения для обработки. Несмотря на то, что точность современных методик УЗИ и МР-томографии для количественного анализа содержания жировой ткани в печени достаточно высока, она уступает МР-спектроскопии, а возможность получения спектра на стандартном МР-томографе и его обработки с помощью определения площадей под кривыми метаболитов в ручном режиме делает метод перспективным для более широкого применения. Тем не менее, для внедрения МР-спектроскопии печени в практическое здравоохранение и включения метода в клинические рекомендации необходимы дополнительные исследования ее роли, в том числе у пациентов с НАЖБП и у пациентов с факторами риска АССЗ.

1.4. Современные представления о функциональном строении жировой ткани и методы диагностики соотношения белого и бурого жира *in vivo*

Жировая ткань долгое время рассматривалась как пассивное депо для хранения энергии, выполняющее преимущественно механические и изоляционные функции. Однако исследования последних десятилетий кардинально изменили это представление, продемонстрировав, что жировая ткань является сложным, гетерогенным и метаболически активным органом, играющим важную роль в регуляции энергетического гомеостаза и секреции биологически активных пептидов – адипокинов [8]. Функции жировой ткани следующие: защитная – смягчает механические воздействия на органы и ткани, создает опору для окружающих структур; термоизоляционная – предотвращает потерю тепла, способствует поддержанию температуры тела; эндокринная – секретирует адипокины (лептин, адипонектин, резистин и др.); депонирующая – накапливает триглицериды и жирорастворимые витамины.

Современные данные свидетельствуют, что жировая ткань неоднородна по своему строению, локализации и функции, а различные ее типы по-разному влияют на метаболическое здоровье и риск развития заболеваний. Жировая ткань в организме человека представлена двумя основными типами в зависимости от локализации: подкожной и висцеральной жировой клетчаткой. Подкожный жир располагается между кожей и мышечной фасцией, составляет приблизительно 80% от общего количества жира в организме и выполняет преимущественно защитную, термоизоляционную и депонирующую функции. Висцеральный жир расположен в брюшной полости (большой сальник, брыжейка кишечника, забрюшинное пространство) и окружает внутренние органы (сердце, почки, поджелудочную железу). Несмотря на меньший суммарный объем висцерального жира (около 10-20% от общей массы жировой ткани), висцеральная жировая ткань обладает более высокой метаболической и эндокринной активностью [102].

Кроме того, по своей функции и метаболической активности жировая ткань разделяется на бурую и белую. Белый жир является преобладающей формой у

взрослых людей. Основная его функция заключается в запасании энергии в виде триглицеридов и ее мобилизация при необходимости. Адипоциты белой жировой ткани характеризуются крупным размером (до 100 мкм), наличием одной большой липидной капли (унилокулярные клетки) и периферически расположенным ядром. Основные локализации белой жировой ткани: подкожная жировая клетчатка и висцеральный жир в сальнике, брыжейке кишечника и других органов [93].

Бурая жировая ткань отличается от белой морфологическими и функциональными особенностями. Бурые адипоциты имеют меньший размер, полигональную форму, центрально расположенное ядро и множественные мелкие липидные капли (мультилокулярные клетки). Цитоплазма содержит многочисленные митохондрии с высоким содержанием железа, что придает ткани характерный бурый цвет [93]. Главной функцией бурой жировой ткани является несократительный термогенез – продукция тепла без мышечного сокращения. Этот процесс осуществляется благодаря уникальному белку термогенину (разобщающий белок 1, UCP1, uncoupling protein 1). Термогенин разобщает окислительное фосфорилирование, перенаправляя энергию на генерацию тепла вместо синтеза АТФ [134]. Активация бурого жира происходит при холодовом воздействии через симпатическую нервную систему. Норадреналин, связываясь с β_3 -адренорецепторами на мембране адипоцитов, запускает каскад реакций, приводящий к активации гормон-чувствительной липазы, липолизу и высвобождению свободных жирных кислот, которые активируют UCP [93]. У взрослых людей бурая жировая ткань локализуется преимущественно в клетчаточных пространствах шеи, в жировом скоплении в надключичной области, называемом «надключичным жировым депо», в периваскулярном жире, в висцеральной клетчатке некоторых органов, например, почек [93].

В последнее десятилетие был идентифицирован третий тип жировой ткани – бежевый жир. Исследователи пришли к пониманию, что чаще всего белая и бурая жировая ткань сосуществуют в различном соотношении, с преобладанием «белых» адипоцитов, но большим или меньшим включением «бурых». Более того, стало понятно, что у клеток белого жира есть возможность при определенных условиях

(холод, физическая нагрузка, гормональные воздействия) активировать экспрессию UCP1 и приобретать термогенные свойства, т.е. преобразовываться в бурый жир (процесс получил название «побурение», «browning» или «beigeing» белого жира) [134].

Особенности физиологии бурого и белого жира хорошо изучена на экспериментальных животных. Исследования на животных моделях убедительно демонстрируют, что активация бурой жировой ткани и процесс "побурения" белой жировой ткани оказывают мощный кардиопротекторный эффект. В исследовании Thoopen и соавторов (2015) изучалось развитие катехоламин-зависимой кардиомиопатии у мышей с генетически обусловленным дефицитом бурой жировой ткани (с дефицитом разобщающего белка 1) в сравнении с дикими мышами без дефекта гена UCP 1. В обеих группах мышей наблюдалось повышение кардиоспецифического тропонина, развитие фиброза и гипертрофии миокарда в ответ на инфузию изопротернола (бета-адреномиметик), однако в группе мышей с дефицитом бурого жира наблюдалась более выраженная интенсивность фиброза и повреждения миокарда, более выраженный процесс ремоделирования левого желудочка, и в этой группе уменьшалась выживаемость. Вместе с тем, трансплантация бурого жира от диких мышей животным в группе дефицита приводила к увеличению их выживаемости [108]. В обзорной статье Brown и соавторов (2014) приведены данные нескольких работ по изучению периваскулярной жировой ткани у мышей, которые показали, что у грызунов бурый периваскулярный жир содержится преимущественно вокруг грудной аорты, а в других сосудистых бассейнах, включая мезентериальные, сонные и бедренные артерии, вокруг сосудов локализуется белая жировая ткань. При этом вокруг брюшной аорты встречался бежевый жир с преимущественными белыми адипоцитами и включением бурых [171].

Исследования на грызунах открывают перспективы для новых терапевтических стратегий, направленных на увеличение массы или активности бурого/бежевого жира для борьбы с кардиометаболическими нарушениями. Так, в работе Bordicchia и соавторов (2012) было обнаружено, что лечение мышей с

ожирением натрийуретическими пептидами не только стимулировало липолиз в белой жировой ткани, но и увеличивало экспрессию белков UCP1 и PGC-1 α [73]. А в исследовании С. Xin и соавторов (2016) было показано, что введение ирисина (миокина, индуцируемого физическими упражнениями) мышам с сахарным диабетом 2 типа приводило к повышению экспрессии UCP 1 в жировой ткани, к частичному преобразованию белого жира в бежевый жир, к снижению общего объема жировой ткани, увеличению объема захвата глюкозы в скелетных мышечных клетках и снижению уровня общего холестерина и триглицеридов в крови [130].

Эти данные указывают на то, что дальнейшие исследования бурого, белого и бежевого жира у людей имеют важное значение, хотя и затруднены из-за ограниченной доступности методов, позволяющих исследовать бурую и бежевую жировую ткань *in vivo*.

«Золотым стандартом» визуализации и оценки функциональной активности бурой жировой ткани у человека считается ПЭТ-КТ с холодной пробой. Метод основан на оценке поглощения радиофармпрепаратов, меченых ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ), в клетках с высоким метаболическим потреблением глюкозы. Активация бурой жировой ткани сопровождается значительным увеличением утилизации в ней глюкозы, что и фиксируется при исследовании ПЭТ. Холодовая проба является необходимым компонентом процедуры, так как позволяет активировать симпатическую нервную систему и стимулировать термогенез в бурой жировой ткани [72]. Стандартный протокол предполагает воздействие умеренного холода (обычно 16-18 $^{\circ}\text{C}$) в течение 1-2 часов до и во время введения радиофармпрепарата. Для достижения оптимальной активации бурого жира часто используются специальные охлаждающие костюмы с циркуляцией воды контролируемой температуры, что обеспечивает стандартизацию условий исследования.

Ряд исследований с помощью ПЭТ-КТ подтвердили наличие функционально активной бурой жировой ткани у взрослых людей и продемонстрировали ее защитное влияние при метаболических нарушениях. В исследовании Van Marken

Lichtenbelt и соавторов (2009) было впервые продемонстрировано наличие метаболически активной бурой жировой ткани у здоровых взрослых мужчин при холодной активации [80]. Авторы использовали ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ после двухчасового пребывания испытуемых при температуре 16°C . Активная бурая жировая ткань была выявлена у 23 из 24 участников исследования, при этом максимальная активность наблюдалась в надключичной области. Было показано, что активация бурой жировой ткани более выражена у худых участников исследования, чем у лиц с лишним весом или ожирением ($P = 0,007$). А в работе Kirsi A. Virtanen и соавторов результаты выявления бурого жира с помощью ПЭТ-КТ были подтверждены с помощью биопсии [107].

В исследовании Cypess и соавторов было проанализировано 3640 исследований ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ, выполненных по разным показаниям у 1972 пациентов, у которых выявлялись зоны скопления жировой плотности по данным КТ размером не менее 4 мм в диаметре с повышенным захватом ФДГ (SUV_{max} не менее 2 г/мл) по данным ПЭТ, что подтверждало повышенную метаболическую активность жировых клеток [127]. В исследовании было показано, что основная локализация бурого жира у человека находится в зоне скопления жировой ткани в надключичной области, а также что наличие активной бурой жировой ткани имело обратную корреляцию с индексом массы тела, особенно у пожилых людей, что подтверждало роль бурого жира в метаболизме. Эта локализация бурой жировой ткани получила название «надключичное жировое депо».

Becher и соавторы (2021) провели масштабное ретроспективное исследование, изучив результаты 134529 исследований ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ с участием 52487 пациентов. Данная работа показала, что наличие активной бурой жировой ткани связано со значимым снижением риска сахарного диабета 2 типа, дислипидемии, ишемической болезни сердца, атеросклероза артерий шеи, сердечной недостаточности и гипертонической болезни [71].

Альтернативными методами исследования белой и бурой жировой ткани являются магнитно-резонансная томография с определением фракции жировой ткани PDFF (proton density fat fraction, фракция жира относительно протонной

плотности) и магнитно-резонансная спектроскопия (МРС) – т.е. методики, которые зарекомендовали себя и были опробованы при оценке жирового гепатоза. Hamilton и соавторы (2011) изучали МР-спектроскопию жировой ткани на мышцах и подтвердили, что методика вычисления соотношения пиков жира и воды показывает соотношение белой и бурой жировой ткани [146]. В других работах соотношение белого и бурого жира изучалось томографическим методом исследования фракции жировой ткани PDFF. Houchun Hu и соавторы изучали бурую жировую ткань методом PDFF у детей с ожирением [81], а Takashi Abe и соавторы – у людей разного возраста [54]. Исследования Gifford и соавторов (2016) [75] и Milja Holstila и соавторов (2017) [155] подтвердили информативность расчета фракции жира с помощью МР-томографии без холодового воздействия для изучения состава белой и бурой жировой ткани при сравнении с ПЭТ-КТ.

Таким образом, в недавних исследованиях доказаны защитные свойства бурого жира для пациентов с АССЗ. В настоящее время три диагностических метода позволяют изучать бурую жировую ткань у людей *in vivo*: ПЭТ-КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, МР-томография с подсчетом фракции жира и МР-спектроскопия. Каждый из них имеет свои преимущества и недостатки: ПЭТ-КТ обладает более высокой чувствительностью в выявлении функционально активного бурого жира, тогда как МРТ и МР-спектроскопия более доступны и не требуют выполнения холодовой пробы. В настоящее время в мире выполнены лишь немногочисленные исследования МРТ по методике PDFF для оценки содержания белого и бурого жира, а существующие публикации по этой теме, выполненные с помощью МР-спектроскопии, проводились преимущественно на лабораторных животных. Для внедрения методики в клиническую практику у пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний требуется выполнение дополнительных исследований.

1.5. Функциональная магнитно-резонансная томография. Возможности для исследований в психологии и психиатрии

Функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) представляет собой метод неинвазивной визуализации активности головного мозга, основанный на измерении изменений кровотока, связанных с нейронной активностью. С момента своего появления в начале 1990-х годов фМРТ произвела революцию в когнитивной нейронауке, клинической практике и исследованиях мозга, позволив изучать работу человеческого мозга в действии с высокой пространственной точностью. Принцип метода основан на том, что мозговая активность сопровождается изменениями в потреблении кислорода, а увеличение или снижение локального мозгового кровотока может быть зафиксировано с помощью магнитно-резонансного исследования.

Ключевым моментом для фМРТ стало открытие Сэйдзи Огавы в 1990 году, который продемонстрировал, что уровень кислорода в крови влияет на магнитные свойства гемоглобина [69], что позволяет визуализировать мозговую активность с помощью градиентных T2*-взвешенных последовательностей МР-томографии. Активация нейронов приводит к увеличению потребления ими энергии, что требует усиления притока крови, содержащей глюкозу и кислород, связанный с гемоглобином. Дезоксигемоглобин, который образуется в активных областях мозга, обладает сильными магнитными свойствами благодаря наличию четырех неспаренных электронов, в отличие от оксигемоглобина, который практически не влияет на магнитное поле. Поэтому образование дезоксигемоглобина приводит к локальному снижению сигнала на T2*-взвешенных изображениях, чувствительных к минимальным изменениям магнитной восприимчивости [118]. Такой контраст снимка назвали BOLD – контраст, зависящий от уровня оксигенации крови (Blood Oxygen Level Dependent). Возможность количественного измерения эффекта BOLD на снимке головного мозга стала основой методики функциональной МР-томографии [44].

Большинство современных исследований фМРТ используют эхопланарную импульсную последовательность (EPI) благодаря ее высокой чувствительности к магнитной восприимчивости и соответственно к BOLD-контрасту, а также ее возможности получать изображения всего объема головного мозга за короткое время. Возможность повторять импульсную последовательность EPI много раз позволяет отслеживать минимальные изменения локального мозгового кровотока, в том числе сопоставляя их с выполняемой умственной работой, другими физическими или психическими задачами. Другое дело, что, при просмотре тысячи повторяющихся изображений поперечных срезов глазом человека невозможно уловить небольшие изменения магнитной восприимчивости. На помощь приходят методики анализа и статистическая обработка, в результате чего удается выявить те зоны активации или деактивации, в которых изменение BOLD сигнала оказывается статистически значимым, в сравнении с другими областями мозга. В качестве статистического критерия применяется одновыборочный t-тест Стьюдента. Как результат, при заданном уровне значимости (чаще всего, для минимально достоверных активаций коры головного мозга используется $P < 0,05$, для более надежных результатов $P < 0,01$ или $P < 0,001$ с поправкой на множественные сравнения) можно определить объем зоны активации, пороговое значение коэффициента t и точно сопоставить локализацию активации со стандартизованными валидизированными атласами коры головного мозга, чаще всего для этого применяется трехмерное пространство координат MNI 152, которое было разработано в Монреальском неврологическом институте (Montreal Neurological Institute) [214].

Дизайн эксперимента в исследованиях фМРТ может быть двух типов. В блочном дизайне стимулы или задачи группируются в блоки продолжительностью несколько десятков секунд, в каждом блоке за выполнением задачи следует период отдыха, в результате активацию зоны мозга во время выполнения задачи можно сравнить с состоянием покоя. Многократно повторяющиеся друг за другом блоки позволяют набрать большой массив данных, который увеличивает статистическую достоверность обнаружения активации и компенсирует

возможные неточности в результате микродвижений головы или небольших несоответствий по времени. Другой дизайн исследования называется связанным с событием («event-related»), когда в качестве задания используются отдельные кратковременные стимулы, за которыми следует период покоя, что позволяет анализировать гемодинамический ответ на отдельные события [118].

Помимо исследования активации или деактивации коры головного мозга в ответ на выполнение задания или какую-либо стимуляцию, функциональная МРТ позволяет изучать активность головного мозга в состоянии покоя. Данная методика получила название фМРТ покоя (resting-state fMRI), при ней регистрируются спонтанные колебания BOLD-сигнала, когда испытуемый не выполняет никаких задач. Исследования фМРТ покоя выявили несколько функциональных сетей мозга, наиболее важной из которых является сеть пассивного режима работы мозга (СПРР, Default Mode Network), которая активна в состоянии покоя и деактивируется во время выполнения задач [188]. Кроме того, фМРТ покоя позволяет изучить функциональную связанность (коннективность) различных регионов мозга, когда активация одной области статистически значимо связана с активацией или деактивацией другой зоны или функциональной сети [78].

Одним из первых клинических применений фМРТ стало предоперационное картирование мозга у пациентов с опухолями или эпилепсией. фМРТ позволяет идентифицировать критические функциональные области (моторные, речевые), которые необходимо сохранить во время операции, это значительно снижает риск послеоперационного неврологического дефицита [174]. За последние десятилетия фМРТ произвела революцию в когнитивной нейронауке, клинической психологии и психиатрии, позволив объективизировать изучение различных психических процессов, включая восприятие, внимание, память, эмоции, язык с помощью доказательных методов.

Так, функциональная МРТ позволила изучить механизм функционирования краткосрочной рабочей памяти с вовлечением нейронной сети в префронтальной и теменной коре и связью с правой нижней височной извилиной на основании мета-анализа 30 научных исследований, выполненных более чем на 515 участниках

[142]. Мета-анализ Yao Zhang и соавторов показал, что короткая тренировка рабочей памяти приводит к нейронным изменениям в лобно-теменных областях, в то время как более длительная тренировка памяти вызывает изменения активации в подкорковых областях (полосатом теле, передней поясной коре и островке) [222].

Более детальные исследования краткосрочной памяти позволили найти путь к объективному изучению шизофрении, при которой изменения зон активации коры в сети краткосрочной рабочей памяти было подтверждено рядом исследований [106]. В мета-анализе Xueying Ding и соавторов (2024) была рассчитана точность диагностики шизофрении по выявлению изменения активации рабочей памяти в дорсолатеральной префронтальной коре и височной области, которая достигала значения площади под ROC-кривой в 0,944 [219].

Функциональная МРТ позволила изучать изменения личности при пограничных расстройствах [219], невротических состояниях и эмоциональных особенностях личности [137]. Исследование активности коры головного мозга при головной боли показали дисфункцию функциональной связи осязательной, сенсомоторной, исполнительной, лимбической, зрительной коры и сети пассивного режима работы мозга [76]. Xiong Chen и соавторы описывают изменения активности работы коры головного мозга при расстройствах пищевого поведения, таких как нервная анорексия, нервная булимия и чрезмерная озабоченность весом и формой тела [160]. Характерные изменения функционирования головного мозга, особенностей зон активации и деактивации и взаимосвязанности их друг с другом были показаны для пациентов с аутизмом [185] и болезнью Альцгеймера [88]. С помощью фМРТ изучались особенности работы мозга при рассеянном склерозе, болезни Вильсона-Коновалова, болезни Паркинсона [41].

Таким образом, фМРТ является важным методом оценки работы головного мозга, основанном на возможности визуализировать эффект усиления локального кровотока в зонах активации нейронов. Функциональная МРТ позволяет исследовать взаимосвязанность зон активации между собой, а также соотнести их с функционированием важных нейрональных сетей мозга, в том числе с сетью пассивного режима работы мозга. Методика вносит важный вклад в понимание

нейробиологических основ нормальных психологических процессов, пограничных состояний и психических заболеваний. Революционным для психологии и психиатрии стала возможность получения объективных данных, основанных на доказательном научном подходе, о процессах, которые ранее можно было изучать только с помощью опросников или психиатрического консультирования. В частности, подход к изучению активации коры в зонах краткосрочной рабочей памяти дал возможность выявить изменения, характерные для расстройств шизофренического спектра, в результате чего фМРТ позволила визуализировать эффект лечения благодаря изменению характера активности коры головного мозга [111]. Большой потенциал фМРТ в изучении различных психических процессов создает предпосылки для дальнейших испытаний ее возможностей, в том числе в исследованиях активности коры головного мозга в ответ на стрессовое воздействие или эмоциональную нагрузку. Это открывает новые возможности для изучения влияния психогенных факторов риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний.

1.6. Изучение функциональной активности коры головного мозга при стрессе и депрессии

Стресс представляет собой комплексный психофизиологический ответ организма на воздействие неблагоприятных факторов (стрессоров), нарушающих его гомеостаз. В современной науке принято выделять острый стресс – кратковременную реакцию на определенный стрессор, и хронический стресс – длительное состояние, вызванное продолжительным воздействием стрессовых факторов, которое может приводить к серьезным нарушениям в работе нервной, эндокринной и иммунной систем. Понимание нейробиологических основ как острого, так и хронического стресса является критически важным для разработки эффективных методов диагностики, профилактики и коррекции стресс-ассоциированных расстройств, в том числе влияния стресса как фактора риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний.

Возможность получить визуальную картину психических процессов, измеряя изменения локального мозгового кровотока группы нейронов в зонах активации или деактивации, позволила функциональной МРТ стать ведущим методом визуальной диагностики острого и хронического стресса. Работы по изучению стресса в научной литературе немногочисленны, но тем не менее встречаются. Сложность в фМРТ исследовании стресса заключается в подборе адекватной парадигмы (задания) для исследования, которая бы оказывала острое стрессорирующее воздействие на человека во время исследования. А при изучении хронического стресса – в невозможности сопоставить текущее стрессированное состояние участника исследования с нулевой точкой, когда он не подвержен воздействию хронического стресса.

Для индукции острого стресса у людей разработано несколько психосоциальных стресс-тестов, лишь некоторые из них могут быть адаптированы для применения в МР-томографии. Монреальское задание на индукцию стресса (Montreal Imaging Stress Task, MIST) представляет собой компьютеризированную платформу, сочетающую арифметические задачи с элементами социально-оценочной угрозы и негативной обратной связью, что провоцирует стрессовый ответ. Стрессовость заданий связана с возрастающей сложностью арифметических действий, усугубляющегося ограничения по времени с оповещением об этом. В ряде работ MIST-тест использовали в условиях эксперимента фМРТ [205], при этом при заборе пробы кортизола в слюне во время обследования у участников, подвергшихся тесту, был значимо более высокий уровень в сравнении с контрольной группой. Усугубить Монреальскую стрессовую задачу удалось группе исследователей Ethan W. Gossett с соавторами, которые перед выполнением фМРТ с MIST-тестом использовали стрессовое воздействие длительного ожидания перед процедурой МРТ, в результате у участников уже к моменту начала процедуры наблюдался повышенный уровень кортизола в слюне [56].

Другой метод – Трирский социальный стресс-тест (Trier Social Stress Test) включает подготовку и произнесение речи испытуемым, выполнение устных арифметических вычислений перед комиссией. Несмотря на то, что

информативность теста в моделировании стресса подтверждена [105], его использование требует специальных условий для размещения испытуемого и слушателей, в результате метод не реализуем в условиях МРТ.

В исследованиях на животных (крысах и мышах) наиболее распространены стрессовые модели, вызванные иммобилизацией или ударом электрического тока, информативность стрессового воздействия в этом случае хорошо изучена и подтверждена [64, 65]. Хотя эти результаты в полной мере не могут быть перенесены на людей, имеются данные о том, что даже доболевое воздействие электрическим током на человека может оказывать стрессовое воздействие, причем в случае возможности испытуемым контролировать электростимуляцию стрессовое воздействие оказывается минимальным. Тогда как при неожиданном и неконтролируемом воздействии организм постоянно находится в состоянии ожидания, что является классической моделью психологического стресса.

В исследовании Rachel Cogg и соавторов, изучавших острые стрессовые реакции с Монреальским заданием на индукцию стресса, были выявлены зоны активации коры головного мозга в таких областях, как передние отделы островка, дорсальная передняя поясная кора и дорсолатеральная префронтальная кора, а также были найдены зоны деактивации в гиппокампе, вентральном полосатом теле и скорлупе [159], что согласовалось с результатами других исследований [84, 173, 184].

Влияние хронического стресса изучалось с помощью фМРТ покоя без задания у пациентов с посттравматическими стрессовыми расстройствами. В ряде исследований было показано, что при хроническом посттравматическом расстройстве изменялась не только активность миндалины, гиппокампа и медиальной префронтальной коры, их взаимосвязанность с другими мозговыми областями [132], но и наблюдалось снижение объема серого вещества в левой префронтальной, височной и затылочной областях [183].

Депрессивные расстройства представляют собой одну из наиболее распространенных форм психической патологии, согласно данным Всемирной организации здравоохранения, депрессию испытывают 3,8% населения мира, в том

числе 5% взрослых людей и 5,7% людей в возрасте старше 60 лет [11]. Депрессивное расстройство характеризуется стойким снижением настроения, ангедонией, снижением энергии и когнитивными нарушениями, что приводит к значительным социальным и профессиональным дисфункциям. Клиническая диагностика депрессии до сих пор основывается преимущественно на субъективных оценках симптомов с использованием клинических интервью и опросников, что создает существенные ограничения для объективной диагностики и прогнозирования течения заболевания. В последние десятилетия благодаря использованию нейровизуализационных методов диагностики, и в частности фМРТ, появилась возможность проводить научные исследования депрессивных расстройств, основанные на анализе количественных доказательных данных [27].

Функциональная МР-томография у пациентов с депрессией может проводиться в режиме фМРТ покоя [186] и фМРТ с заданием [112], направленным на активацию эмоциональных и когнитивных процессов, нарушенных при депрессии. Анализ функциональной связности при фМРТ покоя позволяет оценить синхронизацию активности между различными областями мозга, выявляя нарушения в работе нейронных сетей при депрессии [112].

Среди парадигм для изучения депрессии методом фМРТ наиболее распространены две. Задача на обработку эмоций – испытуемым показывают изображения лиц людей, выражающих определенные эмоции (чаще всего, радость, грусть и нейтральное выражение без эмоций, хотя могут встречаться и злость, гнев, испуг, ярость, скука и другие), при этом дается задание мысленно определить изображенную эмоцию. Функциональная МРТ при этом фиксирует активность коры мозга, участвующей в распознавании образа и черт лица, а также в оценке эмоциональной информации [96]. Второй вариант парадигмы – задачи на регуляцию эмоциональной реакции, когда испытуемым показывают изображения различных объектов и просят их мысленно представить свою эмоциональную реакцию на них, а после этого либо сознательно усилить эту реакцию, либо наоборот попробовать подавить свой эмоциональный ответ [182].

Многочисленные исследования выявили устойчивые изменения функциональной активности коры и связанности наиболее важных нейронных сетей при депрессии. Крупный мета-анализ Wang и соавторов (2024), объединивший результаты работ, изучавших фМРТ при депрессивных расстройствах, выполненные начиная с 2010 до 2024 года [110], показал, что наиболее часто при депрессии отмечается гиперактивность в лимбической системе (включая миндалину и передние отделы поясной извилины), отвечающей за обработку эмоций; гипоактивность в префронтальных регионах (в частности, дорсолатеральной префронтальной коры), связанных с когнитивным контролем и регуляцией эмоций [110]; а также нарушение связанности сети пассивного режима работы мозга с другими областями мозга и нейронными сетями [109].

Таким образом, применение фМРТ предоставляет принципиально новые, независимые от других факторов, научные данные относительно функционирования головного мозга при различных психических процессах, что позволяет проводить исследования не только на уровне психосоциального тестирования, нейрофизиологических исследований и нейрогуморальных анализов, но и объективно получать информацию об изменениях зон активации коры головного мозга при остром и хроническом стрессе, а также при депрессии. Это открывает новые возможности для исследования психоэмоциональных факторов риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, таких как стресс и депрессия.

1.7. Особенности функциональной активности коры головного мозга при терапевтически резистентной депрессии, возможности преодоления резистентности с помощью транскраниальной магнитной стимуляции

Терапевтически резистентная депрессия (ТРД), также известная как рефрактерная депрессия, представляет собой сложное клиническое состояние в рамках большого депрессивного расстройства, характеризующееся недостаточным ответом на стандартные методы лечения. Согласно современным критериям,

диагноз ТРД устанавливается в тех случаях, когда не наблюдается достаточного клинического улучшения после двух адекватных курсов лечения антидепрессантами разных фармакологических групп [209].

В ряде исследований, изучавших активность коры головного мозга у пациентов с терапевтически резистивной депрессией методом фМРТ, было показано, что у таких пациентов наблюдается повышенная активность сети пассивного режима работы мозга (СПРР), нарушение коннективности между её элементами, а также нарушение связей СПРР с другими областями головного мозга [206].

Первыми шагами в преодолении ТРД является анализ проводившейся ранее терапии, включающая оценку адекватности предыдущего лечения, выявление случаев, когда резистентность связана с неадекватной терапией, диагностику коморбидных состояний. В случае неэффективности фармакотерапии используют нефармакологические методы, включающие психотерапию и транскраниальную магнитную стимуляцию.

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) – это неинвазивный метод нейромодуляции, основанный на принципе электромагнитной индукции. Методика заключается в генерации переменного магнитного поля, которое беспрепятственно проходит через костные ткани и индуцирует электрический ток в определенных областях коры головного мозга, приводя к их активации или торможению. ТМС – безопасный метод лечения, показавший свою эффективность в научных исследованиях. Так, в мета-анализе Shayan Sehatzadeh и соавторов по данным 33 исследований было показано, что взвешенная средняя разница достижения эффекта от лечения терапевтически резистентной депрессии методом ТМС составила 3,36 (95% доверительный интервал: 1,85-4,88) в сравнении с фейковой стимуляцией, когда пациентам контрольной группы одевались аналогичные электроды, но стимуляция не выполнялась. Причем, в случае если ТМС сопровождалась лекарственной терапией, ее эффективность увеличивалась до 3,64 (95% доверительный интервал: 1,52-5,76), а при использовании только ТМС без сопутствующей фармакотерапии все равно превышала фейковую стимуляцию до

2,47 (95% доверительный интервал: 0,90-4,05). Процент достижения ремиссии или ответа от лечения при терапии ТМС был 16,0% и 25,1%, тогда как при фейковой стимуляции только 5,7% и 11% соответственно [215].

Полученные в недавних исследованиях данные об эффективности транскраниальной магнитной стимуляции в преодолении терапевтически резистентной депрессии могут быть использованы для создания новых протоколов неинвазивного лечения с помощью ТМС пациентов с психогенными факторами риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, таких как стресс и депрессия. Для этого требуется проведение дополнительных исследований, изучение возможного механизма воздействия ТМС при терапевтически резистентной депрессии, что может быть решено с использованием функциональной МР-томографии. Действительно, в литературе есть данные об особенностях активации коры головного мозга при рефрактерной депрессии, но сам механизм действия ТМС изучен недостаточно, хотя его эффективность доказана в ряде исследований.

1.8. Заключение

Современные научные данные подтверждают, что каждый из элементов триады метаболических нарушений: ожирение, сахарный диабет 2 типа и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) являются важными факторами риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ). Влияние психоэмоциональных факторов, к которым относятся стресс и депрессия, на риск возникновения и прогрессирования АССЗ долгое время ставилось под сомнение, однако в настоящее время получены объективные доказательства этого факта на основании ряда крупных исследований. Все 5 указанных факторов риска относятся к модифицируемым, их раннее выявление и коррекция будет способствовать снижению риска АССЗ и их осложнений, что согласуется с современной концепцией превентивной и персонализированной медицинской помощи.

Два современных метода диагностики – магнитно-резонансная спектроскопия (МРС) и функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) позволяют выявлять патологические процессы на более тонких, тканевых и метаболических уровнях, чем органный уровень, характерный для ультразвуковых исследований, компьютерной томографии и стандартной магнитно-резонансной томографии. Перспектива возможного включения МРС и фМРТ в анализ радиомики для пациентов с факторами риска АССЗ приближает диагностический процесс к молекулярному уровню, что является ведущей задачей персонализированной медицины.

МР-спектроскопия позволяет получить информацию о концентрации метаболитов в тканях организма на основании анализа магнитно-резонансных спектров и определении площадей под пиками метаболитов. В научных исследованиях более распространено применение МРС для головного мозга, молочной железы, яичников. Концентрация ведущих метаболитов, которые определяются в этих исследованиях (например, холин, креатин, N-ацетил аспарат) слишком мала в сравнении с пиками воды и жира, что ограничивает возможности этого метода за счет низкого отношения сигнал/шум. Но для определения соотношения пиков жира и воды в печени методика оказалась высокоинформативной, показав результаты, сопоставимые с биопсией и превосходящие возможности других неинвазивных методов. МРС позволяет не только выявить стеатоз, но и количественно оценить его выраженность. Диагностическая точность МР-спектроскопии печени при НАЖБП изучена и подтверждена в ряде работ, однако ее возможности в динамическом наблюдении на фоне лечения требует дальнейших исследований. Широкое внедрение этого метода в рутинную клиническую практику сдерживалось необходимостью использования специального программного обеспечения, отсутствием стандартизированных протоколов и недостатком клинических исследований, в том числе у пациентов с факторами риска АССЗ.

Жировая ткань в организме человека по функциональным и морфологическим признакам разделяется на белую (основной тип у взрослых,

выполняющий функцию накопления энергии) и бурую (содержит множество митохондрий и белок термогенин UCP1, отвечающий за несократительный термогенез). Основной локализацией скопления бурой жировой ткани у взрослого человека является жировая клетчатка шеи в надключичной области. В последнее десятилетие был идентифицирован бежевый жир — адипоциты белого жира, способные при определенных условиях (холод, физическая нагрузка) «побуреть», то есть активировать экспрессию UCP1 и приобретать термогенные свойства. Ряд исследований убедительно продемонстрировал кардиопротективный эффект активации бурой и бежевой жировой ткани.

Применение МРС для определения соотношения жира и воды в надключичном жировом депо позволило адаптировать эту методику для получения показателя, который дает исследователям и лечащим врачам новую диагностическую информацию о содержании белого и бурого жира. Исследований, изучающих применение МР-спектроскопии в этой области, крайне мало. Неизученными остаются возможности метода у пациентов с такими факторами риска АССЗ, как сахарный диабет 2 типа и ожирение, в том числе при динамическом наблюдении в контроле проводимого лечения.

Функциональная МРТ также приближает диагностический подход к клеточному и молекулярному уровню. Контраст в фМРТ, основанный на эффекте BOLD (зависящем от уровня оксигенации крови), позволяет визуализировать активацию групп нейронов и функциональных зон головного мозга в ответ на выполнение задач различного характера, в том числе когнитивных или эмоциональных, а также изучать функциональную связанность между устойчивыми нейронными сетями или группами активированных нейронов в состоянии покоя. Это сделало возможным выполнять визуальный анализ и количественную обработку на основе статистических критериев для доказательного изучения нейропсихических процессов, которые ранее исследовались лишь с помощью опросников и клинических интервью. Функциональная МРТ дала возможность изучать зоны активации коры головного мозга при шизофрении, депрессии, аутизме, влиянии острого и хронического

стресса. И если для исследования депрессии уже имеется задел научных работ, влияние стресса изучалось лишь в ряде пионерских исследований. Совсем неизученной остается область применения фМРТ в диагностике активации коры головного мозга у пациентов с психогенными факторами риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. Предварительные результаты исследований открывают новые горизонты для изучения активации коры головного мозга у пациентов с такими психоэмоциональными факторами риска АССЗ, как стресс и депрессия, что до настоящего времени остается неизученной областью.

Внимание заслуживает исследование механизма влияния транскраниальной магнитной стимуляции у пациентов с терапевтически резистентной депрессией. Положительный эффект стимуляции и ее возможности по преодолению лекарственной резистентности уже были продемонстрированы в предыдущих исследованиях, тогда как не изучено, каким образом она влияет на изменение активации коры головного мозга и взаимосвязи активных зон мозга между собой. Особое значение эти данные могут приобрести в контексте изучения психоэмоциональных факторов, поскольку результаты исследований могут создать предпосылки для разработки новых протоколов нейромодуляции для пациентов с такими факторами риска АССЗ, как стресс и депрессия.

Таким образом, современная диагностика все больше смещается в сторону неинвазивных методов визуализации, при этом преимущество оказывается у методик, позволяющих дать объективный количественный результат. Обзор данных научных научной литературы, актуальной на сегодняшний день, подчеркивает важность исследования возможностей магнитно-резонансной спектроскопии и функциональной магнитно-резонансной томографии в изучении стеатоза печени, функционального состава жировой ткани и особенностей активности коры головного мозга у пациентов с факторами риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Общая характеристика лиц, включенных в исследование

Всего в исследование было включено 292 пациента. Для выполнения поставленных задач пациенты были разделены на группы. Общая характеристика пациентов и распределение на группы представлены в таблице 1.

Исследование проводилось в соответствии с национальным стандартом «Надлежащая клиническая практика» (ГОСТ Р 52379-2005), что обеспечивает защиту прав, безопасности и благополучия субъектов исследования согласно с принципами, заложенными Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Аннотация, протокол исследования и тексты информированных согласий для каждой из групп пациентов были одобрены Независимым этическим комитетом клинических исследований Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 313 от 24 марта 2025 г. Все пациенты и лица, включенные в группы здоровых добровольцев, подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В группу 1 было включено 100 пациентов с подозрением на жировой гепатоз по результатам ультразвукового исследования. Набор пациентов проводился в Университетской клинической больнице №3 Сеченовского университета (Клиника ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева). Критерии включения: возраст более 18 лет, подозрение на наличие неалкогольной жировой болезни печени по данным УЗИ печени. Критерии исключения: выявление гепатитов другой природы (вирусного, токсического или лекарственного гепатита) или болезней накопления (болезнь Вильсона-Коновалова, гемохроматоз, амилоидоз печени).

Таблица 1 – Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

| Группы | Количество пациентов | Возраст |
|--|----------------------|--------------|
| <i>Задача 1. Изучение содержания жира в печени методом МРС</i> | | |
| Группа 1. Пациенты с жировым гепатозом, выявленным по данным УЗИ | 100 | |
| Группа 1А. Пациенты, наблюдавшиеся в динамике на фоне лечения | 70 | 42 ± 12 лет |
| Группа 1Б. Группа сравнения МРС с биопсией печени | 15 | 48 ± 14 лет |
| Группа 1В. Группа сравнения МРС с КТ | 15 | 42 ± 16 лет |
| <i>Задача 2. Исследование бурой жировой ткани у пациентов сахарным диабетом</i> | | |
| Группа 2. Пациенты с сахарным диабетом 2 типа | 25 | 46 ± 10 лет |
| <i>Задача 3. Исследование бурой жировой ткани у пациентов с ожирением</i> | | |
| Группа 3. Пациенты с ожирением | 72 | 55 ± 11 лет |
| <i>Задача 4. Изучение активации коры головного мозга у пациентов с ИБС в ответ на стрессовое воздействие</i> | | |
| Группа 4А. Пациенты с ишемической болезнью сердца | 23 | 53 ± 11 года |
| Группа 4Б. Группа сравнения (здоровые добровольцы без ишемической болезни сердца) | 25 | 44 ± 12 года |
| <i>Задача 5. Изучение активации коры головного мозга при депрессии</i> | | |
| Группа 5А. Пациенты с депрессией (>15 баллов по результатам опросника Монтгомери-Асберга) | 16 | 38 ± 13 лет |
| Группа 5Б. Пациенты, у которых депрессия не подтвердилась (<7 баллов по данным опросника Монтгомери-Асберга) | 16 | 37 ± 12 лет |
| <i>Задача 6. Исследование коннективности зон активации головного мозга у пациентов с терапевтически резистивной депрессией</i> | | |
| Группа 6. Пациенты с терапевтически резистивной депрессией | 15 | 28 ± 5 лет |

Подгруппу 1А составили 70 пациентов, наблюдавшихся до и после 6-месячного курса лечения; подгруппу 1Б – 15 пациентов, кому по клиническим показаниям планировалось выполнение биопсии печени; подгруппу 1В – 15 пациентов, кому было назначено проведение компьютерной томографии брюшной полости.

Группа 2 набиралась в Национальном медицинском исследовательском центре эндокринологии Минздрава РФ, в исследование было включено 25 пациентов с сахарным диабетом. Критерии включения: возраст более 18 лет, подтвержденный диагноз «сахарный диабет 2 типа» или «нарушение толерантности к глюкозе» по критериям ВОЗ [2]. Критерии исключения: манифестация заболевания с кетоацидотического состояния.

В группу 3 было включено 72 пациента с ожирением, проходивших лечение в Национальном медицинском исследовательском центре кардиологии имени академика Е.И. Чазова Минздрава РФ, которые дали свое согласие на двукратное выполнение МР-спектроскопии печени и жировой ткани в надпочечном жировом депо до и после лечения. Критерии включения: возраст более 18 лет, индекс массы тела больше 30 кг/кв.м. Специальных критериев исключения для данной группы не было.

В группу 4А было включено 23 пациента с ишемической болезнью сердца, проходивших лечение в Национальном медицинском исследовательском центре кардиологии имени академика Е.И. Чазова Минздрава РФ, в группу 4Б – 25 пациентов, у кого наличие ишемической болезни сердца не подтвердилось. Все пациенты и здоровые добровольцы дали свое согласие на проведение специального обследования для изучения стресса: нейропсихологическое тестирование, психофизиологические исследования (кожно-гальваническая реакция и электроэнцефалография) и функциональная МРТ.

В группу 5 набирались пациенты, обратившиеся для обследования в Клинику психосоматической медицины Университетской клинической больницы №3 Сеченовского Университета. В группу 5А было включено 16 пациентов с подтвержденной депрессией (те, кто по результатам теста Монтгомери-Асберга набрал не менее чем 15 баллов), в группу контроля 5Б – 16 пациентов, у кого депрессия не подтвердилась (количество баллов по шкале Монтгомери-Асберга было менее чем 7).

В группу 6 было включено 15 пациентов, наблюдавшихся в Центральной клинической психиатрической больнице им. Ф.А. Усольцева с диагнозом

«рекуррентное депрессивное расстройство с признаками терапевтически резистентной депрессии». Все пациенты дали согласие на прохождение курса лечения методом транскраниальной магнитной стимуляции, выполнение психологического тестирования по шкале Бека и функциональной МРТ головного мозга до и после лечения.

Для всех групп критерием исключения было несоблюдение протокола исследования (отказ от диагностических исследований, приема лекарственных препаратов или повторного визита на контрольное обследование, когда они предусмотрены протоколом).

Для пациентов из 4-6 групп критерием исключения являлось выявление при выполнении МРТ головного мозга очаговых изменений, опухолевых образований или другой органической патологии.

Критерии невключения также были общими для всех групп:

1. Абсолютные и относительные противопоказания к МРТ:

- наличие кардиостимулятора и других имплантируемых электронных устройств;

- наличие магнитных металлических частиц, скобок, осколков в области головного мозга, глаза и зоны обследования;

- беременность;

- клаустрофобия;

- масса тела более 140 кг, окружность талии более 130 см.

2. Наличие соматических заболеваний и состояний, которые могут оказать влияние на результаты исследования:

- нестабильная ИБС;

- острое нарушение мозгового кровообращения;

- тромбоэмболия легочной артерии;

- сердечная недостаточность III-IV функционального класса;

- почечная или печеночная недостаточность;

- цирроз печени;

- перенесенное острое респираторное заболевание, острая респираторная вирусная инфекция или обострение хронического воспалительного процесса в течение предыдущего месяца;
- любые подтвержденные онкологические заболевания;
- расстройства психики шизофренического спектра в стадии обострения;
- сахарный диабет 1 типа;
- хирургические и эндоваскулярные вмешательства в предыдущие 6 месяцев.

2.2. Дизайн исследования

Диссертационная работа является проспективным комбинированным наблюдательным исследованием, в котором имеются элементы когортного, поперечного кросс-секционного и продольного исследования динамических серий. Схема исследования представлена на рисунке 1.

2.3. Методы исследования

2.3.1. Методология

Изучение содержания жира в печени методом МР-спектроскопии

Всем пациентам в группе 1 выполнялась МР-спектроскопия (МРС) печени с количественным определением процентного содержания триглицеридов. В подгруппе 1А для выбора тактики лечения пациентам проводился биохимический анализ крови с определением ферментов цитолиза (АЛТ, аланинаминотрансфераза и АСТ, аспартатаминотрансфераза). Всем пациентам давались рекомендации в течение 6 месяцев придерживаться сбалансированной гипокалорийной диеты и поддерживать умеренную физическую активность. Пациентам, у кого наблюдалось более чем двукратное превышение уровней АЛТ или АСТ, ставился диагноз «неалкогольный стеатогепатит» и к лечению добавлялись препараты урсофальк (дозировка подбиралась индивидуально в зависимости от веса тела), остальным

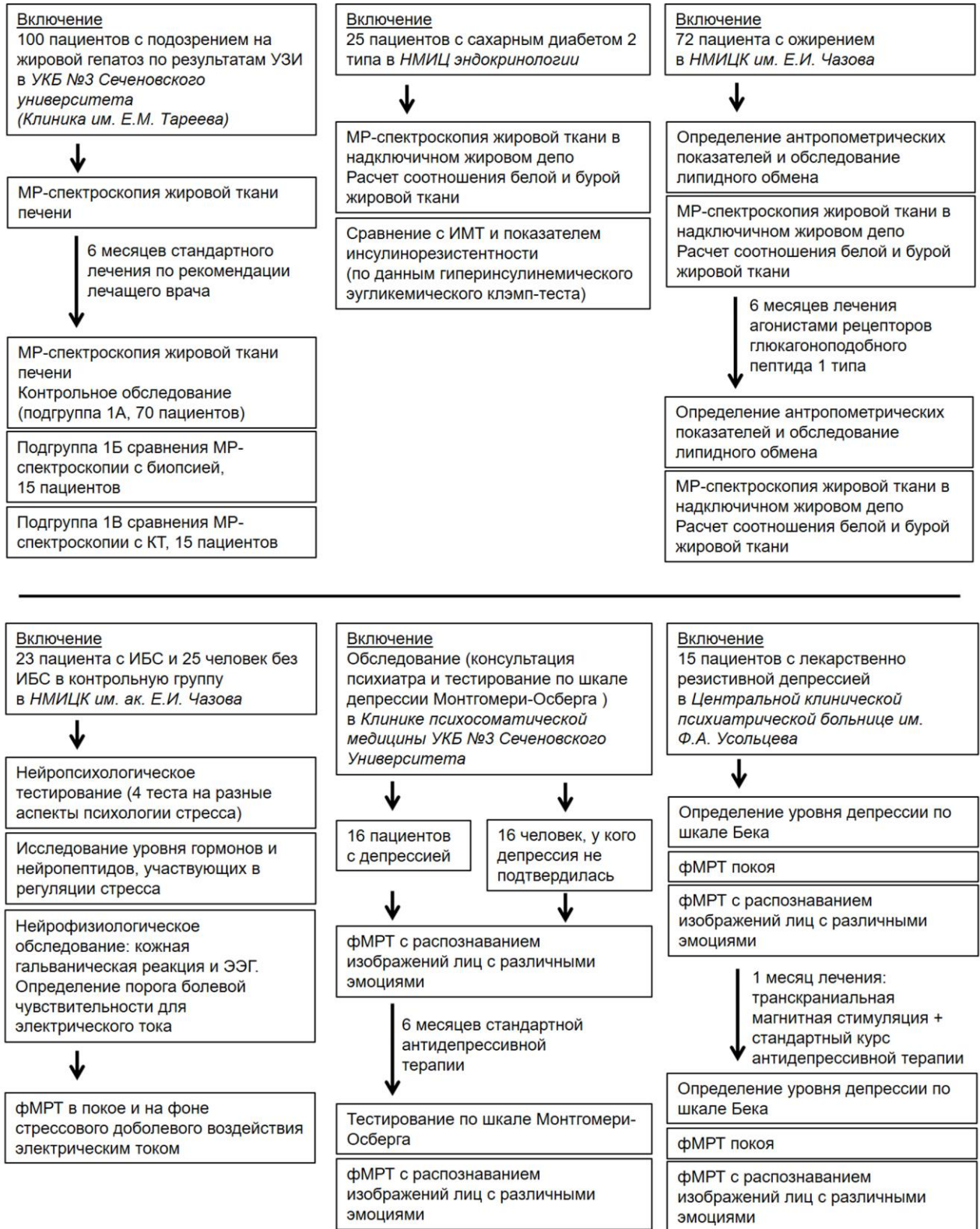


Рисунок 1 – Схема дизайна исследования

оставлялся диагноз «неалкогольная жировая болезнь печени» и им назначался гепатопротективный препарат эслидин по 2 капсулы 3 раза в день [28, 49]. Через 6

месяцев лечения пациентам подгруппы 1А проводилась контрольная МР-спектроскопия, а больным с неалкогольным стеатогепатитом также проводится повторный биохимический анализ крови.

В подгруппу 1Б включались пациенты, кому по клиническим показаниям было запланировано выполнение биопсии печени. По этическим соображениям выполнение биопсии только в интересах данного исследования не проводилось. Биопсия выполнялась путем чрескожной пункции с последующим гистологическим анализом результатов. Проводился как количественный подсчет процента гепатоцитов с наличием мелко- и крупнокапельных жировых включений, так и стадирование по шкале оценки неалкогольной жировой болезни печени: степень 0 при поражении <5% гепатоцитов, степень 1 при поражении 5-33% гепатоцитов, степень 2 при поражении 34-66% гепатоцитов, степень 3 при более чем 66% гепатоцитов [157]. Временной диапазон между МРС и биопсией составлял не более чем 3 дня.

В подгруппе 1В пациентам, помимо МР-спектроскопии печени, выполнялась компьютерная томография брюшной полости, временной диапазон между исследованиями составил не более суток. Определение содержания жира в печени по данным КТ основывалось на том факте, что при жировой инфильтрации печени изменяется соотношение плотности печени и селезенки: жировая ткань имеет отрицательную плотность, в результате вследствие накопления жира плотность печени снижается. Выраженность данного процесса рассчитывалась по формуле:

$$\text{Содержание жира в печени (КТ)} = (HU_{\text{с}} - HU_{\text{п}}) / HU_{\text{с}}, \quad (1)$$

где $HU_{\text{с}}$ – рентгеновская плотность селезенки, $HU_{\text{п}}$ – рентгеновская плотность печени [179].

Исследование бурой жировой ткани у пациентов с сахарным диабетом

Всем пациентам, включенным в группу 2, выполнялась МР-спектроскопия жировой ткани в надпочечном жировом депо с определением соотношения пиков жира и воды. Для сопоставления проводилась МР-спектроскопия подкожной жировой клетчатки шеи. Из истории болезни в НМИЦ эндокринологии были получены следующие данные по каждому из пациентов: индекс массы тела,

показатели биохимического анализа крови (общий холестерин, холестерин липопротеидов низкой плотности, холестерин липопротеидов высокой плотности, триглицериды, гликированный гемоглобин). Всем пациентам в НМИЦ эндокринологии выполнялось исследование инсулинорезистентности с помощью эугликемического гиперинсулинемического КЛЭМП-теста [42], который в настоящее время является «золотым стандартом» оценки резистентности к инсулину. Для анализа и сопоставления с результатами МР-спектроскопии бралось m -значение – скорость утилизации глюкозы тканями при эугликемическом КЛЭМП-тесте при достижении состояния равновесия во время инфузии глюкозы и инсулина.

Пациенты группы 2 разделялись на 2 подгруппы: 1) по результатам МР-спектроскопии жировой ткани в надключичном жировом депо подгруппа 2.1А с увеличенным содержанием бурой жировой ткани и подгруппа 2.1Б с преимущественно белой жировой тканью; 2) по результатам эугликемического КЛЭМП-теста – подгруппа 2.2А с высокой степенью инсулинорезистентности и подгруппа 2.2Б с нормальной или низкой степенью инсулинорезистентности.

Все анализируемые клинические и лабораторные параметры сравнивались между исследуемыми подгруппами, а также был проведен корреляционный анализ содержания триглицеридов в надключичном жировом депо по данным МР-спектроскопии с индексом массы тела и с индексом инсулинорезистентности по результатам эугликемического КЛЭМП-теста.

Исследование бурой жировой ткани у пациентов с ожирением

Методика МР-спектроскопии жировой ткани была испытана в клинических условиях, для этого была набрана группа 3 пациентов с ожирением (индекс массы тела > 30 кг/м²), проходивших лечение в НМИЦ кардиологии им. академика Е.И. Чазова, давших согласие на проведение МР-спектроскопии. Всем пациентам разработанная методика МР-спектроскопии выполнялась в 3 локализациях: в надключичной области, подкожной жировой клетчатке шеи и в печени. Результаты спектроскопии сопоставлялись с антропометрическими показателями, данными анамнеза, сопутствующими заболеваниями, результатами биохимического анализа

крови. Изучаемые показатели сравнивались между собой в двух подгруппах, в зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета.

Среди пациентов 3 группы 44 человека дали согласие на 6-месячный лечебный курс агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа. После первого визита и проведения МРС пациенты начинали прием семаглутида с титрацией дозы: первые 4 недели по 0,5 мг 1 раз в неделю подкожно, с 5 недели 1,0 мг 1 раз в неделю подкожно, либо лираглутида с титрацией дозы от 0,6 мг 1 раз в день подкожно, еженедельно увеличивая дозу на 0,6 мг/сутки до достижения лечебной дозировки 3 мг 1 раз/сутки, минимальный курс приема составлял 6 месяцев [9, 10, 20].

После проведенного лечения пациенты прошли повторное обследование, включающее антропометрические измерения, анализ крови и МР-спектроскопию печени и жировой ткани в надпочечном жировом депо и подкожной жировой клетчатке шеи.

Изучение активации коры головного мозга в ответ на стрессовое воздействие у пациентов с ишемической болезнью сердца

В группу 4А были включены 23 пациента с ишемической болезнью сердца (ИБС), проходивших обследование в НМИЦ кардиологии им. академика Е.И. Чазова, в группу контроля 4Б – 25 пациентов, у кого ИБС не подтвердилась. Все пациенты и участники исследования из группы контроля проходили обследование, направленное на изучение подверженности стрессовому воздействию [12, 35], которое включало:

- нейропсихологическое тестирование (Шкала психологического стресса PSM-25; опросник Jenkins; опросник SACS; опросник для оценки уровня переживаний острого и хронического стресса Леоновой А.Б.);

- исследование гормонального фона и нейропептидов (кортизол, пролактин, АКТГ, АКТГ-РФ, пролактин-РФ, гонадотропин-РФ, нейропептид Y, бета-эндорфин, эндотелин-1, растворимая форма рецептора интерлейкина-6 (sIL-6R));

- нейрофизиологическое обследование (кожная гальваническая реакция и электроэнцефалография) проводилось с помощью прибора «Реакор» фирмы

МЕДИКОМ-МТД (Таганрог). Анализ кожной гальванической реакции включал оценку 5 показателей: 1) фоновая разность потенциалов в покое между датчиками, установленными на указательный и средний пальцы правой руки, 2) разность потенциалов между указанными датчиками при нагрузке в виде стрессового воздействия периодических разрядов электрического тока (электрод устанавливался на левой голени), 3) разность потенциалов между датчиками при стартл-рефлексе (ответ на неожиданный стрессовый стимул), 4) время до начала реакции при ожидаемом воздействии и 5) время до начала реакции при стартл-тесте. При электроэнцефалографии изучались средняя мощность альфа ритма (затылочные области, электроды $\frac{(O1+O2)}{2}$) и фронтальная альфа-асимметрия (лобные области, электроды $\frac{(F3-F4)}{F4}$), каждый из показателей исследовался в 3 состояниях: фоновое состояние покоя, при стрессовой стимуляции и при проведении стартл-теста;

- функциональная магнитно-резонансная томография с блоковой парадигмой, когда повторяющиеся эпизоды стрессового воздействия сменялись периодами покоя. В качестве стрессового воздействия при нейрофизиологических обследованиях (кожная гальваническая реакция и электроэнцефалография) и функциональной МРТ применялась субболевая стимуляция электрическим током. Электрод, осуществляющий электростимуляцию, прикреплялся на внутреннюю поверхность голени. Частота и интенсивность электрических импульсов подбирались заранее для каждого испытуемого индивидуально с учетом особенностей чувствительности к тактильным стимулам. Подбор интенсивности тока начинали с минимального значения в 1 мА, далее постепенно увеличивали воздействие вплоть до достижения болевого порога, который фиксировался на уровне 35-40 мА. В качестве стрессового воздействия выбирался уровень стимуляции, когда ощущения «покалывания» отчетливо воспринимались как некомфортные, при этом были меньше выявленного для данного испытуемого болевого порога.

Изучение активации коры головного мозга у пациентов с депрессией

В группы 5А/5Б включались пациенты, проходившие обследование в Клинике психосоматической медицины Университетской клинической больницы №3 Сеченовского Университета, давшие согласие на участие в данном исследовании. Всем пациентам выраженность депрессии оценивалась по шкале Монтгомери-Асберг (MADRS – Montgomery-Asberg Depression Rating Scale), которая позволяет верифицировать диагноз «депрессия». В группу пациентов 5А с депрессией включались лица, набравшие не менее 15 баллов по шкале MADRS, в контрольную группу 5Б – лица без депрессии, у кого было менее 7 баллов MADRS.

Всем включенным в исследование пациентам и участникам без депрессии проводилась функциональная МРТ с заданием на распознавание изображений лиц с разными эмоциями для изучения зон активации коры. Результаты в двух группах сравнивались между собой.

Пациенты с депрессией в течение 8 недель получали стандартную антидепрессивную терапию в адекватных дозах в соответствии с действующими практическими рекомендациями и назначением лечащего врача [3, 180]. По результатам лечения пациенты проходили повторную консультацию психиатра с определением выраженности депрессии по шкале MADRS, а также контрольное исследование функциональной МР-томографии.

Исследование коннективности зон активации коры головного мозга у пациентов с терапевтически резистентной депрессией

В группу 6 включались пациенты, наблюдавшиеся в Центральной клинической психиатрической больнице им. Ф.А. Усольцева с диагнозом рекуррентное депрессивное расстройство средней и тяжелой степени, которые в анамнезе имели опыт лечения двумя различными антидепрессантами в адекватной дозе и с адекватным сроком лечения, что, тем не менее, не позволило добиться ремиссии заболевания – соответствует критериям терапевтически резистентной депрессии [37, 45].

До лечения пациентам выполнялась оценка выраженности депрессии по шкале Бека [55], фМРТ с заданием на распознавание изображений лиц с разными

эмоциями для изучения зон активации коры и фМРТ покоя для определения коннективности выявленных зон между собой.

В течение 30 дней все пациенты получали комбинированное лечение, включающее курс транскраниальной магнитной стимуляции и лекарственную терапию (Венлафаксин в дозировке 375 мг/сут. и Миртазапин в дозировке 60 мг/сут.). В течение курса лечения пациенты прошли 12 сеансов транскраниальной магнитной стимуляции на аппарате Magventure MagPro R30 (Фирма Tonica, Дания) [37, 45].

После лечения пациенты прошли контрольное обследование, включающее оценку выраженности депрессии по шкале Бека, фМРТ с заданием по распознаванию лиц с эмоциями и фМРТ покоя. Результаты сравнивались с первой точкой до лечения.

2.3.2. Магнитно-резонансная спектроскопия печени

Исследование проводилось на томографах МРТ Philips Achieva (Нидерланды) с напряженностью поля 3,0 Тл и МРТ Siemens Magnetom Aera (Германия) с постоянным полем 1,5 Тл. Все пациенты из группы 1 с жировым гепатозом обследованы на томографе 3,0 Тл [28], все пациенты из группы 3 с ожирением на томографе 1,5 Тл [200]. Исследование выполнялось в положении лежа на спине при помощи специализированной катушки для брюшной полости, входящей в стандартную комплектацию томографа. Для локализации объема спектроскопии выполнялись градиентные T2-взвешенные импульсные последовательности с получением изображений в поперечной и фронтальной проекциях с толщиной среза 6 мм. Для оценки однородности распределения жира в печени и выбора сегментов для спектроскопии с наибольшим содержанием жира, проводилось выполнение двухфазных T1-взвешенных последовательностей с получением двух серий изображений, в которых жир с водой находятся в фазе и противофазе (рисунок 2). В случае равномерного накопления жира в печени по данным изображений T1 в фазе и противофазе, МР-спектроскопия выполнялась в

3 сегментах печени: в S8, S4a и S6. При наличии очагового жирового гепатоза по T1-взвешенным изображениям выбирались 3 сегмента с наиболее выраженными включениями жира. Позиционирование спектроскопического вокселя выполнялось таким образом, чтобы его объем включал ткань печени без наличия крупных сосудов и желчных протоков (рисунок 3).

Протокол для МР-спектроскопии жировой ткани не входит в комплект поставки томографа, а программа обработки спектров не поддерживает автоматическое выделение пиков жира. Поэтому для уточнения параметров импульсной последовательности и разработки протокола обсчета спектров нами были выполнены исследования МРС молочных желез в группе из 87 пациенток с выявленными образованиями по результатам маммографии или УЗИ [38], а также МРС яичников у 34 пациенток с опухолями [23]. При МРС молочных желез

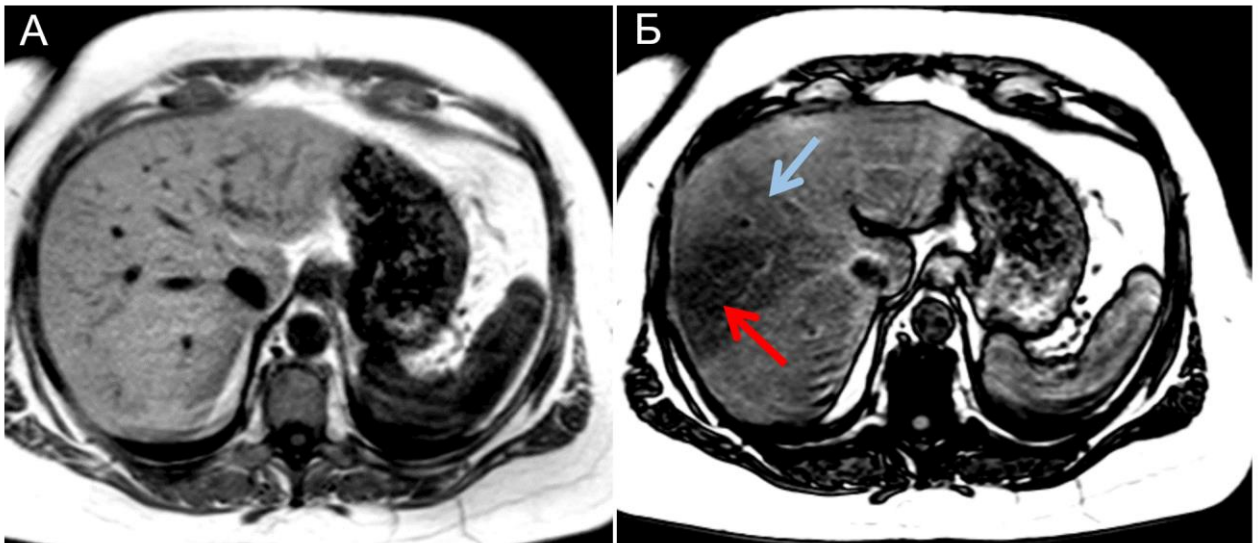


Рисунок 2 – Поперечные изображения печени в режиме T1 «в фазе» (А) и T1 «в противофазе» (Б). На изображениях «в фазе» сигнал от жира светлый и он не выделяется от окружающей паренхимы печени. На изображениях «в противофазе» жир становится темным и, в результате, очаговый жировой гепатоз с преимущественным поражением S8 (красная стрелка) и частичным в S4a (голубая стрелка) становится отчетливо видимым

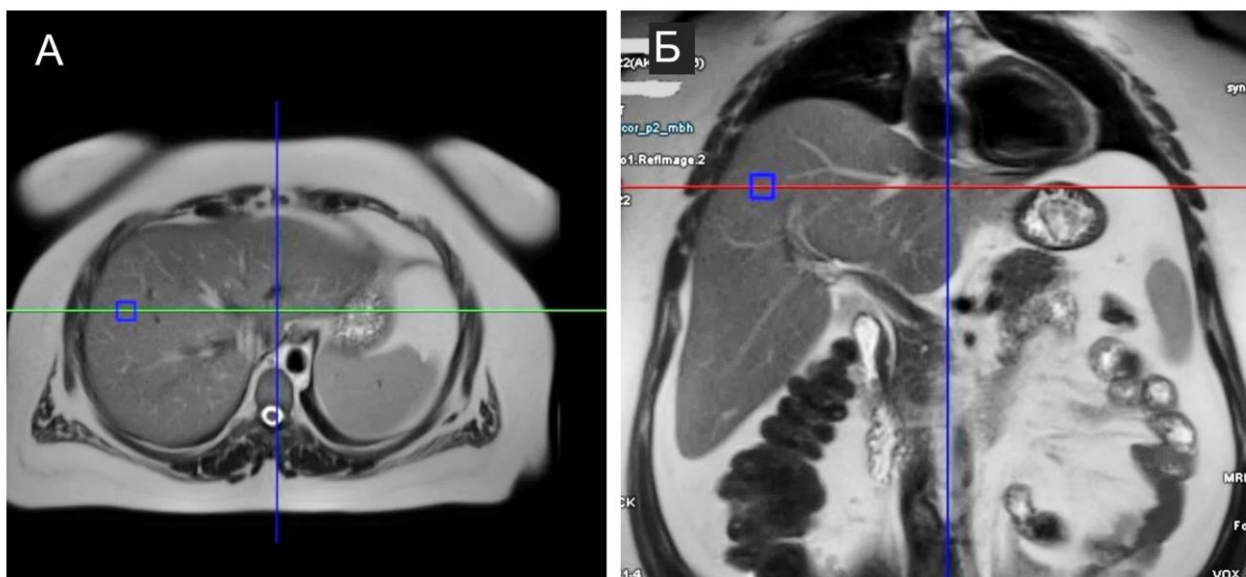


Рисунок 3 – Позиционирование объема для спектроскопии по T2-взвешенным изображениям в поперечной (А) и фронтальной (Б) плоскостях. Воксел спектроскопии (обозначен синим квадратом) установлен в S8 сегменте печени таким образом, чтобы в объем исследования не включались сосуды и желчные протоки. Синяя, зеленая и красная линии показывают взаимное расположение срезов [31]

проводился подбор параметров TE и количества повторений таким образом, чтобы добиться оптимального соотношения между значением сигнал/шум спектра и продолжительностью исследования. При обработке оценивался пик холина (3,23 м.д.), площадь под пиком рассчитывалась автоматически на рабочей станции и в ручном режиме для оптимизации процесса расчета площади под пиком и устранения расхождения результатов между ручным и автоматическим вариантом расчета, что было важно для последующего использования при МРС жировой ткани, т.к. для нее нет программного обеспечения с автоматическим расчётом. При МРС яичников проводили автоматический расчет пиков холина (3,23 м.д.), креатина (3,04 м.д.), N-ацетиласпартата (2,02 м.д.), лактата (1,31 м.д.), а также определение площадей под указанными пиками и пиком жира (1,33 м.д.) в ручном режиме. При измерениях проверялось расхождение результатов подсчета между ручным и автоматическим режимом, а также рассчитывались соотношения площадей под пиками холина и креатина, N-ацетиласпартата и креатина, лактата и

кретина, жира и креатина. Методика ручного измерения площадей под пиками и расчета соотношений в дальнейшем использовалась при МР-спектроскопии жировой ткани для расчета площадей под пиками жира и воды.

Для выполнения спектроскопии печени использовался разработанный нами протокол, с одинаковыми параметрами для напряженности поля 3,0 Тл и 1,5 Тл. Импульсная последовательность – PRESS (Point RESolved Spectroscopy), размеры воксела 20x20x20 мм, TR (время повторения) 2000 мс, TE (время эхо) 50 мс, угол отклонения 90°, полоса частот 2000 Гц/см. Количество повторений выбиралось 50 для аппарата 1,5 Тл и 32 для 3,0 Тл. Выбор значений TE и количества повторений выполнялся для оптимизации соотношения между значением сигнал/шум спектра и продолжительностью исследования. Для синхронизации с дыханием использовалась методика эхо-навигатора (построение дыхательной кривой по амплитуде движения диафрагмы с запуском одного интервала TR программы спектроскопии при одинаковом положении диафрагмы), либо задержка дыхания.

Обработка спектров проводилась в программе SpectroView рабочей станции IntelliSpace Portal (Philips, Нидерланды) или на рабочей станции Syngo.via (Siemens, Германия). С помощью указанных программных продуктов выполнялась фильтрация шума, коррекция фазы, коррекция изолинии, выделение пиков и их обводка, подсчет величины площади под кривой пика в ручном режиме. Типичные пики с локализацией по шкале миллионных долей химического сдвига (м.д., ppm – parts per million) представлены в таблице 2 и на рисунке 4А.

Для оценки накопления жира в печени важны 2 пика, которые являются наиболее крупными в спектре: пик насыщенных жиров, соответствующий группировке $-(CH_2)_n-$, отражает концентрацию триглицеридов и локализуется на шкале химического сдвига на позиции 1,3 миллионных долей (м.д.); и пик воды, локализующийся на отметке 4,7.

Концентрация триглицеридов в печени рассчитывалась по соотношению площадей под пиками воды и жира:

Таблица 2 – Ключевые пики магнитно-резонансного спектра печени и жировой ткани: химическое окружение атомов водорода, которое определяет пик, и соответствующая локализация пика в миллионных долях химического сдвига (м.д.) [128]

| Химическое окружение атома водорода, которое обуславливает пик на спектре | Локализация в спектре, миллионные доли химического сдвига (м.д.) |
|---|--|
| Ненасыщенные жиры, -CH=CH- | 5,29 |
| Вода, H ₂ O | 4,7 |
| Ненасыщенные жиры, -CH=CH-CH ₂ -CH=CH- | 2,75 |
| Ненасыщенные жиры, -CH ₂ -CH=CH- | 2,02 |
| Насыщенные жиры, -(CH ₂) _n - | 1,3 |
| Насыщенные жиры, -CH ₂ -CH ₃ | 0,9 |
| Примечание: жирным цветом отмечены атомы водорода, которые образуют пик спектра в указанной локализации по шкале химического сдвига | |

$$\text{Содержание жира в печени (MPC)} = \frac{S_{\text{жира}}}{S_{\text{жира}} + S_{\text{воды}}}, \quad (2)$$

где $S_{\text{воды}}$ – площадь под пиком воды (4,7 м.д.), $S_{\text{жира}}$ – площадь под пиком насыщенных жиров (1,3 м.д.), MPC – магнитно-резонансная спектроскопия. Результат можно выразить в виде десятичной дроби или в процентах.

В случае очагового жирового гепатоза, когда содержание жира в исследуемых сегментах печени отличается, в качестве финального результата выбирался тот показатель, в котором содержание триглицеридов было наибольшее у исследуемого пациента (рисунок 4 Б-Д).

2.3.3. Магнитно-резонансная спектроскопия жира в надключичном жировом депо

Исследование проводилось на томографах MPT Philips Achieva (Нидерланды) с напряженностью поля 3,0 Тл и MPT Siemens Magnetom Aera (Германия) с постоянным полем 1,5 Тл. Все пациенты из группы 2 с сахарным диабетом 2 типа обследованы на томографе 3,0 Тл [70], все пациенты с ожирением

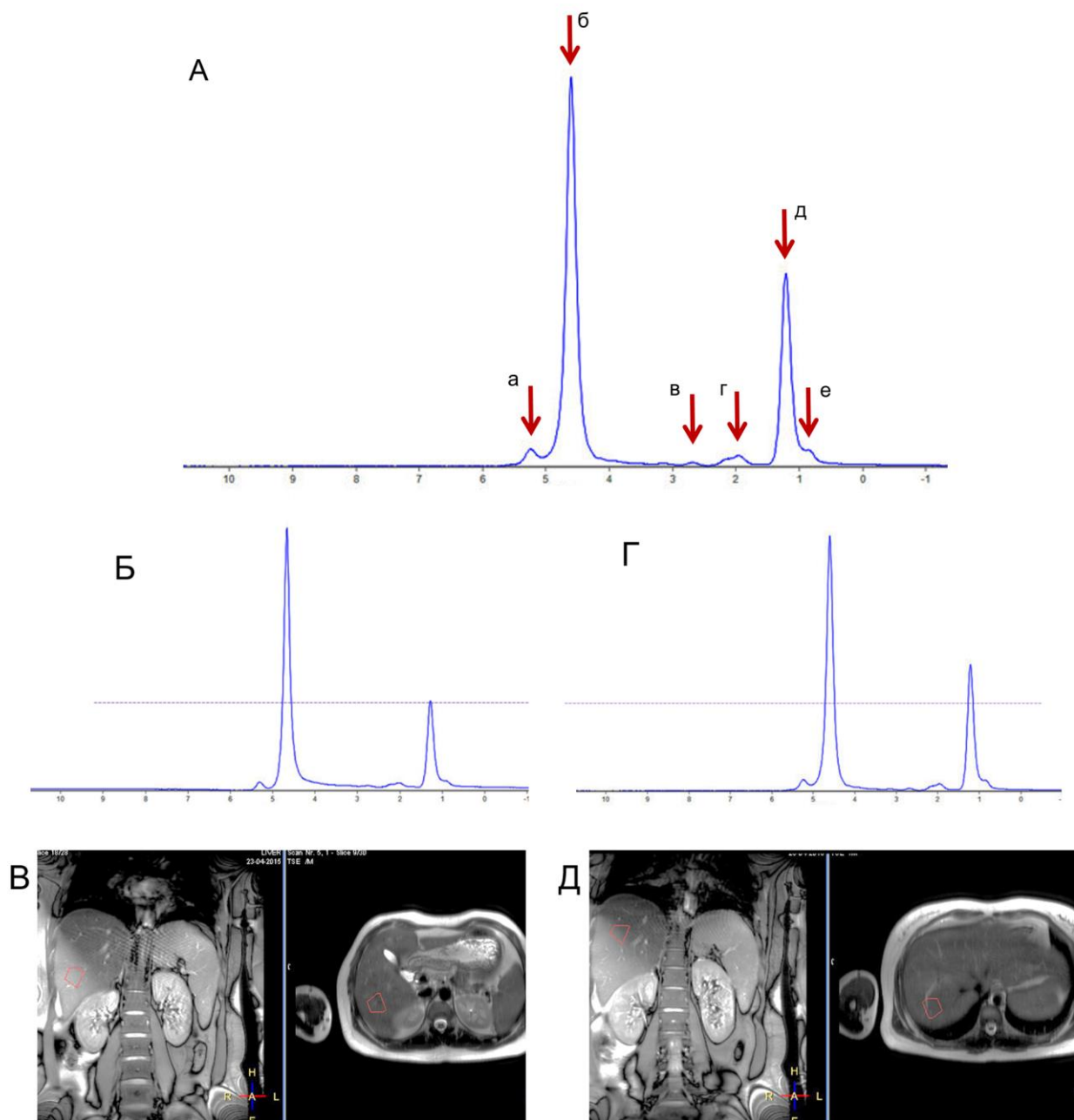


Рисунок 4 – Примеры спектров печени. А: спектр с обозначением пиков по шкале химического сдвига: (а) 5,29, (б) 4,7 вода, (в) 2,75, (г) 2,02, (д) 1,3, (е) 0,9 (расшифровку пиков см. в таблице 2). Б: пример спектра в S6 сегменте, расчетное количество жира 38%. В: локализация объема спектроскопии в S6 сегменте. Г: пример спектра в S7 сегменте, расчетное количество жира 56%. Д: локализация объема спектроскопии в S7 сегменте. Для оценки концентрации триглицеридов в печени используется соотношение пиков «б» (воды) и «д» (насыщенных жиров). В графиках по оси абсцисс обозначен химический сдвиг в миллионных долях, по оси ординат интенсивность сигнала в условных единицах [36]

из группы 3 [32] – на томографе 1,5 Тл. Исследование выполнялось в положении лежа на спине при помощи специализированной катушки для исследования головы и шеи (которая также обеспечивает охват над- и подключичной области), входящей в стандартную комплектацию томографа. Для локализации объема спектроскопии выполнялись стандартные «спин-эхо» T2-взвешенные импульсные последовательности с получением изображений в поперечной и фронтальной проекциях с толщиной среза 3 мм. Для локализации объема спектроскопии в подкожной жировой клетчатке шеи также получались T2-взвешенные изображения в сагиттальной плоскости.

МР-спектроскопия выполнялась в 3 объемах: в правом и левом надключичном жировом депо (место преимущественной локализации бурой жировой ткани) и для сравнения в подкожной жировой клетчатке шеи (место преимущественной локализации белой жировой ткани). Позиционирование спектроскопического вокселя выполнялось таким образом, чтобы его объем включал жировую ткань без наличия сосудов и мышц (рисунок 5).

Для выполнения спектроскопии использовался протокол, разработанный нами для исследования МРС печени с одинаковыми параметрами для напряженности поля 3,0 Тл и 1,5 Тл. Импульсная последовательность – PRESS (Point RESolved Spectroscopy), размеры вокселя 10x10x10 мм, TR (время повторения) 2000 мс, TE (время эхо) 50 мс, угол отклонения 90°, полоса частот 2000 Гц/см, количество повторений 50 [25]. Исследование выполнялось при свободном дыхании без синхронизации.

Обработка спектров проводилась в программе SpectroView рабочей станции IntelliSpace Portal (Philips, Нидерланды) или на рабочей станции Syngo.via (Siemens, Германия). С помощью указанных программных продуктов выполнялась фильтрация шума, коррекция фазы, коррекция изолинии, выделение пиков и их обводка, подсчет величины площади под кривой пика в ручном режиме. Типичные пики МР-спектра жировой ткани аналогичны таковым при исследовании печени (см. таблицу 2), примеры спектров жировой ткани в надключичном жировом депо и в подкожной жировой клетчатке шеи представлены на рисунке 6.

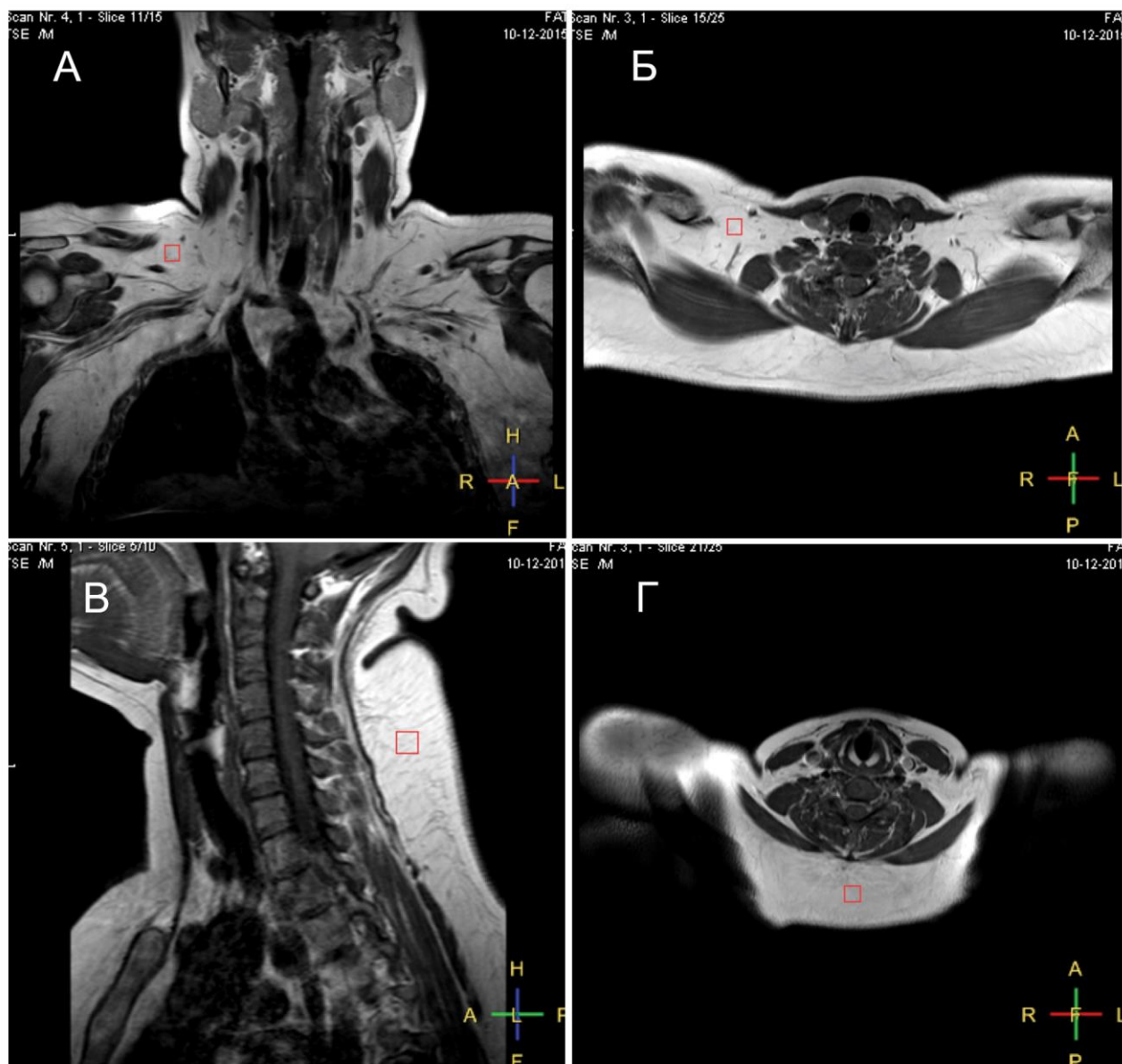


Рисунок 5 – Позиционирование объема для спектроскопии в надключичной области по T2-взвешенным изображениям во фронтальной (А) и поперечной (Б) плоскостях, в подкожной жировой клетчатке шеи по изображениям в сагиттальной (А) и поперечной (Б) плоскостях. Воксел спектроскопии (обозначен красным квадратом) устанавливался таким образом, чтобы в объем исследования не включались сосуды и мышцы [32]

Для оценки соотношения белой и бурой жировой ткани в надключичном жировом депо важны 2 пика, которые являются наиболее крупными в спектре: пик насыщенных жиров, соответствующий группировке $-(CH_2)_n-$, отражает концентрацию триглицеридов и локализуется на шкале химического сдвига на позиции 1,3 миллионных долей (м.д.); и пик воды, локализующийся на отметке 4,7.

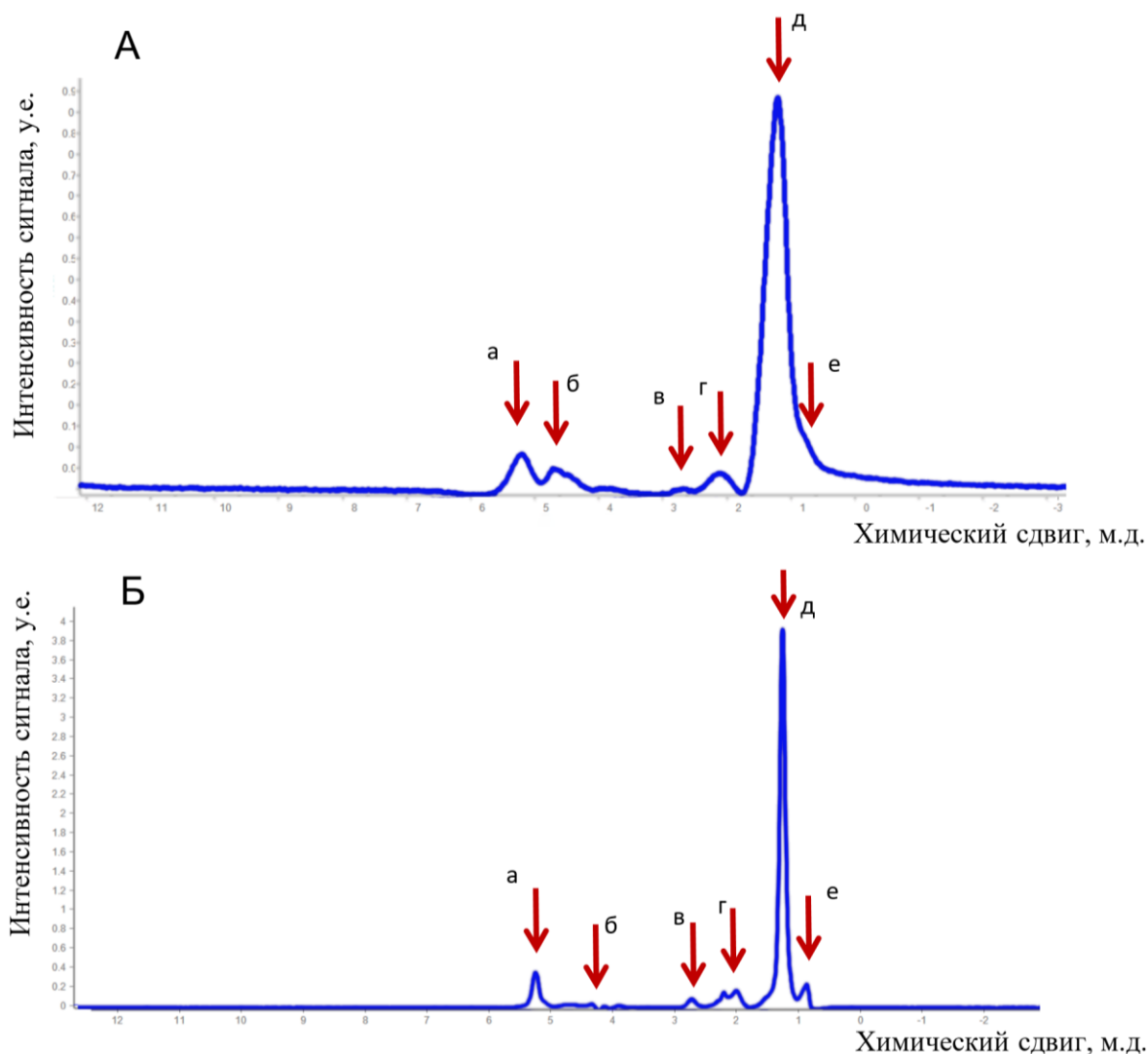


Рисунок 6 – Примеры спектров жировой ткани в надключичном жировом депо (А) и в подкожной жировой клетчатке шеи (Б). Содержание триглицеридов в надключичном жировом депо составляет 94%, в подкожной жировой клетчатке шеи 99%, что подтверждает большее количество бурого жира в надключичном депо в сравнении с клетчаткой шеи. Обозначения пиков по шкале химического сдвига: (а) 5,29, (б) 4,7 вода, (в) 2,75, (г) 2,02, (д) 1,3 насыщенные жиры, (е) 0,9 (см. таблицу 2). Для оценки количества бурой и белой жировой ткани рассчитывается соотношение пиков «б» (воды) и «д» (насыщенных жиров) [32]

Соотношение пиков воды и триглицеридов в жировой ткани рассчитывается по соотношению площадей под пиками воды и жира:

$$\text{Соотношение триглицеридов и воды (МРС)} = \frac{S_{\text{жира}}}{S_{\text{жира}} + S_{\text{воды}}} \quad (3),$$

где $S_{\text{воды}}$ – площадь под пиком воды (4,7 миллионных долей), $S_{\text{жира}}$ – площадь под пиком насыщенных жиров (1,3 миллионных долей), МРС – магнитно-

резонансная спектроскопия. Результат можно выразить в виде десятичной дроби или в процентах.

В данном исследовании выполнялось 2 спектроскопических исследования в надключичном жировом депо с правой и с левой стороны. Далее в анализе учитывался показатель с наименьшим значением, поскольку, в соответствии с задачами исследования, было важно выявить ткань с наибольшим содержанием бурого жира (соответственно, с меньшим содержанием триглицеридов). Для сопоставления выполнялось спектроскопическое исследование подкожной жировой ткани шеи – места, где преимущественно расположена белая жировая ткань.

2.3.4. Функциональная магнитно-резонансная томография в изучении стресса

Исследование проводилось на томографе МРТ Philips Achieva (Нидерланды) с напряженностью поля 3,0 Тл в положении лежа на спине при помощи специализированной катушки для головного мозга, входящей в стандартную комплектацию томографа. Протокол исследования включал [14]:

- 1) Трехплоскостной локалайзер для позиционирования срезов;
- 2) Двумерная последовательность FLAIR и диффузионные изображения с фактором $B=1000$ в аксиальной плоскости для исключения острых ишемических, воспалительных или опухолевых поражений головного мозга, которые могли бы повлиять на результаты фМРТ;

- 3) Анатомическое исследование, трехмерная градиентная T1-взвешенная последовательность 3D-TFE (выполнялась в сагиттальной проекции) для сопоставления параметрических карт активации с анатомическими областями. Ключевые параметры: TR 7,5 мс, TE 3,5 мс, поле изображения 25x25 см, матрица 228x228, угол отклонения 8°, толщина среза 1,1 мм, количество срезов в трехмерном объеме 250.

4) Функциональное исследование, двумерная градиентная T2*-взвешенная последовательность EPI (выполнялась в поперечной проекции) для получения изображений головного мозга с контрастом, основанным на степени оксигенации ткани (BOLD-контраст), которые при динамическом повторении позволяют наблюдать изменение локального кровотока в различных функциональных зонах головного мозга как в покое, так и при выполнении заданий. Ключевые параметры: TR 3000 мс, TE 35 мс, поле изображения 23x23 см, матрица 96x96, угол отклонения 90°, толщина среза 4 мм, количество срезов в серии 30.

Примеры анатомических изображений 3D T1 и первичных функциональных изображений T2* без обработки представлены на рисунке 7.

Для выполнения функциональной магнитно-резонансной томографии был выбран протокол, разработанный нами для исследования психических процессов, опробованный на группе пациентов с шизофренией в стадии ремиссии [15]. Была использована блоковая парадигма, которая включала начальный блок из 10 повторений импульсной последовательности в состоянии покоя и следующих после него 6 блоков из 10 повторений, выполняемых с функциональной нагрузкой, и 10 повторений в состоянии покоя. Начальный блок, проводимый в состоянии покоя, не включался в обработку данных и использовался для того, чтобы система пришла в равновесное состояние [15].

В качестве функциональной нагрузки в каждом из 6 блоков использовалось субболевое стрессовое воздействие разрядами электрического тока. Электрод размещался на левой голени и соединялся с генератором через специализированный канал для проводов в клетке Фарадея томографа. Интенсивность стимуляции подбиралась индивидуально для каждого испытуемого вне томографа таким образом, чтобы воздействие было ниже болевого порога, но ощущалось как стрессовое. Следующие далее в каждом из блоков 10 повторений в состоянии покоя выполнялись для сравнения активности кровотока во время функциональной нагрузки и в период отдыха. Шесть повторений чередующихся блоков задание/отдых использовались для получения доказательной базы и

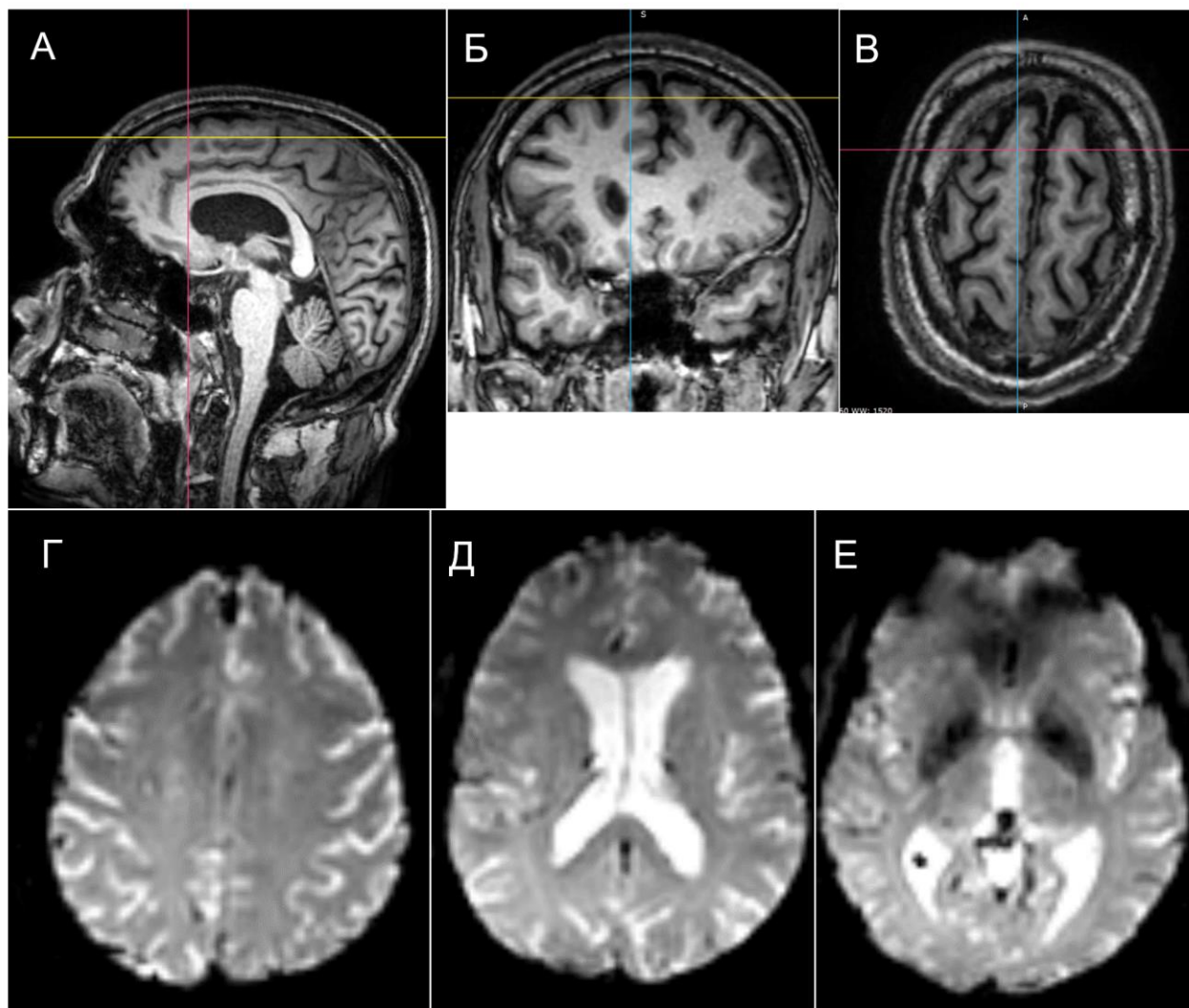


Рисунок 7 – Примеры анатомических трехмерных T1-взвешенных изображений, реконструированных в сагиттальной (А), фронтальной (Б) и поперечной (В) плоскостях и функциональных двумерных T2*-взвешенных изображений в поперечной плоскости на 3 уровнях через конвекситальные отделы лобных долей (Г), тела боковых желудочков (Д) и третий желудочек (Е). Исследование выполнялось на МР-томографе с напряженностью поля 3,0 Тл. T1-взвешенные изображения используются для сопоставления карт активации коры головного мозга с анатомическими структурами, T2*-взвешенные изображения – для дальнейшей обработки и построения индивидуальных и групповых карт активации

статистической оценки достоверности разницы кровотока во время выполнения задания и в состоянии покоя. Продолжительность начального блока составляла 30 секунд (10 повторений по 3000 мс), длительность каждого из следующих блоков – 60 секунд (10 повторений по 3000 мс при выполнении задания и 10 повторений по 3000 мс в состоянии покоя). Суммарная длительность функционального

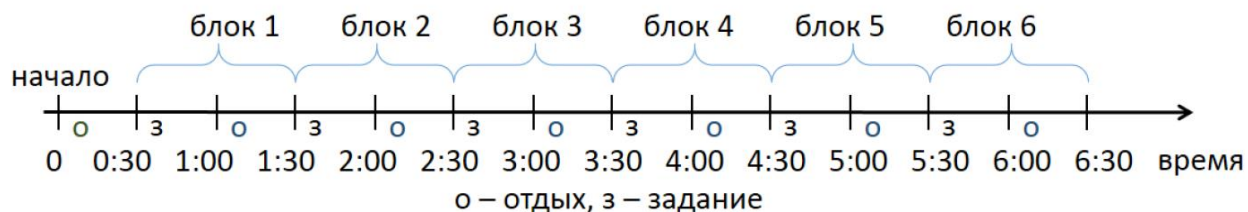


Рисунок 8 – Схема блоковой парадигмы при изучении стресса методом функциональной МРТ [15]. Первый период отдыха (обозначен зеленой буквой «о») не включался в обработку данных для достижения системой равновесного состояния. Всего анализировалось 6 блоков, состоящих из задания (обозначены буквой «з») и отдыха (буква «о»). В качестве задания испытуемые подвергались доболевному стрессовому воздействию электрическим током, в период отдыха никаких воздействий не оказывалось

исследования была 6 минут 30 секунд. Схема блоковой парадигмы представлена на рисунке 8.

Результаты функциональной МРТ обрабатывались в программе Statistical parametric mapping SPM12 и SPM25 (Wellcome Trust Centre of Neuroimaging, London, UK), разработанных в среде MATLAB R2021a. Обработка изображений включала следующие этапы: коррекцию движений, поправку соответствия временных последовательностей, удаление артефактов неоднородности магнитного поля, пространственное сглаживание, нормализацию с приведением изображений каждого пациента к стандартизованному пространству по электронному атласу анатомических структур MNI 152, предложенному в Монреальском неврологическом институте (Montreal Neurological Institute) [214], корегистрацию (сопоставление функциональных изображений с анатомическими трехмерными T1-взвешенными снимками) [15]. Для каждого вокселя была построена линейная модель динамики изменения уровня оксигенации на T2*-взвешенных изображениях вследствие стрессового функционального воздействия, в результате для каждого участника исследования были построены индивидуальные параметрические карты активации и деактивации коры головного мозга. Индивидуальные карты объединялись в групповые с помощью одновыборочного t-теста Стьюдента. Достоверной считалась активация или деактивация при

статистической значимости $P_{FWE} < 0,05$ с использованием коррекции по семейству ошибок (Family wise error corrected) [162], при пороге (T) 2,8 [15]. Пример индивидуальных нормализованных изображений с картой активации коры представлен на рисунке 9, пример групповой карты на рисунке 10.

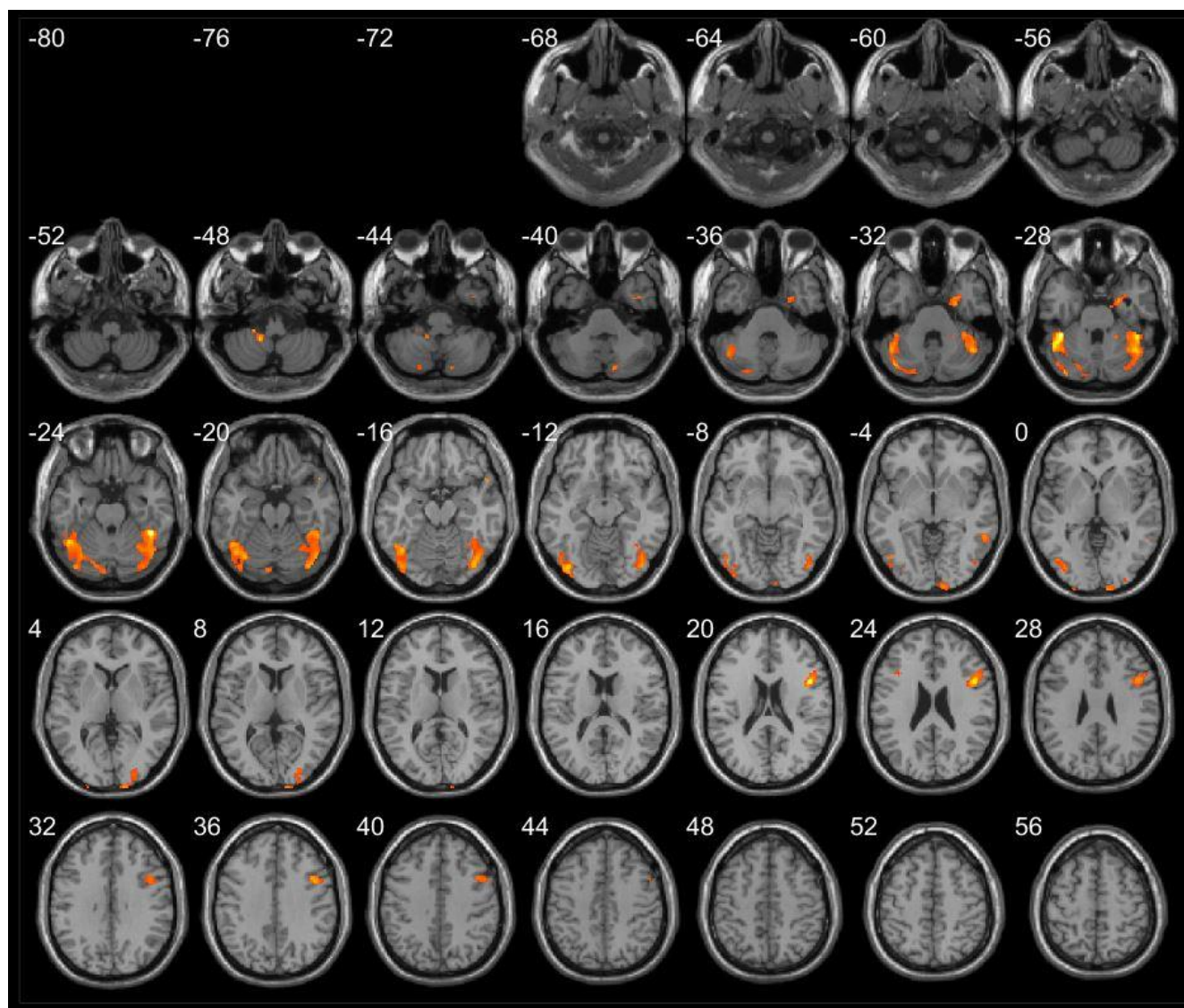


Рисунок 9 – Пример нормализованных поперечных изображений головного мозга с наложенной на них картой активации зрительной коры в обеих затылочных долях

Просмотр и представление результатов, отображение карт активации или деактивации, построение таблиц с выявленными зонами, их объемом и статистическими параметрами проводилось с помощью xjView 8.4 (Human Neuroimaging Lab, Baylor College of Medicine) – дополнительная опция, разработанная для программы SPM.

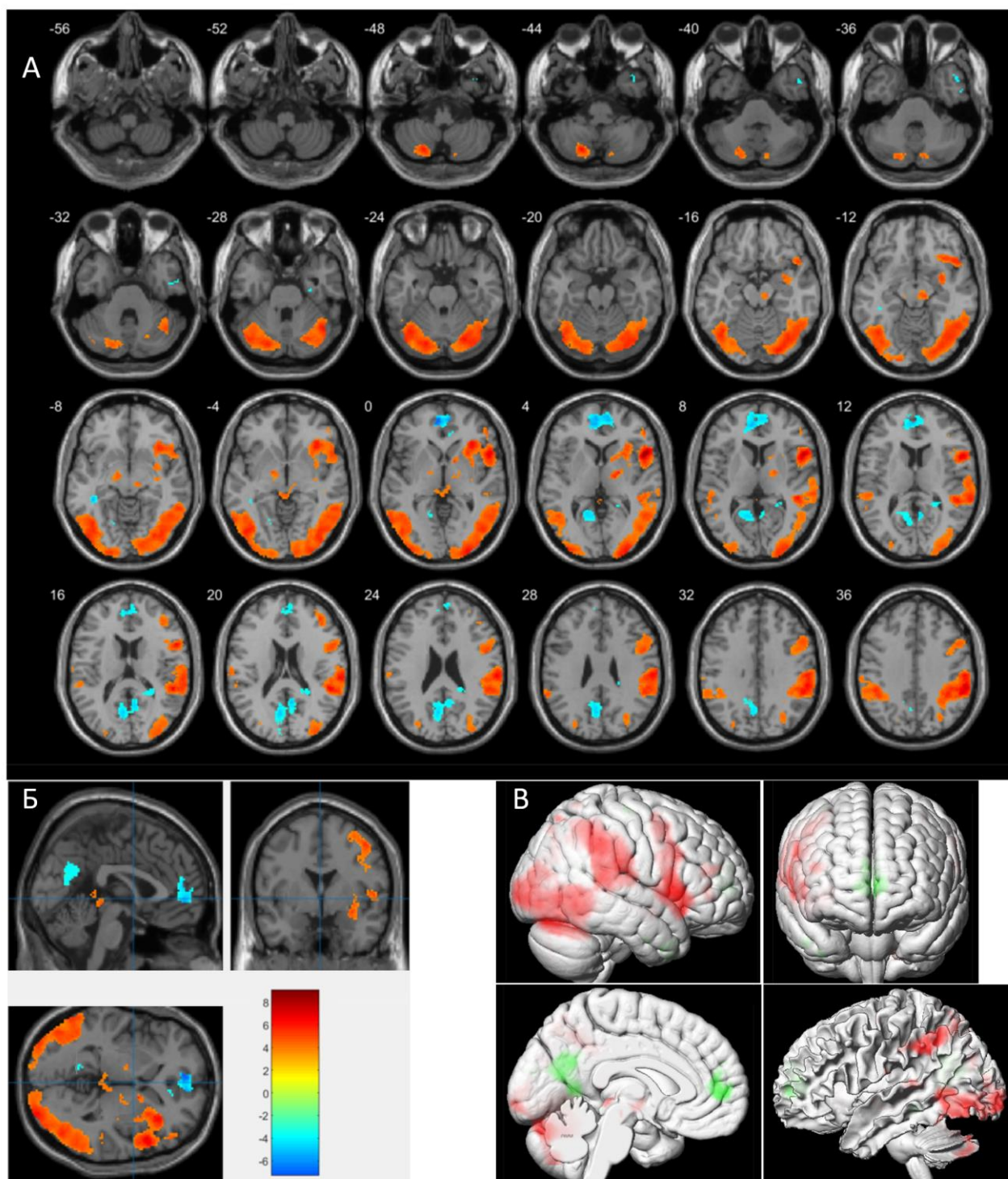


Рисунок 10 – Групповые карты активации (желтый и красный цвет) и деактивации (синий и зеленый цвет) в виде поперечных срезов (А), мультипланарного объема (Б) и трехмерного изображения (В). Цветная шкала показывает значение коэффициента Т в одновыборочном t-тесте Стьюдента, который подтверждает достоверность активации или деактивации в группе при заданном уровне значимости ($P_{FWE} < 0,05$)

2.3.5. Функциональная магнитно-резонансная томография в изучении депрессии

В группах 5А и 5Б исследование проводилось на томографе МРТ Philips Achieva (Нидерланды) с напряженностью поля 3,0 Тл [181], протокол исследования функциональной МРТ и параметры импульсных последовательностей были аналогичны приведенным в разделе 2.3.4 («фМРТ в изучении стресса»).

В группе 6 исследование проводилось на томографе МРТ Siemens Magnetom Aera (Германия) с постоянным полем 1,5 Тл [45] (пример изображений до обработки представлен на рисунке 11). Исследование выполнялось в положении лежа на спине при помощи специализированной катушки для головного мозга, входящей в стандартную комплектацию томографа. Протокол исследования включал [45]:

- 1) Трехплоскостной локалайзер для позиционирования срезов;
- 2) Двумерная последовательность FLAIR и диффузионные изображения с фактором $B=1000$ в аксиальной плоскости для исключения острых ишемических, воспалительных или опухолевых поражений головного мозга, которые могли бы повлиять на результаты фМРТ;
- 3) Анатомическое исследование, трехмерная градиентная T1-взвешенная последовательность 3D-MPRAGE (выполнялась в сагиттальной проекции) для сопоставления параметрических карт активации с анатомическими областями. Ключевые параметры: TR 2100 мс, TE 3,0 мс, поле изображения 25x25 см, матрица 228x228, угол отклонения 8° , толщина среза 1,0 мм, количество срезов в трехмерном объеме 176.
- 4) Функциональное исследование, двумерная градиентная T2*-взвешенная последовательность EPI (выполнялась в поперечной проекции) для получения изображений головного мозга с контрастом, основанным на степени оксигенации ткани (BOLD-контраст), которые при динамическом повторении позволяют наблюдать изменение локального кровотока в различных функциональных зонах головного мозга как в покое, так и при

выполнении заданий. Ключевые параметры: TR 3000 мс, TE 35 мс, поле изображения 19,2x19,2 см, матрица 64x64, угол отклонения 90°, толщина среза 4 мм, количество срезов в серии 25.

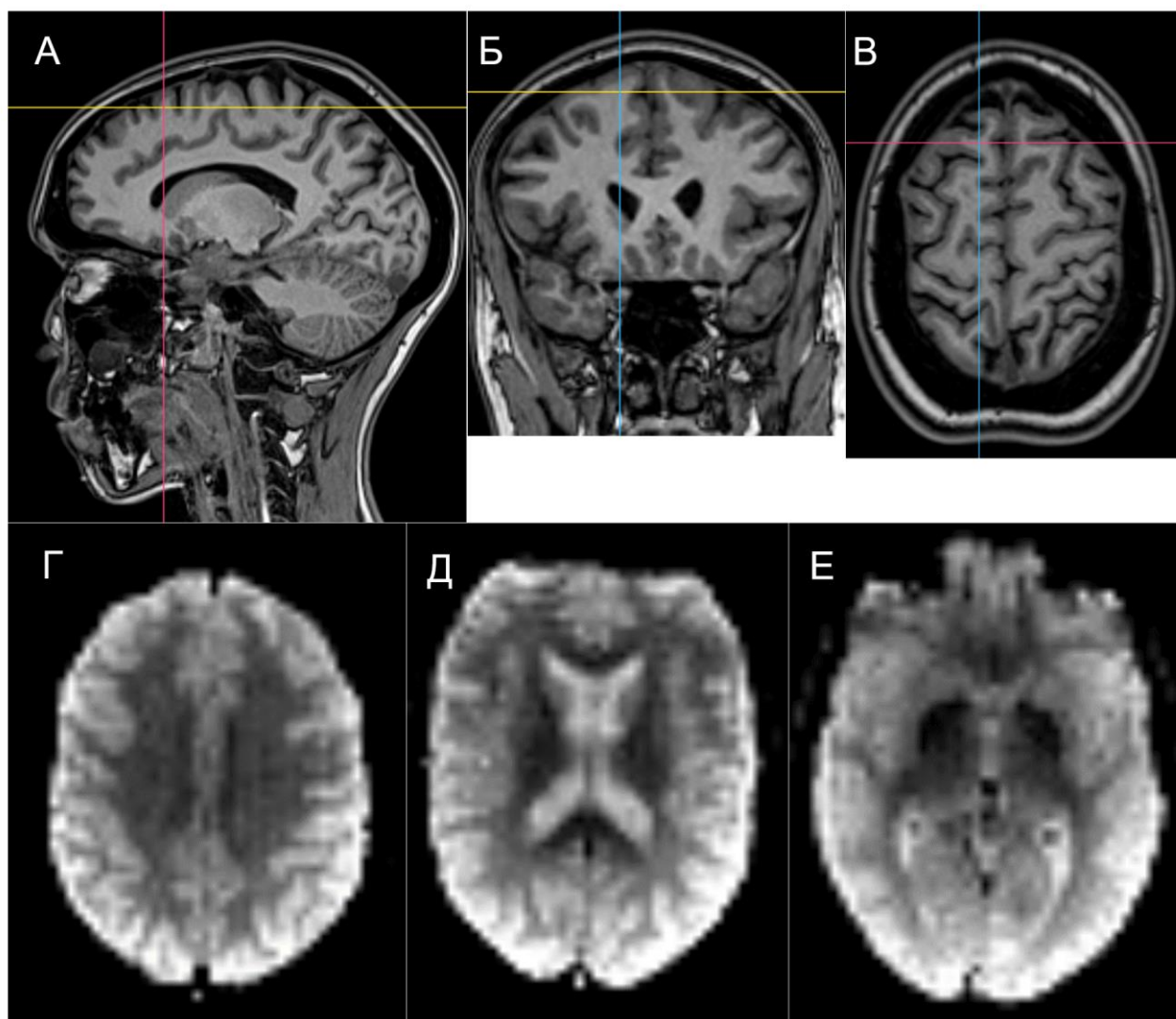


Рисунок 11 – Примеры анатомических трехмерных T1-взвешенных изображений, реконструированных в сагиттальной (А), фронтальной (Б) и поперечной (В) плоскостях и функциональных двумерных T2*-взвешенных изображений в поперечной плоскости на 3 уровнях через конвекситальные отделы лобных долей (Г), тела боковых желудочков (Д) и третий желудочек (Е). Исследование выполнялось на МР-томографе с напряженностью поля 1,5 Тл

Функциональное исследование с заданием в группах 5А и 5Б (на томографе 3,0 Тл) и в группе 6 (на аппарате 1,5 Тл) выполнялось с помощью блоковой парадигмы, которая включала начальный блок из 10 повторений импульсной

последовательности, который выполнялся в состоянии покоя, и следующих после него 6 блоков из 10 повторений, выполняемых с функциональной нагрузкой, и 10 повторений в состоянии покоя. Начальный блок, проводимый в состоянии покоя, не включался в обработку данных и использовался для того, чтобы система пришла в равновесное состояние [15]. В качестве задания в каждом из 6 блоков испытуемым демонстрировались изображения лиц людей, выражающих одну из эмоций: радость, печаль или нейтральное выражение (рисунок 12). Изображения были взяты из Пенсильванского компьютеризированного нейropsихологического теста (PennCNP) [53], который разработан для стандартизации научных работ по исследованию депрессивных расстройств. Демонстрация изображений лиц во время исследования фМРТ выполнялась с помощью специального устройства, включающего проектор, демонстрирующий изображение и видеoinформацию на окно томографа, с наклеенной на него пленкой обратной проекции, которая отображает картинку на обратную сторону, обращенную к пациенту. Испытуемый видит изображение на окне во время исследования МРТ через стандартное зеркало, входящее в конструкцию катушки для исследования головного мозга.

При демонстрации изображений лиц испытуемому давалась инструкция мысленно распознать, какая из эмоций отображена: радостная, печальная или нейтральная. При этом не требовалось как-либо называть эту эмоцию или обозначать своё мнение. Следом за заданием в каждом из блоков следовал период покоя, когда участнику давалась инструкция просто лежать спокойно и ни о чем не думать, а на экране отображался черный фон с надписью «отдых». Каждый из блоков состоял из 10 повторений импульсной последовательности с заданием и 10 повторений в состоянии покоя. Уровень оксигенации головного мозга в этих двух состояниях сравнивался между собой для определения зон активации и деактивации коры головного мозга во время функциональной нагрузки. Шесть повторений чередующихся блоков задание/отдых использовались для получения доказательной базы и статистической оценки достоверности разницы кровотока во время выполнения задания и в состоянии покоя. Продолжительность начального блока составляла 30 секунд (10 повторений по 3000 мс), длительность каждого из

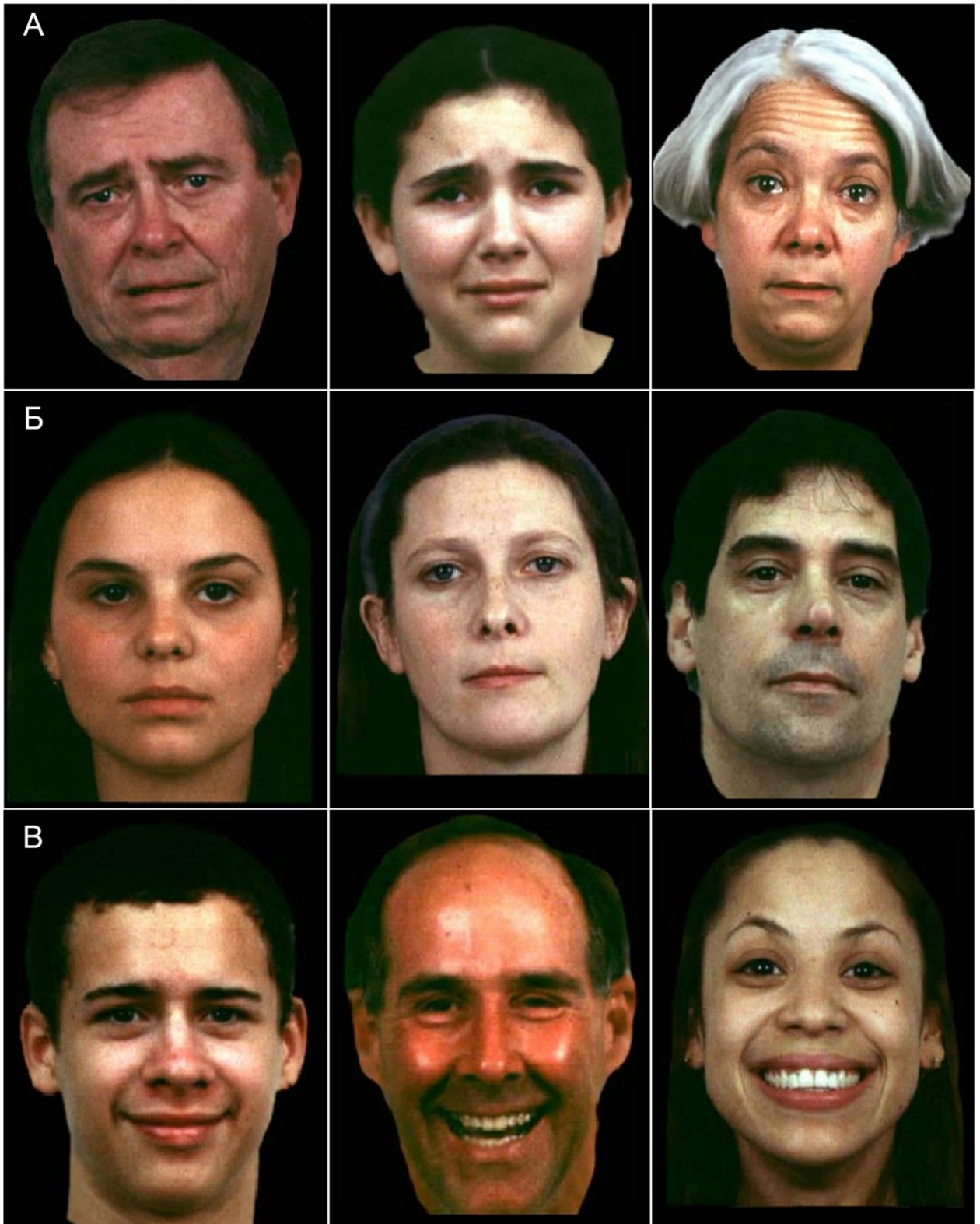


Рисунок 12 – Примеры изображений лиц, отображающих эмоции печали (А), радости (В) или нейтральное выражение (Б) из стандартизованного опросника PennCNP, рекомендованного для нейропсихологических исследований [53]

следующих блоков – 60 секунд (10 повторений по 3000 мс при выполнении задания и 10 повторений по 3000 мс в состоянии покоя). Суммарная длительность функционального исследования была 6 минут 30 секунд. Схема блоковой парадигмы при исследовании депрессии представлена на рисунке 13.

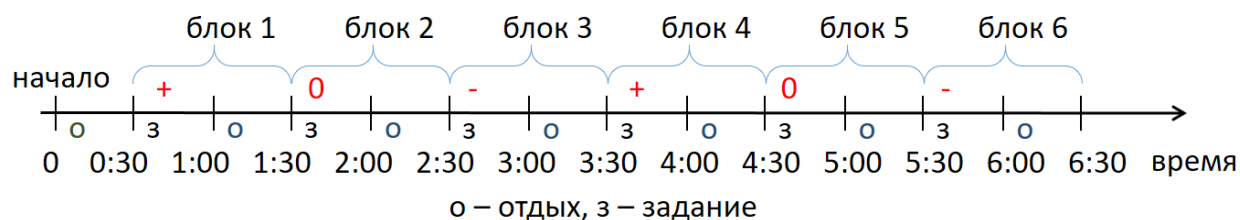


Рисунок 13 – Схема блоковой парадигмы при изучении депрессии методом функциональной МРТ [181]. Первый период отдыха (обозначен зеленой буквой «о») не включался в обработку данных для достижения системой равновесного состояния. Всего анализировалось 6 блоков, состоящих из задания (обозначены буквой «з») и отдыха (буква «о»). В качестве задания испытуемые распознавали эмоции на изображениях лиц. Блок с отображением радостных эмоций обозначен знаком «+» красного цвета, блок с нейтральными лицами – знаком «0», блок с печальными лицами – знаком «-»

Результаты функциональной МРТ для групп 5А и 5Б обрабатывались в программе Statistical parametric mapping SPM12 и SPM25 (Welcome Trust Centre of Neuroimaging, London, UK), для группы 6 в программе FSL (FMRIB's Software Library v.6.0, www.fmrib.ox.ac.uk/fsl, the Analysis Group, FMRIB, Oxford, UK). Обработка изображений включала следующие этапы: коррекцию движений, поправку соответствия временных последовательностей, удаление артефактов неоднородности магнитного поля, пространственное сглаживание, нормализацию с приведением изображений каждого пациента к стандартизованному пространству по электронному атласу анатомических структур MNI 152, предложенному в Монреальском неврологическом институте (Montreal Neurological Institute) [214], корегистрацию (сопоставление функциональных изображений с анатомическими трехмерными T1-взвешенными снимками). Анализ первого уровня включал построение индивидуальных карт активации и деактивации кровотока в ответ на распознавание каждой из трех эмоций: радость,

печаль и лица с нейтральным выражением. Анализ второго уровня предполагал объединение индивидуальных карт в групповые с помощью одновыборочного t-теста Стьюдента. Достоверной считалась активация или деактивация при статистической значимости $P_{FWE} < 0,05$ с использованием коррекции по семейству ошибок (Family wise error corrected) [162], при пороге (T) 2,8 [15]. Пример индивидуальных нормализованных изображений с картой активации коры представлен на рисунке 9, пример групповой карты на рисунке 10.

Для просмотра и представления результатов, отображения карт активации или деактивации, построения таблиц с выявленными зонами, их объемом и статистическими параметрами проводилось с помощью xjView 8.4 (Human Neuroimaging Lab, Baylor College of Medicine) – дополнительная опция, разработанная для программы SPM.

2.3.6. Функциональная магнитно-резонансная томография покоя

Функциональная МРТ покоя выполнялась в группе 6, исследование проводилось на томографе МРТ Siemens Magnetom Aera (Германия) с постоянным полем 1,5 Тл [45]. Функциональная МРТ покоя проводилась после получения трехмерных анатомических T1-взвешенных изображений (последовательность 3D-MPRAGE, параметры указаны в разделе 2.3.5. «фМРТ в изучении депрессии») и перед функциональным исследованием с заданием по распознаванию эмоций на изображениях лиц.

Для функциональной МРТ покоя использовалась двумерная градиентная T2*-взвешенная последовательность EPI (выполнялась в поперечной проекции) для получения изображений головного мозга с контрастом, основанным на степени оксигенации ткани (BOLD-контраст), которые при многократном повторении позволяют наблюдать динамику изменения локального кровотока в различных функциональных зонах головного мозга в покое. Ключевые параметры [45]: TR 1800 мс, TE 35 мс, поле изображения 19,2x19,2 см, матрица 64x64, угол отклонения 90°, толщина среза 4 мм, количество срезов в серии 25, количество повторений 150,

время выполнения фМРТ покоя $1,8 \text{ с} \times 150 = 5 \text{ минут } 30 \text{ секунд}$. Примеры изображений фМРТ покоя до обработки представлены на рисунке 14. Обработка данных функциональной МР-томографии покоя выполнялась в приложении CONN (CONN functional connectivity toolbox 21.a, www.web.conn-toolbox.org), разработанном для программного продукта SPM12 (Statistical Parametric Mapping, www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/), функционирующего при помощи пакета MATLAB [45].

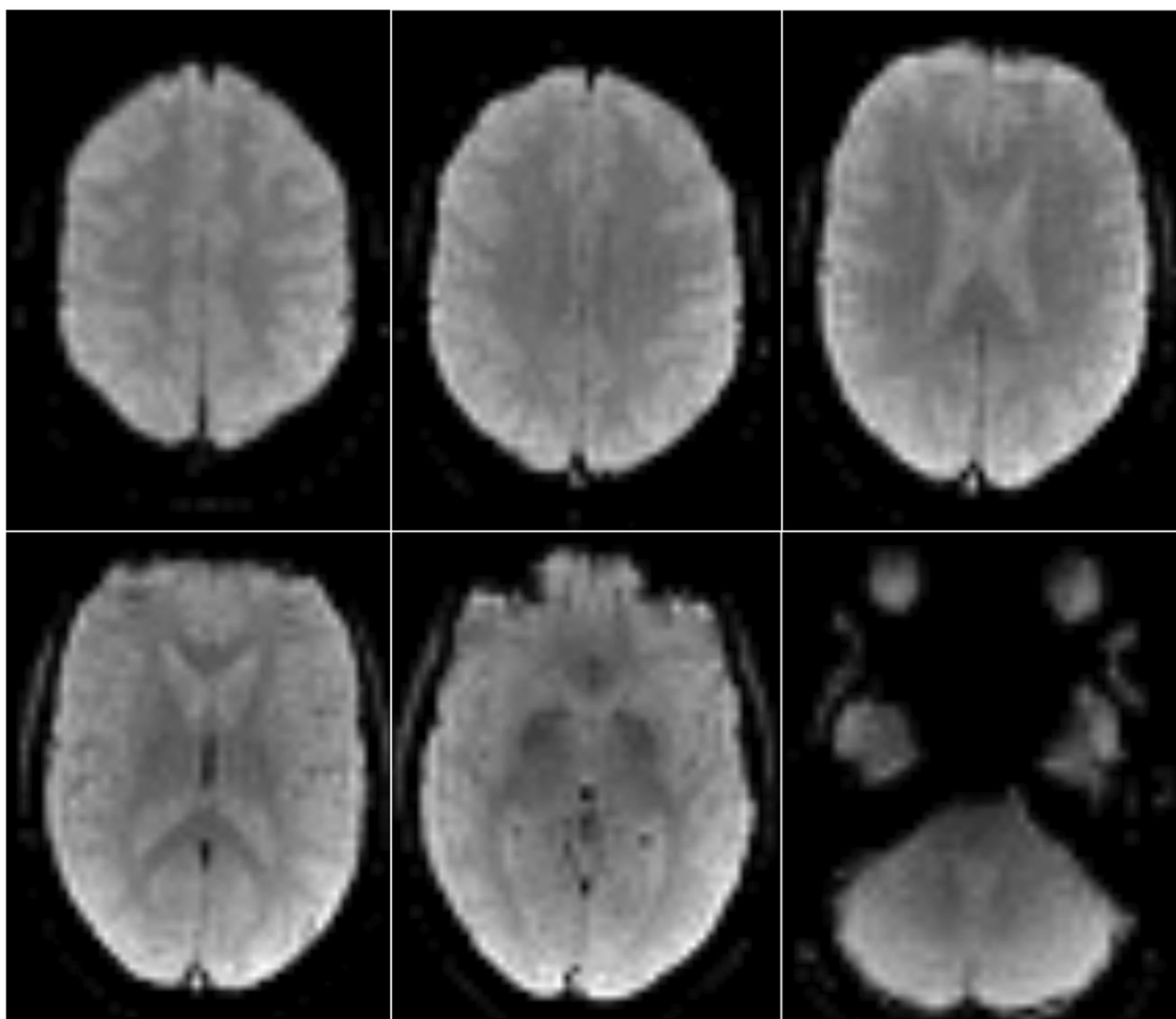


Рисунок 14 – Примеры функциональных двумерных $T2^*$ -взвешенных изображений в поперечной плоскости в состоянии покоя (фМРТ покоя) на различных уровнях головного мозга до обработки данных. Исследование выполнялось на МР-томографе с напряженностью поля 1,5 Тл

Предварительная обработка изображений включала: коррекцию движений, устранение артефактов, пространственное сглаживание с использованием изотропного гауссова ядра 5 мм, нормализацию с приведением изображений каждого пациента к стандартизованному пространству по электронному атласу анатомических структур MNI 152, предложенному в Монреальском неврологическом институте (Montreal Neurological Institute) [214], корегистрацию (сопоставление функциональных изображений с анатомическими трехмерными T1-взвешенными снимками) [15].

Анализ данных фМРТ покоя включал усреднение сигнала в каждой области интереса (ROI - region of interest) головного мозга, определение корреляции их значений с другими областями интереса с проверкой, является ли средняя оценка корреляции статистически значимой для всей группы. Для определения связанности между несколькими искомыми зонами интереса (ROI) рассчитывались коэффициенты бета в регрессионном анализе и коэффициент F в дисперсионном анализе [45].

При анализе взаимосвязи важных функциональных зон коры головного мозга между собой до и после лечения особое внимание уделялось исследованию коннективности лобной коры (которая подвергалась воздействию при транскраниальной стимуляции) с элементами лимбической системы, которая ответственна за анализ эмоций.

2.4. Статистическая обработка данных

Набор и сортировка данных проводились в программе Excel 2016 (Microsoft, США), описательная статистическая обработка, анализ показателей в группах, сравнение по группам и анализ корреляции выполнялся в программах Statistica 12 (Statsoft, США) и MedCalc 23.3.2 (MedCalc Software Ltd, Бельгия). Обработка спектров проводилась в программах SpectroView рабочей станции IntelliSpace Portal (Philips, Нидерланды) и на рабочей станции Syngo.via (Siemens, Германия). Обработка функциональной МРТ с заданием – в программе Statistical parametric

mapping SPM12 и SPM25 (Wellcome Trust Centre of Neuroimaging, London, UK), разработанных в среде MATLAB, или в программе FSL (FMRIB's Software Library v.6.0, www.fmrib.ox.ac.uk/fsl, the Analysis Group, FMRIB, Oxford, UK). Данные фМРТ покоя обрабатывались в приложении CONN (CONN functional connectivity toolbox 21.a, www.web.conn-toolbox.org), разработанного для SPM12.

Проверка на нормальность распределения в группах проводилась по критерию Шапиро-Уилка. Данные с нормальным распределением были представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение, данные с распределением, отличным от нормального, как медиана [25 квартиль, 75 квартиль], качественные данные как абсолютное значение и доля, выраженная в процентах.

Для сравнения показателей в группах с нормальным распределением применялся двухвыборочный t-тест Стьюдента для независимых выборок, для групп до и после лечения – парный t-тест Стьюдента. Для сравнения показателей с распределением, отличным от нормального, использовался критерий Манна-Уитни, для сравнения показателей до и после лечения – критерий Вилкоксона, для сравнения качественных показателей – точный критерий Фишера. В случае множественных сравнений применялась поправка Бонферрони.

Для корреляционного анализа проводился расчет коэффициента корреляции Пирсона.

Анализ различий между содержанием жира в печени, выявленным по результатам биопсии и МР-спектроскопии, компьютерной томографии и МР-спектроскопии проводился по методу Бланда-Альтмана.

Для оценки статистической значимости зон активации или деактивации в группах использовался одновыборочный t-тест Стьюдента. Сравнение активации или деактивации между группами проводилось с помощью парного t-теста. Для исследования связанности зон интереса при фМРТ покоя определялся коэффициент бета с помощью метода множественного регрессионного анализа, а также коэффициент F в множественном дисперсионном анализе (ANOVA).

Различия между группами во всех случаях, кроме данных функциональной МРТ, считались достоверными при уровне значимости $P < 0,05$.

Для данных фМРТ активация/деактивация в группах или результаты сравнения групп между собой считались значимыми при $P_{FWE} < 0,05$ – уровень значимости P с использованием коррекции по семейству ошибок (Family wise error corrected) [162].

ГЛАВА 3. МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ФАКТОРАМИ РИСКА АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Возможности магнитно-резонансной спектроскопии печени при неалкогольном жировом гепатозе

Разработка протокола МР-спектроскопии печени

Для разработки протокола магнитно-резонансной спектроскопии (МРС) печени (отсутствует в комплектах поставки томографов) была выполнена МРС молочных желез 87 пациенткам с опухолями, спектры получались из всех образований, размеры которых превышали 1x1x1 см, всего было получено 124 спектра [38]. Для исследования выбирался стандартный протокол спектроскопии молочной железы с импульсной последовательностью PRESS, TR = 1500 мс, параметры TE и количество повторений выбирались для оптимизации отношения сигнал/шум и длительности исследования, для сравнения использовались значения TE = 58 мс, 144 мс и 244 мс при 50 повторениях. Оптимальное качество спектра было достигнуто при TE 144 мс. Размеры вокселя выбирались от 1x1x1 см до 3x3x3 см в зависимости от размеров образований таким образом, чтобы весь объем вокселя находился внутри патологической ткани. На каждом спектре пик холина (3,23 м.д.) выделялся в программе обработки SpectroView рабочей станции томографа в автоматическом и в ручном режимах таким образом, чтобы расхождение результатов не превышало 1%.

Далее 34 пациенткам с опухолями яичников выполнялась МР-спектроскопия по стандартному протоколу для МРС яичников, с параметрами TR 1500 мс, TE 135, количество повторений 50, размеры вокселя 1x1x1 см [23]. Для каждого спектра проводился расчет площадей под пиками холина (3,23 м.д.), креатина (3,04 м.д.), N-ацетиласпартата (2,02 м.д.), лактата (1,31 м.д.) в автоматическом и ручном режимах для отработки методики и достижения расхождения в результатах не

более 1%. Площадь под пиком жира (1,31 м.д.) рассчитывалась в ручном режиме. Для уточнения методики были рассчитаны соотношения площадей под пиками холина и креатина, N-ацетиласпартата и креатина, лактата и креатина, жира и креатина. Методика ручного измерения площадей под пиками и расчета соотношений в дальнейшем использовалась при МР-спектроскопии жировой ткани для расчета площадей под пиками жира и воды.

МР-спектроскопия в мониторинге содержания жира в печени в динамике на фоне лечения

В соответствии с критериями включения, в группу 1А было отобрано 70 пациентов (таблица 3). У 2 из них при дальнейшем обследовании был выявлен вирусный гепатит С, в результате данные пациенты были исключены из исследования, в анализ было включено 68 больных.

У 37 пациентов с признаками жирового гепатоза по данным УЗИ показатели аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы находились в диапазоне нормальных значений (АЛТ 22 ± 5 МЕ/мл, АСТ 29 ± 8 МЕ/мл), они составили подгруппу неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и получали в течение 6 месяцев лечение препаратом эслидин. По данным МР-спектроскопии содержание жира в печени до лечения составило $22,4 \pm 11,5\%$, после лечения наблюдалось значимое снижение содержания жира до $13,5 \pm 10\%$, $P=0,0007$. По шкале оценки выраженности жирового гепатоза [157] до лечения у 29 пациентов наблюдалась 1 степень НАЖБП (с содержанием жира от 5% до 33%), у 8 пациентов 2 степень (34-66% жира в печени). После лечения количество пациентов с 1 степенью НАЖБП значимо не изменилось (составило 28 человек), однако 2 степень не наблюдалась ни у кого ($P = 0,005$), а у 9 пациентов количество жира достигло нормальных значений (0 степень менее 5%, $P = 0,002$). Примеры спектров печени у пациентов с разными степенями НАЖБП представлены на рисунке 15.

У 31 пациента было выявлено более чем двукратное увеличение аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы в биохимическом анализе крови (АЛТ 65 ± 18 МЕ/мл, АСТ 120 ± 34 МЕ/мл), они составили группу неалкогольного стеатогепатита и получали лечение препаратом урсофальк. По

данным МР-спектроскопии содержание жира в печени составило $28,9 \pm 19\%$, у 25 пациентов наблюдалась 1 степень НАЖБП, у 6 пациентов – 2 степень. После 6 месяцев лечения наблюдалось снижение уровня АЛТ до 43 ± 12 МЕ/мл ($P < 0,0001$), АСТ до 68 ± 24 МЕ/мл ($P < 0,0001$). Вместе с тем, содержание жира в печени

Таблица 3 – Общая характеристика пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и неалкогольным стеатогепатитом (группа 1А)

| Показатель | Пациенты с неалкогольной жировой болезнью печени, N = 37 | Пациенты с неалкогольным стеатогепатитом, N = 31 |
|---|--|--|
| Возраст, лет | 44 ± 11 | 40 ± 14 |
| Пол (м/ж) | 25 / 12 | 18 / 12 |
| Индекс массы тела: - до лечения, кг/м ² - после лечения, кг/м ² | $31,1 \pm 5,2$ $28 \pm 4,2$ | $34 \pm 5,2$ $33,5 \pm 6,3$ |
| АЛТ: - до лечения, МЕ/мл - после лечения, МЕ/мл | 22 ± 5 - | 65 ± 18 43 ± 12 |
| АСТ: - до лечения, МЕ/мл - после лечения, МЕ/мл | 29 ± 8 - | 120 ± 34 68 ± 24 |
| Содержание жира в печени: - до лечения - после лечения | $22,4 \pm 11,5\%$ $13,5 \pm 10\%$ | $28,9 \pm 19\%$ $26,7 \pm 15\%$ |
| Распределение пациентов по степеням выраженности жировой инфильтрации печени (количество пациентов до лечения / после лечения): | | |
| - 0 степень (содержание жира <5%) | 0 / 9 | 0 / 0 |
| - 1 степень (содержание жира 6-33%) | 29 / 28 | 25 / 25 |
| - 2 степень (содержание жира 34-66%) | 8 / 0 | 6 / 6 |
| - 3 степень (содержание жира >66%) | 0 / 0 | 0 / 0 |
| Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза | | |

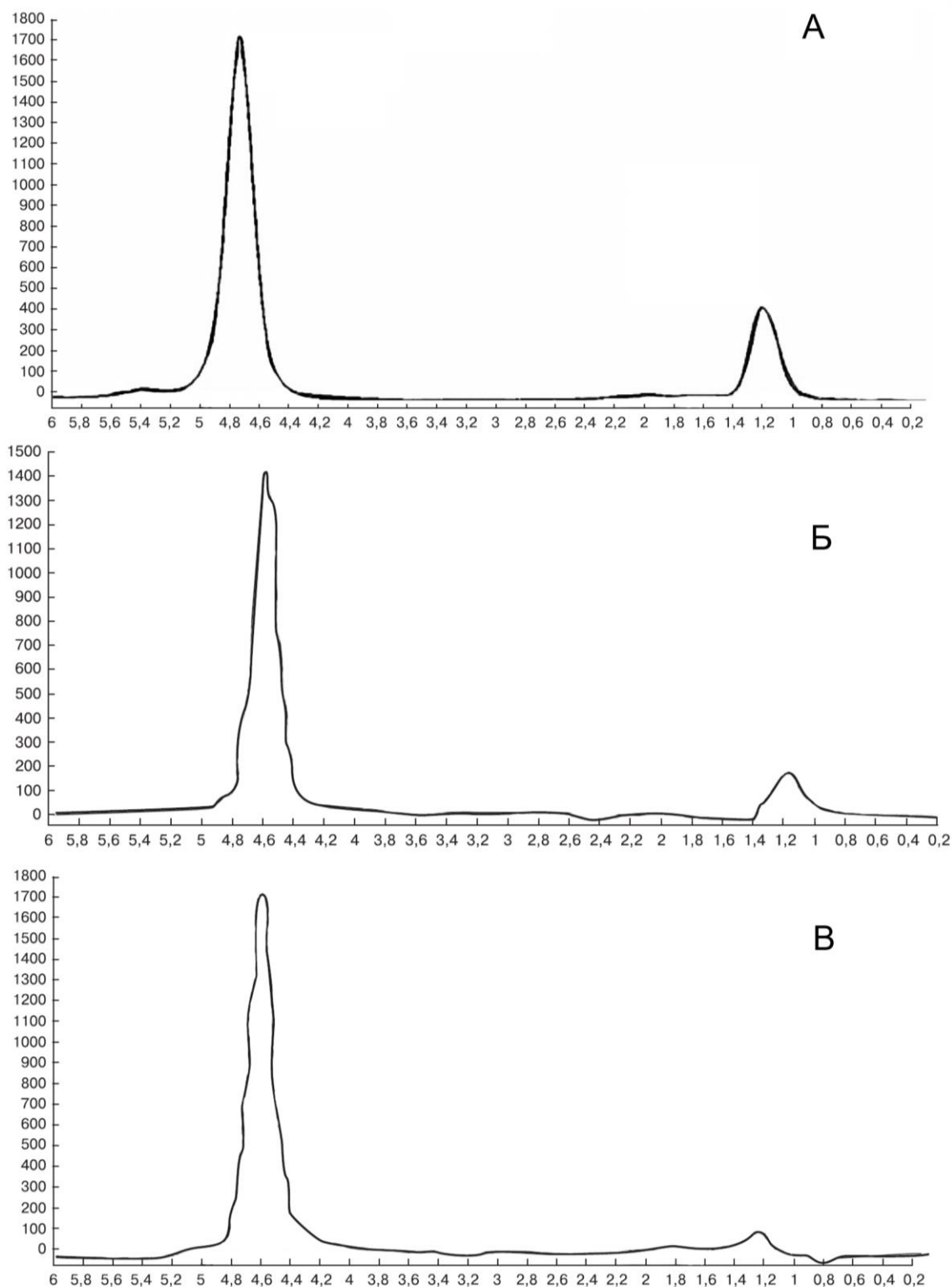


Рисунок 15 – Примеры магнитно-резонансных спектров печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени 2 степени (А) [43], с неалкогольной жировой болезнью печени 1 степени (Б) [28], у здорового добровольца (В) [28]. Содержание жира в печени по результатам МР-спектроскопии в трех случаях 35%, 18% и 4,4% в примерах А, Б и В соответственно. В графиках по оси абсцисс обозначен химический сдвиг в миллионных долях, по оси ординат интенсивность сигнала в условных единицах

достоверно не изменилось (после лечения составило $26,7 \pm 15\%$), распределение по степеням НАЖБП также не изменилось.

Примеры магнитно-резонансных спектров печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и неалкогольным стеатогепатитом до и после 6-месячного курса лечения представлены на рисунках 16 и 17.

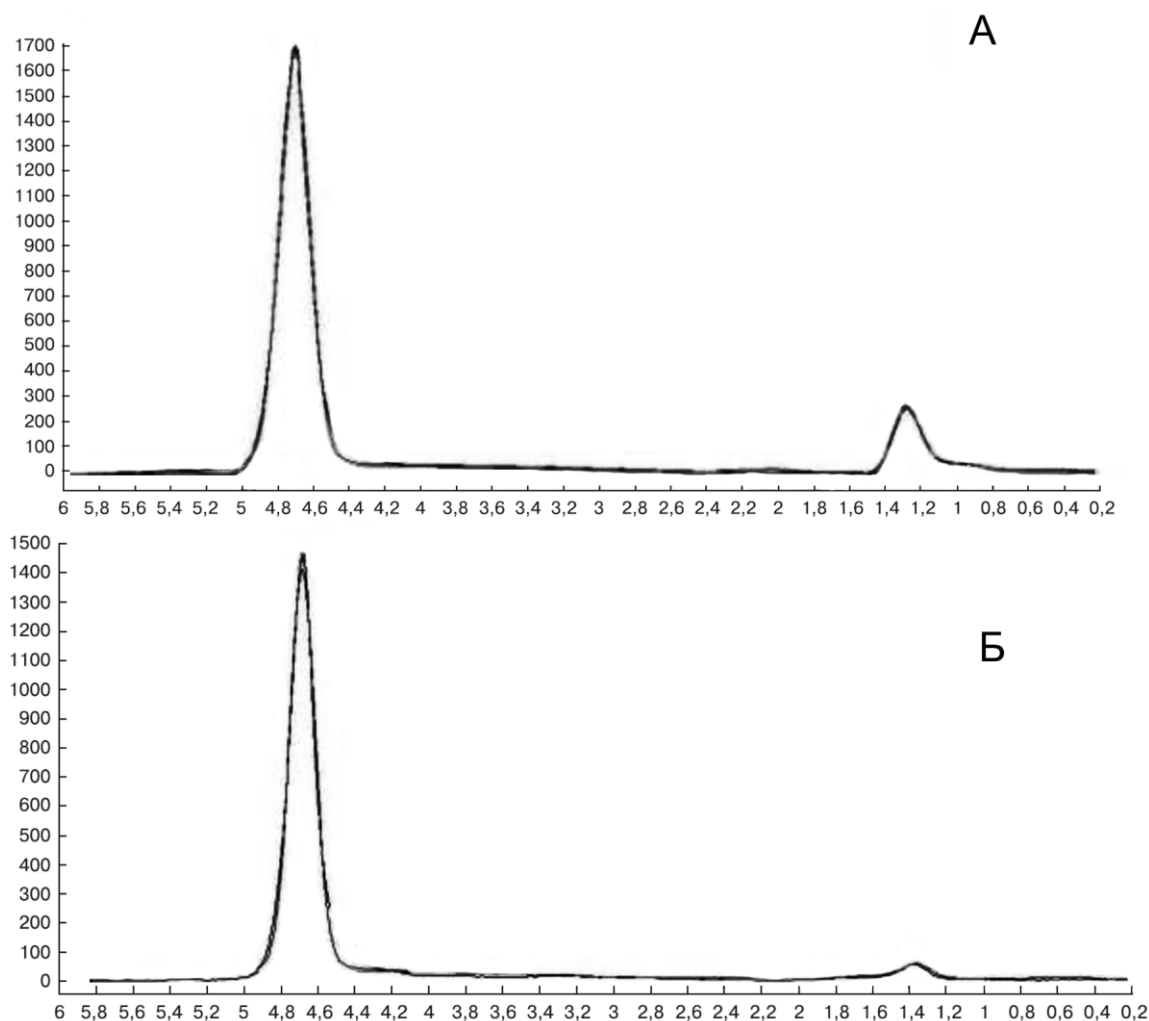


Рисунок 16 – Магнитно-резонансные спектры печени у пациента с неалкогольной жировой болезнью печени. До лечения (А) содержание жира в печени было 24%, что соответствует 2 степени НАЖБП, после лечения (Б) содержание жира снизилось до 3%, что соответствует норме [47]. В графиках по оси абсцисс обозначен химический сдвиг в миллионных долях, по оси ординат интенсивность сигнала в условных единицах

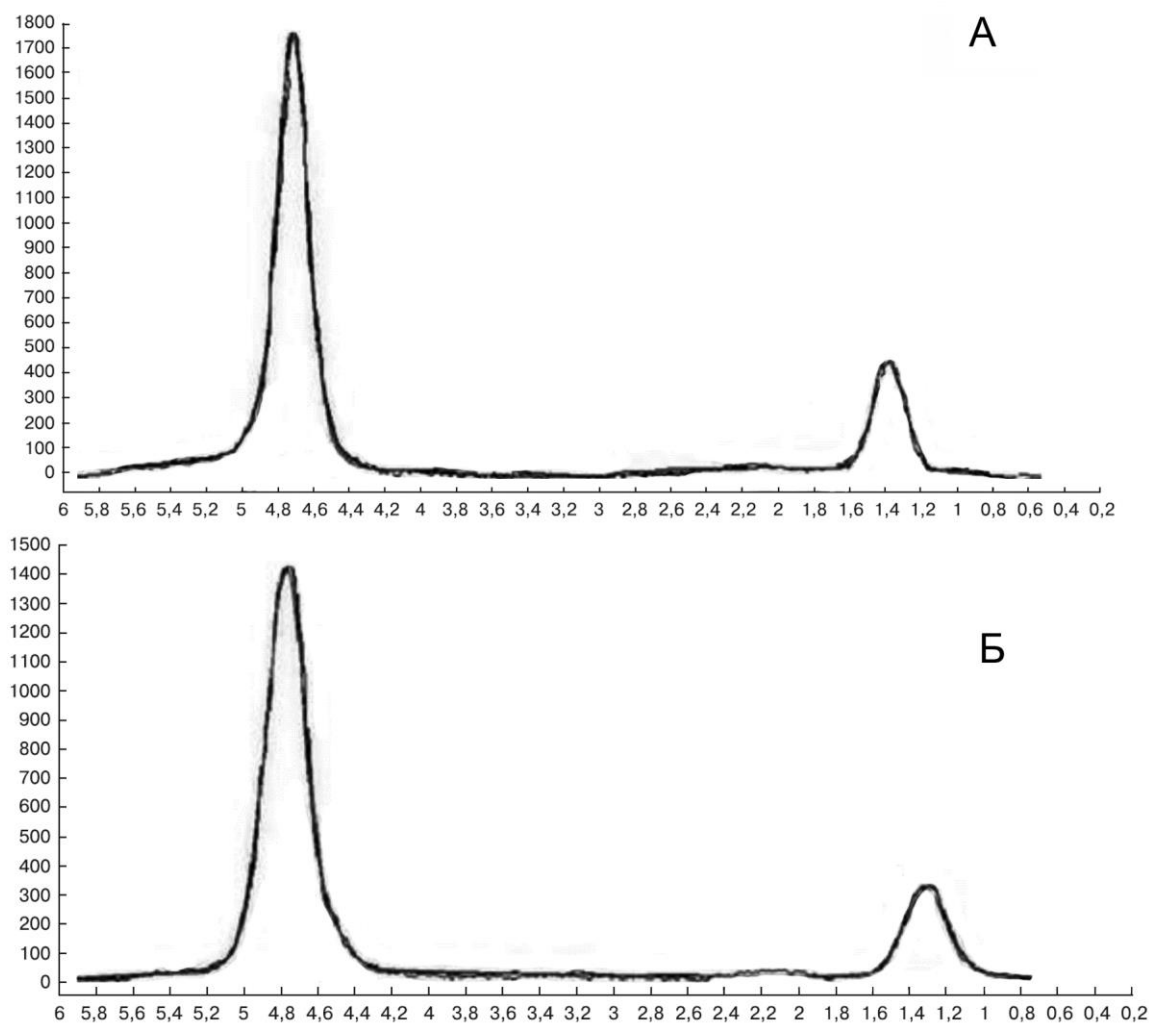


Рисунок 17 – Магнитно-резонансные спектры печени у пациента с неалкогольным стеатогепатитом. До лечения (А) содержание жира в печени было 32%, после лечения (Б) незначительно снизилось до 27%, тем не менее в обеих точках обследования сохранилась 2 степень жировой инфильтрации печени [48]. В графиках по оси абсцисс обозначен химический сдвиг в миллионных долях, по оси ординат интенсивность сигнала в условных единицах

Сравнение МР-спектроскопии с биопсией

В группу 1Б было набрано 15 пациентов (средний возраст 48 ± 12 лет, 11 мужчин и 4 женщины) с подозрением на наличие жирового гепатоза по результатам ультразвукового исследования, кому при дальнейшем обследовании было назначено выполнение биопсии печени.

По данным биопсии, содержание жира в печени у пациентов группы 1Б составило $20,3 \pm 7,0\%$, у 13 человек наблюдалась 2 степень жировой инфильтрации (содержание жира от 5% до 33%), у 2 человек – 3 степень (от 34% до 66%).

При МР-спектроскопии содержание жира в печени было $22,6 \pm 8,4\%$ (значимых различий в сравнении с данными биопсии не наблюдалось, $P = 0,43$). Распределение пациентов по степеням жировой инфильтрации при МР-спектроскопии полностью соответствовало результатам биопсии, т.е. точность МР-спектроскопии в определении 2 и 3 степени неалкогольной жировой болезни печени составила 100%.

При сопоставлении результатов МР-спектроскопии и биопсии была выявлена сильная корреляция между указанными показателями, коэффициент корреляции составил 0,95, $P < 0,0001$, 95% доверительный интервал от 86% до 98% (рисунок 18).

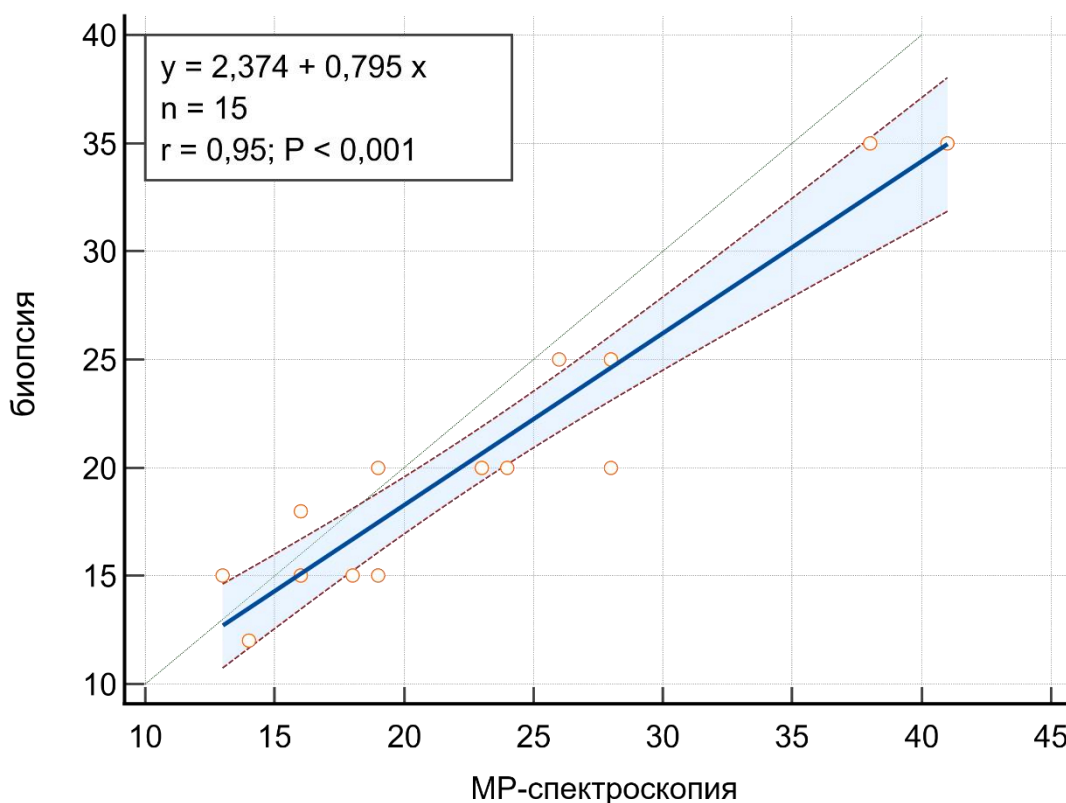


Рисунок 18 – Диаграмма разброса значений определения содержания жира в печени по данным биопсии и МР-спектроскопии (МРС). Линия синего цвета обозначает линию регрессионного анализа, коричневые линии – верхняя и нижняя граница 95% доверительного интервала, линия зеленого цвета – условная линия соответствия $y = x$. Точками обозначены результаты двух методов по каждому из пациентов. В легенде обозначено уравнение регрессии, количество пациентов в анализе $n = 15$ и коэффициент корреляции $r = 0,95$, $P < 0,001$

При анализе различий между содержанием жира в печени, выявленным по результатам биопсии и МР-спектроскопии, по методу Бланда-Альтмана средняя разница между двумя методами исследования составляла -2,3%, 95% доверительный интервал от -3,8% до -0,7%. Верхняя граница согласованности составила 3,2%, 95% доверительный интервал от 0,5% до 5,8%; нижняя граница -7,7%, 95% доверительный интервал от -10,4% до -5,0% (рисунок 19).

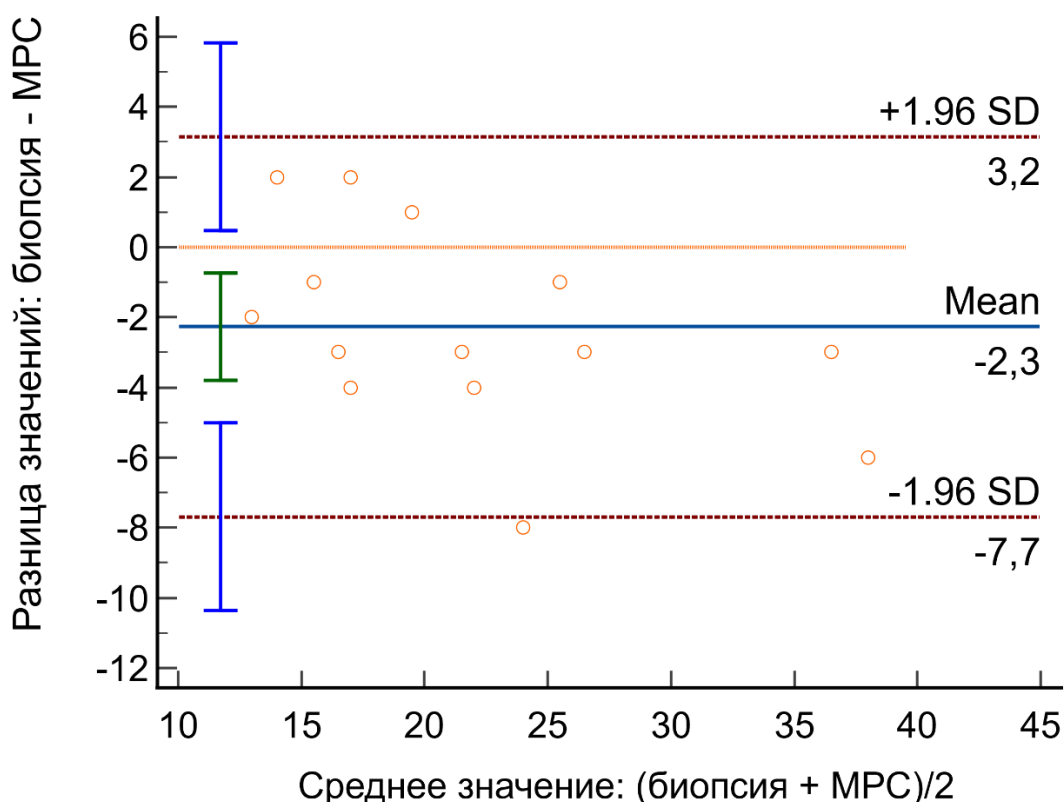


Рисунок 19 – Анализ Бланда-Альтмана различий между результатами определения содержания жира в печени по данным биопсии и МР-спектроскопии (МРС). Горизонтальная линия синего цвета обозначает среднее значение для разницы биопсия – МРС, коричневые линии – верхняя и нижняя граница интервала согласованности (1,96 от стандартного отклонения), линия желтого цвета – условное положение нулевой точки. Вертикальные линии синего цвета – 95% доверительный интервал для границ интервала согласованности, линия зеленого цвета – 95% доверительный интервал для среднего значения разницы биопсия - МРС

Сравнение МР-спектроскопии с компьютерной томографией

В группу 1В было набрано 15 пациентов (средний возраст 42 ± 16 лет, 10 мужчин и 5 женщин) с подозрением на наличие жирового гепатоза по результатам

ультразвукового исследования, кому также выполнялась компьютерная томография брюшной полости [179].

По данным КТ, содержание жира в печени у пациентов группы 1В составило $25,7 \pm 13,7\%$, у 12 человек наблюдалась 2 степень жировой инфильтрации (содержание жира от 5% до 33%), у 3 человек – 3 степень (от 34% до 66%).

При МР-спектроскопии содержание жира в печени было $22,6 \pm 9,2\%$ (значимых различий в сравнении с результатами КТ не наблюдалось, $P = 0,49$). Распределение пациентов по степеням жировой инфильтрации при МР-спектроскопии полностью соответствовало результатам компьютерной томографии.

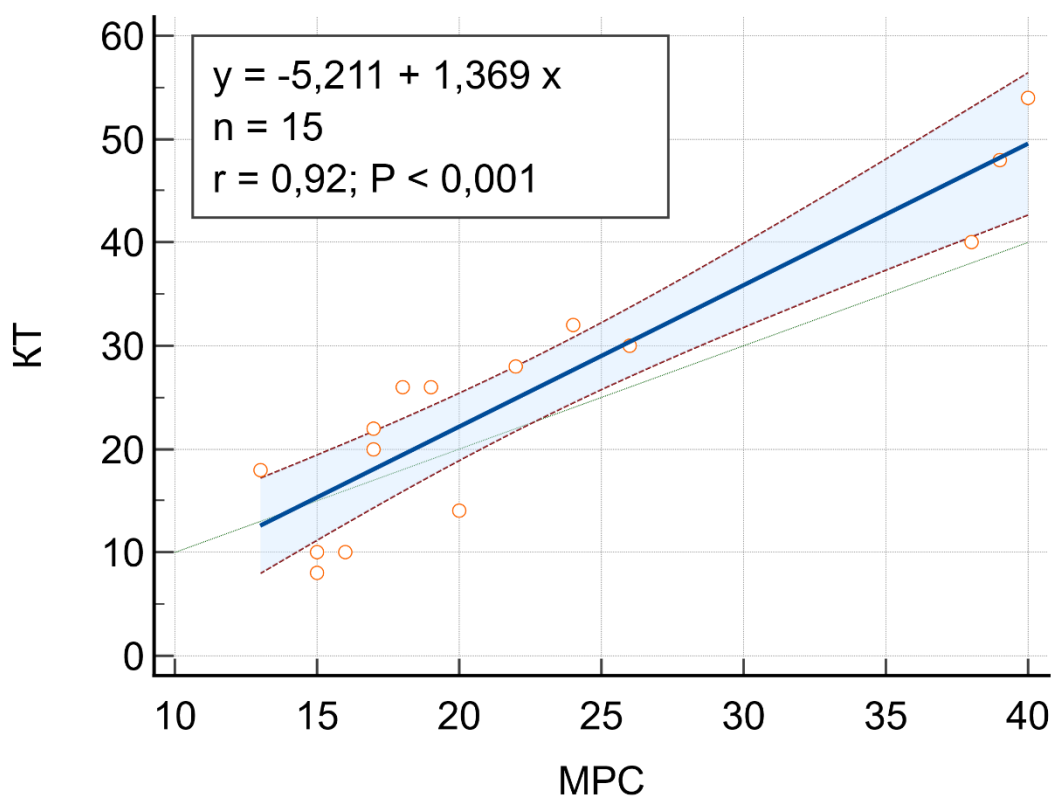


Рисунок 20 – Диаграмма разброса значений определения содержания жира в печени по данным компьютерной томографии (КТ) и МР-спектроскопии (МРС). Линия синего цвета обозначает линию регрессионного анализа, коричневые линии – верхняя и нижняя граница 95% доверительного интервала, линия зеленого цвета – условная линия соответствия $y = x$. Точками обозначены результаты двух методов по каждому из пациентов. В легенде обозначено уравнение регрессии, количество пациентов в анализе $n = 15$ и коэффициент корреляции $r = 0,92, P < 0,001$

При сопоставлении результатов МР-спектроскопии и КТ была выявлена сильная корреляция между указанными показателями, коэффициент корреляции составил 0,92, $P < 0,001$, 95% доверительный интервал от 77% до 97% (рисунок 20).

При анализе различий между содержанием жира в печени, выявленным по результатам КТ и МР-спектроскопии, по методу Бланда-Альтмана средняя разница между двумя методами исследования составляла 3,1%, 95% доверительный интервал от -0,4% до 6,7%. Верхняя граница интервала согласованности составила 15,6%, 95% доверительный интервал от 9,4% до 21,8%; нижняя граница -9,3%, 95% доверительный интервал от -15,5% до -3,2% (рисунок 21).

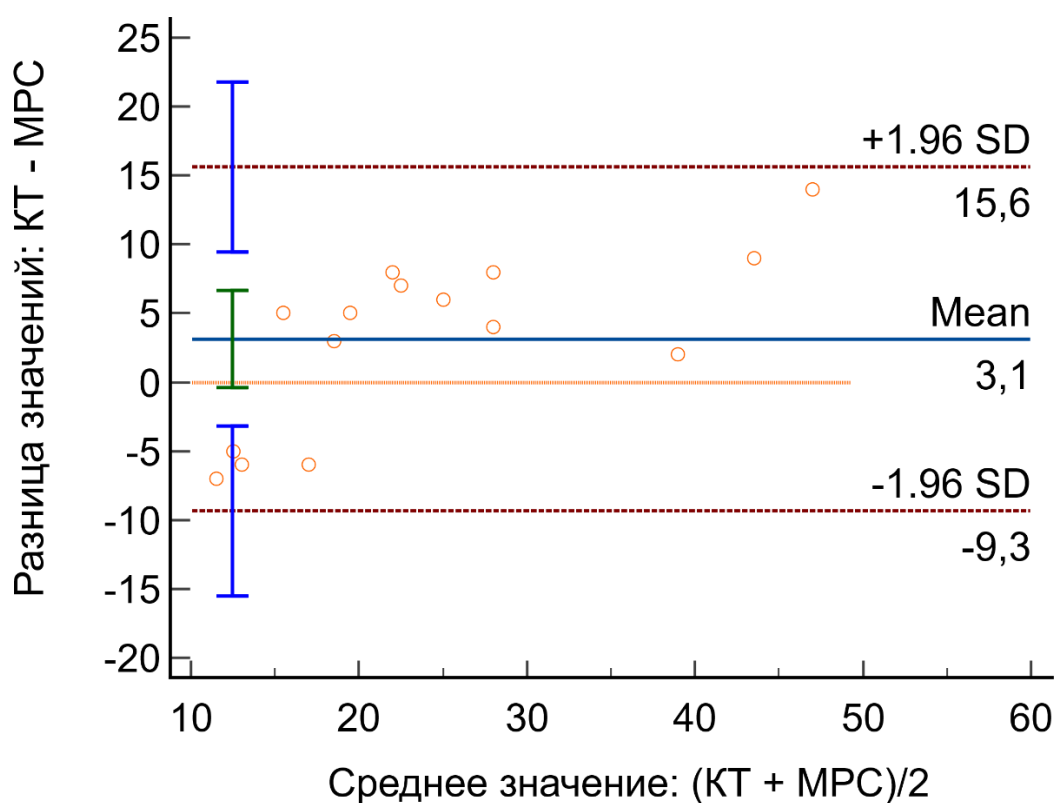


Рисунок 21 – Анализ Бланда-Альтмана различий между результатами определения содержания жира в печени по данным компьютерной томографии (КТ) и МР-спектроскопии (МРС). Горизонтальная линия синего цвета обозначает среднее значение для разницы КТ - МРС, коричневые линии – верхняя и нижняя граница интервала согласованности (1,96 от стандартного отклонения), линия желтого цвета – условное положение нулевой точки. Вертикальные линии синего цвета – 95% доверительный интервал для границ интервала согласованности, линия зеленого цвета – 95% доверительный интервал для среднего значения разницы КТ - МРС

3.2. Возможности магнитно-резонансной спектроскопии жировой ткани в надключичном жировом депо у пациентов с сахарным диабетом

В соответствии с критериями включения, в исследование было отобрано случайным образом 25 пациентов с сахарным диабетом 2 типа или предиабетом по критериям ВОЗ [2], кому в НМИЦ эндокринологии выполнялось исследование инсулинорезистентности с помощью эугликемического гиперинсулинемического КЛЭМП-теста. Средний возраст пациентов составил $45,9 \pm 10,1$ лет (диапазон от 28 до 64 лет). Средний индекс массы тела (ИМТ) – $31,6 \pm 5,4$ кг/м² (диапазон от 19,7 до 43,7 кг/м²), что соответствует ожирению I-II степени у большинства участников.

По результатам МР-спектроскопии, содержание триглицеридов в надключичном депо варьировало от 79,2% до 97,1% (среднее: $92,6\% \pm 4,2\%$), что было ниже, чем в жировой ткани задней поверхности шеи ($95,5\% \pm 2,9\%$), $P = 0,0007$ [70] (рисунок 22).

В зависимости от содержания триглицеридов в надключичном жировом депо пациенты были разделены на 2 подгруппы (таблица 4). Подгруппу 2.1А образовали 10 пациентов с преимущественно бурой жировой тканью, у которых процентное содержание триглицеридов было менее 93% по данным МР-спектроскопии. Подгруппу 2.1Б составили 15 пациентов с количеством триглицеридов более 93%, что свидетельствует о снижении количества бурой жировой ткани и преобладании белого жира в надключичном жировом депо.

При сравнении между собой двух подгрупп были выявлены следующие различия. Уровень триглицеридов в надключичном жировом депо был ниже в группе пациентов с преобладанием бурой жировой ткани ($89,1 \pm 11,3\%$ против $94,9 \pm 1,2\%$, $P = 0,0001$). Кроме того, у пациентов с преобладанием бурой жировой ткани отмечалось более низкое значение индекса массы тела ($28,2 \pm 4,0$ кг/м² против $33,9 \pm 5,2$ кг/м², $P = 0,0075$), а также был более низким уровень общего холестерина в крови ($5,4 \pm 1,2$ ммоль/л против $6,4 \pm 1,4$ ммоль/л). Значимого различия показателя инсулинорезистентности m-значение выявить не удалось ($4,3 \pm 1,5$ мг/кг/мин против $3,7 \pm 1,5$ мг/кг/мин в группах 2.1А и 2.1Б соответственно, $P = 0,3$).

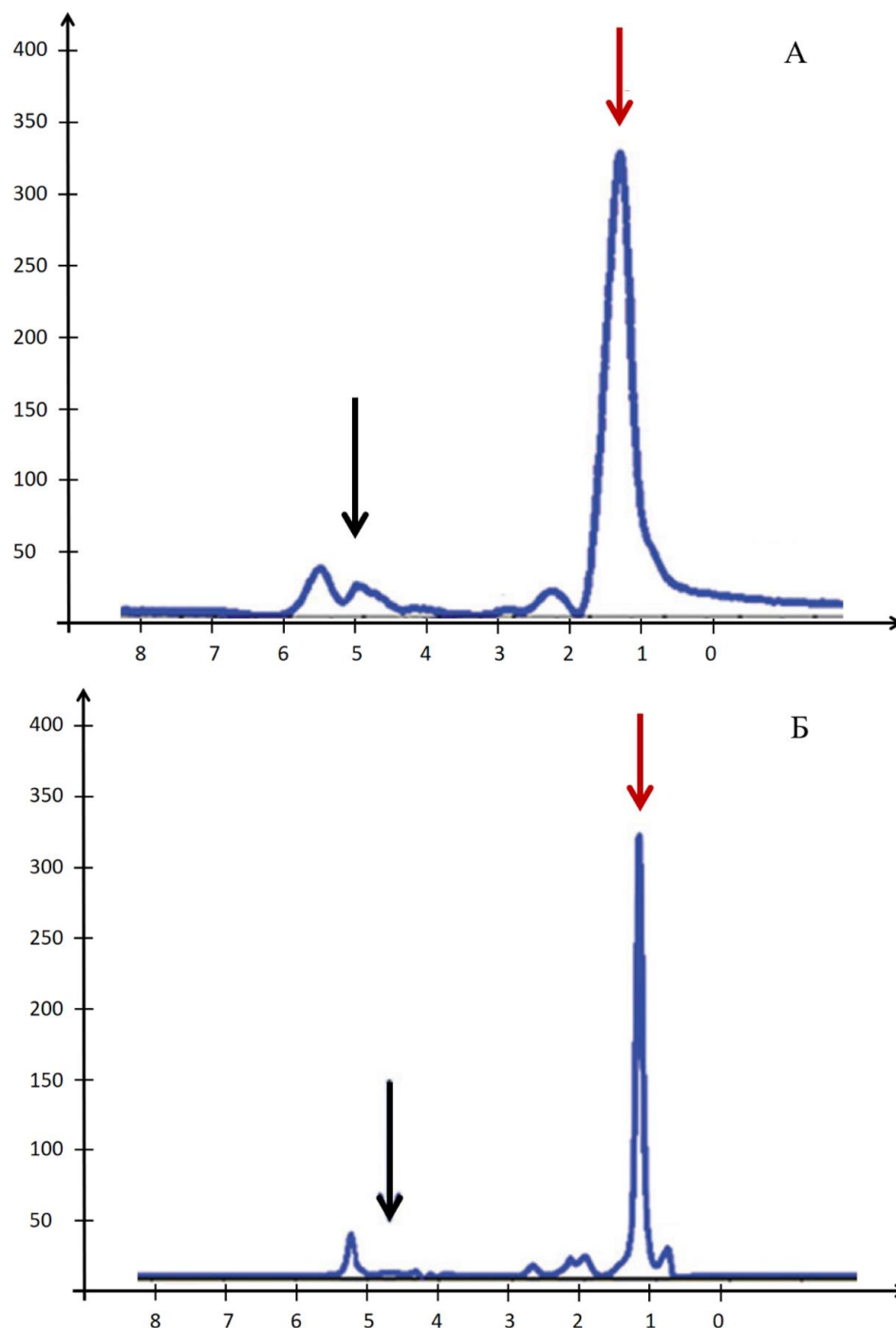


Рисунок 22 – МР-спектры жировой ткани в надключичном жировом депо (А) и в подкожной жировой ткани шеи (Б). По оси абсцисс обозначен химический сдвиг в миллионных долях (м.д.), по оси ординат интенсивность сигнала в условных единицах. Красными стрелками обозначены пики насыщенных жиров (1,3 м.д.), синими стрелками пики воды (4,7 м.д.). Соотношение пиков жира и воды в надключичном жировом депо (93%) свидетельствует о наличии там бурой жировой ткани. В подкожной жировой клетчатке шеи соотношение пиков составляет 98%, наблюдается преимущественное содержание белого жира [207]

Таблица 4 – Характеристика пациентов с сахарным диабетом и предиабетом (группа 2), в зависимости от содержания триглицеридов в надключичном жировом депо (в подгруппу 2.1А включались пациенты с уровнем триглицеридов по данным МР-спектроскопии < 93%, в подгруппу 2.1Б при > 93%) [207]

| Показатель | Пациенты подгруппы 2.1А с преобладанием бурой жировой ткани, N = 10 | Пациенты подгруппы 2.1Б с преобладанием белой жировой ткани, N = 15 | P |
|---|---|---|---------------|
| Возраст, лет | 46,0 ± 11,3 | 45,9 ± 9,5 | 0,9 |
| Уровень триглицеридов по данным МР-спектроскопии: | | | |
| - в надключичном жировом депо | 89,1 ± 4,7% | 94,9 ± 1,2% | 0,0001 |
| - в подкожной жировой клетчатке шеи | 95,9 ± 2,7% | 95,3 ± 3,1% | 0,6 |
| Индекс массы тела, кг/м ² | 28,2 ± 4,0 | 33,9 ± 5,2 | 0,0075 |
| Показатель инсулинорезистентности (m-значение), мг/кг/мин | 4,3 ± 1,5 | 3,7 ± 1,5 | 0,3 |
| Биохимический анализ крови: | | | |
| - Гликированный гемоглобин, % | 6,0 ± 0,8 | 7,3 ± 2,0 | 0,09 |
| - Общий холестерин, ммоль/л | 5,4 ± 1,2 | 6,4 ± 1,4 | 0,046 |
| - Холестерин ЛПВП, ммоль/л | 3,4 ± 1,2 | 4,1 ± 1,2 | 0,1 |
| - Холестерин ЛПНП, ммоль/л | 1,1 ± 0,2 | 1,1 ± 0,6 | 0,9 |
| - Триглицериды, ммоль/л | 2,0 ± 0,9 | 3,6 ± 5,9 | 0,6 |
| Примечание: ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности | | | |

В зависимости от выраженности инсулинорезистентности по данным эугликемического гиперинсулинемического КЛЭМП-теста, пациенты были разделены на 2 подгруппы (таблица 5). Подгруппу 2.2А образовали 14 пациентов с высоким уровнем инсулинорезистентности, у которых m-значение по результатам КЛЭМП-теста было ниже чем 4,0 мг/кг/мин [18]. Подгруппу 2.2Б составили 11 пациентов с начальными признаками инсулинорезистентности (при m-значении в диапазоне от 4,0 до 7,0 мг/кг/мин) или с нормальной чувствительностью к инсулину (m-значение > 7,0 мг/кг/мин).

При сравнении между собой двух подгрупп были выявлены следующие различия. Уровень триглицеридов в надключичном жировом депо был выше в группе пациентов с высокой инсулинорезистентностью (94,3 ± 2,0% против 90,4 ±

1,2%, $P = 0,0001$). Примеры спектров у пациентов из двух подгрупп приведены на рисунке 23.

У пациентов с высокой инсулинорезистентностью был более молодой возраст ($40,9 \pm 8,3$ лет против $52,4 \pm 8,5$ лет, $P = 0,0024$) и более высокий индекс массы тела ($33,7 \pm 5,5$ кг/м² против $29,1 \pm 4,3$ кг/м², $P = 0,0324$). Показатель инсулинорезистентности m-значение в группе 1.2А был $2,9 \pm 0,6$ мг/кг/мин, в группе 1.2Б $5,2 \pm 1,3$ мг/кг/мин, $P = 0,0001$.

Таблица 5 – Характеристика пациентов с сахарным диабетом и предиабетом (группа 2), в зависимости от выраженности инсулинорезистентности (в подгруппу 2.2А включались пациенты с высоким уровнем инсулинорезистентности по данным эуликемического гиперинсулинемического КЛЭМП-теста, в подгруппу 2.2Б с нормальным или с ранними начальными признаками инсулинорезистентности) [207]

| Показатель | Пациенты подгруппы 2.2А с высоким уровнем инсулинорезистентности, N = 14 | Пациенты подгруппы 2.2Б с нормой или начальными признаками инсулинорезистентности, N = 11 | P |
|---|--|---|---------------|
| Возраст, лет | $40,9 \pm 8,3$ | $52,4 \pm 8,5$ | 0,0024 |
| Уровень триглицеридов по данным МР-спектроскопии: | | | |
| - в надпочечном жировом депо | $94,3 \pm 2,0\%$ | $90,4 \pm 1,2\%$ | 0,0001 |
| - в подкожной жировой клетчатке шеи | $95,8 \pm 2,0\%$ | $95,1 \pm 3,8\%$ | 0,8 |
| Индекс массы тела, кг/м ² | $33,7 \pm 5,5$ | $29,1 \pm 4,3$ | 0,0324 |
| Показатель инсулинорезистентности (m-значение), мг/кг/мин | $2,9 \pm 0,6$ | $5,2 \pm 1,3$ | 0,0001 |
| Биохимический анализ крови: | | | |
| - Гликированный гемоглобин, % | $6,6 \pm 2,1$ | $7,0 \pm 1,3$ | 0,6 |
| - Общий холестерин, ммоль/л | $6,2 \pm 1,5$ | $5,8 \pm 1,3$ | 0,6 |
| - Холестерин ЛПВП, ммоль/л | $3,9 \pm 1,4$ | $3,7 \pm 1,1$ | 0,9 |
| - Холестерин ЛПНП, ммоль/л | $1,0 \pm 0,3$ | $1,2 \pm 0,6$ | 0,3 |
| - Триглицериды, ммоль/л | $3,98 \pm 5,98$ | $1,61 \pm 0,93$ | 0,2 |
| Примечание: ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности | | | |

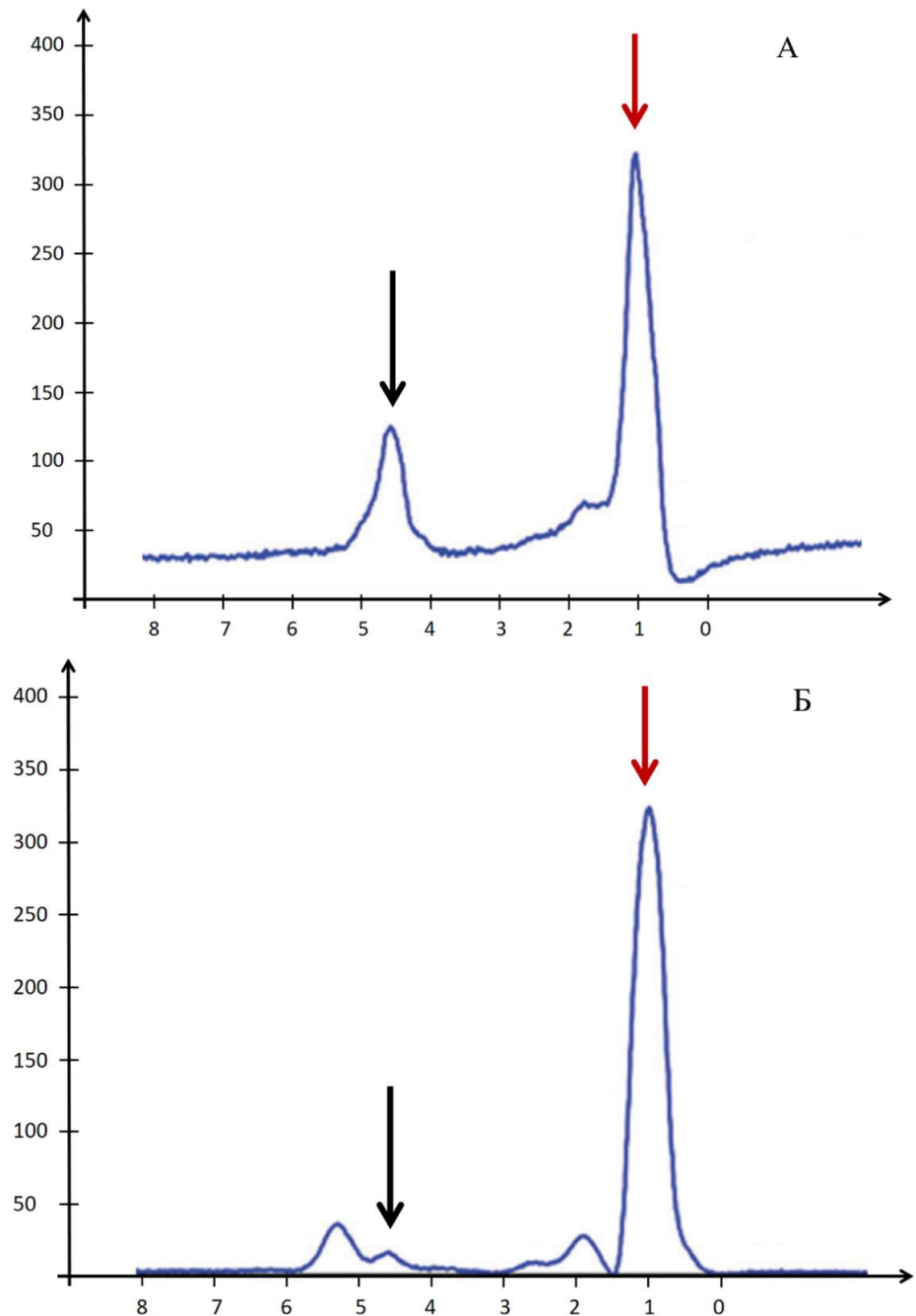


Рисунок 23 – МР-спектры жировой ткани в надключичном жировом депо у пациента с нормальной чувствительностью к инсулину (А), m -значение по результатам КЛЭМП-теста 7,0 мг/кг/мин; и у пациента с высокой степенью инсулинорезистентности (Б), m -значение 2,46 мг/кг/мин. По оси абсцисс обозначен химический сдвиг в миллионных долях (м.д.), по оси ординат интенсивность сигнала в условных единицах. Красными стрелками обозначены пики насыщенных жиров (1,3 м.д.), синими стрелками пики воды (4,7 м.д.). Содержание триглицеридов в надключичном жировом депо у пациента на рисунке А 79,2%, что подтверждает наличие бурой жировой ткани. Содержание триглицеридов у пациента на рисунке Б 96,6% – характерно для преимущественно белой жировой ткани [207]

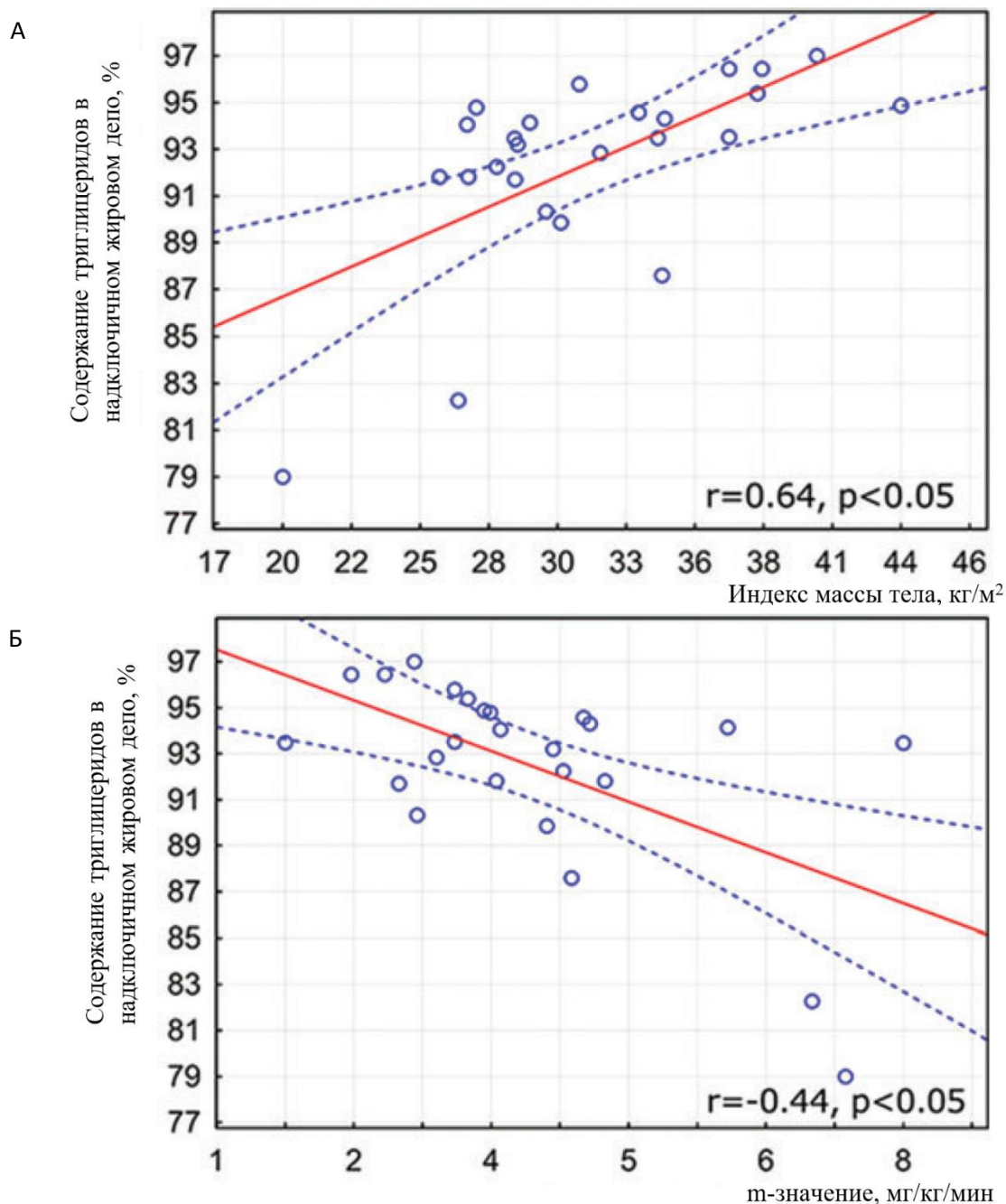


Рисунок 24 – Корреляционная зависимость содержания триглицеридов в надключичном жировом депо с индексом массы тела (А) и m-значением (показатель инсулинорезистентности по результатам эугликемического гиперинсулинемического КЛЭМП-теста) (Б). Более высокое содержание бурой жировой ткани (большее процентное содержание триглицеридов) в надключичном жировом депо у пациентов сопровождается более низкими значениями индекса массы тела, а также более низкой степенью инсулинорезистентности. Прерывистыми линиями обозначен 95% доверительный интервал [207]

При выполнении корреляционного анализа (рисунок 24) была выявлена умеренная значимая корреляция содержания триглицеридов в надключичном

жировом депо с индексом массы тела, ($r = 0,64$; $P = 0,0009$), а также слабая отрицательная корреляция с m -значением – показателем выраженности инсулинорезистентности ($r = -0,44$; $P = 0,002$) [207].

3.3. Возможности магнитно-резонансной спектроскопии жировой ткани в надключичном жировом депо у пациентов с ожирением

В соответствии с критериями включения, в исследование было отобрано случайным образом 72 пациента с ожирением, у кого индекс массы тела был больше, чем 30 кг/м^2 . Для оценки влияния сахарного диабета на соотношение белой и бурой жировой ткани в надключичном жировом депо пациенты были разделены на 2 подгруппы: подгруппу 3А составили 27 пациентов с сахарным диабетом, подгруппу 3Б – 45 пациентов без сахарного диабета [9, 59]. Характеристика включенных в исследование пациентов представлена в таблице 6.

В группе пациентов с сахарным диабетом наблюдалось более высокое значение индекса массы тела ($39 \pm 7,4 \text{ кг/м}^2$ против $35,3 \pm 5,3 \text{ кг/м}^2$, $P = 0,02$), тогда как рост и окружность талии в двух подгруппах не отличались; чаще встречался метаболический синдром (у 15 человек, 55,6%, против 2 человек, 4,4%, $P < 0,001$), ишемическая болезнь сердца (у 15 человек, 55,6%, против 9 человек, 20%, $P = 0,03$) и стентирование коронарных артерий в анамнезе (у 10 человек, 37%, против 5 человек, 11,1%, $P = 0,04$). По анализам крови у пациентов с сахарным диабетом был более высоким уровень глюкозы ($7,1 [5,3; 8,3]$ ммоль/л против $5,2 [4,8; 5,5]$ ммоль/л, $P < 0,001$), аспартатаминотрансферазы ($25 [17,3; 34,8]$ ммоль/л против $19 [15; 24]$ ммоль/л, $P = 0,04$), гликированного гемоглобина ($6,9 \pm 1,8\%$ против $4,6 \pm 0,7 \%$, $P < 0,001$). Коэффициент инсулинорезистентности НОМА-IR в группе пациентов с сахарным диабетом свидетельствовал о нарушении чувствительности к инсулину, тогда как в подгруппе 3Б был в пределах нормы ($3,9 \pm 1,8$ против $1,2 \pm 0,4$, $P < 0,001$) [9, 59]. Тем не менее, до лечения значимых различий в показателях уровня триглицеридов в надключичном жировом депо, в подкожной жировой клетчатке шеи по данным МР-спектроскопии жировой ткани, а также

выраженности жирового гепатоза по данным МР-спектроскопии печени, выявлено не было (таблица 6).

Таблица 6 – Характеристика пациентов с ожирением (группа 3), включенных в исследование для тестирования методики МР-спектроскопии жировой ткани для решения клинической задачи [9, 59]

| Показатель | Пациенты с сахарным диабетом, N = 27 | Пациенты без сахарного диабета, N = 45 | P |
|--|--------------------------------------|--|------------------|
| Возраст, лет | 57 ± 11 | 51 ± 12 | 0,56 |
| Пол, мужчины | 11 (40,8%) | 19 (42,2%) | 0,94 |
| Антропометрические показатели: | | | |
| - Вес, кг | 114,4 ± 24,0 | 103,9 ± 20,2 | 0,16 |
| - Индекс массы тела, кг/м ² | 39 ± 7,4 | 35,3 ± 5,2 | 0,02 |
| - Окружность талии, см | 118,0 ± 16,4 | 109,1 ± 15,7 | 0,97 |
| Данные анамнеза: | | | |
| - Курение | 7 (25,9%) | 11 (24,4%) | 0,91 |
| - Гипертоническая болезнь | 24 (88,8%) | 36 (80%) | 0,77 |
| - ИБС | 15 (55,6%) | 9 (20%) | 0,03 |
| - Инфаркт миокарда | 2 (7,4%) | 3 (6,7%) | 0,91 |
| - Шунтирование коронарных артерий | 2 (7,4%) | 0 (0%) | 0,08 |
| - Стентирование коронарных артерий | 10 (37%) | 5 (11,1%) | 0,04 |
| - Атеросклероз артерий шеи | 11 (40,7%) | 10 (22,2%) | 0,22 |
| - Метаболический синдром | 15 (55,6%) | 2 (4,4%) | <0,001 |
| Биохимический анализ крови: | | | |
| - Общий холестерин, ммоль/л | 4,8 [3,8; 6,2] | 5,8 [4,6; 6,7] | 0,1 |
| - Холестерин ЛПНП, ммоль/л | 2,8 ± 1,3 | 3,5 ± 1,3 | 0,99 |
| - Холестерин ЛПВП, ммоль/л | 1,1 [0,9; 1,4] | 1,2 [1,0; 1,5] | 0,24 |
| - Триглицериды, ммоль/л | 1,9 [1,2; 2,4] | 1,5 [1,2; 2,1] | 0,34 |
| - Глюкоза, ммоль/л | 7,1 [5,3; 8,3] | 5,2 [4,8; 5,5] | <0,001 |
| - АСТ, ммоль/л | 25 [17,3; 34,8] | 19 [15; 24] | 0,04 |
| - АЛТ, ммоль/л | 26 [18; 46,5] | 21 [17; 28,5] | 0,22 |
| - Гликированный гемоглобин, % | 6,9 ± 1,8 | 4,6 ± 0,7 | <0,001 |
| - НОМА-IR | 3,9 ± 1,8 | 1,2 ± 0,4 | <0,001 |
| Уровень триглицеридов по данным МР-спектроскопии: | | | |
| - в надпочечном жировом депо | 0,95 ± 0,02 | 0,95 ± 0,02 | 0,09 |
| - в подкожной жировой клетчатке шеи | 0,98 ± 0,01 | 0,98 ± 0,01 | 0,1 |
| - в печени | 0,09 [0,05; 0,21] | 0,07 [0,04; 0,12] | 0,3 |
| Количество пациентов со стеатозом печени по данным МР-спектроскопии | 19 (70,4%) | 26 (57,7%) | 0,61 |
| Примечание: ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, НОМА-IR – тест оценки инсулинорезистентности (homeostasis model assessment) | | | |

Из пациентов 3 группы 44 человека дали согласие на 6-месячный курс терапии препаратами агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа, возраст пациентов составил 55 ± 11 лет, 20 пациентов были мужчинами (45,5%). 27 пациентов (61%) принимали препарат семаглутид, 17 пациентов (39%) – лираглутид. При сравнении антропометрических показателей и данных липидного обмена у пациентов до и после лечения, удалось подтвердить уменьшение веса тела, окружности талии, индекса массы тела, снижение уровня общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности, снижение триглицеридов и повышение уровня липопротеидов высокой плотности в крови [20], что согласуется с результатами, полученными в предыдущих исследованиях STEP и LEADER [74, 191]. По результатам МР-спектроскопии (таблица 7) наблюдалось уменьшение относительного содержания триглицеридов на 3% в надключичной области ($P < 0,0001$) и на 2% в подкожной жировой клетчатке шеи ($P = 0,004$) [10, 20, 200]. Эти данные можно расценить как проявление изменения структуры жировой ткани в виде увеличения содержания в ней бурого жира. При МР-спектроскопии печени удалось подтвердить уменьшение содержания триглицеридов в гепатоцитах после лечения на 2% ($P = 0,02$).

Таблица 7 – Динамика результатов МР-спектроскопии жировой ткани в надключичном жировом депо у пациентов с ожирением до и после 6-месячного курса лечения агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа [10,20,200]

| Показатель | 1 точка до лечения, N = 44 | 2 точка после 6 месяцев лечения, N = 44 | P |
|---|-------------------------------|---|-------------------|
| Уровень триглицеридов по данным МР-спектроскопии: | | | |
| - в надключичном жировом депо | $0,95 \pm 0,02$ | $0,92 \pm 0,02$ | <0,0001 |
| - в подкожной жировой клетчатке шеи | 0,98 [0,97; 0,98] | 0,96 [0,93; 0,98] | 0,004 |
| - в печени | 0,07 [0,05; 0,20] | 0,05 [0,02; 0,09] | 0,02 |
| Количество пациентов со стеатозом печени по данным МР-спектроскопии | 23 (52,3%) | 10 (22,7%) | 0,07 |

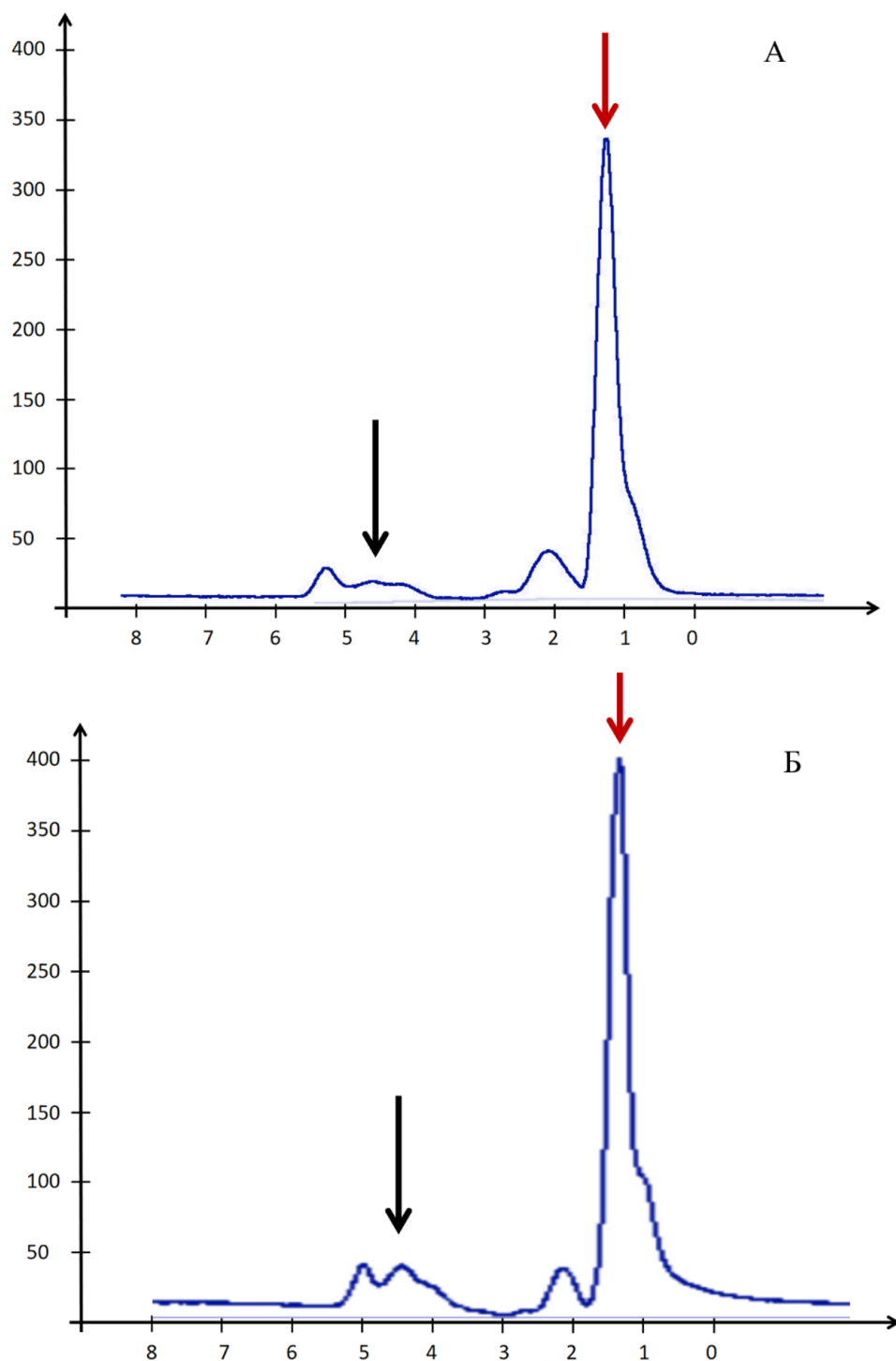


Рисунок 25 – МР-спектр жировой ткани в надключичном жировом депо у пациента с ожирением до (А) и после (Б) 6-месячного курса лечения агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа [10]. До лечения соотношение пиков триглицеридов и воды составляло 94%, после лечения уменьшилось до 88%, что свидетельствует об изменении соотношения белой и бурой жировой ткани в сторону увеличения содержания бурого жира после курса лечения. Красными стрелками обозначены пики насыщенных жиров (1,3 м.д.), синими стрелками пики воды (4,7 м.д.)

3.4. Заключение

Таким образом, данное исследование показало высокую информативность МР-спектроскопии при количественном анализе содержания жира в печени при жировом гепатозе [28, 43], а также для изучения соотношения белой и бурой жировой ткани в надключичном жировом депо [25]. Точность изменений была верифицирована при сопоставлении с результатами биопсии печени и при сравнении с количественной оценкой результатов компьютерной томографии. С помощью МР-спектроскопии была доказана взаимосвязь уменьшения содержания бурой жировой ткани в надключичном жировом депо с развитием инсулинорезистентности у пациентов с сахарным диабетом [207]. Методика показала свою эффективность при динамическом наблюдении пациентов с жировым гепатозом и ожирением на фоне лечения [9, 10].

ГЛАВА 4. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ФАКТОРАМИ РИСКА АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

4.1. Возможности функциональной магнитно-резонансной томографии в изучении стресса как психоэмоционального фактора риска ишемической болезни сердца

В группу пациентов с ишемической болезнью сердца было включено 23 пациента, в группу контроля 25 пациентов, у кого наличие ИБС не подтвердилось. Общая характеристика участников исследования представлена в таблице 8. Группы были сопоставимы по полу и идентичны по доминантности правой руки, группа пациентов оказалась более старшего возраста в сравнении с группой контроля.

Все участники исследования из группы пациентов ИБС и группы контроля прошли нейропсихологическое тестирование с помощью 4 разновидностей тестов, которые оценивают разные психологические аспекты острого и хронического стресса (таблица 9).

Таблица 8 – Общая характеристика пациентов с ишемической болезнью сердца (группа 4А) и участников исследования из группы контроля (4Б) [12, 14]

| Показатель | Пациенты с ишемической болезнью сердца, N = 23 | Группа контроля, N = 25 | P |
|---|--|-------------------------|---------------|
| Возраст, лет | 53 ± 11 | 44 ± 12 | 0,0096 |
| Пол, мужчины | 22 (96%) | 25 (100%) | 0,3 |
| Доминантность правой руки | 23 (100%) | 25 (100%) | |
| Анамнез заболевания: | | | |
| - Длительность заболевания, лет | 4,8 ± 2,8 | 0 | |
| - Перенесенный инфаркт миокарда | 20 (87%) | 0 | |
| - Реваскуляризация в анамнезе | 16 (70%) | 0 | |
| - Наличие стресс-индуцированной ишемии миокарда | 15 (65%) | 0 | |

Таблица 9 – Результаты нейропсихологического тестирования в группе пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и в группе контроля [19, 195]

| Показатель | Пациенты ИБС, N = 23 | Группа контроля, N = 25 | P |
|--|----------------------------|-------------------------------|---------------|
| Шкала психологического стресса PSM-25 Лемура-Тесье-Филлиона в переводе и адаптации Н.Е. Водопьяновой: | | | |
| - среднее количество баллов в группе | 78 ± 27 | 67 ± 18 | 0,1 |
| - количество человек с низким уровнем стресса | 2 (9%) | 3 (12%) | 0,7 |
| - количество человек со средним уровнем стресса | 9 (39%) | 12 (48%) | 0,5 |
| - количество человек с высоким уровнем стресса | 12 (52%) | 10 (40%) | 0,4 |
| Опросник для определения склонности к поведению по типу А, русскоязычная модификация опросника Jenkins: | | | |
| - среднее количество баллов в группе | 17 ± 7 | 18 ± 5 | 0,6 |
| - количество человек с типом поведения А* | 0 | 0 | |
| - количество человек с типом поведения В# | 23 | 25 | |
| - количество человек со смешанным поведением АВ | 0 | 0 | |
| Опросник для оценки уровня переживаний острого и хронического стресса А.Б. Леоновой. | | | |
| 1. Шкала острого стресса: | | | |
| - среднее количество баллов | 37 ± 9 | 31 ± 4 | 0,004 |
| - количество человек с низким уровнем стресса | 0 | 0 | |
| - количество человек со средним уровнем стресса | 2 (9%) | 12 (48%) | |
| - количество человек с высоким уровнем стресса | 21 (91%) | 13 (52%) | 0,0033 |
| 2. Шкала хронического стресса: | | | |
| - среднее количество баллов | 45 ± 11 | 39 ± 7 | 0,0277 |
| - количество человек с низким уровнем стресса | 0 | 0 | |
| - количество человек со средним уровнем стресса | 6 (26%) | 12 (48%) | |
| - количество человек с высоким уровнем стресса | 17 (74%) | 13 (52%) | 0,1195 |
| Опросник SACS С. Хобфолла в переводе и адаптации Н.Е. Водопьяновой и Е.С. Старченковой: | | | |
| - ассертивные действия | 19 ± 4 | 19 ± 3 | 0,84 |
| - вступление в социальный контакт | 23 ± 6 | 25 ± 4 | 0,17 |
| - поиск социальной поддержки | 23 ± 6 | 24 ± 4 | 0,36 |
| - осторожные действия | 20 ± 4 | 22 ± 4 | 0,0544 |
| - импульсивные действия | 18 ± 3 | 17 ± 4 | 0,35 |
| - избегание | 17 ± 5 | 18 ± 3 | 0,23 |
| - манипулятивные действия | 18 ± 5 | 19 ± 4 | 0,22 |
| - асоциальные действия | 14 ± 5 | 16 ± 5 | 0,09 |
| - агрессивные действия | 16 ± 5 | 17 ± 4 | 0,82 |
| Примечание: * - тип поведения А - постоянная спешка, раздражительность, агрессивность в достижении целей, высокий риск хронического стресса; # - тип поведения В - спокойствие, терпеливость, отсутствие чрезмерной конкурентности, лучшая стрессоустойчивость | | | |

По результатам тестирования с помощью опросника «Шкала психологического стресса» PSM-25 Лемура-Тесье-Филлиона в переводе и адаптации Н.Е. Водопьяновой было показано, что средний балл как в группе пациентов, так и в группе контроля соответствовал умеренному уровню стресса. Отмечалась статистически незначимая тенденция к более высокому баллу у пациентов ИБС (78 ± 27 против 67 ± 18 в группе контроля, $P = 0,1$) и большему количеству пациентов с высоким уровнем стресса в группе ИБС (52% против 40%, $P = 0,4$) [35].

Опросник А.Б. Леоновой оказался более информативным для оценки стресса у исследуемых групп пациентов. В группе пациентов ИБС был более высокий балл по шкале острого стресса (37 ± 9 против 31 ± 4 , $P = 0,004$) и по шкале хронического стресса (45 ± 11 против 39 ± 7 , $P = 0,0277$). Количество участников с высоким уровнем по шкале острого стресса было больше в группе ИБС (91% против 52% в группе контроля, $P = 0,0033$), тогда как средний уровень стресса чаще наблюдался в контрольной группе. По шкале хронического стресса также число участников с высоким уровнем стресса значимо не различалось (74% против 52%, $P = 0,1195$) [35].

По русскоязычной модификации опросника Jenkins в обеих группах были получены сопоставимые результаты, все участники исследования были отнесены к поведению В, лиц с повышенным риском хронического стресса выявлено не было. По опроснику SACS С. Хобфолла в переводе и адаптации Н.Е. Водопьяновой и Е.С. Старченковой по всем исследованным шкалам в двух группах были получены сопоставимые результаты [35], поэтому выявить преобладающие стратегии, с помощью которых участники двух групп справляются со стрессом, трудностями или негативными эмоциями, не удалось.

Всем пациентам в группе ИБС и группе контроля были проведены исследования уровней гормонов и нейропептидов, при которых не было выявлено различий по уровню кортизола в крови между группами (таблица 10), что говорит об отсутствии острой стрессовой реакции у участников исследования. Также не было различий в показателях пролактина, АКТГ, пролактин-рилизинг фактора,

гонадотропин-рилизинг фактора, бета-эндорфина, эндотелина-1, а также растворимой формы рецептора интерлейкина-6. У пациентов с ишемической болезнью сердца наблюдалось снижение уровня АКТГ-рилизинг фактора (медиана 0,083 нг/мл, 95% ДИ: 0,91-2,72 нг/мл) в сравнении группой здоровых добровольцев (медиана 2,349 нг/мл, 95% ДИ: 0,76-2,23 нг/мл, $P = 0,0112$). Кроме того, у пациентов ИБС был более низким показатель нейрпептида-У (медиана 0,320 нг/мл, 95% ДИ: 0,37-0,45 нг/мл), чем у здоровых добровольцев (медиана 0,402 нг/мл, 95% ДИ: 0,29-0,35 нг/мл, $P = 0,0011$) [35].

Таблица 10 – Результаты исследования гормонального фона и нейрпептидов в группе пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и в группе контроля [19, 195]

| Показатель | Пациенты ИБС, N = 23 | Группа контроля, N = 25 | P |
|---|-------------------------|----------------------------|---------------|
| Кортизол, нмоль/л | 327 [218, 459] | 341 [267, 466] | 0,54 |
| Пролактин, мМЕ/л | 174 [139, 245] | 156 [118, 182] | 0,16 |
| АКТГ, пг/мл | 17,9 [12,4, 28,6] | 18,8 [16,4, 25,8] | 0,68 |
| АКТГ-РФ, нг/мл | 0,883 [0,723, 2,294] | 2,349 [0,875, 2,780] | 0,0112 |
| Пролактин-РФ, пг/мл | 113,6 [101,5, 157,5] | 135,0 [117,2, 144,8] | 0,34 |
| Гонадотропин-РФ, пг/мл | 84,6 [62,4, 122,7] | 110,6 [75,5, 156,6] | 0,18 |
| Нейрпептид У, нг/мл | 0,320 [0,272, 0,363] | 0,402 [0,356, 0,482] | 0,0011 |
| Бета-эндорфин, нг/мл | 0,073 [0,041, 0,118] | 0,108 [0,068, 0,167] | 0,0916 |
| Эндотелин-1, фмоль/мл | 0,425 [0,292, 0,534] | 0,478 [0,264, 0,877] | 0,38 |
| Растворимая форма рецептора интерлейкина-6 (sIL-6R), нг/мл | 481,2 [382,4, 623,6] | 461,7 [388,9, 537,0] | 0,65 |
| Примечание: АКТГ – аденокортикотропный гормон, РФ – рилизинг-фактор | | | |

Для разработки методики фМРТ первоначально было проведено тестовое исследование фМРТ у 15 пациентов с шизофренией в стадии ремиссии для оптимизации параметров импульсной последовательности, блоковой парадигмы и системы отображения видеоинформации с заданием внутри канала томографа [15]. Изображения готовились в виде компьютерной презентации, воспроизводились при помощи мультимедийного проектора на окно в зале МРТ, на которое была приклеена пленка обратной проекции, отображающая картинку внутрь помещения аппарата в перевернутом виде. Картинка была видна для находящегося внутри

пациента с помощью зеркала увеличенного размера, подключенного к катушке для исследования головного мозга.

Оптимизированная импульсная последовательность для фМРТ была опробована в группах пациентов с ИБС и здоровых добровольцев в режиме фМРТ покоя без задания, в результате была выявлена спонтанная активация первичной зрительной, экстрастриарной зрительной, островково-височной сетей, а также сети пассивного режима работы мозга. У участников исследования с повышенным уровнем хронического стресса по данным опросника А.Б. Леоновой (N = 30, таблица 9) в сравнении с испытуемыми со средним уровнем хронического стресса (N = 18) отмечалось снижение активности сети пассивного режима работы мозга в правом и левом предклинье, в поясной извилине и нижней теменной доле слева, тогда как повышение активности наблюдалось в парацентральной доле справа, в медиальных лобных и средних височных извилинах с обеих сторон [29].

Для исследования стресса был испытан протокол, в котором в качестве задания проводилась демонстрация стрессорирующих изображений, видефрагментов или звуковых сигналов. Однако такие эксперименты, выполненные в группе пациентов с ИБС и здоровых добровольцев, показали только неспецифическую активацию зрительной и слуховой коры, не отличающуюся между группами [12, 113].

Далее фМРТ выполнялась в группе пациентов с ИБС и в контрольной группе лиц без ИБС по разработанному протоколу с использованием стимуляции электрическим током в качестве парадигмы. Для верификации стрессового воздействия электрического тока всем участникам исследования вне канала томографа проводились исследования кожной гальванической реакции и электроэнцефалографии вне помещения МРТ в покое, при регулярном ожидаемом воздействии электрического тока и при неожиданных разрядах тока [35].

В покое разность потенциалов между участками кожи на уровне среднего и указательного пальцев не отличалась между участниками из групп ИБС и здоровых добровольцев (таблица 11). Стимуляция электрическим током приводила к повышению разности потенциалов в обеих группах (в группе пациентов начальное

значение 272 ± 192 мкВ, при электростимуляции 523 ± 178 мкВ, $P = 0,0001$; в группе добровольцев начальное значение 280 ± 180 мкВ, при электростимуляции 415 ± 169 мкВ, $P = 0,0121$), что свидетельствует о усилении потоотделения и подтверждает острую стрессовую реакцию, которая была более выражена в группе ИБС ($P = 0,0363$).

Таблица 11 – Результаты нейрофизиологических тестов (кожная гальваническая реакция и электроэнцефалография) в группе пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и в группе контроля [19, 195]

| Показатель | Пациенты ИБС, N = 23 | Группа контроля, N = 25 | P |
|---|----------------------|-------------------------|---------------|
| Кожная гальваническая реакция | | | |
| Разность потенциалов двух участков кожи (в спокойном состоянии), мкВ | 272 ± 192 | 280 ± 180 | 0,882 |
| Разность потенциалов двух участков кожи (при стрессовом воздействии), мкВ | 523 ± 178 | 415 ± 169 | 0,0363 |
| Разность потенциалов двух участков кожи (реакция на внезапный стимул), мкВ | 552 ± 267 | 508 ± 284 | 0,58 |
| Время до реакции (ожидаемый стимул), сек | 0,7 [0,4, 1,0] | 0,6 [0,3, 0,9] | 0,44 |
| Время до реакции (внезапный стимул), сек | 0,6 [0,4, 0,8] | 0,6 [0,4, 0,8] | 0,81 |
| Электроэнцефалография | | | |
| Средняя мощность альфа-ритма в спокойном состоянии*, мкВ ² /Гц | 11 [7, 23] | 12 [7, 21] | 0,93 |
| Средняя мощность альфа-ритма при стрессовом воздействии*, мкВ ² /Гц | 9 [5, 20] | 11 [5, 16] | 0,75 |
| Средняя мощность альфа-ритма при внезапном стимуле*, мкВ ² /Гц | 8 [5, 12] | 7 [5, 9] | 0,25 |
| Фронтальная альфа-асимметрия в спокойном состоянии#, % | 18 [14, 26] | 21 [16, 29] | 0,42 |
| Фронтальная альфа-асимметрия при стрессовом воздействии#, % | 15 [12, 25] | 18 [13, 23] | 0,46 |
| Фронтальная альфа-асимметрия при внезапном стимуле#, % | 11 [9, 14] | 11 [9, 14] | 0,82 |
| Примечание: * - среднее по результатам затылочных электродов O1/O2; # - асимметрия мощности лобных электродов F3/F4 | | | |

Электроэнцефалография не показала значимых различий между двумя группами ни по одному из исследуемых параметров (таблица 11).

При выполнении функциональной МР-томографии в группе пациентов с ИБС и в группе здоровых добровольцев изучалась активность коры головного мозга в покое и при стрессовом воздействии электрическим током. Выявленные зоны активации и деактивации в группе пациентов с ИБС представлены в таблице 12, в контрольной группе здоровых добровольцев – в таблице 13.

В обеих исследуемых группах наблюдалась активация дорсолатеральной префронтальной коры в области правой средней лобной извилины, которая отвечает за когнитивный контроль и рабочую память [58], участвует в переосмыслении эмоций и оценке угрозы [79] и в принятии решений в условиях неопределенности [152]; и вентролатеральной префронтальной коры в правой нижней лобной извилине, ответственной за торможение импульсивных реакций [91], регуляцию эмоций и снижение субъективной интенсивности стресса [98] и в оценке интерпретации сигналов как угрожающих [178]. Правосторонняя локализация активации дорсолатеральной префронтальной коры наблюдается при обработке негативных эмоций и контроле вегетативных реакций [83], правосторонняя активация нижней лобной извилины описана при подавлении негативных эмоций и обработке невербальных угроз [120].

В двух исследуемых группах в ответ на стрессовое воздействие наблюдалась активация теменной коры в области правой и левой нижних теменных долек, супрамаргинальных извилин, включая поле Бродмана 40, которые ответственны за сенсорную интеграцию и пространственную ориентацию [158], участвуют в переключении внимания на стрессовые стимулы [217]; активация первичной зрительной коры (шпорной борозды и поля Бродмана 17), вторичной и третичной зрительной коры (поля Бродмана 18 и 19), ассоциативной зрительной коры (веретенообразная извилина и поле Бродмана 37); активация коры мозжечка, регулирующей координацию движения и участвующей в коррекции моторных реакций (замирание или бегство) [194], и червя мозжечка, который модулирует симпатические реакции (сердцебиение, потоотделение) через связь с гипоталамусом [189].

Таблица 12 – Зоны активации и деактивации коры головного мозга при стрессовом воздействии электрического тока в сравнении с состоянием покоя у пациентов ишемической болезнью сердца (группа 4А)

| Зона активации/деактивации | Объем (количество вокселей)* | t-значение [#] | P* | Координаты в пространстве MNI [#] |
|---|------------------------------------|-------------------------|--------|--|
| Активация | | | | |
| - лобная кора: правая нижняя лобная извилина, оперкулярная область, ПБ 44, ПБ 45, ПБ 47; | 3078 | 9,00 | 0,001 | 52; 12; 4 |
| - правый островок; | 323 | 6,79 | 0,025 | 48; 10; 2 |
| - правая теменная и затылочная кора: правая нижняя теменная долька, правая супрамаргинальная извилина, ПБ 40, шпорная борозда, средняя и нижняя затылочные извилины, ПБ 17, ПБ 18, ПБ 19, ПБ 37, с переходом на кору мозжечка справа; | 10086 | 7,64 | <0,001 | 60; -38; 36 |
| - левая теменная долька, левая супрамаргинальная извилина, ПБ 40 | 1528 | 5,41 | <0,001 | -42; -42; 34 |
| - левое полушарие мозжечка, скат и язычок червя мозжечка, левая средняя и нижняя затылочные извилины, ПБ 18, ПБ 19, ПБ 37 | 4218 | 6,15 | <0,001 | -20; -70; -44 |
| Деактивация | | | | |
| - лобная кора: правая и левая верхняя медиальная лобная извилина, ПБ 10, лимбическая зона, передняя часть поясной извилины, ПБ 32; | 718 | 7,21 | <0,001 | - 6; 52; 0 |
| - справа и слева предклинье, поле Бродмана 7, лимбическая система, задняя часть поясной извилины, ПБ 23, ПБ 30, ПБ 31 | 914 | 5,17 | <0,001 | 8; -56; 20 |
| Примечание: * - объем (количество вокселей) и уровень значимости P с коррекцией FWE (family wise error) [162] указан для всего кластера активации или деактивации; # - значение t и координаты MNI указаны для группы вокселей с наибольшей степенью активации или деактивации; ПБ – Поле Бродмана [115]; MNI – стандартизованная система координат для нейровизуализации [214] | | | | |

Таблица 13 – Зоны активации и деактивации коры головного мозга при стрессовом воздействии электрического тока в сравнении с состоянием покоя у участников из группы контроля (группа 4Б)

| Зона активации/деактивации | Объем (количество вокселей)* | t-значение [#] | P* | Координаты в пространстве MNI [#] |
|---|---------------------------------|-------------------------|-------|--|
| <u>Активация</u> | | | | |
| Общий кластер активации, включающий лобную, теменную, затылочную кору и мозжечок, в том числе: | 41034 | 8,75 | 0,001 | -58; -26; 34 |
| - правая лобная кора, правая средняя и нижняя лобная извилина, оперкулярная область, ПБ 44, ПБ 45, ПБ 47; | 2595 | 5,77 | 0,001 | 50; 14; 33 |
| - правый островок; | 275 | 4,77 | 0,787 | 34; 24; 0 |
| - левая верхняя лобная извилина; | 1070 | 5,42 | 0,001 | -26; -8; 52 |
| - правая теменная и затылочная кора, правая нижняя теменная доля, правая супрамаргинальная извилина, ПБ 40, шпорная борозда, средняя и нижняя затылочные извилины, ПБ 17, ПБ 18, ПБ 19, ПБ 37, с переходом на кору мозжечка справа; | 11636 | 8,42 | 0,001 | 60; -22; 38 |
| - левая теменная доля, левая супрамаргинальная извилина, ПБ 40, левая нижняя теменная извилина, ПБ 7, левая средняя и нижняя затылочные извилины, ПБ 18, ПБ 19, ПБ 37, левое полушарие мозжечка, скат и язычок червя мозжечка | 5300 | 6,26 | 0,001 | -28; -58; 46 |
| <u>Деактивация</u> | | | | |
| - лобная кора: правая и левая верхняя медиальная лобная извилина, ПБ 10, лимбическая зона, передняя часть поясной извилины, ПБ 32; | 121 | 3,93 | 0,991 | 8; 52; 6 |
| - справа и слева предклинье, поле Бродмана 7, лимбическая система, задняя часть поясной извилины, ПБ 23, ПБ 31 | 178 | 4,38 | 0,02 | 2; -62; 28 |
| Примечание: * - объем (количество вокселей) и уровень значимости P с коррекцией FWE (family wise error) [162] указан для всего кластера активации или деактивации; # - значение t и координаты MNI указаны для группы вокселей с наибольшей степенью активации или деактивации; ПБ – Поле Бродмана [115]; MNI – стандартизованная система координат для нейровизуализации [214] | | | | |

Иллюстрации результатов фМРТ в группе пациентов ИБС представлены на рисунках 26 и 27, в группе контроля – на рисунке 28.

При сравнении между собой зон активации мозга в ответ на стрессовое воздействие электрическим током в двух группах и построении разностных карт

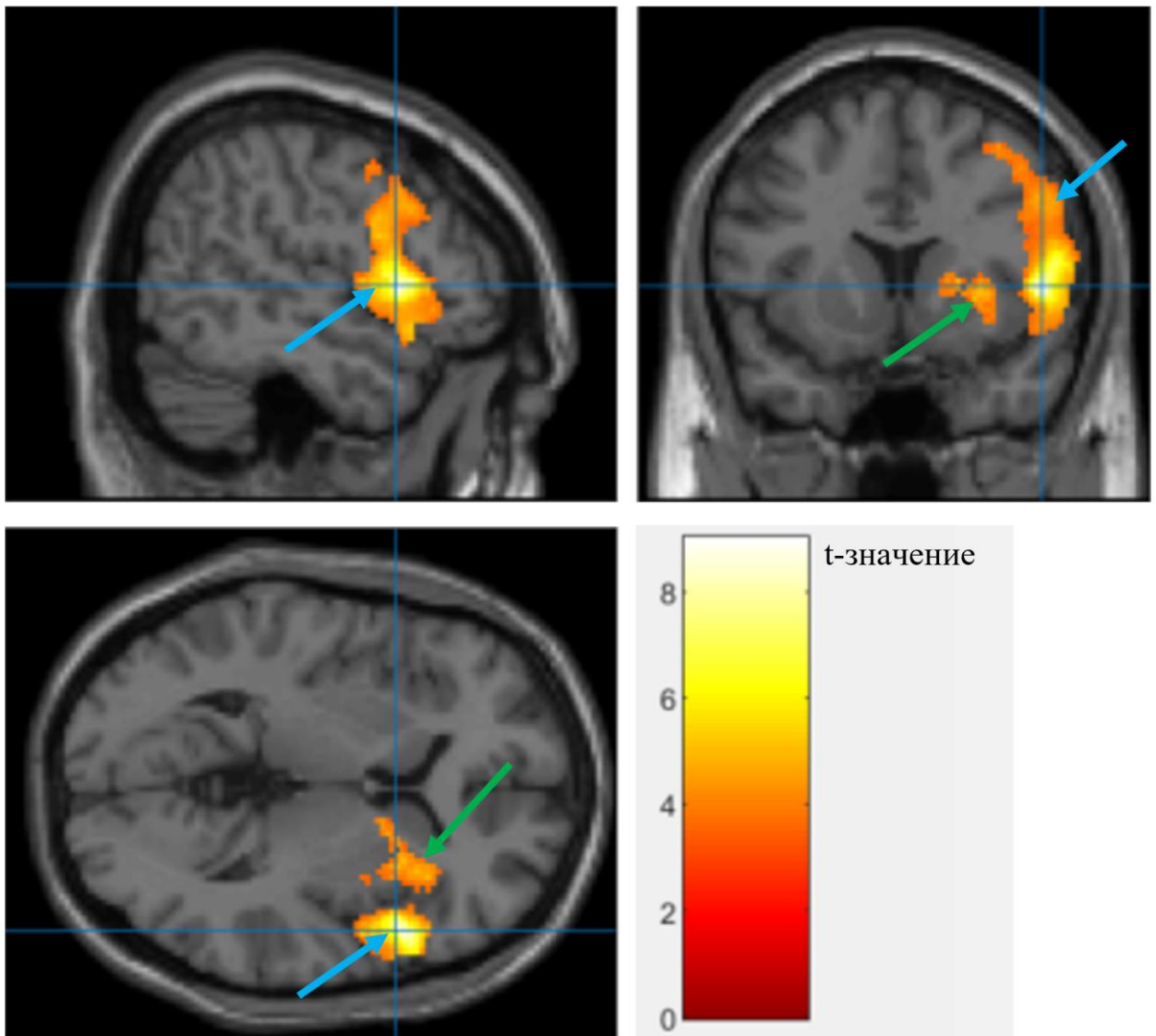


Рисунок 26 – Функциональная МРТ головного мозга у пациентов с ишемической болезнью сердца, зоны активации лобной коры в ответ на стрессовое воздействие электрическим током. Цветная шкала обозначает диапазон t-значений при статистическом анализе групповых карт активации. Выявлен статистически значимый кластер активации (обозначен синими стрелками) в правой нижней лобной извилине, оперкулярной области, полях Бродмана 44, 45, 47, объем кластера 3078 вокселей, $P = 0,001$. Зеленой стрелкой отмечена зона активации в островке, объем 384 вокселя, $P = 0,025$

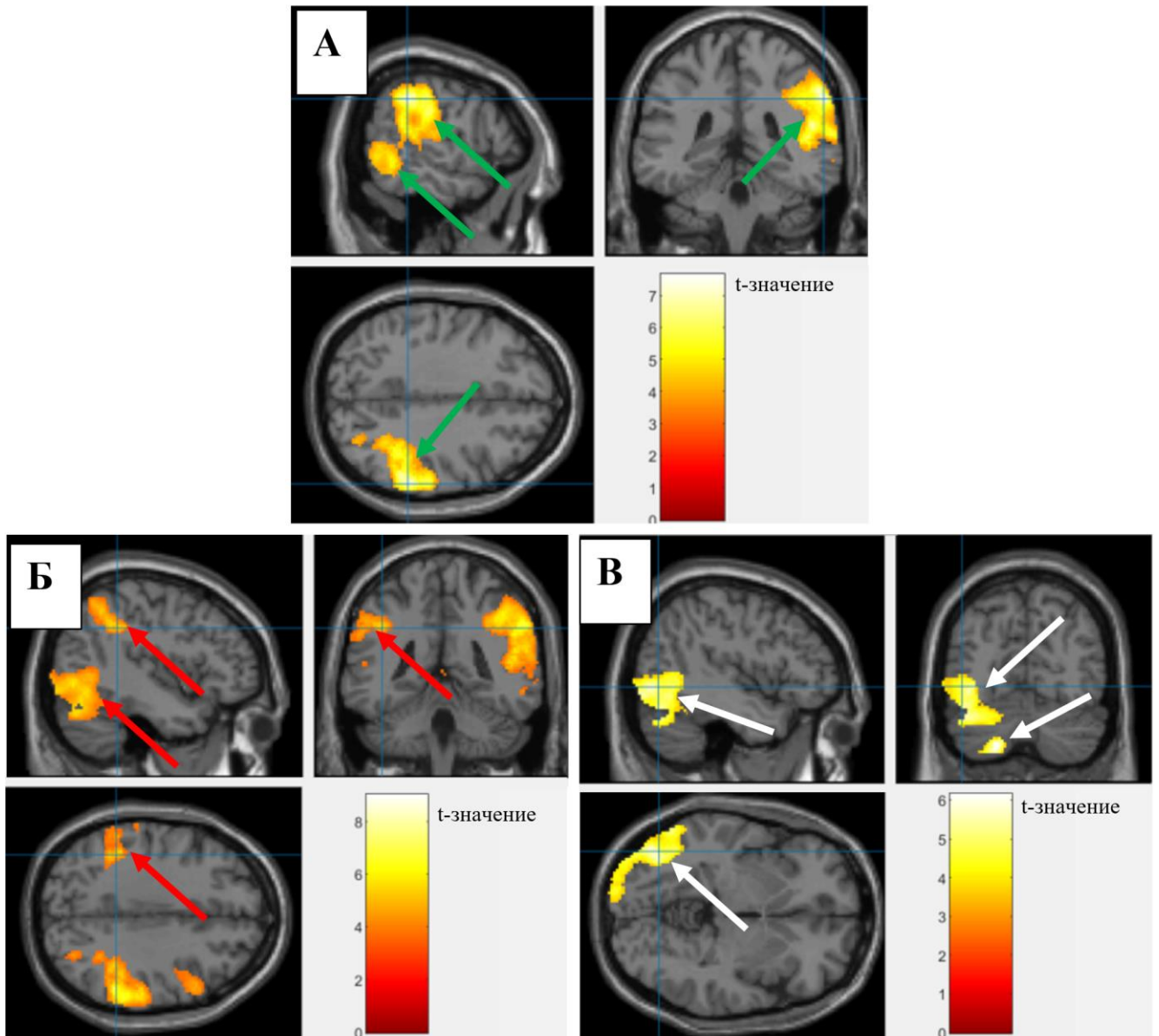


Рисунок 27 – Функциональная МРТ головного мозга у пациентов с ишемической болезнью сердца, кластеры активации правой теменной и затылочной коры (А, зеленые стрелки), левой теменной и затылочной коры (Б, красные стрелки), левой затылочной коры и мозжечка (В, белые стрелки). Цветные шкалы обозначают диапазон t-значений при статистическом анализе групповых карт активации. Детальный состав кластеров активации, объем зон и уровень статистической значимости представлен в таблице 12

активации статистически значимых различий выявлено не было. Тем не менее, в группе пациентов ИБС наблюдалась значимая зона активации в правом островке (объем зоны 323 воксела, $P = 0,025$), тогда как в группе контроля активация в правом островке также визуализировалась, но ее выраженность не достигала

статистически значимого порога (объем зоны 275 вокселей, $P = 0,787$). Сравнение зон активации в островке в двух группах представлено на рисунке 29.

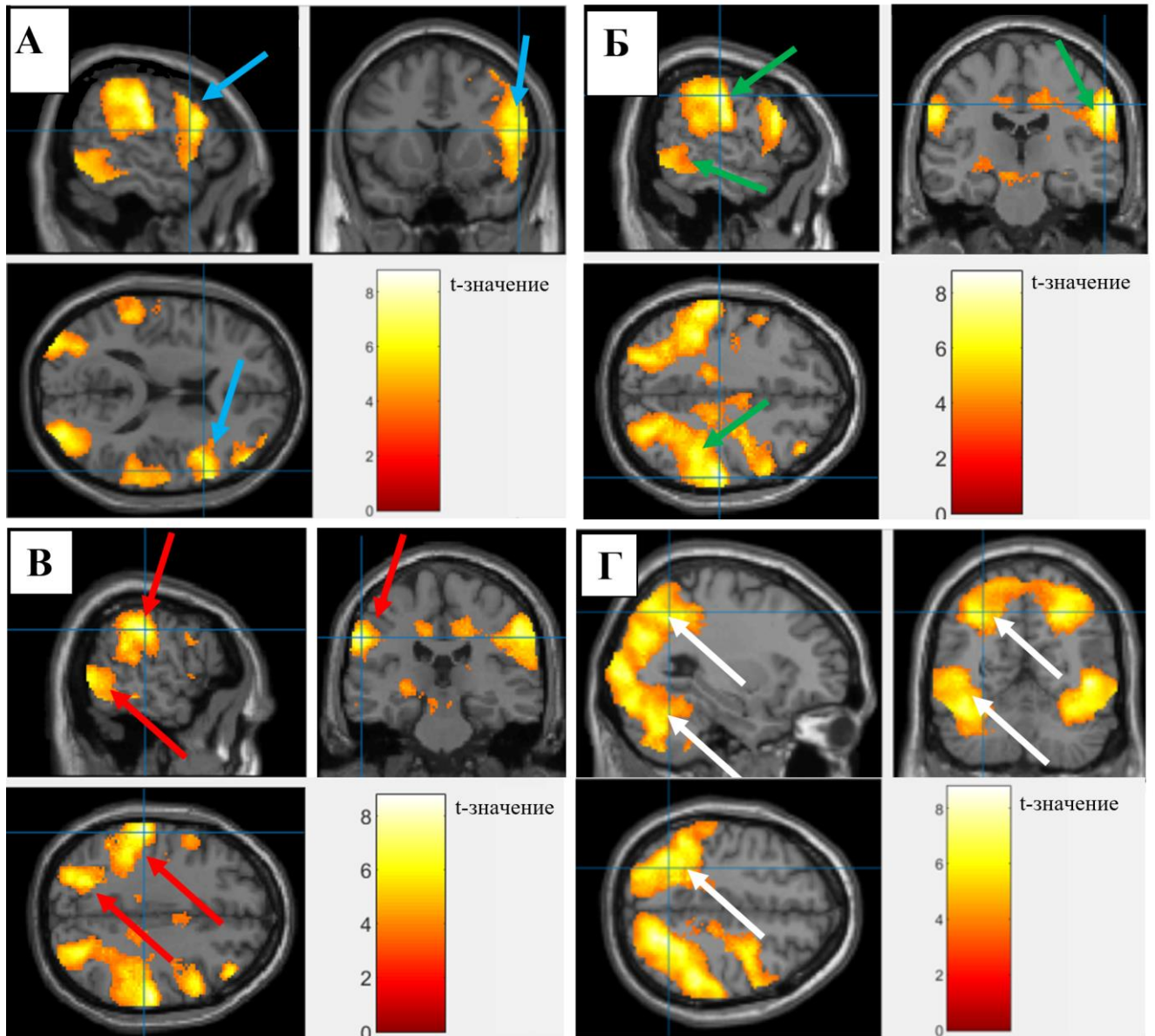


Рисунок 28 – Функциональная МРТ головного мозга в группе здоровых добровольцев, кластер активации в ответ на стрессовое воздействие электрическим током (общий объем 41034 вокселя, $P = 0,001$), включающий зоны активации правой лобной коры (А, голубые стрелки), правой теменной и затылочной коры (Б, зеленые стрелки), левой теменной и затылочной коры (В, красные стрелки), левой затылочной коры и мозжечка (Г, белые стрелки). Цветные шкалы обозначают диапазон t-значений при статистическом анализе групповых карт активации. Детальный состав кластеров активации, объем зон и уровень статистической значимости представлен в таблице 13

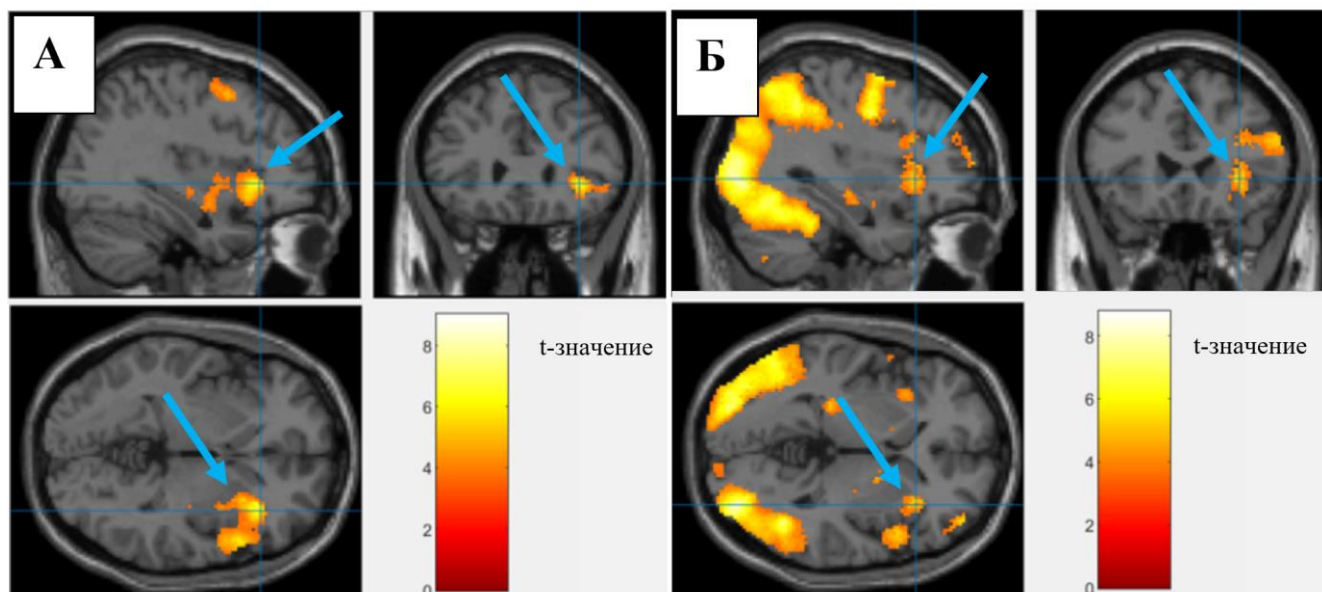


Рисунок 29 – Функциональная МРТ головного мозга, сравнение зон активации в правом островке при стрессовой стимуляции электрическим током. В группе пациентов с ИБС (А) объем зоны активации (обозначен стрелкой) составляет 323 воксела, $P = 0,025$. В группе контроля (Б) область активации также видна (обозначена стрелкой), ее объем – 275 вокселей, выраженность активации не достигает статистически значимого порога, $P = 0,787$. Цветные шкалы обозначают диапазон t-значений при статистическом анализе групповых карт активации

При исследовании зон деактивации коры головного мозга в ответ на стрессовое воздействие электрическим током у пациентов с ИБС была выявлена зона деактивации лобной коры в области правой и левой верхней медиальной лобной извилины и поля Бродмана 10 с переходом на лимбическую систему в передних отделах поясной извилины и поле Бродмана 32, объем зоны деактивации 718 вокселей, $P < 0,001$. Верхняя медиальная лобная кора и поле Бродмана 10 участвует в саморефлексии, принятии решений, когнитивном контроле, социальном поведении и эмоциональной регуляции. В работе Hermans E.J. и соавторов показано, что стресс вызывает снижение активности медиальной префронтальной коры (поле Бродмана 10) и усиление активности миндалины и передней поясной коры (поле Бродмана 32) [95]. Передняя поясная кора и поле Бродмана 32 важны для конфликт-мониторинга, эмоциональной регуляции, мотивации и реакции на стресс. Dedovic, K. и соавторы установили, что при стрессе активность передней поясной коры (поле Бродмана 32) может как повышаться при

эмоциональном конфликте, так и снижаться при когнитивной перегрузке [84]. Liston и соавторы показали, что хронический стресс вызывает стойкую гипоактивность в полях Бродмана 9 и 10 и нарушение их связей с поясной корой в поле Бродмана 32 [144].

Сравнение зон деактивации у пациентов ИБС и в группе контроля представлены на рисунках 30 и 31.

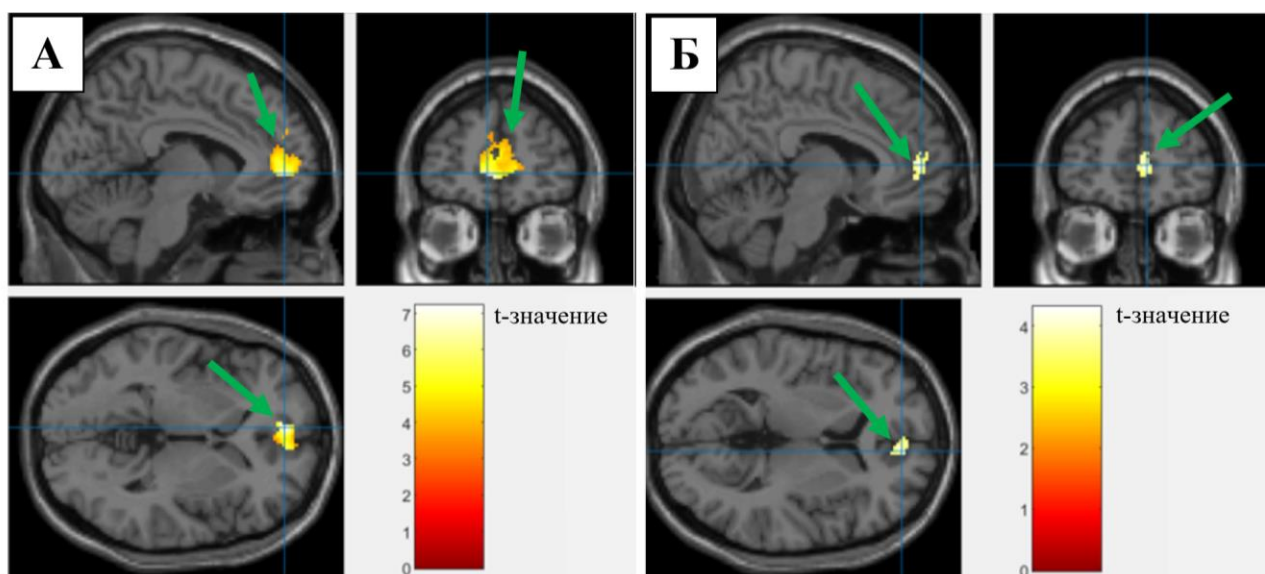


Рисунок 30 – Функциональная МРТ головного мозга, сравнение зон деактивации медиальной префронтальной коры и передней поясной коры в полях Бродмана 10 и 32 в при стрессовой стимуляции электрическим током [14]. В группе пациентов с ИБС (А) объем зоны деактивации (обозначен стрелкой) составляет 718 вокселей, $P < 0,001$. В группе контроля (Б) область активации также видна (обозначена стрелкой), ее объем – 121 воксел, выраженность деактивации не достигает статистически значимого порога, $P = 0,991$. Цветные шкалы обозначают диапазон t-значений при статистическом анализе групповых карт активации

В группе пациентов с ИБС наблюдалась деактивация в области предклинья (поле Бродмана 7) с переходом на заднюю поясную кору в области полей Бродмана 23 и 31, объем зоны деактивации 914 вокселей, $P < 0,001$. Предклинье и задняя поясная кора в полях Бродмана 23 и 31 входят в сеть пассивного режима работы мозга, в ряде работ показана ее деактивация при стрессе [52, 67, 196]. В группе контроля деактивация в области предклинья и задней поясной коры также

выявлялась и была статистически значимой, но ее объем был меньше – 178 вокселей, $P = 0,02$.

В группе здоровых добровольцев деактивация медиальной префронтальной коры и передней поясной коры в полях Бродмана 10 и 32 была небольшой (объем 121 вокселей), а интенсивность не достигала порога статистической значимости, $P = 0,991$.

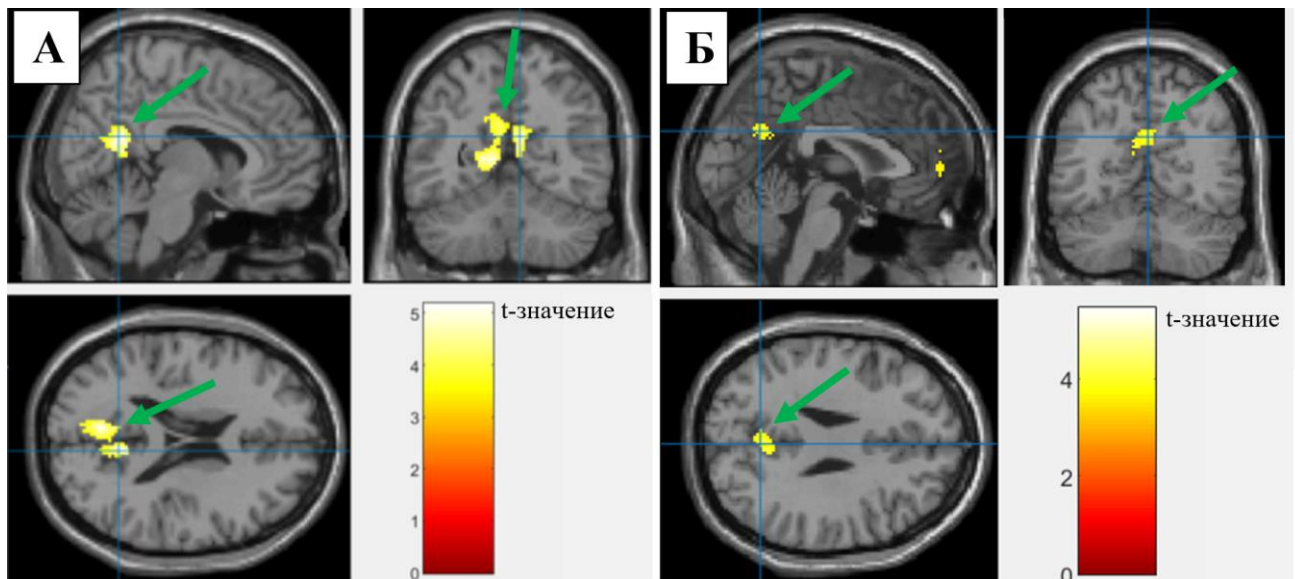


Рисунок 31 – Функциональная МРТ головного мозга, сравнение зон деактивации сети пассивного режима работы мозга в области предклинья и задней поясной коры в полях Бродмана 7, 23 и 31 при стрессовой стимуляции электрическим током. В группе пациентов с ИБС (А) объем зоны деактивации (обозначен стрелкой) составляет 914 вокселей, $P < 0,001$. В группе контроля (Б) область активации также статистически значима (обозначена стрелкой), но ее объем – 178 вокселей, $P = 0,02$. Цветные шкалы обозначают диапазон t-значений при статистическом анализе групповых карт активации

4.2. Возможности функциональной магнитно-резонансной томографии в изучении зон активации коры головного мозга у пациентов с депрессией

Из пациентов, проходивших обследование в Клинике психосоматической медицины Университетской клинической больницы №3 Сеченовского университета, в группу пациентов с депрессией 5А были набраны 16 человек, получивших 15 и более баллов по шкале депрессии Монтгомери-Асберг, и 16

человек с менее чем 7 баллами были включены в контрольную группу 5Б [180, 181]. Общая характеристика участников исследования представлена в таблице 14. Группы были сопоставимы между собой по возрасту участников, полу (в обеих группах преобладали женщины) и уровню образования. По семейному положению в группе контроля чаще встречались женатые или замужние (81% против 38%, $P = 0,046$), а в группе депрессии – не женатые (не замужние) или разведенные.

Таблица 14 – Общая характеристика пациентов с подтвержденной депрессией (группа 5А) и участников исследования без депрессии (группа контроля 5Б) [180]

| Показатель | Пациенты с депрессией, N = 16 | Группа контроля, N = 16 | P |
|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------|--------------|
| Возраст, лет | 38 ± 13 | 37 ± 12 | 0,64 |
| Пол, мужчины | 2 (12,5%) | 3 (19%) | 0,87 |
| женщины | 14 (87,5%) | 13 (81%) | |
| Образование, годы | 16 ± 2 | 16 ± 3 | 0,73 |
| Семейное положение: | | | 0,046 |
| - женаты/замужем | 6 (38%) | 13 (81%) | |
| - не женаты/не замужем | 9 (56%) | 3 (19%) | |
| - разведены | 1 (6%) | 0 | |
| Диагноз основного заболевания: | | | |
| - Первичный депрессивный эпизод | 10 (62,5%) | - | |
| - Повторный депрессивный эпизод | 6 (37,5%) | - | |

Среди пациентов с депрессией у 10 человек наблюдался первичный депрессивный эпизод, у 6 – повторный. Никто из пациентов ранее не получал антидепрессивной терапии. Средний балл депрессии по шкале Монгмери-Асберг у пациентов в группе 5А до лечения был $26,3 \pm 4,4$.

Выявленные при функциональной МРТ с заданием по распознаванию эмоциональной информации (изображения лиц с положительными, нейтральными или отрицательными эмоциями) зоны активации коры головного мозга представлены в таблицах 15 (пациенты из группы с депрессией до лечения), 16 (пациенты из группы с депрессией после 8 недель лечения), 17 (группа контроля) [181].

Таблица 15 – Зоны активации коры головного мозга при распознавании изображений лиц с положительными (обозначены «+»), отрицательными (обозначены «-») и нейтральными эмоциями (обозначены «0») у пациентов с депрессией до лечения (группа 5А) [181]

| Зона активации | Эмоция | Объем (количество вокселей)* | t-значение [#] | P* | Координаты в пространстве MNI [#] |
|---|--------|------------------------------|-------------------------|--------|--|
| <u>Лобная кора</u> | | | | | |
| - левая средняя лобная извилина, ПБ 46; | 0 | 1457 | 6,24 | <0,001 | -48; 38; 20 |
| - правая нижняя лобная извилина, ПБ 46; | 0 | 632 | 8,83 | 0,001 | 50; 40; 4 |
| - правая средняя лобная извилина; | - | 2064 | 10,89 | <0,001 | 54; 20; 30 |
| - правая нижняя лобная извилина | + | 2368 | 8,91 | <0,001 | 46; 22; 8 |
| <u>Затылочная кора</u> | | | | | |
| - левая веретенообразная извилина, ПБ 37; | 0 | 2001 | 10,59 | <0,001 | -40; -70; -18 |
| - правая нижняя затылочная извилина; | - | 3095 | 16,45 | <0,001 | 40; -70; -16 |
| - правая затылочная кора, ПБ 17; | + | 4282 | 13,27 | <0,001 | 18; -96; -4 |
| - левая средняя затылочная извилина, клин | + | 2017 | 10,8 | <0,001 | -24; -92; 6 |
| Примечание: * - объем (количество вокселей) и уровень значимости P с коррекцией FWE (family wise error) [162] указан для всего кластера активации или деактивации; # - значение t и координаты MNI указаны для группы вокселей с наибольшей степенью активации или деактивации; ПБ – Поле Бродмана [115]; MNI – стандартизованная система координат для нейровизуализации [214] | | | | | |

До лечения у пациентов с депрессией наблюдалась значительная активация лобной коры при анализе эмоций на отображаемых картинках [181]. При оценке изображений радостных лиц активировалась правая нижняя лобная извилина (объем кластера активации 2368 вокселей, $P < 0,001$), при обработке отрицательных эмоций (грустные лица) – правая средняя лобная извилина (объем 2064, $P < 0,001$), при оценке нейтральных лиц наблюдались два кластера активации в левой средней лобной извилине (объем 1457, $P < 0,001$) и в правой нижней лобной извилине (объем 632, $P = 0,001$). Выявленная активация локализуется в зоне

дорсолатеральной префронтальной коры, включающей поле Бродмана 46, которое играет ключевую роль в когнитивных функциях, особенно связанных с рабочей памятью, исполнительным контролем и обработкой сложной информации. При депрессии изменение активации данной зоны связано со сниженным когнитивным контролем и повышенной фиксацией на негативе [3, 172].

Таблица 16 – Зоны активации коры головного мозга при распознавании изображений лиц с положительными (обозначены «+»), отрицательными (обозначены «-») и нейтральными эмоциями (обозначены «0») у пациентов с депрессией после курса лечения (группа 5А) [181]

| Зона активации | Эмоция | Объем (количество вокселей)* | t-значение [#] | P* | Координаты в пространстве MNI [#] |
|---|--------|------------------------------|-------------------------|--------|--|
| <u>Лобная кора</u> | | | | | |
| - правая нижняя лобная извилина, ПБ 46; | 0 | 1390 | 10,97 | <0,001 | 38; 4; 28 |
| - правая средняя лобная извилина, ПБ 46 | - | 386 | 5,51 | 0,008 | 46; 30; 26 |
| <u>Затылочная кора</u> | | | | | |
| - левая веретенообразная извилина, ПБ 37; | 0 | 1532 | 6,48 | <0,001 | -40; -68; -20 |
| - правая веретенообразная извилина, ПБ 37 | 0 | 1861 | 7,44 | <0,001 | 44; -58; -24 |
| <u>Височная кора</u> | | | | | |
| - левая верхняя височная извилина, ПБ 22 | - | 420 | 5,94 | 0,005 | -48; 12; -4 |
| Примечание: * - объем (количество вокселей) и уровень значимости P с коррекцией FWE (family wise error) [162] указан для всего кластера активации или деактивации; # - значение t и координаты MNI указаны для группы вокселей с наибольшей степенью активации или деактивации; ПБ – Поле Бродмана [115]; MNI – стандартизованная система координат для нейровизуализации [214] | | | | | |

Сравнение зон активации дорсолатеральной префронтальной коры в группе пациентов с депрессией до и после лечения, а также в контрольной группе здоровых лиц в ответ на задание по распознаванию изображений лиц с различными эмоциями представлено на рисунке 32.

Таблица 17 – Зоны активации коры головного мозга при распознавании изображений лиц с положительными (обозначены «+»), отрицательными (обозначены «-») и нейтральными эмоциями (обозначены «0») в контрольной группе лиц без депрессии (группа 5Б) [181]

| Зона активации | Эмоция | Объем (количество вокселей)* | t-значение [#] | P* | Координаты в пространстве MNI [#] |
|--|--------|------------------------------------|-------------------------|--------|--|
| <u>Лобная кора</u> | | | | | |
| - правая средняя лобная извилина; | 0 | 2228 | 8,91 | <0,001 | 54; 14; 34 |
| - правая нижняя лобная извилина, прецентральная извилина; | - | 946 | 6,05 | <0,001 | 42; 6; 30 |
| - правая нижняя лобная извилина; | + | 280 | 7,29 | 0,041 | 46; 36; 8 |
| - левая нижняя лобная извилина, островок | + | 358 | 5,93 | 0,014 | -36; 24; 4 |
| <u>Лимбическая система</u> | | | | | |
| - левая миндалина | 0 | 298 | 8,29 | 0,009 | -28; 0; -24 |
| <u>Затылочная кора</u> | | | | | |
| - левая средняя затылочная извилина; | 0 | 2977 | 9,13 | <0,001 | -40; -78; 0 |
| - правая веретенообразная извилина, ПБ 37 | + | 3809 | 12,41 | <0,001 | 36; -72; -20 |
| <u>Височная кора</u> | | | | | |
| - левая верхняя височная извилина, ПБ 22 | - | 1689 | 8,4 | <0,001 | -50; 14; -6 |

Примечание: * - объем (количество вокселей) и уровень значимости P с коррекцией FWE (family wise error) [162] указан для всего кластера активации или деактивации; # - значение t и координаты MNI указаны для группы вокселей с наибольшей степенью активации или деактивации; ПБ – Поле Бродмана [115]; MNI – стандартизованная система координат для нейровизуализации [214]

До лечения наблюдалась активация затылочной коры, которая соответствует зоне первичного зрительного анализатора. В ответ на демонстрацию положительных эмоций активировалась правая затылочная кора и поле Бродмана 17 (объем кластера активации 4282 вокселя, $P < 0,001$) и левая средняя затылочная извилина с переходом на клин (объем активации 2017 вокселей, $P < 0,001$), при отрицательных эмоциях – правая нижняя затылочная извилина (объем 3095

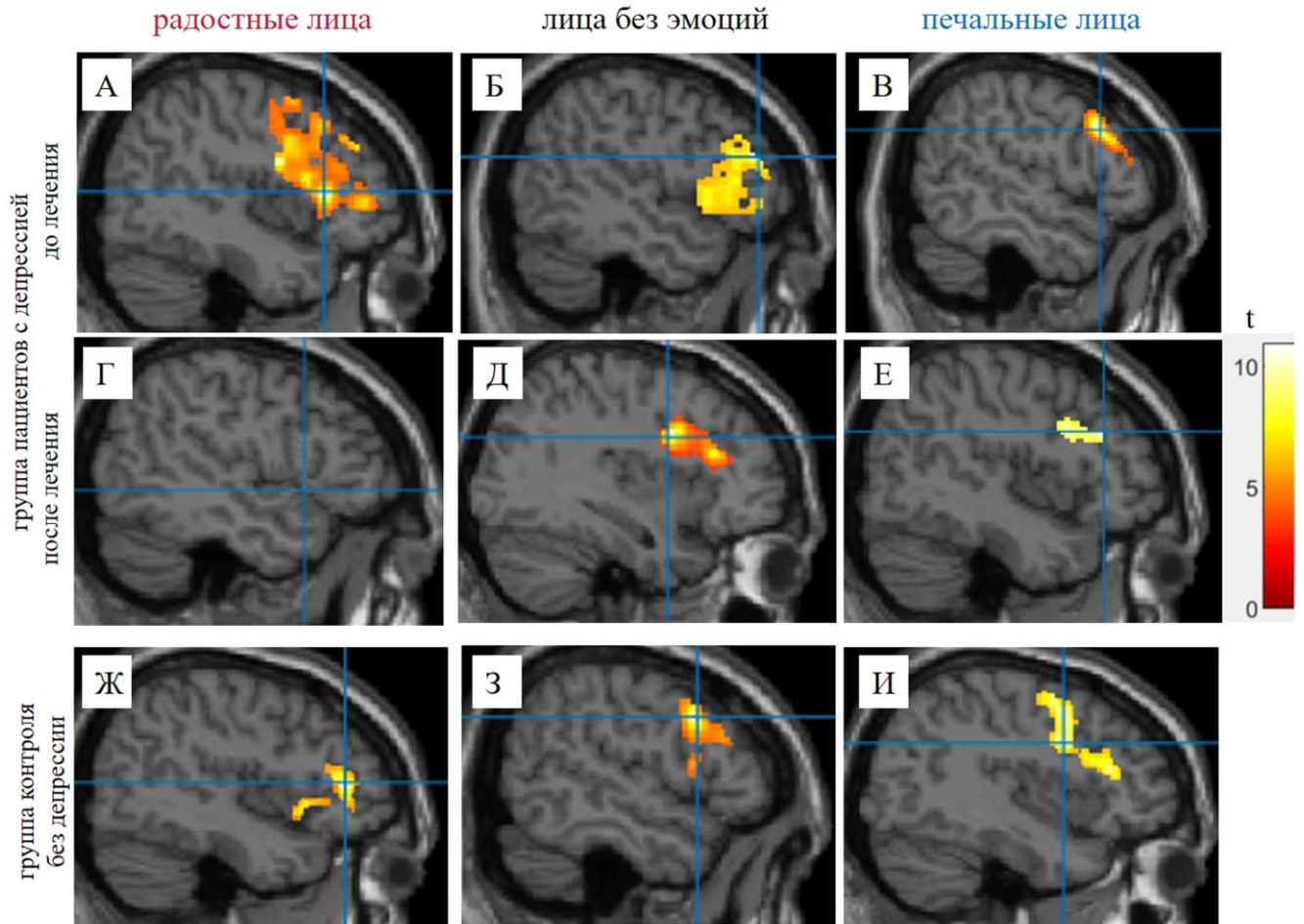


Рисунок 32 – Сравнение зон активации дорсолатеральной префронтальной коры в группе пациентов с депрессией до лечения (А, Б, В), после лечения (Г, Д, Е), в контрольной группе здоровых лиц (Ж, З, И) в ответ на задание по распознаванию изображений лиц с радостными (А, Г, Ж), нейтральными (Б, Д, З) и печальными (В, Е, И) эмоциями [181]. Цветная шкала справа от рисунка обозначает диапазон t -значений при статистическом анализе групповых карт активации. После лечения наблюдалось значимое снижение объема зоны активации лобной коры при распознавании отрицательных эмоций (с 2064 вокселей до лечения до 386 вокселей после, $P < 0,001$); отсутствовала активация лобной коры при обработке положительных эмоций; уменьшилась при оценке изображений нейтральных лиц, но эти изменения не достигли статистической значимости

вокселей, $P < 0,001$). Данные зоны участвуют в начальных этапах анализа изображений, обрабатывают базовые характеристики изображения (свет, контраст, ориентация линий, простые геометрические формы), оценивают пространственную организацию [119]. При депрессии данная активация неспецифична и отражает в целом реакцию на любые зрительные стимулы. При демонстрации нейтральных

эмоций из затылочной коры задействовалась преимущественно левая веретенообразная извилина и поле Бродмана 37, объем активации 2001 воксел, $P < 0,001$ (рисунок 33) – это зоны более сложного анализа зрительной информации, куда поступают сигналы из первичного зрительного анализатора (поля Бродмана 17). Данная область отвечает за распознавание сложных объектов, включая лица, слова и предметы. Поле Бродмана 37 содержит зону распознавания лиц, которая активируется при виде человеческих лиц, позволяет мгновенно идентифицировать знакомых людей, даже под разными углами или при изменении освещения [100, 133].

Через 8 месяцев лечения в группе пациентов наблюдалось значимое уменьшение выраженности депрессии по шкале Монтгомери-Асберг с $26,3 \pm 4,4$ баллов до лечения до $11,1 \pm 8,9$ баллов после терапии, $P < 0,0001$. У 9 пациентов наблюдалось снижение количества баллов депрессии более чем на 50% от начальных значений, из них у 7 человек удалось достичь ремиссии [180].

При выполнении функциональной МРТ после 8 недель лечения у пациентов наблюдалось снижение активации лобной коры при обработке негативных эмоций (объем кластера активации 2064 вокселей до лечения против 386 вокселей после терапии, $P < 0,001$). Суммарная активация лобной коры при анализе изображений лиц, не содержащих эмоции, несколько снизилась (объем 1390 вокселей после лечения против 2089 до лечения), однако различия были статистически незначимыми [181]. При обработке радостных эмоций активации лобной коры после лечения не отмечалось (рисунок 32).

При демонстрации положительных и отрицательных эмоций в группе пациентов после лечения достоверной активации первичного зрительного анализатора обнаружено не было. Объем кластера активации в зоне распознавания лиц в левой веретенообразной извилине и поле Бродмана 37 при распознавании нейтральных эмоций уменьшился до 1532 вокселей против 2001 вокселя до лечения, $P < 0,001$ (рисунок 33), при этом появилась зона активации в поле Бродмана 37 на контралатеральной стороне.

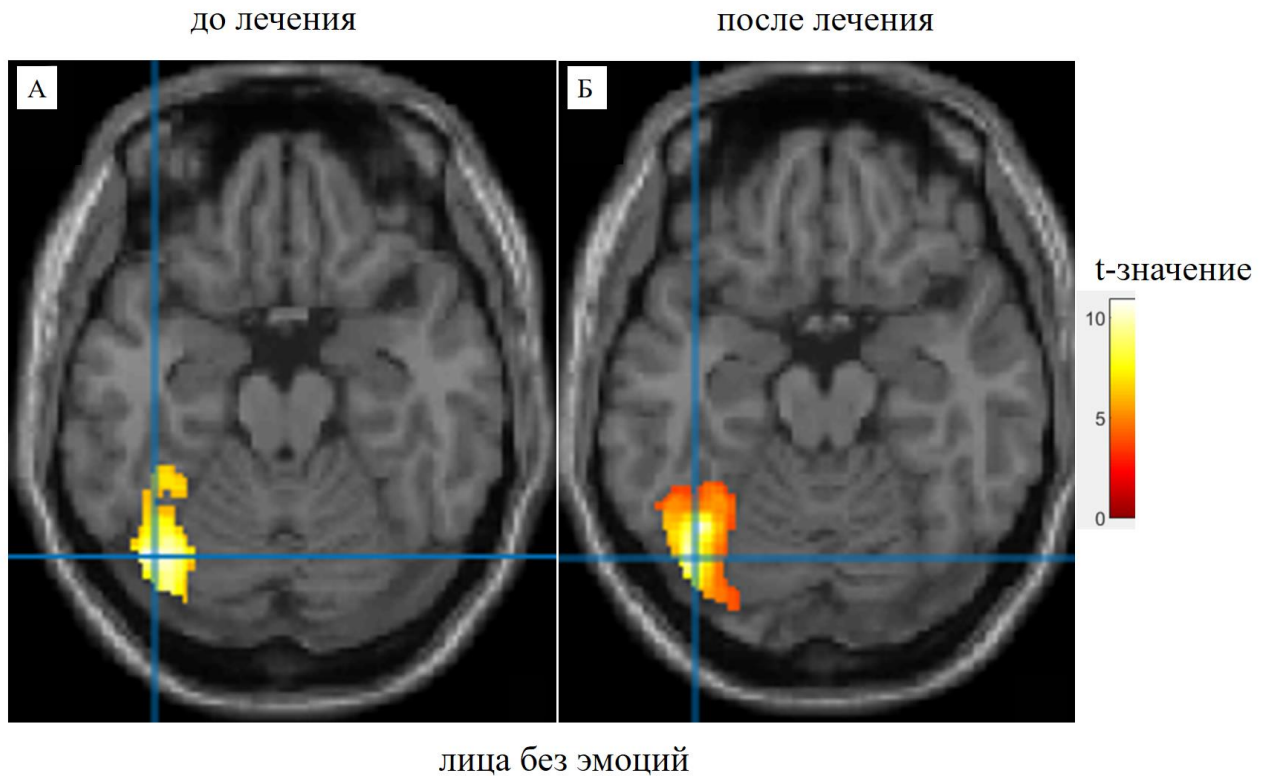


Рисунок 33 – Сравнение зон активации в левой веретенообразной извилине (поле Бродмана 37) при анализе изображений лиц без эмоций в группе пациентов с депрессией до лечения (А) и после лечения (Б) [181]. Цветная шкала справа от рисунка обозначает диапазон t-значений при статистическом анализе групповых карт активации. После лечения наблюдалось значимое уменьшение объема зоны активации в левой веретенообразной извилине (с 2001 воксела до 1532 после лечения, $P < 0,001$)

После лечения в группе пациентов с депрессией появилась зона активации в левой верхней височной извилине и поле Бродмана 22 в ответ на демонстрацию печальных лиц [181], что наблюдалось также в контрольной группе и не было у пациентов до лечения (рисунок 34). В работе Xiaoyun Liu и соавторов было предположено, что активация данной области у пациентов с депрессией, получавших антидепрессивную терапию, является маркером достижения раннего терапевтического эффекта проводимого лечения [94].

У участников исследования из контрольной группы активация префронтальной лобной коры была более выражена при распознавании нейтральных эмоций (объем кластера активации 2228 вокселей, $P < 0,001$), при оценке изображений печальных лиц объем активации достигал лишь 946 вокселей $P < 0,001$, при обработке радостных лиц активация правой нижней лобной извилины

была еще менее выражена (объем активации 280 вокселей, $P = 0,041$). При распознавании нейтральных лиц в группе контроля активировалась первичная зрительная кора в левой средней затылочной извилине (объем кластера активации 2977 вокселей, $P < 0,001$), при оценке радостных лиц наблюдалась активация зоны распознавания лиц в области правой веретенообразной извилины и поля Бродмана 37 (объем кластера активации 3809 вокселей, $P < 0,001$). При сравнении выраженности зон активации в группе пациентов до лечения и в группе контроля различия были статистически незначимыми. У лиц контрольной группы, так же как в группе пациентов после лечения, наблюдалась активация левой верхней височной извилины при анализе отображаемых картинной с эмоцией печали (объем активации 1689 вокселей, $P < 0,001$), различия между группами были незначимыми [181].

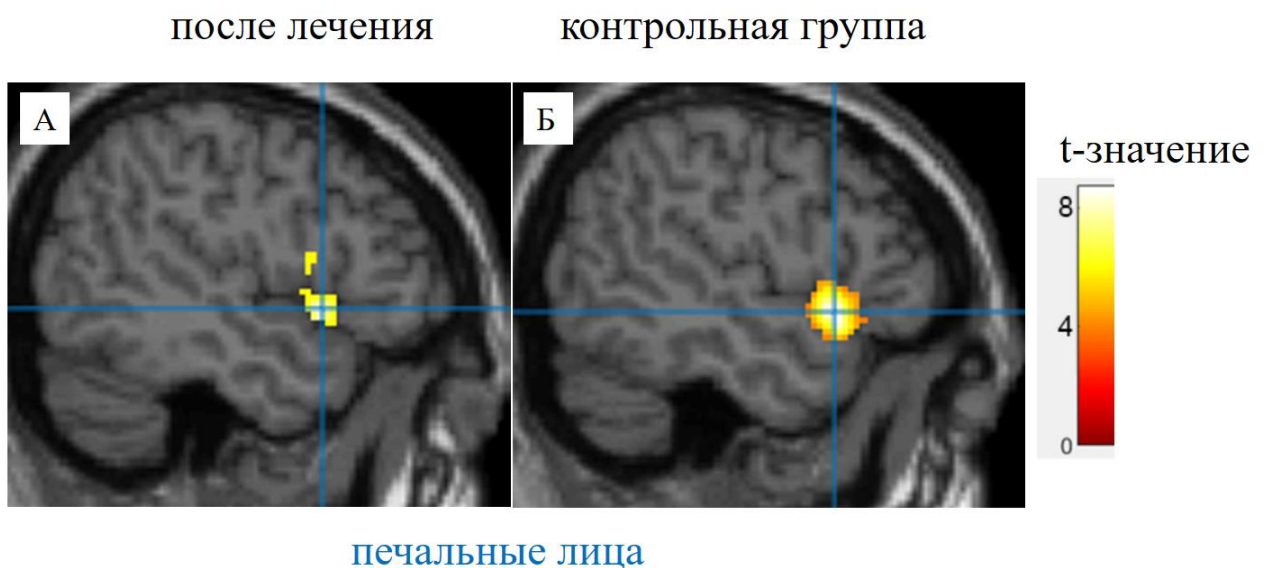


Рисунок 34 – Зона активации в левой верхней височной извилине (поле Бродмана 22) при распознавании отрицательных эмоций, появившаяся в группе пациентов с депрессией (А) и наблюдавшаяся в контрольной группе (Б) [181]. Цветная шкала справа от рисунка обозначает диапазон t-значений при статистическом анализе групповых карт активации

В группе контроля были выявлены две зоны активации, не наблюдавшиеся у пациентов с депрессией как до лечения, так и после 8 недель терапии [181]: в области левого островка (объем активации 358 вокселей, $P = 0,014$) при оценке положительных эмоций и в левой миндалине (объем активации 298 вокселей, $P =$

0,009) при обработке изображений лиц с нейтральными эмоциями (рисунок 35). Ряд исследований подтверждают тот факт, что островок активируется при восприятии счастливых и радостных лиц [114, 138]. Отсутствие активации островка у пациентов с депрессией подтверждает нарушение взаимосвязи островка с префронтальной корой, что снижает способность испытывать положительные эмоции.

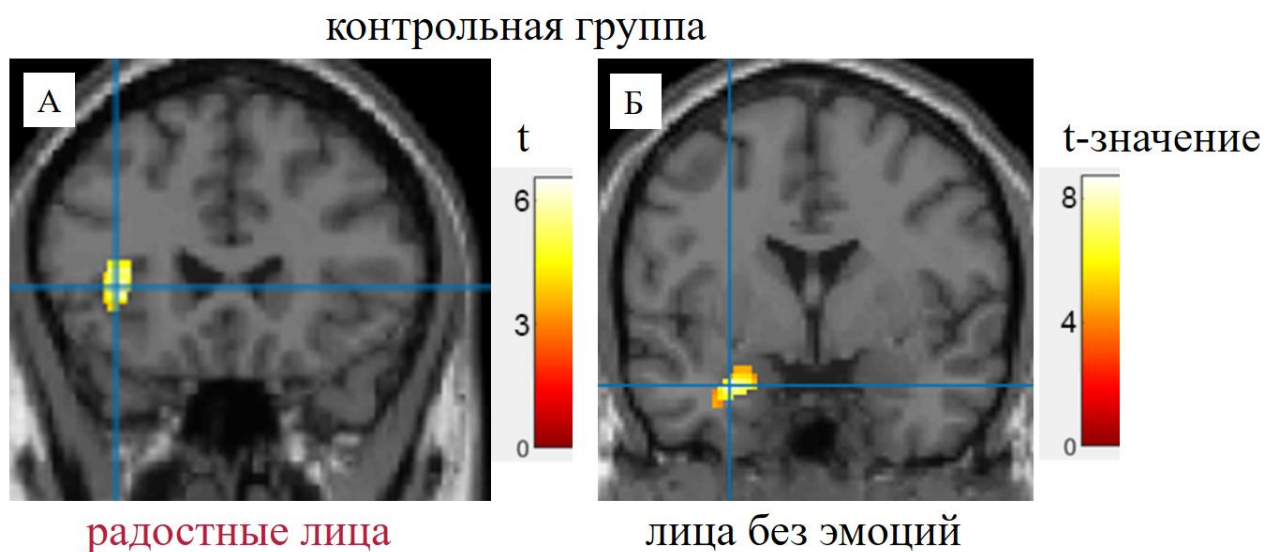


Рисунок 35 – Зона активации в левом островке при распознавании положительных эмоций (А) и в левой миндалине при анализе нейтральных лиц (Б) у здоровых добровольцев из группы контроля [181]. Цветные шкалы справа от рисунков обозначают диапазон t-значений при статистическом анализе групповых карт активации

В контрольной группе были выявлены значимые зоны деактивации коры головного мозга при анализе эмоциональной информации (таблица 18, рисунок 36). У здоровых лиц из группы контроля наблюдалась зона деактивации в поясной извилине лимбической системы, более выраженная при демонстрации лиц с нейтральными эмоциями (объем кластера деактивации 2851 вокселей, $P < 0,001$), при обработке отрицательных эмоций с переходом на поле Бродмана 31 (объем деактивации 159 вокселей, $P = 0,043$). При анализе положительных эмоций зона деактивации лимбической системы не достигала уровня статистической значимости (объем деактивации 143 вокселей, $P = 0,072$). Значимых зон

деактивации коры головного мозга в группе пациентов не было отмечено ни до лечения, ни после.

Таблица 18 – Зоны деактивации коры головного мозга при распознавании изображений лиц с положительными (обозначены «+»), отрицательными (обозначены «-») и нейтральными эмоциями (обозначены «0») в контрольной группе лиц без депрессии (группа 5Б) [181]

| Зона активации | Эмоция | Объем (количество вокселей)* | t-значение [#] | P* | Координаты в пространстве MNI [#] |
|--|--------|------------------------------|-------------------------|--------|--|
| <u>Лимбическая система</u> | | | | | |
| - правая лимбическая доля, поясная извилина, предклинье; | 0 | 2851 | 9,49 | <0,001 | 6; -56; 28 |
| - левая лимбическая доля, поясная извилина, ПБ 31, предклинье; | - | 159 | 4,93 | 0,043 | -10; -58; 24 |
| - левая лимбическая доля, поясная извилина, ПБ 23 | + | 143 | 4,61 | 0,072 | -2; -36; 30 |

Примечание: * - объем (количество вокселей) и уровень значимости P с коррекцией FWE (family wise error) [162] указан для всего кластера активации или деактивации; # - значение t и координаты MNI указаны для группы вокселей с наибольшей степенью активации или деактивации; ПБ – Поле Бродмана [115]; MNI – стандартизованная система координат для нейровизуализации [214]

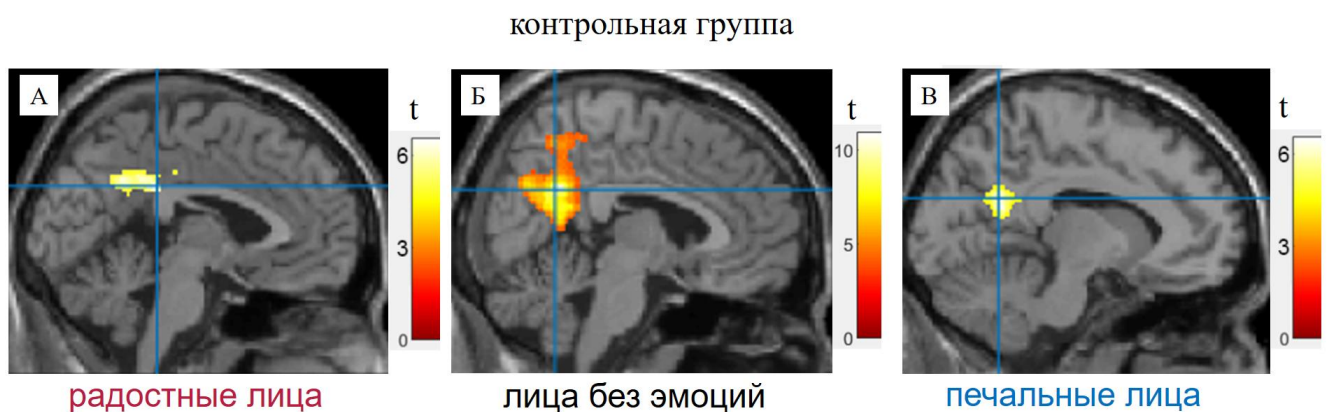


Рисунок 36 – Зона деактивации лимбической системы в поясной извилине у участников исследования из группы контроля при распознавании нейтральных эмоций (Б) и изображений лиц с печальным выражением (В). Зона деактивации в поясной извилине при анализе радостных лиц (А) наблюдалась, но была статистически незначимой [181]. Цветные шкалы справа от рисунков обозначают диапазон t-значений при статистическом анализе групповых карт активации

4.3. Возможности функциональной магнитно-резонансной томографии в изучении коннективности выявленных зон активности головного мозга у пациентов с терапевтически резистентной депрессией на фоне лечения

В группу 6 было включено 15 пациентов с диагнозом рекуррентное депрессивное расстройство средней и тяжелой степени, которые имели признаки терапевтически резистентной депрессии (пройденный курс лечения двумя различными антидепрессантами в адекватной дозе и с адекватной длительностью лечения не позволил добиться ремиссии), и кому было назначено лечение с помощью транскраниальной магнитной стимуляции. Набор пациентов проводился в Центральной клинической психиатрической больнице им. Ф.А. Усольцева. 5 пациентов были исключены из исследования из-за несоблюдения протокола лечения и неявки на контрольное обследование по результатам терапии. Таким образом, в исследовании участвовали 10 пациентов, средний возраст 28 ± 5 лет, пол: 2 мужчин и 8 женщин; уровень образования: у 8 человек высшее, у 2 – среднее; латеральность: все пациенты были правшами [45].

Степень депрессии в группе 6 до и после лечения оценивалась по шкале Бека. До лечения разброс уровня депрессии был от 29 до 35 баллов, среднее значение 32 ± 3 балла, что соответствовало тяжелой депрессии. Через 30 дней лечения суммарный балл депрессии снизился до 12 ± 6 , при этом у 7 человек удалось добиться ремиссии, у 1 пациента оставалась легкая степень депрессии (19 баллов), 2 пациента после лечения набрали 20 баллов по шкале Бека, что соответствовало средней степени депрессии [45].

Выявленные при функциональной МРТ с заданием по распознаванию эмоциональной информации зоны активации коры головного мозга представлены в таблицах 19 (пациенты из группы 6 до лечения), 20 (пациенты из группы 6 после лечения), групповые карты активации – изображены на рисунках 37 и 38 [45].

Таблица 19 – Зоны активации коры головного мозга у пациентов с терапевтически резистивной депрессией (группа б) при распознавании изображений лиц с положительными (обозначены «+»), отрицательными (обозначены «-») и нейтральными эмоциями (обозначены «0») до лечения [45]

| Зона активации | Эмоция | Объем (количество вокселей)* | t-значение [#] | P* | Координаты в пространстве MNI [#] |
|---|--------|------------------------------|-------------------------|--------|--|
| - левая нижняя лобная извилина, ПБ 45; | + | 1471 | 6,49 | <0,001 | -30; 26; 0 |
| - левая нижняя лобная извилина, ПБ 44, и левая премоторная кора, ПБ 6; | + | 1017 | 6,86 | <0,001 | -50; 6; 44 |
| - левая премоторная кора, ПБ 6; | + | 718 | 6,31 | <0,001 | 0; 12; 44 |
| - правая нижняя лобная извилина, ПБ 44, и правая премоторная кора, ПБ 6 | + | 237 | 5,00 | 0,0019 | 44; 2; 52 |
| - правая нижняя лобная извилина, ПБ 45; | 0 | 881 | 5,58 | <0,001 | 40; 28; 22 |
| - левая нижняя лобная извилина, ПБ 44; | 0 | 439 | 5,12 | <0,001 | -42; 8; 30 |
| - левая премоторная кора, ПБ 6; | 0 | 376 | 5,26 | <0,001 | 0; 14; 46 |
| - правая нижняя лобная извилина, ПБ 44, ПБ 45 | 0 | 234 | 5,22 | <0,001 | -44; 20; -4 |
| - правая нижняя лобная извилина, ПБ 44, ПБ 45, правая премоторная кора, ПБ 6; | - | 1087 | 5,51 | <0,001 | 50; 12; 36 |
| - левая премоторная кора, ПБ 6; | - | 424 | 5,16 | <0,001 | -4; 8; 62 |
| - левая нижняя лобная извилина, ПБ 44, ПБ 45 | - | 172 | 3,94 | 0,0145 | -56; 30; 22 |

Примечание: * - объем (количество вокселей) и уровень значимости P с коррекцией FWE (family wise error) [162] указан для всего кластера активации или деактивации; # - значение t и координаты MNI указаны для группы вокселей с наибольшей степенью активации или деактивации; ПБ – Поле Бродмана [115]; MNI – стандартизованная система координат для нейровизуализации [214]

Таблица 20 – Зоны активации коры головного мозга у пациентов с терапевтически резистентной депрессией (группа б) при распознавании изображений лиц с положительными (обозначены «+»), отрицательными (обозначены «-») и нейтральными эмоциями (обозначены «0») после лечения [45]

| Зона активации | Эмоция | Объем (количество вокселей)* | t-значение [#] | P* | Координаты в пространстве MNI [#] |
|--|--------|------------------------------|-------------------------|--------|--|
| - левая нижняя лобная извилина, ПБ 44, ПБ 45; | + | 198 | 5,02 | 0,007 | -52; 12; 2 |
| - левая нижняя лобная извилина, ПБ 44, ПБ 45; | + | 184 | 5,35 | 0,0011 | -44; 12; 28 |
| - правая нижняя лобная извилина, ПБ 44 | + | 167 | 4,80 | 0,0021 | 42; 8; 30 |
| - левая премоторная кора, ПБ 6; | 0 | 407 | 4,79 | 0,0021 | -8; 16; 50 |
| - левая нижняя лобная извилина, ПБ 44, левая премоторная кора, ПБ 6; | 0 | 216 | 4,71 | 0,0029 | -46; 4; 46 |
| - правая нижняя лобная извилина, ПБ 44 | 0 | 210 | 4,86 | 0,0036 | 42; 6; 36 |
| - правая нижняя лобная извилина, ПБ 44; | - | 209 | 5,11 | 0,0038 | 46; 8; 32 |
| - левая премоторная кора, ПБ 6; | - | 206 | 4,83 | 0,0043 | -2; 10; 60 |
| - левая нижняя лобная извилина, ПБ 44 | - | 165 | 4,43 | 0,0187 | -44; 2; 54 |

Примечание: * - объем (количество вокселей) и уровень значимости P с коррекцией FWE (family wise error) [162] указан для всего кластера активации или деактивации; # - значение t и координаты MNI указаны для группы вокселей с наибольшей степенью активации или деактивации; ПБ – Поле Бродмана [115]; MNI – стандартизованная система координат для нейровизуализации [214]

У пациентов до лечения наблюдалась гиперактивация лобной коры в области левой и правой нижней лобной извилин и премоторной коры в полях Бродмана 44, 45 и 6 в большей степени при распознавании изображений лиц с положительными эмоциями [45], в меньшей степени при анализе нейтральных и грустных лиц. Известно, что гиперактивация лобной коры является компенсаторной и связана с попыткой подавить избыточную лимбическую активность в поясной извилине и миндалине [150], что особенно проявляется в полях Бродмана 44 и 45 (зона Брока), которые участвуют в вербальной и когнитивной регуляции эмоций (например,

попытки рационально переоценить негативные стимулы), а также в поле 6 (премоторная кора), которое связано с подготовкой моторных и когнитивных реакций на эмоциональные стимулы (например, подавление автоматических негативных реакций).

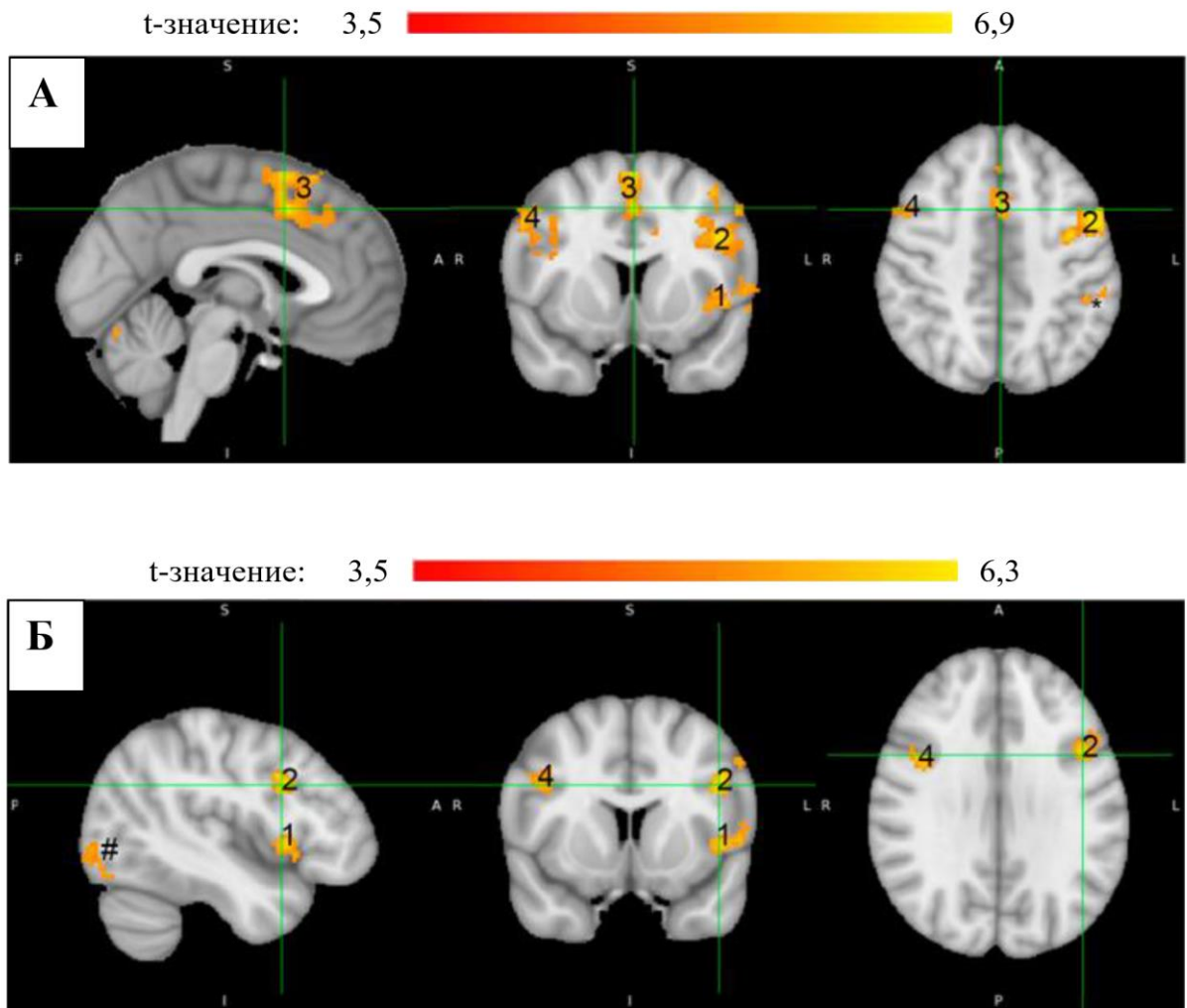


Рисунок 37 – Сравнение зон активации лобной коры в группе пациентов с терапевтически резистентной депрессией до лечения (А) и после лечения (Б) с помощью транскраниальной магнитной стимуляции в ответ на задание по распознаванию изображений лиц с радостными эмоциями [45]. Цветные шкалы обозначают диапазон t-значений при статистическом анализе групповых карт активации. 1 – активация в поле Бродмана (ПБ) 45 слева, 2 – ПБ 44 слева, 3 – ПБ 6 слева, 4 – ПБ 44 справа, * – зона активации в нижней теменной доле слева, # – активация левой зрительной коры

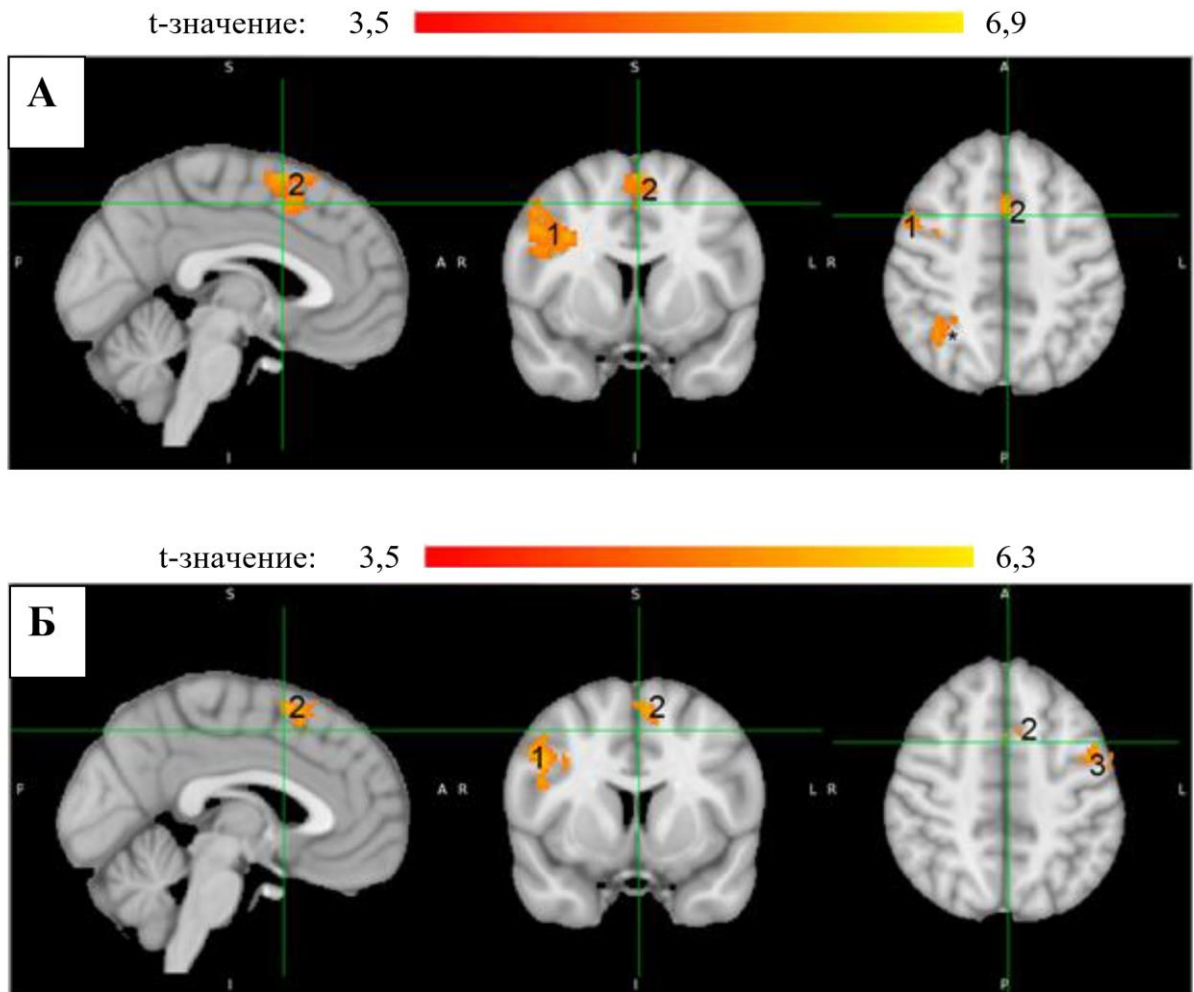


Рисунок 38 – Сравнение зон активации лобной коры в группе пациентов с терапевтически резистентной депрессией до лечения (А) и после лечения (Б) с помощью транскраниальной магнитной стимуляции в ответ на задание по распознаванию изображений лиц с печальными эмоциями [45]. Цветные шкалы обозначают диапазон t-значений при статистическом анализе групповых карт активации. 1 – активация в полях Бродмана (ПБ) 44 и 45 справа, 2 – ПБ 6 слева, 3 – ПБ 44 слева, * – зона активации в нижней теменной дольке справа

После курса лечения с помощью транскраниальной магнитной стимуляции отмечалось уменьшение объема зон активации лобной коры. При анализе изображений лиц с радостными эмоциями зона в области поля Бродмана 45 слева уменьшилась с 1471 воксела до 198, $P < 0,05$; зона активации в области поля Бродмана 44 слева уменьшилась с 1017 вокселей до 184, $P < 0,05$; объем зоны активации в области поля Бродмана 6 слева до лечения был 718 вокселей, после лечения значимой активации в этой области не наблюдалось. При анализе изображений лиц с печальными эмоциями наблюдалось значимое уменьшение

зоны активации в области полей Бродмана 44, 45, 6 справа с 1087 вокселей до лечения до 209 вокселей после курса транскраниальной магнитной стимуляции, $P < 0,05$ [45]. При сравнении других зон активации, в том числе при распознавании изображений лиц с нейтральными эмоциями, значимых различий между двумя точками до и после лечения выявлено не было.

Для оценки взаимосвязи медиальной префронтальной коры (левой медиальной лобной извилины) с лимбической системой и другими отделами головного мозга в группе 6 пациентов с терапевтически резистентной депрессией до и после лечения с помощью транскраниальной магнитной стимуляции была выполнена функциональная МРТ покоя. Статистические данные анализа коннективности при фМРТ покоя до и после лечения представлены в таблице 21. На рисунках 39 и 40 изображены схемы взаимосвязи медиальной префронтальной коры с затылочной корой и задними отделами поясной извилины до и после лечения.

Таблица 21 – Исследование коннективности сети пассивного режима работы мозга в области левой медиальной лобной извилины с лимбической системой, задними отделами левой поясной извилины и левой латеральной затылочной корой [45].

| Связь левой медиальной лобной извилины с | Коэффициент бета в регрессионном анализе | Коэффициент F в дисперсионном анализе | Уровень значимости P |
|--|--|---------------------------------------|----------------------|
| До лечения | | | |
| - задними отделами левой поясной извилины; | 0,67 | 68,47 | 0,000616 |
| - левой латеральной затылочной корой | 1,29 | 150,49 | 0,000130 |
| После лечения | | | |
| - задними отделами левой поясной извилины; | 0,47 | 5,61 | 0,061810 |
| - левой латеральной затылочной корой | 1,09 | 129,75 | 0,000175 |



Рисунок 39 – Схема функциональной взаимосвязи сети пассивного режима работы мозга, медиальной префронтальной коры с лимбической системой, задними отделами поясной извилины и левой латеральной затылочной корой [45] у пациентов с терапевтически резистентной депрессией до лечения. Столбчатая диаграмма показывает величину связанности (коэффициент бета в регрессионном анализе) левой медиальной лобной извилины с левой латеральной затылочной корой, правой и левой угловой извилинами и задними отделами поясной извилины (столбцы 1-4 на диаграмме в правом верхнем углу), вертикальные отрезки обозначают 95% доверительные интервалы. 95% доверительные интервалы для связи лобной коры с латеральной затылочной корой и поясной извилиной, находящиеся выше нулевой отметки, подтверждают наличие статистически значимой связи указанных областей

Функциональная МРТ покоя подтвердила статистически значимую коннективность левой медиальной лобной извилины с задними отделами левой поясной извилины ($P = 0,000616$) и с левой латеральной затылочной корой ($P = 0,000130$) [45]. Это подтверждает теорию, что у пациентов с депрессией наблюдается гиперактивность сети пассивного режима работы мозга и медиальной префронтальной коры [46], что приводит к чрезмерному самоанализу и перегрузке лимбической системы.

После курса лечения методом транскраниальной магнитной стимуляции у пациентов сохранялась взаимосвязь медиальной префронтальной коры с левой латеральной затылочной корой ($P = 0,000175$), тогда как коннективность левой медиальной лобной извилины с левой поясной извилиной не достигала уровня статистической значимости ($P = 0,061810$) [45].

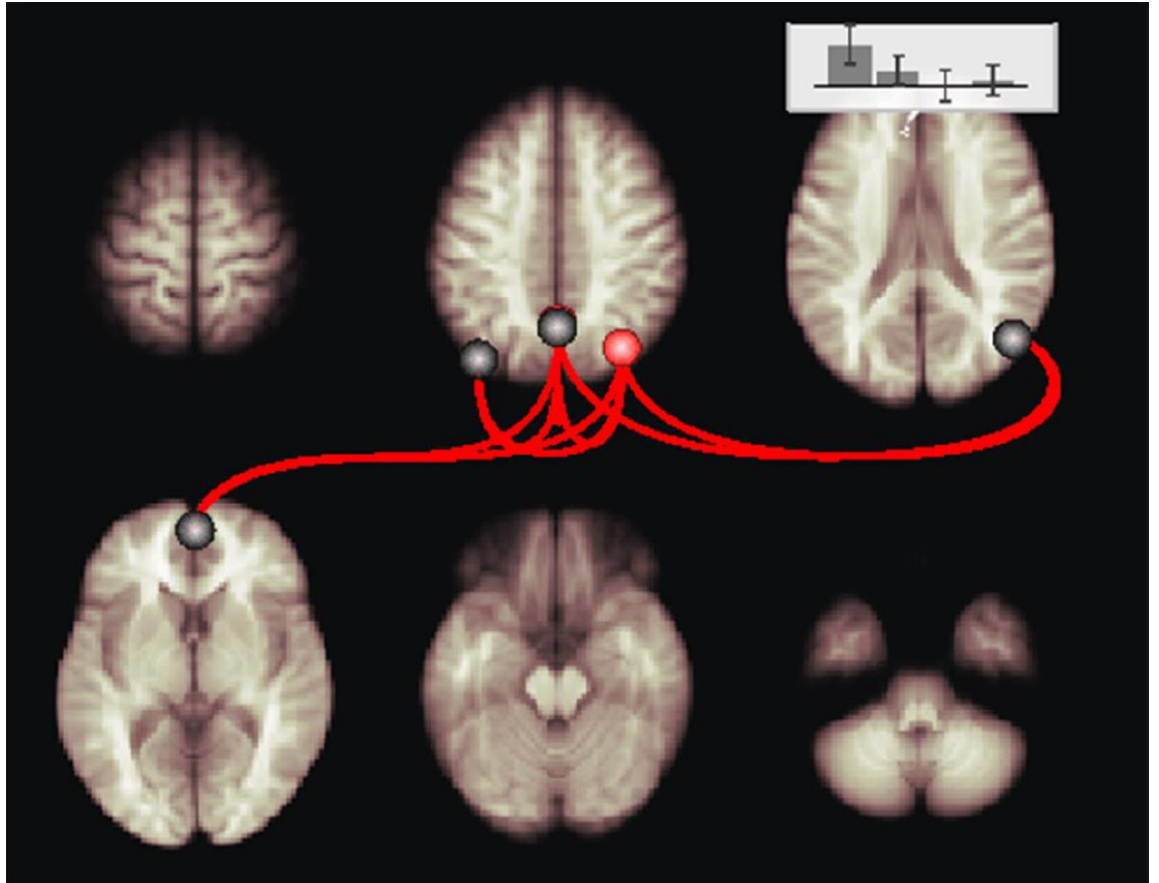


Рисунок 40 – Схема функциональной взаимосвязи сети пассивного режима работы мозга, медиальной префронтальной коры с лимбической системой, задними отделами поясной извилины и левой латеральной затылочной корой [45] у пациентов с терапевтически резистентной депрессией после курса лечения с помощью транскраниальной магнитной стимуляции. Столбчатая диаграмма показывает величину связанности (коэффициент бета в регрессионном анализе) левой медиальной лобной извилины с левой латеральной затылочной корой, правой и левой угловой извилинами и задними отделами поясной извилины (столбцы 1-4 на диаграмме в правом верхнем углу), вертикальные отрезки обозначают 95% доверительные интервалы. После лечения выше нулевой отметки остается только 95% доверительный интервал для связи лобной коры с латеральной затылочной корой. Другие взаимосвязи, в том числе между лобной корой и поясной извилиной, включают нулевую отметку и становятся статистически незначимыми

4.4. Заключение

Таким образом, исследование позволило изучить возможности функциональной МР-томографии для оценки активности коры головного мозга при стрессовом воздействии у пациентов с ишемической болезнью сердца [14], при распознавании лиц с различными эмоциями у пациентов в депрессией до и после лечения [181], а также показать изменение особенностей активации и деактивации коры головного мозга и взаимосвязанности лобной коры и лимбической системы у больных с терапевтически резистентной депрессией до и после лечения с помощью транскраниальной магнитной стимуляции [45]. Методика показала свою эффективность для изучения воздействия таких факторов риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, как стресс и депрессия.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Настоящее исследование позволило получить объективные данные, которые необходимы для внедрения методик магнитно-резонансной спектроскопии (МРС) жировой ткани и функциональной МРТ (фМРТ) для диагностики пациентов с факторами риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний.

Диссертационное исследование позволило подтвердить высокую точность МРС в определении степени стеатоза по сравнению с гистологическим исследованием (100% совпадение для 2-й и 3-й степеней), коэффициент корреляции при сравнении двух методов достигает 0,95 при уровне значимости $P < 0,0001$), с приемлемыми пределами согласия между МРС и биопсией при анализе по методу Бланда-Альтмана.

Пионерской работой, которая показала возможность МРС количественно оценивать соотношение жира и воды в печени *in vitro*, было исследование Longo и соавторов, выполненное ещё в 1995 году [176]. Клинические работы, в которых МР-спектроскопия пациентам с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) выполнялась *in vivo*, появились существенно позже. Одной из первых крупных работ стало исследование Szczepaniak и соавторов (2005), которое на большой когорте пациентов 2349 человек показало высокую корреляцию ($r = 0,99$, $P < 0,001$) и низкий коэффициент вариации (8,5%) результатов МРС при повторных исследованиях [148]. Вторым важным результатом работы Szczepaniak и соавторов было определение нормальных значений жира в печени (менее 5,5%) у здоровых добровольцев, и эти значения впоследствии стали общепринятым стандартом. В исследовании Parente и соавторов (2014) на группе в 60 пациентов была продемонстрирована высокая точность МРС в сравнении с биопсией, которая достигла значений площади под ROC-кривой 0,981, 0,980 и 0,954 для выявления жирового гепатоза легкой, средней и тяжелой степени [131].

Диссертационная работа позволила не только получить согласующиеся с предыдущими исследованиями данные о высокой точности МРС, но и продемонстрировать эффективность спектроскопии в клинической практике для

оценки эффективности лечения пациентов с НАЖБП и неалкогольным стеатогепатитом, что переводит МРС из плоскости диагностического инструмента в плоскость инструмента мониторинга и контроля эффективности лечения. Ограничением работы является малое количество пациентов, которым выполнялась биопсия (10 человек), что было связано с этическими соображениями – в исследовании биопсия проводилась только при наличии у пациентов клинических показаний, когда инвазивная манипуляция была бы выполнена данному человеку, независимо от участия в исследовании. При этом от выполнения биопсий исключительно из исследовательских соображений было решено отказаться при обсуждении этических вопросов на этапе планирования диссертационной работы. Тем более что верификация методики уже выполнена и подтверждена в нескольких международных исследованиях [131, 208].

В текущем исследовании МР-спектроскопия оказалась эффективной для мониторинга динамики содержания жира в печени на фоне лечения. У пациентов с НАЖБП была показана эффективность шестимесячного курса терапии эслидином, что способствовало статистически значимому снижению содержания жира в печени с 22,4% до 13,5% ($P = 0,0007$) по данным МРС [43]. В то же время у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) терапия урсофальком привела к значимому улучшению биохимических показателей (АЛТ, АСТ), однако не вызвала достоверного снижения степени стеатоза по данным МРС. Мониторинг лечения проводился в группе из 70 включенных пациентов (из которых 37 человек составили группу НАЖБП, 31 – НАСГ), а двое были исключены из исследования, что является одним из наиболее крупных исследований эффективности лечения с помощью МРС. Так, в работе Mazen Nouredin и соавторов (2013) оценивали эффективность препарата колесевелам на группе из 50 пациентов [216], в исследовании Shigenori Hiruma и соавторов (2023) сравнивались препараты эмпаглифлозин и ситаглиптин на 44 больных [125]. Ограничением диссертационной работы является отсутствие рандомизации и контрольной группы для лечения жирового гепатоза, что снижает доказательность результата, показавшего эффективность эслидина, однако в рамках лучевой диагностики как основной

специальности данной работы, не снижает ее вклад в исследование методологии спектроскопии как точного и надежного инструмента для неинвазивного мониторинга эффективности терапии, что приобретает особую важность для пациентов с факторами риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний.

В диссертационном исследовании предложен индекс соотношения плотности селезенки и печени по данным нативной компьютерной томографии, который показал высокую корреляцию с результатами МР-спектроскопии ($r = 0,92$, $P < 0,001$) и среднюю разницу между двумя методами при анализе по методу Бландта-Альтмана в 3,1%, что является многообещающим результатом, открывающим перспективу более широкого количественного изучения содержания жира в печени у пациентов с факторами риска АССЗ с помощью повсеместно доступного метода КТ, тогда как МР-спектроскопия может быть рекомендована в специализированных сердечно-сосудистых центрах, когда важна точность, сопоставимая с результатами биопсии, например в клинических исследованиях эффективности методов лечения.

Полученные данные позволили использовать методику МРС для количественного определения соотношения белого и бурого жира, что стало новым дополнительным инструментом исследования жировой ткани у пациентов с такими факторами риска АССЗ, как сахарный диабет 2 типа и ожирение. Использование МР-спектроскопии в решении этой задачи является инновационным: в мировой научной литературе если лишь данные, подтверждающие возможности МРС в изучении бурого жира в экспериментах на мышах [146], а также в исследованиях, проведенных с помощью томографической методики оценки содержания жира на основании химического сдвига [54, 81, 155].

Диссертационное исследование подтвердило более низкое содержание триглицеридов в надключичном жировом депо по сравнению с подкожным жиром шеи как у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (93% против 96%, $P = 0,0007$), так и у больных с ожирением (95% против 98%, $P < 0,0001$), что согласуется с результатами, полученными с помощью позитронно-эмиссионной томографии, в

которых основная локализация бурой жировой ткани была найдена в надключичной области [80, 93].

При испытании методики МР-спектроскопии в клинических условиях было показано, что пациенты с сахарным диабетом 2 типа с преобладанием бурого жира в надключичной области характеризовались достоверно более низким индексом массы тела и уровнем общего холестерина, а более высокий уровень инсулинорезистентности был связан с увеличением количества белого жира [207]. Корреляционный анализ выявил слабую отрицательную корреляцию соотношения белого и бурого жира с показателем инсулинорезистентности (m-значением по результатам КЛЭМП-теста, $r = -0.44$, $P = 0,002$).

Полученные данные находят отражение в ряде фундаментальных и клинических работ, посвященных изучению бурой жировой ткани у человека. Большинство из них проводилось с помощью позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), хотя имеются и несколько исследований, выполненных методом томографической методики расчета фракции жира. Так, исследование van Marken Lichtenbelt и соавторов (2009) впервые с помощью ПЭТ-КТ продемонстрировало наличие функционально активной бурой жировой ткани у здоровых лиц и показало обратную корреляцию ее объема и активности с индексом массы тела и процентным содержанием жира в организме [80]. Исследование Ни и соавторов (2013) продемонстрировало с помощью МРТ-анализа изображений с химическим сдвигом между жиром и водой, что у детей с ожирением уменьшается количество бурого жира и увеличивается объем белой жировой ткани при сравнении с детьми с нормальным весом [81].

В нашем исследовании впервые удалось показать с помощью МР-спектроскопии влияние бурого и белого жира на инсулинорезистентность у больных сахарным диабетом 2 типа, результаты были опубликованы в журнале *Diabetes Technology and Therapeutics* (2017) [207], а также методом МРС было продемонстрировано увеличение содержания бурого жира в надключичной области у пациентов с ожирением при лечении препаратами агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа (2025) [10]. Ранее в метаанализе Liu и

соавторов (2022) суммировали данные 10 публикаций, в которых оценивалось влияние этих лекарственных препаратов на висцеральную и подкожную жировую ткань [164] и было выявлено, что лечение способствует уменьшению объема обоих видов жира, при этом динамика изменения содержания белого и бурого жира не исследовалась. Исследование Janssen и соавторов (2020) с помощью ПЭТ-КТ позволило предположить, что лечение агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа способствует активизации бурой жировой ткани [212], тогда как в работе van Eijk и соавторов (2020), при исследовании фракции жира по результатам МРТ с химическим сдвигом подтвердить увеличения содержания бурого жира не удалось [143]. В нашем диссертационном исследовании были получены результаты, согласующиеся с данными ПЭТ-КТ с холодной пробой, которая является «золотым стандартом» визуализации бурого жира.

Таким образом, настоящее исследование демонстрирует возможности МР-спектроскопии не только в определении выраженности жирового гепатоза, но и в качестве неинвазивного инструмента для количественной оценки содержания бурой и белой жировой ткани *in vivo* в надпочечном жировом депо. Исследование показало информативность МРС у пациентов с такими факторами риска АССЗ, как неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет 2 типа и ожирение, в том числе при мониторинге эффективности лечения, что открывает новые возможности для персонализированного подбора методов коррекции неблагоприятного влияния факторов риска у таких пациентов.

Взаимосвязь психоэмоциональных факторов с повышенным риском атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний была показана не только в широко известных исследованиях INTERHEART [220] и INTERSTROKE [117], но и получила подтверждение в более современных, но не уступающих по доказательности и количеству включенных пациентов работах Hagström и соавторов в 2018 году [177], Higuera-Fresnillo и соавторов в 2024 году [63], которые показали, что стресс и депрессия не только повышают риск смерти от сердечно-сосудистых событий, риск несмертельных инфарктов миокарда, но и

значимо увеличивают риск выявления гемодинамически значимых стенозов в коронарных и сонных артериях.

Исследователи в поиске возможного патогенетического механизма влияния стресса и депрессии на АССЗ установили связь с повышенной активностью симпатической нервной системы [123], гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой [126] и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем [129]. В ряде работ были получены объективные данные, подтверждающие влияние стресса на нарушение липидного обмена и его вклад в формирование метаболического синдрома [135, 169], а также на дисфункцию эндотелия вследствие повышенных уровней С-реактивного белка и цитокина интерлейкина-6 [118, 136]. Разработка методики фМРТ делает возможным получить инструмент оценки влияния психоэмоциональных факторов на функционирование головного мозга.

Главной проблемой создания протокола функциональной МРТ для изучения влияния стресса является сложность подбора задания, которое можно было бы осуществить внутри канала томографа и которое оказывало бы стрессирующее воздействие на испытуемого. На этапе отработки методики мы провели эксперименты с воздействием воспроизведения звуков взрывов, бьющегося стекла и криков, терялось на фоне шума от обычной работы аппарата МРТ. А картинки войны, автокатастроф, техногенных аварий на фоне адаптации восприятия современного человека к детальным видеоматериалам на телевидении и в художественных фильмах внутри томографа вызывали активацию лишь зрительной коры. В некоторых исследованиях предложено использовать для стрессового воздействия Монреальский тест на индукцию стресса (Montreal Imaging Stress Task, MIST) [159, 204]. Тест представляет собой компьютерную программу, которая предъявляет испытуемому арифметические примеры повышающейся сложности и с уменьшающимся временным интервалом для решения, в результате в какой-то момент справиться с решением становится невозможно и испытуемый получает негативную оценку своих способностей [205]. Тем не менее, для реализации стрессового влияния данного теста необходимо не только, чтобы человек внутри томографа был сильно мотивирован к важности

решения арифметических задач, но и эмоционально зависел от одобрения результатов его устного счета, что некоторыми исследователями ставится под сомнение. В частности Gossett с соавторами для усугубления стрессового воздействия теста MIST, подвергали участников длительному ожиданию перед исследованием фМРТ [56].

В данном диссертационном исследовании было принято решение для изучения стрессового воздействия с помощью фМРТ использовать протокол, разработанный нами для исследований психических процессов и опробованный на группе пациентов с шизофренией в стадии ремиссии [15]. В качестве задания с оптимальным стрессирующим воздействием во время исследования МРТ нашими коллегами и соавторами с кафедры психофизиологии МГУ им. М.В. Ломоносова было предложено использовать периодические субболевыми электрические разряды электрического тока, подаваемые с помощью электрода, заведенного через специальное окно для кабелей в клетке Фарадея МР-томографа [12, 14]. Действительно, воздействие электрического тока является наиболее распространенным стрессовым модулятором в экспериментах на животных [64, 65]. И, хотя в исследованиях на людях интенсивность электрического воздействия в пересчете на массу тела существенно ниже, есть основания полагать, что даже доболевое воздействие тока оказывает стрессовое воздействие. Для подтверждения этого факта в нашей работе было показано, что при изучении кожной гальванической реакции вне канала томографа воздействие субболевых разрядов электрического тока приводит к повышению разности потенциалов двух участков кожи (в группе пациентов с ИБС с 272 ± 192 мкВ в покое до 523 ± 178 мкВ при стрессовом воздействии, $P = 0,0001$; в группе здоровых добровольцев с 280 ± 180 мкВ в покое до 415 ± 169 мкВ при стрессовом воздействии, $P = 0,0121$) [35], что обусловлено повышенным потоотделением вследствие острой стрессовой реакции.

При исследовании уровня хронического стресса в группе пациентов с ишемической болезнью сердца и у здоровых добровольцев было показано, что больные ИБС более сильно подвержены как острому, так и хроническому стрессу по результатам опросника А.Б. Леоновой. Большую интенсивность хронического

стресса также подтвердил анализ гормонов и нейропептидов. Более низкий уровень гормона АКТГ-рилизинг фактор, который был выявлен у пациентов с ИБС, может быть связан с его истощением на фоне продолжительного влияния хронического стресса, что подтверждает высказанную в ряде исследований гипотезу о ведущем влиянии повышенной активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [35] как патогенетического фактора, связывающего стресс с риском АССЗ [126]. Сниженный уровень нейропептида Y у больных ИБС также может свидетельствовать о декомпенсации вследствие хронического стресса, т.к. показано, что этот нейромедиатор высвобождается при остром стрессе. McDowell и соавторы выявили увеличение риска смерти от АССЗ и от всех причин при увеличении концентрации нейропептида Y в крови [161].

Разработанная нами методика фМРТ для изучения стрессового воздействия позволила выявить в группе пациентов с ИБС достоверную активацию островка и деактивацию компонентов сети пассивного режима работы мозга, а именно медиальной префронтальной коры (включая поля Бродмана 10 и 32) и задней поясной коры/предклинья (поля Бродмана 7, 23, 31). В группе контроля активация и деактивация этих областей либо была незначимой, либо существенно менее выраженной. Эти данные позволяют предположить, что у пациентов с ИБС существует специфический паттерн нейрофункционального ответа на стресс, характеризующийся гиперактивацией островка, ответственного за interoцепцию и вегетативный контроль, и более глубоким подавлением активности СПРР, что может отражать нарушение механизмов нисходящего когнитивного контроля над стрессовой реакцией и ее вегетативными проявлениями. Эти данные согласуются с работой Orpenheimer и соавтора, в которой приводятся результаты различных исследований, изучавших взаимосвязь островка с регуляцией сократительной функции сердца [166], позволившие предположить, что именно через островок осуществляется влияние когнитивных функций на реакцию сердечно-сосудистой системы, а приобретенные патологические процессы, затрагивающие кору островка, могут приводить к электрофизиологическим изменениям и нарушению сократительной функции сердца.

Данные результаты находят отражение в других публикациях, посвященных изучению активности коры мозга при стрессе. В работе Hermans и соавторов (2014) изучалась реакция мозга на острый стресс. Авторы, оценивая взаимодействие наиболее важных сетей нейронных сетей, предположили, что стресс приводит к перераспределению активности между наиболее важными сетями: подавлению активности сети пассивной работы мозга и исполнительной сети, тогда как основное внимание мозга переключается на сеть значимости, одним из узлов которой является кора островка [95].

В исследовании Kalin и соавторов (2018), выполненном на обезьянах, изучалась избыточная экспрессия АКТГ-рилизинг фактора в миндалине вследствие инфузии в миндалину адено-ассоциированного вируса под контролем МРТ, в результате чего наблюдалось изменение поведения примата с усилением тревожности, при этом с помощью фМРТ была зафиксирована активация в области островковой коры [167]. В нашем исследовании более выраженная активация правого островка наблюдалась именно у пациентов с ИБС, которые также были более подвержены хроническому стрессу по опроснику А.Б. Леоновой и имели более выраженную вегетативную реакцию по результатам кожной гальванической реакции. При этом, в отличие от исследования Kalin, у пациентов наблюдался более низкий уровень АКТГ-рилизинг фактора, что можно объяснить его истощением на фоне хронического стресса.

При исследовании еще одного психоэмоционального фактора риска АССЗ – депрессии, функциональная МРТ позволила выявить значимые особенности активности коры головного мозга, часть из которых нивелировалась на фоне лечения. Наиболее значимой находкой у пациентов до лечения была выраженная гиперактивация дорсолатеральной префронтальной коры, а именно полей Бродмана 46 в правой средней и нижней лобных извилинах, при обработке всех типов эмоциональных стимулов. В отличие от этого, в группе контроля у лиц без депрессии активация префронтальных областей была наиболее выражена при восприятии нейтральных стимулов и существенно менее интенсивна при обработке эмоционально активных лиц. С другой стороны, в мета-анализе, проведенном

Kaiser и соавторами (2015), были систематизированы данные фМРТ покоя, показавшие, что для депрессии характерна гиперактивация нейронной сети значимости (salience network), в которую входит островковая кора и передняя поясная кора, при одновременной гипоактивации центральной исполнительной сети (central executive network), включающей дорсолатеральную префронтальную кору [139]. Это противоречие с нашим исследованием объясняется при анализе методологии исследования и дает большее понимание особенностей функционирования головного мозга при депрессии. Так, в исследовании Kaiser и соавторов включались данные фМРТ покоя, при которых испытуемые не проявляли никаких активностей, что сопровождалось снижением активации префронтальной коры. В нашей работе гиперактивация лобной коры у депрессивных пациентов наблюдалась в ответ на обработку и интерпретацию различных эмоций, что подчеркивает усиление когнитивных функций и задействование дополнительных энергетических ресурсов исполнительных областей мозга для регуляции эмоционального ответа. После курса терапии, на фоне клинического улучшения, отмечалось снижение объема активации дорсолатеральной префронтальной коры в ответ на негативные стимулы и полное исчезновение активации на позитивные, что свидетельствует о нормализации работы префронтального контроля и снижении когнитивной нагрузки при обработке эмоций.

Интересным наблюдением является выявленная в группе пациентов с депрессией после лечения зона активации в левой верхней височной извилине в поле Бродмана 22, которое считается зоной Вернике – мозговым центром, участвующим в осмыслении, планировании и контроле речи, хотя речевых заданий при выполнении исследования не было. Схожие результаты были отмечены в исследовании Liu и соавторов (2020), которые предложили рассматривать активацию верхней височной извилины у пациентов с депрессией после курса антидепрессивной терапии как ранний маркер ответа на лечение [94]. Это совпадение результатов на разных независимых выборках значительно повышает надежность данного феномена и дает основание для выполнения более крупных

исследований, результаты которых позволят использовать его в качестве благоприятного предиктора в клинической практике.

Еще одним важным результатом исследования стало выявление зон, активация которых отсутствовала у пациентов с депрессией, но наблюдалась в контрольной группе. У лиц без депрессии была выявлена активация островка при восприятии счастливых лиц и левой миндалины, активирующейся на нейтральные стимулы. Считается, что островок ответственен за интроцепцию (способность человека воспринимать свои внутренние ощущения) [116], а миндалина является частью лимбической системы, участвующей в обработке эмоций. При этом островок может быть связующим звеном с миндалиной и когнитивной лобной корой, соединяя в нейронную сеть интроцептивное восприятие, обработку эмоций и сознательный анализ [221]. Отсутствие активации островка и миндалины у пациентов с депрессией может быть причиной нарушения их способности испытывать удовольствие.

Особо следует обратить внимание на выявленные в диссертационном исследовании особенности функционирования островка при стрессовом воздействии и депрессии. Сниженная активация при обработке эмоциональной информации у лиц с депрессией и гиперактивность в ответ на стрессовое воздействие может оказывать общее влияние на функцию сердца [166], что важно для пациентов с риском развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний [35]. Полученные результаты стали предпосылкой дальнейших работ по изучению активности коры головного мозга при депрессии у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда [7].

Выявление у здоровых испытуемых зон деактивации в лимбической системе в области поясной извилины при распознавании любых эмоций является нормальным паттерном при выполнении любой активной когнитивной задачи. Активация лобной коры при процессе активного мышления сопровождается деактивацией сети пассивной работы мозга, в которую входит поясная извилина. У пациентов с депрессией в диссертационной работе зона деактивации в поясной извилине отсутствовала, что можно объяснить повышенной связанностью в сети

пассивной работы мозга (элементом которой является поясная извилина) при депрессии. В результате гиперконнективность лобной коры и поясной извилины препятствует снижению активности лимбической системы при активации дорсолатеральной префронтальной коры в ответ на когнитивную задачу по распознаванию эмоций. Феномен повышения связанности сети пассивной работы мозга при депрессии, включая поясную извилину, описан в работе Hamilton и соавторов (2011) [87], который, по мнению авторов, коррелирует с выраженностью руминаций (навязчивых негативных размышлений, характерных для депрессии). По данным Hamilton и соавторов, у пациентов с депрессией сеть пассивной работы мозга недостаточно «отключается» при выполнении активной задачи, что мешает эффективной обработке внешних стимулов и способствует погружению во внутренние негативные переживания.

Эти результаты согласуются с данными, полученными в нашем исследовании при анализе фМРТ покоя у пациентов с терапевтически резистентной депрессией, при которой была выявлена повышенная связанность медиальной префронтальной коры с задними отделами поясной извилины [45]. Тогда как после курса лечения с помощью транскраниальной магнитной стимуляцией, связь лобной и поясной коры становилась статистически незначимой, что сопровождалось положительным эффектом лечения в виде снижения суммарного балла депрессии по шкале Бека до 12 ± 6 (до лечения был 32 ± 3 , $P < 0,0001$), достижения ремиссии у 7 пациентов из 10 и уменьшения степени депрессии у остальных трех.

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) в лечении депрессии является научно обоснованным методом, его эффективность доказана в клинических исследованиях [215], хотя механизм воздействия не до конца изучен [45]. В работе Downar и соавторов (2024) объясняется, что мишенью для транскраниальной стимуляции при депрессии является дорсолатеральная префронтальная кора [151]. Авторы считают, что длительность терапевтического эффекта при магнитной стимуляции зависит от синаптической пластичности и может быть обусловлена дофамином, действующим на семейство рецепторов D1, либо глутаматом, посредством NMDA-рецепторов.

Влияние транскраниальной магнитной стимуляции на уменьшение функциональной связанности дорсолатеральной префронтальной коры и поясной извилины было описано в исследовании Fox и соавторов (2012), которые измеряли взаимную коннективность этих двух областей у 92 здоровых добровольцев и 13 пациентов с депрессией до и после лечения [97]. Разработанная нами методика фМРТ подтвердила этот результат для пациентов с терапевтически резистентной депрессией, а также позволила продемонстрировать уменьшение интенсивности активации лобной коры после курса лечения.

В нашем исследовании была выявлена взаимосвязь лобной коры с левой латеральной затылочной корой, которая относится к вторичной, ассоциативной зрительной коре и участвует в обработке зрительной информации и ее интеграции с когнитивными функциями, в генерации ментальных зрительных образов и задействования визуальной памяти. Сохранение коннективности лобной и затылочной коры после лечения является важным результатом, который показывает, что ТМС, снижая активность лобной коры при распознавании эмоций, и инактивируя патологическую связанность дорсолатеральной префронтальной коры и поясной извилины, одновременно не влияет на связь других нейронных сетей, важных для нормального функционирования головного мозга. Эти результаты согласуются с работой Liston и соавторов (2014), которые показали, что высокочастотное магнитное воздействие на лобную область не оказывает влияние на связанность в центральной исполнительной сети в области лобно-теменной коры [86].

Результаты нашего исследования особенно интересны для пациентов с факторами риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. Они не только продемонстрировали эффективность функциональной магнитно-резонансной томографии как ведущего современного метода визуализации активации и деактивации коры головного мозга, исследования связанности активных зон мозга и нейронных сетей, не только позволили глубже понять вероятный механизм влияния стресса и депрессии на функционирование головного мозга, но и создали предпосылку для возможной разработки простого

неинвазивного метода лечения с помощью транскраниальной магнитной стимуляции у пациентов на начальных доклинических стадиях атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. Действительно, в мировой научной литературе стали появляться единичные пионерские работы, посвященные испытанию транскраниальной магнитной стимуляции у пациентов с болезнями сердца и сосудов: при метаболическом синдроме (2022) [193] и при восстановлении после ишемического инсульта (2020) [124]. Имеющихся на данный момент научных данных недостаточно, чтобы думать о внедрении метода в клиническую практику, требуются его клинические испытания с подбором терапевтических протоколов.

Одним из основных ограничений исследования является небольшой размер выборки, например, при МР-спектроскопии печени с биопсией, МР-спектроскопии печени с компьютерной томографией, при анализе пациентов депрессией до и после лечения, а также у пациентов с терапевтически резистентной депрессией до и после курса транскраниальной магнитной стимуляции. Это обусловлено с одной стороны, этическими соображениями (согласно обсуждению на заседании Независимого этического комитета при планировании исследования, было решено выполнять биопсию печени только тем пациентам, у кого были клинические показания к манипуляции и кто подвергся бы вмешательству, независимо от участия в исследовании), с другой стороны, сложностью мотивирования пациентов с депрессией к выполнению функциональной МР-томографии из исследовательских соображений без очевидной клинической необходимости – в результате 5 пациентов из группы с терапевтически резистентной депрессией были исключены из исследования по причине неявки на контрольное исследование МРТ после лечения. Вместе с тем, включенные группы пациентов были достаточными для получения статистически значимых результатов, как согласующихся с работами других авторов, так и являющихся пионерскими и ранее неизвестными фактами. К другому ограничению исследования можно отнести отсутствие контрольных групп, получающих плацебо вместо действующего вещества, в исследовании МР-спектроскопии печени при

неалкогольной жировой болезни печени и неалкогольном стеатогепатите, МР-спектроскопии жировой ткани при ожирении, функциональной МР-томографии при терапевтически резистентной депрессии на фоне лечения. Это бесспорно снижает доказательность полученных результатов для кардиологии и психиатрии, однако сохраняет информативность эффективности методик МРС и фМРТ в рамках специальности лучевая диагностика.

Таким образом, исследование показало, что разработанная методика функциональной магнитно-резонансной томографии позволяет получать новую информацию о функционировании головного мозга при таких психосоциальных факторах риска АССЗ, как стресс и депрессия. Полученные результаты имеют не только теоретическое значение, заключающееся в уточнении понимания функционирования психических процессов на основании объективной визуальной и количественной методики, позволяющей статистически рассчитать достоверность полученных результатов. Но, кроме того, имеет важное потенциальное практическое применение: новая информация, получаемая с помощью фМРТ, может быть использована в исследованиях радиомики и подбора персонализированных рекомендаций для больных с начальными стадиями атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В диссертационной работе изучены возможности магнитно-резонансной спектроскопии (МРС) и функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) в оценке состояния жировой ткани и функциональной активности коры головного мозга у пациентов с такими факторами риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, как жировой гепатоз, сахарный диабет 2 типа, ожирение, стресс и депрессия.

Методика выполнения МР-спектроскопии была разработана и настроена таким образом, который позволил применять ее как для количественного расчета содержания жира в печени, так и для определения соотношения белой и бурой жировой ткани в надключичном жировом депо. Была выполнена верификация результатов МРС в сравнении с биопсией, что подтвердило ее высокую точность. Для компьютерной томографии был предложен индекс содержания жировой ткани в печени, который показал высокую корреляцию с МР-спектроскопией, и может быть рекомендован к применению в учреждениях, где недоступно выполнение МРС.

Исследование показало информативность спектроскопии в мониторинге динамики содержания жира в печени на фоне лечения при неалкогольной жировой болезни и неалкогольном стеатогепатите, в определении соотношения белого и бурого жира в надключичном жировом депо. Позволило получить объективные данные, подтверждающие связь уменьшения количества бурой жировой ткани с развитием инсулинорезистентности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, а также подтвердить относительное увеличение количества бурого жира при снижении объема белой жировой ткани у пациентов с ожирением на фоне лечения препаратами агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа.

Разработана методика функциональной МР-томографии для исследования психических процессов. С доработкой и коррекцией методика адаптирована для изучения стресса и депрессии. Применение субболевого электростимуляции в качестве стрессового воздействия при фМРТ было обосновано, а ее способность

вызывать острую стрессовую реакцию была подтверждена с помощью кожной гальванической реакции. В группе пациентов ИБС была подтверждена более выраженная подверженность как острому, так и хроническому стрессу по данным опросника А.Б. Леоновой.

Функциональная МР-томография со стрессовым воздействием электрического тока у пациентов с ишемической болезнью сердца позволила выявить зону активации коры головного мозга в правой островковой коре и деактивации в передней поясной и левой верхнемедиальной лобной коре, отсутствующие при аналогичном исследовании в группе здоровых добровольцев. Это может говорить о ключевой роли островка как промежуточного элемента влияния головного мозга при стрессе на сердце, что находит косвенное подтверждение и в единичных других научных работах на эту тему. Деактивация передней поясной и верхней медиальной лобной извилин у пациентов с ишемической болезнью сердца свидетельствует о более низкой эмоциональной реакции на острый стресс по причине эмоциональной перегрузки на фоне подверженности более высокому уровню хронического стресса.

У пациентов с депрессией разработанная методика фМРТ позволила показать избыточную активацию дорсолатеральной префронтальной коры при анализе эмоциональной информации, а также неспецифическую гиперреактивность зрительной затылочной коры. В результате лечения наблюдалось снижение интенсивности активации в ответ на распознавание положительных и отрицательных эмоций, что приблизило характер функционирования лобной коры к тому, что наблюдалось в группе контроля. В группе лиц без депрессии наблюдалась более выраженная активация лобной коры в ответ на распознавание нейтральных лиц, чем при анализе радостных или грустных эмоций. Кроме того, в группе контроля была выявлена активация коры левого островка и левой миндалины, не наблюдавшаяся у депрессивных пациентов ни до лечения, ни во второй точке на фоне клинического улучшения. Это позволило предположить взаимосвязь миндалины, островка и лобной коры, нарушение которой при депрессии может быть важным звеном патогенеза, а также подчеркнуть роль

островка при психоэмоциональных факторах риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний.

У пациентов с терапевтически резистентной депрессией разработанная методика фМРТ также подтвердила уменьшение активности лобной коры на фоне курса лечения, а также показала ослабление патологической функциональной связи между ключевым узлом сети пассивного режима (медиальной префронтальной корой) и лимбической системой (задней поясной извилиной), что свидетельствует о нормализации функционирования сети пассивной работы мозга на фоне нейромодуляции и устранении избыточного влияния лобной коры на зону регуляции эмоций.

Важнейшей задачей для медицинской науки в XXI веке является дальнейшее снижение смертности и улучшение качества жизни у пациентов с болезнями сердечно-сосудистой системы. Изучение факторов риска и путей минимизации их неблагоприятного влияния становится одним из важных направлений для будущих исследований. Новый инновационный подход для решения этой задачи предложен в стратегии персонифицированной медицины, которая предполагает исследование радиомики – анализ больших данных всего объема лучевых диагностических обследований с помощью искусственного интеллекта и машинного обучения. На выходе после сегментации и постобработки ожидается получение уникального «цифрового отпечатка» пациента, что поможет оценить индивидуальный прогноз и подобрать наиболее эффективные рекомендации для данного человека. Проблема заключается в том, что основные лучевые диагностические методы в кардиологии, такие как прямая коронарная ангиография, МРТ сердца с контрастированием, КТ-ангиография коронарных артерий, эхокардиография, дают важную диагностическую информацию при сформированной болезни, тогда как концепция персонифицированной медицины нацелена на анализ геномики, метаболомики и радиомики на ранней доклинической стадии. Анализ данных по первичным снимкам, не содержащим информации о патологическом влиянии факторов риска, не сможет быть эффективным для такого контингента больных. Вместе с тем, лучевых диагностических методов, способных предоставить «большие данные» о

состоянии факторов риска болезней сердца, не так много. В этом ключе данное диссертационное исследование не только изучает возможности двух новых для кардиологии диагностических методик, но и открывает перспективу для дальнейших инновационных исследований радиомного анализа у пациентов с факторами риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, в которых результаты МР-спектроскопии печени, жировой клетчатки надключичной области, фМРТ покоя, функциональной МРТ со стрессовым воздействием электрического тока и заданием по распознаванию эмоций, могут являться источником новой информации для построения персонифицированных диагностических моделей.

ВЫВОДЫ

1. Магнитно-резонансная спектроскопия печени является высокоинформативным методом количественного определения содержания жира в печени (корреляция в сравнении с результатами биопсии достигает 0,95, $P < 0,0001$, различия средних значений при анализе Бланда-Альтмана -2,3%, точность в определении степени жирового гепатоза 100%), что делает ее эффективным неинвазивным инструментом мониторинга эффективности лечения.

2. МР-спектроскопия подтвердила преимущественную локализацию бурой жировой ткани в надключичном жировом депо в сравнении с подкожной жировой клетчаткой шеи у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (соотношение триглицеридов и воды в надключичной области $93\% \pm 4\%$, в подкожной жировой клетчатке шеи $96\% \pm 3\%$, $P = 0,0007$). Пациенты с высокой инсулинорезистентностью имеют меньшее содержание бурого жира в надключичной клетчатке (содержание триглицеридов 94% против 90% в подгруппе низкой инсулинорезистентности, $P = 0,0001$). Соотношение белого и бурого жира имеет слабую отрицательную корреляционную зависимость с инсулинорезистентностью (с m -значением по результатам КЛЭМП-теста, $r = -0,44$, $P = 0,002$).

3. МР-спектроскопия показала увеличение содержания бурого жира в надключичной жировой клетчатке (содержание триглицеридов уменьшилось с $95 \pm 2\%$ до $92 \pm 2\%$, $P < 0,0001$) в результате шестимесячного курса лечения препаратами агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа.

4. Функциональная магнитно-резонансная томография позволила выявить у пациентов с ишемической болезнью сердца, подверженных повышенному уровню острого и хронического стресса по данным опросника А.Б. Леоновой, зону активации в правом островке (объем зоны 323 воксела, $P = 0,025$), зону деактивации левой верхней медиальной лобной извилины и передней поясной коры (объем зоны 718 вокселов, $P < 0,001$) в ответ на стрессовое воздействие электрическим током,

что демонстрирует особенности активности коры головного мозга в этой группе в отличие от здоровых добровольцев.

5. Функциональная МРТ у пациентов с депрессией показала снижение активации лобной коры при распознавании выражений лиц с различными эмоциями в ответ на курс лекарственной терапии (суммарный объем зон активации лобной коры до лечения: 2368 вокселей при распознавании радости, 2064 – печали, 2089 – нейтральных лиц; после лечения: 1390 вокселей для нейтральных лиц, 336 вокселей при обработке отрицательных эмоций). При этом активация островка, миндалины и деактивация передней поясной извилины (которые наблюдались в группе здоровых) у пациентов с депрессией отсутствовала как до лечения, так и после, что позволяет предположить физиологическую взаимосвязь этих зон, которая нарушается при депрессии на фоне патологической активности лобной коры.

6. Функциональная МРТ покоя у пациентов с терапевтически резистентной депрессией показала наличие значимой патологической взаимосвязи лобной коры с поясной извилиной (до лечения коннективность достигала значимого уровня $P = 0,000616$), которая устранялась после лечения с помощью транскраниальной магнитной стимуляции, что подтверждает механизм взаимного влияния когнитивной и эмоциональной сферы у таких пациентов, а также демонстрирует механизм потенциального неинвазивного метода коррекции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Магнитно-резонансная спектроскопия рекомендуется для количественной оценки выраженности стеатоза печени в специализированных сердечно-сосудистых центрах, в случаях, когда необходима точность изменений, сопоставимая с данными биопсии. В рутинной практике в городских больницах и в амбулаторных условиях возможна количественная оценка содержания печени на основании индекса соотношения плотности печени и селезенки по данным компьютерной томографии без контрастирования.

2. Магнитно-резонансная спектроскопия жировой ткани в надключичной области рекомендуется к применению в специализированных сердечно-сосудистых центрах для определения соотношения белого и бурого жира у пациентов с ожирением или сахарным диабетом 2 типа.

3. Для моделирования стрессовой ситуации в канале МР-томографа при исследованиях фМРТ рекомендуется применять доболевое воздействие электрического тока.

4. Исследование активности коры головного мозга при депрессии рекомендуется проводить с помощью двух методик: фМРТ с заданием по распознаванию эмоциональной информации и фМРТ покоя для изучения коннективности лобной коры с лимбической системой.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АКТГ – адренокортикотромный гормон
- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания
- АСТ – аспаргатаминотрансфераза
- АТФ – аденозинтрифосфат
- ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
- ДИ – доверительный интервал
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИМТ – индекс массы тела
- КТ – компьютерная томография
- ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
- ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
- м. д. – миллионные доли
- МР – магнитно-резонансный
- МРС – магнитно-резонансная спектроскопия
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
- НАСГ – неалкогольный стеатогепатит
- НМИЦ – Национальный медицинский исследовательский центр
- ПБ – поле Бродмана
- ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ
- РФ – рилизинг-фактор
- СД2 – сахарный диабет 2 типа
- СПРР – сеть пассивного режима работы мозга
- ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
- ТМС – транскраниальная магнитная стимуляция
- ТРД – терапевтически резистентная депрессия
- УЗИ – ультразвуковое исследование

фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография

^{18}F -ФДГ – ^{18}F -фтордезоксиглюкоза

3D-TFE, 3D-MPRAGE – трехмерные импульсные последовательности высокого разрешения на МР-томографах фирм Филипс и Сименс

AUC – area under the curve (площадь под кривой)

BOLD – blood oxygen level dependent (контраст, зависящий от уровня оксигенации крови)

CONN, FSL, SPM, xjView – приложения для обработки результатов фМРТ

EPI – echo planar imaging (эхопланарная импульсная последовательность)

FLAIR – fluid-attenuated inversion recovery (импульсная последовательность)

FWE – family wise error corrected (коррекция по семейству ошибок – поправка для множественных сравнений при статистической обработке)

HOMA-IR – homeostasis model assessment of insulin resistance (тест оценки инсулинорезистентности)

HU – Hounsfield units (единицы по шкале Хаунсфилда)

JAS – Jenkins activity survey (опросник активности Джекинса)

MADRS – Montgomery-Asberg depression rating scale (шкала депрессии)

MIST – Montreal imaging stress task (тест на моделирование стресса)

MNI – Montreal Neurological Institute (стандартизованная система координат для нейровизуализации, предложенная в данном институте)

MESA – Multi-ethnic study of atherosclerosis (название исследования)

NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца)

PDFF – proton density fat fraction (фракция жира относительно протонной плотности)

PennCNP – Pennsylvania computerized neuropsychological test battery (Пенсильванский компьютеризированный нейропсихологический тест)

ppm – parts per million (миллионные доли)

PRESS – point resolved spectroscopy (импульсная последовательность для спектроскопии)

PSM – psychological stress measure (психологический тест для оценки стресса)

ROC – receiver operating characteristic (метод статистического анализа)

ROI – region of interest (область интереса)

SACS – strategic approach to coping scale (шкала оценки стратегий преодоления стрессовых ситуаций)

SPM – statistical parametric mapping (приложение для анализа данных фМРТ)

SUV max – maximum standardized uptake value (максимальный показатель степени накопления радиофармпрепарата в зоне интереса)

TE – echo time (время эхо)

TR – repetition time (время повторения)

UCP1 – uncoupling protein 1 (разобщающий белок 1)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 2021 Рекомендации ESC по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике / F.L.J. Visseren, F. Mach, Y.M. Smulders [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27. – № 7. – С. 5155. – DOI 10.15829/1560-4071-2022-5155.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск // Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26. – № 2S. – С. 1-157. – DOI 10.14341/DM13042.
3. Ахапкин, Р.В. Когнитивные нарушения при непсихотических депрессивных расстройствах (системный клинико-диагностический и прогностический анализ) : специальность 14.01.06. «Психиатрия» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Ахапкин Роман Витальевич ; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава РФ. – Москва, 2021. – 391 с.
4. Банщикова, Т. Н. Стратегии преодоления стрессовых ситуаций: психометрические характеристики русской версии методики / Т. Н. Банщикова, М. Л. Соколовский, В. И. Моросанова // Сибирский Психологический Журнал. – 2020. – № 76. – С. 55-77. – DOI 10.17223/17267080/76/4.
5. Барсуков, И.А. Ожирение и инсулинорезистентность: механизмы развития и пути коррекции / И.А. Барсуков, А.А. Демина // РМЖ. – 2021. – Т. 29. – № 2. – С. 26-30.
6. Беляева, И.А. Стресс и его влияние на сердечно-сосудистую систему / И.А. Беляева, Я.Г. Пёхова, А.А. Вершинин // Терапия. – 2022. – Т. 8. – № 9 (61). – С. 119-128. – DOI 10.18565/therapy.2022.9.118-128.
7. Беляевская, А.А. Возможности функциональной магнитно-резонансной томографии при оценке нейрональной активации головного мозга у пациентов с депрессией после острого коронарного синдрома : специальности

3.1.25. «Лучевая диагностика», 3.1.17. Психиатрия и наркология : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Беляевская Алена Антоновна ; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава РФ. – Москва, 2024. – 126 с.

8. Биологическая характеристика жировой ткани / В. С. Васильев, Н. Е. Мантурова, С. А. Васильев, Ж. И. Терюшкова // Пластическая хирургия и эстетическая медицина. – 2019. – № 2. – С. 33-42. – DOI 10.17116/plast.hirurgia201902133.

9. Влияние терапии агонистами глюкагоноподобного пептида 1 типа на состояние белой и бурой жировой ткани по данным магнитно-резонансной спектроскопии у пациентов с ожирением / Н. С. Курочкина, С. Г. Саакян, Д. В. Устюжанин [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2023. – № 1 (50). – С. 28-36. – DOI 10.34687/2219-8202.JAD.2023.01.0003.

10. Влияние терапии агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа на антропометрические показатели, лабораторные данные и соотношение белой и бурой жировой ткани у пациентов с ожирением / Н. С. Курочкина, Д. В. Устюжанин, И. В. Сергиенко [и др.] // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2025. – Т. 26. – № 5. – С. 397-404. – DOI 10.24022/1810-0694-2025-26-5-397-404.

11. Всемирная организация здравоохранения : офиц. сайт. Депрессивное расстройство (депрессия) [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/depression> (дата обращения: 09.02.2026). – Дата публикации: 29.08.2025.

12. Зашезова, М.Х. Возможности функциональной магнитно-резонансной томографии в изучении центров нейрональной активации в ответ на психоэмоциональный стресс у больных ишемической болезнью сердца : специальности 14.01.13. «Лучевая диагностика, лучевая терапия», 14.01.05. «Кардиология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Зашезова Марианна Хамидбиевна ; ФГБУ «Национальный медицинский

исследовательский центр кардиологии» Минздрава России. – Москва, 2019. – 100 с.

13. Здравоохранение в России 2023 : статистический сборник / С. М. Окладников, С. Ю. Никитина, Г. А. Александрова [и др.]. – Москва : Росстат, 2023. – 179 с.

14. Изучение нейрональной активации головного мозга в ответ на психоэмоциональный стресс при ишемической болезни сердца по данным функциональной магнитно-резонансной томографии / М. Х. Зашезова, Д. В. Устюжанин, М. А. Шария [и др.] // Кардиологический вестник. – 2017. – Т. 12. – № 3. – С. 46-50.

15. Исследование активации/деактивации коры головного мозга у пациентов с шизофренией с помощью функциональной МРТ / Д. В. Устюжанин, А. А. Беляевская, Я. В. Морозова [и др.] // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2021. – Т. 11. – № 2. – С. 83-89. – DOI 10.21569/2222-7415-2021-11-2-83-89.

16. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации / С.А. Бойцов, Н.В. Погосова, А.А. Аншелес [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28. – № 5. – С. 5452. – DOI 10.15829/1560-4071-2023-5452.

17. Киселева, Е.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2 типа: проблема сопряженности и этапности развития / Е.В. Киселева, Т.Ю. Демидова // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18. – № 3. – С. 313-319. – DOI 10.14341/omet12758.

18. Кокшарова, Е. О. Инсулинорезистентность, органокины и бурая жировая ткань у пациентов с впервые выявленными предиабетом и сахарным диабетом 2 типа / Е. О. Кокшарова, А. Ю. Майоров, Д. В. Устюжанин // Сборник тезисов VII Всероссийского конгресса эндокринологов «Достижения персонализированной медицины сегодня - результат практического здравоохранения завтра». – 2016. – С. 119. – Электрон. версия. – URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26467471> (дата обращения: 09.02.2026).

19. Комплексное психофизиологическое изучение механизмов влияния хронического стресса на развитие ишемической болезни сердца / Е. И. Чазов, А. Р. Ковалёва, А. М. Черноризов, Масенко В.П., Выборов О.Н., Шария М.А., Устюжанин Д.В. [и др.] // Тезисы докладов седьмой международной конференции по когнитивной науке. – Институт психологии РАН. – 2016. – С. 612-613. – Электрон. версия. – URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26456968> (дата обращения: 09.02.2026).

20. Курочкина, Н.С. Изучение соотношения белой и бурой жировой ткани и ее секреторной активности у пациентов с атеросклерозом : специальности 14.1.20. «Кардиология», 3.1.25. «Лучевая диагностика» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Курочкина Наталья Сергеевна ; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава РФ. – Москва, 2023. – 105 с.

21. Леонова, А. Б. Комплексная стратегия анализа профессионального стресса: от диагностики к профилактике и коррекции / А. Б. Леонова // Психологический Журнал. – 2004. – Т. 25. – № 2. – С. 75-85.

22. Леонова, А. Б. Комплексные психологические технологии управления стрессом и оценка индивидуальной стресс-резистентности: опыт интеграции различных исследовательских парадигм / А. Б. Леонова // Вестник Московского Университета. Серия 14: Психология. – 2016. – № 3. – С. 63-72.

23. Магнитно-резонансная спектроскопия в дифференциальной диагностике опухолей яичника. Методика, диагностические возможности, ограничения / А. Е. Солопова, С. К. Терновой, Д. В. Устюжанин, А. Д. Макацария // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2017. – Т. 7. – № 1. – С. 84-93. – DOI 10.21569/2222-7415-2017-7-1-84-93.

24. Медиатор острой фазы воспаления интерлейкин-6 и депрессия, стресс на рабочем месте среди лиц молодого возраста (25-44 лет) / В. В. Гафаров, Е. А. Громова, Е. В. Каштанова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23. – № 2. – С. 3767. – DOI 10.15829/1728-8800-2024-3767.

25. Методика визуализации бурой жировой ткани с помощью магнитно-резонансной спектроскопии / Е. О. Кокшарова, Д. В. Устюжанин, А. Ю. Майоров, М. Шестакова // Сборник тезисов VII Всероссийского конгресса эндокринологов «Достижения персонализированной медицины сегодня - результат практического здравоохранения завтра». – 2016. – С. 45. – Электрон. версия. – URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26467393> (дата обращения: 09.02.2026).

26. Министерство здравоохранения Российской Федерации : офиц. сайт. Информация о реализации федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» национального проекта «Здравоохранение» за период 2019-2024 годов [Электронный ресурс]. – URL: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/natsproektzdravoohranenie/bssz> (дата обращения: 09.02.2026). – Дата публикации: 16.07.2019, обновлен 27.08.2025.

27. Нейровизуализационные методы в диагностике и терапии депрессивных расстройств / Б. А. Волель, Р. В. Ахапкин, Д. В. Устюжанин [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117. – № 2. – С. 163-168. – DOI 10.17116/jnevro201711721163-168.

28. Определение содержания жира в печени у пациентов с жировым гепатозом и стеатогепатитом методом протонной МР-спектроскопии / С. К. Терновой, Г. А. Ширяев, Д. В. Устюжанин, Д. Т. Абдурахманов // Медицинская визуализация. – 2018. – Т. 22. – № 4. – С. 50-58. – DOI 10.24835/1607-0763-2018-4-50-58.

29. Особенности активации сети пассивного режима работы головного мозга у людей с высоким уровнем хронического стресса / М. Х. Зашезова, Д. В. Устюжанин, А. Р. Каверина [и др.] // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2017. – Т. 7. – № 3. – С. 31-39. – DOI 10.21569/2222-7415-2017-7-3-31-39.

30. Особенности ретестовой надежности шкалы депрессии А. Бека / С. П. Елшанский, А. Ф. Ануфриев, О. С. Ефимова, Д. В. Семенов // Психология, социология и педагогика. – 2016. – № 4 (55). – С. 91-95.

31. Оценка влияния агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа у пациентов с ожирением на соотношение белой и бурой жировой ткани в надпочечном жировом депо и выраженность жирового гепатоза : Постерный доклад / Д.В. Устюжанин, Н.С. Курочкина, И.В. Сергиенко, М.А. Шария // Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов, лучевых терапевтов «Радиология». – 2023. – Электрон. версия. – URL: https://www.mediexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/poster/rad-2025/ustuzhanin.pdf (дата обращения: 09.02.2026).

32. Оценка динамики содержания бурой и белой жировой ткани по данным МР-спектроскопии на фоне лечения у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа / Д. В. Устюжанин, Н. С. Курочкина, С. Г. Саакян [и др.] // Сборник материалов Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов, лучевых терапевтов «Радиология». – 2023. – С. 208. – Электрон. версия. – URL: https://www.mediexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/pdf/thesis/med2023-abstracts.pdf (дата обращения: 09.02.2026).

33. Оценка результатов магнитно-резонансной томографии головного мозга при когнитивных нарушениях у пациентов с сердечной недостаточностью / М. А. Шария, Д. В. Устюжанин, И. В. Жиров [и др.] // Терапевтический архив. – 2024. – Т. 96. – № 9. – С. 909-913. – DOI 10.26442/00403660.2024.09.202853.

34. Оценка эффективности методики коррекции психоэмоционального состояния студентов медицинского института / С. Г. Горелик, О. Л. Ковалева, А. А. Гаврилова [и др.] // Научный результат. Медицина и фармация. – 2017. – Т. 3. – № 3. – С. 65-73. – DOI 10.18413/2313-8955-2017-3-3-65-74.

35. Психофизиологические маркеры стресса у пациентов ишемической болезнью сердца / Д. В. Устюжанин, М. Х. Зашезова, А. М. Черноризов [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2025. – № 3. – С. 124-130. – DOI 10.38109/2225-1685-2025-3-124-130.

36. Развитие метаболического синдрома в молодом возрасте как проявление семейной парциальной липодистрофии 3 типа (дефект гена PPAR γ): первое описание клинического случая в России / Е. Л. Соркина, М. Ф.

Калашникова, Н. В. Лиходей, Е.О. Кокшарова, Д.В. Устюжанин [и др.] // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18. – № 3. – С. 99-105. – DOI 10.14341/DM2015399-105.

37. Рангус, С.Р. Применение транскраниальной магнитной стимуляции в комплексном лечении эндогенных депрессий резистентных к антидепрессантам у пациентов с резидуальной органической недостаточностью центральной нервной системы : специальность 3.1.17. Психиатрия и наркология : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Рангус Сергей Романович ; ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. – Москва, 2024. – 163 с.

38. Роль магнитно-резонансной маммографии и магнитно-резонансной спектроскопии в дифференциальной диагностике новообразований молочной железы / Н. В. Меладзе, М. А. Шария, Д. В. Устюжанин, С. К. Терновой // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2018. – Т. 99. – № 1. – С. 13-22. – DOI 10.20862/0042-4676-2018-99-1-13-22.

39. Синдром «разбитого сердца», или кардиомиопатия такоцубо / Д. В. Певзнер, Д. У. Акашева, Н. С. Жукова [и др.] // Терапевтический Архив. – 2010. – Т. 82. – № 9. – С. 72-77.

40. Смулевич, А. Б. Депрессии в общей медицине / А. Б. Смулевич. – Москва : МИА, 2001. – 256 с. – ISBN 5-89481-103-1.

41. Современные возможности функциональной магнитно-резонансной томографии в нейровизуализации / А. А. Беляевская, Н. В. Меладзе, М. А. Шария, Устюжанин Д.В., Зашезова М.Х. // Медицинская визуализация. – 2018. – Т. 22. – № 1. – С. 7-16. – DOI 10.24835/1607-0763-2018-1-7-16.

42. Сорокина, Ю. А. Индексы инсулинорезистентности: возможность и необходимость их применения для оптимизации ведения больных сахарным диабетом 2-го типа / Ю. А. Сорокина, О. В. Занозина, А. Д. Постникова // Клиническая Медицина. – 2020. – Т. 98. – № 7. – С. 529-535. – DOI 10.30629/0023-2149-2020-98-7-529-535.

43. Терновой, С. К. Применение магнитно-резонансной спектроскопии по водороду у пациентов с неалкогольной жировой инфильтрацией печени / С. К.

Терновой, Г. А. Ширяев, Д. В. Устюжанин // Клиническая медицина. – 2015. – Т. 93. – № 6. – С. 62-67.

44. Функциональная магнитно-резонансная томография в изучении центров нейрональной активации в ответ на психоэмоциональный стресс / М. Х. Зашезова, М. А. Шария, Д. В. Устюжанин [и др.] // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2017. – Т. 7. – № 1. – С. 101-107. – DOI 10.21569/2222-7415-2017-7-1-101-107.

45. Функциональная МРТ у пациентов с терапевтически резистентной депрессией до и после транскраниальной магнитной стимуляции / Д. В. Устюжанин, С. Р. Рангус, И. И. Усманова [и др.] // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2023. – Т. 13. – № 2. – С. 24-37. – DOI 10.21569/2222-7415-2023-13-2-24-37.

46. Функциональная МРТ у пациентов с терапевтически резистентной депрессией до и после лечения методом транскраниальной магнитной стимуляции / Д. В. Устюжанин, С. Р. Рангус, И. И. Усманова [и др.] // Сборник материалов Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов, лучевых терапевтов «Радиология». – 2024. – С. 176-177. – Электрон. версия. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=78134231> (дата обращения: 09.02.2026).

47. Шария, М. А. Протонная магнитно-резонансная спектроскопия в диагностическом алгоритме у пациента с неалкогольной жировой болезнью печени при комплексном подходе к лечению / М. А. Шария, Г. А. Ширяев, Д. В. Устюжанин // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2014. – Т. 4. – № 3. – С. 91-94.

48. Ширяев, Г. А. Возможности протонной МР-спектроскопии в диагностике неалкогольного стеатогепатита / Г. А. Ширяев, Д. В. Устюжанин // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2021. – Т. 11. – № 4. – С. 169-175. – DOI 10.21569/2222-7415-2021-11-4-169-175.

49. Ширяев, Г.А. Применение магнитно-резонансной спектроскопии в диагностике стеатоза печени в рамках метаболического синдрома и стеатогепатита : специальность 14.01.13. «Лучевая диагностика, лучевая терапия» : диссертация на

соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Ширяев Григорий Андреевич ; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ. – Москва, 2021. – 105 с.

50. Шкала психологического стресса, PSM-25 : сайт. – URL: <https://psytests.org/stress/psm25r.html> (дата обращения: 09.02.2026).

51. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies with the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) / F.L.J. Visseren, F. Mach, Y.M. Smulders [et al.] // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42. – № 34. – P. 3227-3337. – DOI 10.1093/eurheartj/ehab484.

52. A default mode of brain function / M. E. Raichle, A. M. MacLeod, A. Z. Snyder [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2001. – Vol. 98. – № 2. – P. 676-682. – DOI 10.1073/pnas.98.2.676.

53. A method for obtaining 3-dimensional facial expressions and its standardization for use in neurocognitive studies. / R. C. Gur, R. Sara, M. Hagendoorn [et al.] // *Journal of neuroscience methods*. – 2002. – Vol. 115. – № 2. – P. 137-43. – DOI 10.1016/s0165-0270(02)00006-7.

54. Abe, T. The Fat Fraction Percentage of White Adipose Tissue at various Ages in Humans: An Updated Review / T. Abe, R. S. Thiebaud, J. P. Loenneke // *Journal of Clinical Densitometry*. – 2021. – Vol. 24. – № 3. – P. 369-373. – DOI 10.1016/j.jocd.2021.01.011.

55. An inventory for measuring depression / A. T. Beck, C. H. Ward, M. Mendelson [et al.] // *Archives of General Psychiatry*. – 1961. – Vol. 4. – P. 561-571. – DOI 10.1001/archpsyc.1961.01710120031004.

56. Anticipatory stress associated with functional magnetic resonance imaging: Implications for psychosocial stress research / E. W. Gossett, M. D. Wheelock, A. M. Goodman [et al.] // *International journal of psychophysiology*. – 2018. – Vol. 125. – P. 35-41. – DOI 10.1016/j.ijpsycho.2018.02.005.

57. Application of multi-echo Dixon and MRS in quantifying hepatic fat content and staging liver fibrosis / Y. Jiang, J. Zou, F. Fan [et al.] // *Scientific Reports*. – 2023. – Vol. 13. – № 1. – P. 12555. – DOI 10.1038/s41598-023-39361-6.
58. Arnsten, A. F. T. Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function / A. F. T. Arnsten // *Nature Reviews. Neuroscience*. – 2009. – Vol. 10. – № 6. – P. 410-422. – DOI 10.1038/nrn2648.
59. Assessment of the ratio of brown and white adipose tissue according to magnetic resonance spectroscopy in obese patients / Y. Prus, N. Kurochkina, S. Saakyan, Ustyuzhanin D. [et al.] // *European Atherosclerosis Society Abstracts*. – *Atherosclerosis*. – 2023. – Vol. 379. – P. S109-S110. – [Electronic resource]. – URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=62861375> (дата обращения: 09.02.2026).
60. Association between visceral adiposity index and heart failure: A cross-sectional study / X. Zhang, Y. Sun, Y. Li [et al.] // *Clinical Cardiology*. – 2023. – Vol. 46. – № 3. – P. 310-319. – DOI 10.1002/clc.23976.
61. Association of non-alcoholic fatty liver disease with major adverse cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis / S. Wu, F. Wu, Y. Ding, J. Hou, J. Bi, Z. Zhang // *Scientific Reports*. – 2016. – Vol. 6. – P. 33386. – DOI 10.1038/srep33386.
62. Associations Between Visceral Fat, Abdominal Muscle, and Coronary Artery Calcification: A Cross-Sectional Analysis of the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / A. Haidar, P. Srikanthan, K. Watson [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 2024. – Vol. 217. – P. 77-85. – DOI 10.1016/j.amjcard.2024.02.030.
63. Associations of psychological factors with atherosclerosis and cardiovascular health in middle-age: the population-based Swedish CARDioPulmonary bioImage study (SCAPIS) / S. Higuera-Fresnillo, Á. Herraiz-Adillo, V.H. Ahlqvist [et al.] // *BMC public health*. – 2024. – Vol. 24. – № 1. – P. 1455. – DOI 10.1186/s12889-024-18924-w.
64. Bali, A. Electric foot shock stress: a useful tool in neuropsychiatric studies / A. Bali, A. S. Jaggi // *Reviews in the Neurosciences*. – 2015. – Vol. 26. – № 6. – P. 655-677. – DOI 10.1515/revneuro-2015-0015.

65. Bali, A. Preclinical experimental stress studies: protocols, assessment and comparison / A. Bali, A. S. Jaggi // *European Journal of Pharmacology*. – 2015. – Vol. 746. – P. 282-292. – DOI 10.1016/j.ejphar.2014.10.017.

66. Beck, A. T. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation / A. T. Beck, R. A. Steer, M. G. Carbin // *Clinical Psychology Review*. – 1988. – Vol. 8. – № 1. – P. 77-100. – DOI 10.1016/0272-7358(88)90050-5.

67. Beyond feeling: chronic pain hurts the brain, disrupting the default-mode network dynamics / M. N. Baliki, P. Y. Geha, A. V. Apkarian, D. R. Chialvo // *The Journal of Neuroscience*. – 2008. – Vol. 28. – № 6. – P. 1398-1403. – DOI 10.1523/JNEUROSCI.4123-07.2008.

68. Botts, S.R. Dysfunctional Vascular Endothelium as a Driver of Atherosclerosis: Emerging Insights Into Pathogenesis and Treatment / S.R. Botts, J.E. Fish, K.L. Howe // *Frontiers in Pharmacology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 787541. – DOI 10.3389/fphar.2021.787541.

69. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation / S. Ogawa, T. M. Lee, A. R. Kay, D. W. Tank // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1990. – Vol. 87. – № 24. – P. 9868-9872. – DOI 10.1073/pnas.87.24.9868.

70. Brown adipose tissue evaluation in supraclavicular fat depot in patients with diabetes mellitus type 2 using MR-spectroscopy / D. Ustyuzhanin, M. Shariya, E. Koksharova [et al.] // *Book of abstracts of the European Society of Magnetic Resonance in Medicine and Biology*. – MAGMA. – 2017. – Vol. 30. – P. S583-S584.

71. Brown adipose tissue is associated with cardiometabolic health / T. Becher, S. Palanisamy, D. J. Kramer [et al.] // *Nature Medicine*. – 2021. – Vol. 27. – № 1. – P. 58-65. – DOI 10.1038/s41591-020-1126-7.

72. Brown adipose tissue, whole-body energy expenditure, and thermogenesis in healthy adult men / T. Yoneshiro, S. Aita, M. Matsushita [et al.] // *Obesity (Silver Spring, Md.)*. – 2011. – Vol. 19. – № 1. – P. 13-16. – DOI 10.1038/oby.2010.105.

73. Cardiac natriuretic peptides act via p38 MAPK to induce the brown fat thermogenic program in mouse and human adipocytes / M. Bordicchia, D. Liu, E.-Z. Amri [et al.] // *The Journal of Clinical Investigation*. – 2012. – Vol. 122. – № 3. – P. 1022-1036. – DOI 10.1172/JCI59701.
74. Cardiovascular Risk Reduction With Liraglutide: An Exploratory Mediation Analysis of the LEADER Trial / J. B. Buse, S. C. Bain, J. F. E. Mann [et al.] // *Diabetes Care*. – 2020. – Vol. 43. – № 7. – P. 1546-1552. – DOI 10.2337/dc19-2251.
75. Characterizing active and inactive brown adipose tissue in adult humans using PET-CT and MR imaging / A. Gifford, T. F. Towse, R. C. Walker [et al.] // *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*. – 2016. – Vol. 311. – № 1. – P. E95-E104. – DOI 10.1152/ajpendo.00482.2015.
76. Chong, C. D. Brain functional connectivity in headache disorders: A narrative review of MRI investigations / C. D. Chong, T. J. Schwedt, A. Hougaard // *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. – 2019. – Vol. 39. – № 4. – P. 650-669. – DOI 10.1177/0271678X17740794.
77. Chronic stress: a critical risk factor for atherosclerosis / B. Yao, L. Meng, M. Hao [et al.] // *The Journal of International Medical Research*. – 2019. – Vol. 47. – № 4. – P. 1429-1440. – DOI 10.1177/0300060519826820.
78. Co-activation patterns in resting-state fMRI signals / X. Liu, N. Zhang, C. Chang, J. H. Duyn // *NeuroImage*. – 2018. – Vol. 180. – № Pt B. – P. 485-494. – DOI 10.1016/j.neuroimage.2018.01.041.
79. Cognitive reappraisal of emotion: a meta-analysis of human neuroimaging studies / J. T. Buhle, J. A. Silvers, T. D. Wager [et al.] // *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*. – 2014. – Vol. 24. – № 11. – P. 2981-2990. – DOI 10.1093/cercor/bht154.
80. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men / W. D. van Marken Lichtenbelt, J. W. Vanhomerig, N. M. Smulders [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2009. – Vol. 360. – № 15. – P. 1500-1508. – DOI 10.1056/NEJMoa0808718.
81. Comparison of brown and white adipose tissues in infants and children with chemical-shift-encoded water-fat MRI / H. H. Hu, L. Yin, P. C. Aggabao [et al.] // *Journal*

of magnetic resonance imaging: JMRI. – 2013. – Vol. 38. – № 4. – P. 885-896. – DOI 10.1002/jmri.24053.

82. Crăciun, B. Perceived Stress and Strategic Approach to Coping among Health Professionals in Private Practice / B. Crăciun, P. M. Craiovan, A. Crăciun // *Procedia - Social and Behavioral Sciences*. – 2015. – Vol. 187. – P. 374-378. – DOI 10.1016/j.sbspro.2015.03.070.

83. Craig, A. D. B. How do you feel now? The anterior insula and human awareness / A. D. B. Craig // *Nature Reviews. Neuroscience*. – 2009. – Vol. 10. – № 1. – P. 59-70. – DOI 10.1038/nrn2555.

84. Dedovic, K. What stress does to your brain: a review of neuroimaging studies / K. Dedovic, C. D'Aguiar, J. C. Pruessner // *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie*. – 2009. – Vol. 54. – № 1. – P. 6-15. – DOI 10.1177/070674370905400104.

85. Deep-Learning for Epicardial Adipose Tissue Assessment With Computed Tomography / H.W. West, M. Siddique, M.C. Williams [et al.] // *JACC: Cardiovascular Imaging*. – 2023. – Vol. 16. – № 6. – P. 800-816. – DOI 10.1016/j.jcmg.2022.11.018.

86. Default mode network mechanisms of transcranial magnetic stimulation in depression / C. Liston, A. C. Chen, B. D. Zebley [et al.] // *Biological Psychiatry*. – 2014. – Vol. 76. – № 7. – P. 517-526. – DOI 10.1016/j.biopsych.2014.01.023.

87. Default-mode and task-positive network activity in major depressive disorder: implications for adaptive and maladaptive rumination / J. P. Hamilton, D. J. Furman, C. Chang [et al.] // *Biological Psychiatry*. – 2011. – Vol. 70. – № 4. – P. 327-333. – DOI 10.1016/j.biopsych.2011.02.003.

88. Dennis, E. L. Functional brain connectivity using fMRI in aging and Alzheimer's disease / E. L. Dennis, P. M. Thompson // *Neuropsychology Review*. – 2014. – Vol. 24. – № 1. – P. 49-62. – DOI 10.1007/s11065-014-9249-6.

89. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the American Heart Association / J.H. Lichtman, E.S. Froelicher, J.A. Blumenthal [et al.]

// *Circulation*. – 2014. – Vol. 129. – № 12. – P. 1350-1369. – DOI 10.1161/CIR.0000000000000019.

90. Devaki, M. Chronic stress-induced oxidative damage and hyperlipidemia are accompanied by atherosclerotic development in rats / M. Devaki, R. Nirupama, H. N. Yajurvedi // *Stress (Amsterdam, Netherlands)*. – 2013. – Vol. 16. – № 2. – P. 233-243. – DOI 10.3109/10253890.2012.719052.

91. Different forms of self-control share a neurocognitive substrate / G. Tabibnia, J. R. Monterosso, K. Baicy [et al.] // *The Journal of Neuroscience*. – 2011. – Vol. 31. – № 13. – P. 4805-4810. – DOI 10.1523/JNEUROSCI.2859-10.2011.

92. Disentangling the Links Between Psychosocial Stress and Cardiovascular Disease / M.T. Osborne, L.M. Shin, N.N. Mehta [et al.] // *Circulation. Cardiovascular Imaging*. – 2020. – Vol. 13. – № 8. – P. e010931. – DOI 10.1161/CIRCIMAGING.120.010931.

93. Dobre, M.-Z. Key Roles of Brown, Subcutaneous, and Visceral Adipose Tissues in Obesity and Insulin Resistance / M.-Z. Dobre, B. Virgolici, O. Timnea // *Current Issues in Molecular Biology*. – 2025. – Vol. 47. – № 5. – P. 343. – DOI 10.3390/cimb47050343.

94. Dopamine Multilocus Genetic Profile, Spontaneous Activity of Left Superior Temporal Gyrus, and Early Therapeutic Effect in Major Depressive Disorder / X. Liu, Z. Hou, Y. Yin [et al.] // *Frontiers in Psychiatry*. – 2020. – Vol. 11. – P. 591407. – DOI 10.3389/fpsy.2020.591407.

95. Dynamic adaptation of large-scale brain networks in response to acute stressors / E. J. Hermans, M. J. A. G. Henckens, M. Joëls, G. Fernández // *Trends in Neurosciences*. – 2014. – Vol. 37. – № 6. – P. 304-314. – DOI 10.1016/j.tins.2014.03.006.

96. Early changes in emotional processing as a marker of clinical response to SSRI treatment in depression / B. R. Godlewska, M. Browning, R. Norbury [et al.] // *Translational Psychiatry*. – 2016. – Vol. 6. – № 11. – P. e957. – DOI 10.1038/tp.2016.130.

97. Efficacy of transcranial magnetic stimulation targets for depression is related to intrinsic functional connectivity with the subgenual cingulate / M. D. Fox, R. L.

Buckner, M. P. White [et al.] // *Biological Psychiatry*. – 2012. – Vol. 72. – № 7. – P. 595-603. – DOI 10.1016/j.biopsych.2012.04.028.

98. Etkin, A. Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex / A. Etkin, T. Egner, R. Kalisch // *Trends in Cognitive Sciences*. – 2011. – Vol. 15. – № 2. – P. 85-93. – DOI 10.1016/j.tics.2010.11.004.

99. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice / J. Perk, G. De Backer, H. Gohlke [et al.] // *European Heart Journal*. – 2012. – Vol. 33. – № 13. – P. 1635-1701. – DOI 10.1093/eurheartj/ehs092.

100. Face processing improvements in prosopagnosia: successes and failures over the last 50 years / J. M. DeGutis, C. Chiu, M. E. Grosso, S. Cohan // *Frontiers in Human Neuroscience*. – 2014. – Vol. 8. – P. 561. – DOI 10.3389/fnhum.2014.00561.

101. Facelli, J. C. Chemical shift tensors: Theory and application to molecular structural problems / J. C. Facelli // *Progress in nuclear magnetic resonance spectroscopy*. – 2011. – Vol. 58. – № 3-4. – P. 176-201. – DOI 10.1016/j.pnmrs.2010.10.003.

102. Features, functions, and associated diseases of visceral and ectopic fat: a comprehensive review / J. Luo, Y. Wang, J. Mao [et al.] // *Obesity (Silver Spring, Md.)*. – 2025. – Vol. 33. – № 5. – P. 825-838. – DOI 10.1002/oby.24239.

103. Fossel, E. T. Detection of malignant tumors. Water-suppressed proton nuclear magnetic resonance spectroscopy of plasma / E.T. Fossel, J.M. Carr, J. McDonagh // *The New England Journal of Medicine*. – 1986. – Vol. 315. – № 22. – P. 1369-1376. – DOI 10.1056/NEJM198611273152201.

104. Friedman, M. Association of specific overt behavior pattern with blood and cardiovascular findings: blood cholesterol level, blood clotting time, incidence of arcus senilis, and clinical coronary artery disease / M. Friedman, R.H. Rosenman // *Journal of the American Medical Association*. – 1959. – Vol. 169. – № 12. – P. 1286-1296. – DOI 10.1001/jama.1959.03000290012005.

105. Frisch, J. U. The Trier Social Stress Test as a paradigm to study how people respond to threat in social interactions / J. U. Frisch, J. A. Häusser, A. Mojzisch // *Frontiers in Psychology*. – 2015. – Vol. 6. – P. 14. – DOI 10.3389/fpsyg.2015.00014.

106. Functional and Neuroanatomic Specificity of Episodic Memory Dysfunction in Schizophrenia: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study of the Relational and Item-Specific Encoding Task / J. D. Ragland, C. Ranganath, M. P. Harms [et al.] // *JAMA psychiatry*. – 2015. – Vol. 72. – № 9. – P. 909-916. – DOI 10.1001/jamapsychiatry.2015.0276.

107. Functional brown adipose tissue in healthy adults / K. A. Virtanen, M. E. Lidell, J. Orava [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2009. – Vol. 360. – № 15. – P. 1518-1525. – DOI 10.1056/NEJMoa0808949.

108. Functional brown adipose tissue limits cardiomyocyte injury and adverse remodeling in catecholamine-induced cardiomyopathy / R. Thoonen, L. Ernande, J. Cheng [et al.] // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. – 2015. – Vol. 84. – P. 202-211. – DOI 10.1016/j.yjmcc.2015.05.002.

109. Functional connectivity of the default mode network in first-episode drug-naïve patients with major depressive disorder / H. Qiu, L. Zhang, Y. Gao [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2024. – Vol. 361. – P. 489-496. – DOI 10.1016/j.jad.2024.06.063.

110. Functional magnetic resonance imaging of depression: a bibliometrics and meta-analysis / X. Wang, X. Nie, F. Zhang [et al.] // *Annals of General Psychiatry*. – 2024. – Vol. 23. – P. 39. – DOI 10.1186/s12991-024-00525-x.

111. Functional MRI evince the safety and efficacy of umbilical cord blood cells therapy in patients with schizophrenia / S. Ternovoy, D. Ustyuzhanin, Ya. Morozova [et al.] // *Schizophrenia Research*. – 2020. – Vol. 224. – P. 175-177. – DOI 10.1016/j.schres.2020.09.028.

112. Functional MRI in major depressive disorder: A review of findings, limitations, and future prospects / J. Pilmeyer, W. Huijbers, R. Lamerichs [et al.] // *Journal of Neuroimaging*. – 2022. – Vol. 32. – № 4. – P. 582-595. – DOI 10.1111/jon.13011.

113. Functional MRI signal changes in the central nervous system in response to emotional stress : Electronic Poster / M. Zashezova, D. Ustyuzhanin, R. Konovalov, S. K. Ternovoy // Congress of the European Society of Radiology ESR. – 2016. – [Electronic resource]. – URL: <https://epos.myesr.org/poster/esr/ecr2016/C-1292> (дата обращения: 09.02.2026).

114. Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI / K. L. Phan, T. Wager, S. F. Taylor, I. Liberzon // *NeuroImage*. – 2002. – Vol. 16. – № 2. – P. 331-348. – DOI 10.1006/nimg.2002.1087.

115. Functional neuroanatomy of the primate isocortical motor system / S. Geyer, M. Matelli, G. Luppino, K. Zilles // *Anatomy and Embryology*. – 2000. – Vol. 202. – № 6. – P. 443-474. – DOI 10.1007/s004290000127.

116. Gasquoine, P. G. Contributions of the insula to cognition and emotion / P. G. Gasquoine // *Neuropsychology Review*. – 2014. – Vol. 24. – № 2. – P. 77-87. – DOI 10.1007/s11065-014-9246-9.

117. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study / M.J. O'Donnell, S.L. Chin, S. Rangarajan [et al.] // *The Lancet*. – 2016. – Vol. 388. – № 10046. – P. 761-775. – DOI 10.1016/S0140-6736(16)30506-2.

118. Glover, G. H. Overview of Functional Magnetic Resonance Imaging / G. H. Glover // *Neurosurgery clinics of North America*. – 2011. – Vol. 22. – № 2. – P. 133-139. – DOI 10.1016/j.nec.2010.11.001.

119. Grill-Spector, K. The human visual cortex / K. Grill-Spector, R. Malach // *Annual Review of Neuroscience*. – 2004. – Vol. 27. – P. 649-677. – DOI 10.1146/annurev.neuro.27.070203.144220.

120. Hariri, A. R. Modulating emotional responses: effects of a neocortical network on the limbic system / A. R. Hariri, S. Y. Bookheimer, J. C. Mazziotta // *Neuroreport*. – 2000. – Vol. 11. – № 1. – P. 43-48. – DOI 10.1097/00001756-200001170-00009.

121. Heart-brain connections: Phenotypic and genetic insights from magnetic resonance images / B. Zhao, T. Li, Z. Fan [et al.] // *Science* (New York, N.Y.). – 2023. – Vol. 380. – № 6648. – P. abn6598. – DOI 10.1126/science.abn6598.
122. Heart-brain interactions in cardiac and brain diseases: why sex matters / A. Rossi, N. Mikail, S. Bengs [et al.] // *European Heart Journal*. – 2022. – Vol. 43. – № 39. – P. 3971-3980. – DOI 10.1093/eurheartj/ehac061.
123. Hering, D. Role of the Sympathetic Nervous System in Stress-Mediated Cardiovascular Disease / D. Hering, K. Lachowska, M. Schlaich // *Current Hypertension Reports*. – 2015. – Vol. 17. – № 10. – P. 80. – DOI 10.1007/s11906-015-0594-5.
124. High-frequency versus theta burst transcranial magnetic stimulation for the treatment of poststroke cognitive impairment in humans / P.Y. Tsai, W.S. Lin, K.T. Tsai [et al.] // *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*. – 2020. – Vol. 45. – № 4. – P. 262-270. – DOI 10.1503/jpn.190060.
125. Hiruma, S. Empagliflozin versus sitagliptin for ameliorating intrahepatic lipid content and tissue-specific insulin sensitivity in patients with early-stage type 2 diabetes with non-alcoholic fatty liver disease: A prospective randomized study / S. Hiruma, F. Shigiyama, N. Kumashiro // *Diabetes, Obesity & Metabolism*. – 2023. – Vol. 25. – № 6. – P. 1576-1588. – DOI 10.1111/dom.15006.
126. Hyperactivity in the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis: An Invisible Killer for Anxiety and/or Depression in Coronary Artherosclerotic Heart Disease / L.S. Feng, Y.M. Wang, H. Liu [et al.] // *Journal of Integrative Neuroscience*. – 2024. – Vol. 23. – № 12. – P. 222. – DOI 10.31083/j.jin2312222.
127. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans / A. M. Cypess, S. Lehman, G. Williams [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2009. – Vol. 360. – № 15. – P. 1509-1517. – DOI 10.1056/NEJMoa0810780.
128. In vivo characterization of the liver fat ¹H MR spectrum / G. Hamilton, T. Yokoo, M. Bydder [et al.] // *NMR in biomedicine*. – 2011. – Vol. 24. – № 7. – P. 784-790. – DOI 10.1002/nbm.1622.
129. Involvement of the Renin-Angiotensin System in Stress: State of the Art and Research Perspectives / B. H. M. Correa, L. Becari, M. A. P. Fontes [et al.] // *Current*

Neuropharmacology. – 2022. – Vol. 20. – № 6. – P. 1212-1228. – DOI 10.2174/1570159X19666210719142300.

130. Irisin improves fatty acid oxidation and glucose utilization in type 2 diabetes by regulating the AMPK signaling pathway / C. Xin, J. Liu, J. Zhang [et al.] // International Journal of Obesity (2005). – 2016. – Vol. 40. – № 3. – P. 443-451. – DOI 10.1038/ijo.2015.199.

131. Is MR spectroscopy really the best MR-based method for the evaluation of fatty liver in diabetic patients in clinical practice? / D. B. Parente, R. S. Rodrigues, F. F. Paiva [et al.] // PloS One. – 2014. – Vol. 9. – № 11. – P. e112574. – DOI 10.1371/journal.pone.0112574.

132. Kamiya, K. Imaging of Posttraumatic Stress Disorder / K. Kamiya, O. Abe // Neuroimaging Clinics of North America. – 2020. – Vol. 30. – № 1. – P. 115-123. – DOI 10.1016/j.nic.2019.09.010.

133. Kanwisher, N. The fusiform face area: a cortical region specialized for the perception of faces / N. Kanwisher, G. Yovel // Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences. – 2006. – Vol. 361. – № 1476. – P. 2109-2128. – DOI 10.1098/rstb.2006.1934.

134. Kiefer, F. W. Browning and thermogenic programming of adipose tissue / F. W. Kiefer // Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2016. – Vol. 30. – № 4. – P. 479-485. – DOI 10.1016/j.beem.2016.09.003.

135. Kivimäki, M. The multiple roles of life stress in metabolic disorders / M. Kivimäki, A. Bartolomucci, I. Kawachi // Nature Reviews. Endocrinology. – 2023. – Vol. 19. – № 1. – P. 10-27. – DOI 10.1038/s41574-022-00746-8.

136. Kocamer Şahin, Ş. Inflammation as a Neurobiological Mechanism of Cognitive Impairment in Psychological Stress / Ş. Kocamer Şahin, E. Aslan // Journal of Integrative Neuroscience. – 2024. – Vol. 23. – № 5. – P. 101. – DOI 10.31083/j.jin2305101.

137. Koelsch, S. Neural correlates of emotional personality: a structural and functional magnetic resonance imaging study / S. Koelsch, S. Skouras, S. Jentschke // PloS One. – 2013. – Vol. 8. – № 11. – P. e77196. – DOI 10.1371/journal.pone.0077196.

138. Lamm, C. The role of anterior insular cortex in social emotions / C. Lamm, T. Singer // *Brain Structure & Function*. – 2010. – Vol. 214. – № 5-6. – P. 579-591. – DOI 10.1007/s00429-010-0251-3.
139. Large-Scale Network Dysfunction in Major Depressive Disorder: A Meta-analysis of Resting-State Functional Connectivity / R. H. Kaiser, J. R. Andrews-Hanna, T. D. Wager, D. A. Pizzagalli // *JAMA psychiatry*. – 2015. – Vol. 72. – № 6. – P. 603-611. – DOI 10.1001/jamapsychiatry.2015.0071.
140. Lee, D. H. Attenuation Based Quantitative Evaluation of Hepatic Steatosis Using US: Current Status and Future Perspective / D. H. Lee // *Journal of the Korean Society of Radiology*. – 2025. – Vol. 86. – № 3. – P. 321-334. – DOI 10.3348/jksr.2025.0024.
141. Lee, S. S. Radiologic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease / S. S. Lee, S. H. Park // *World Journal of Gastroenterology: WJG*. – 2014. – Vol. 20. – № 23. – P. 7392-7402. – DOI 10.3748/wjg.v20.i23.7392.
142. Li, X. Delay activity during visual working memory: A meta-analysis of 30 fMRI experiments / X. Li, M. J. O’Sullivan, J. B. Mattingley // *NeuroImage*. – 2022. – Vol. 255. – P. 119204. – DOI 10.1016/j.neuroimage.2022.119204.
143. Liraglutide decreases energy expenditure and does not affect the fat fraction of supraclavicular brown adipose tissue in patients with type 2 diabetes / H. J. van Eyk, E. H. M. Paiman, M. B. Bizino [et al.] // *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD*. – 2020. – Vol. 30. – № 4. – P. 616-624. – DOI 10.1016/j.numecd.2019.12.005.
144. Liston, C. Psychosocial stress reversibly disrupts prefrontal processing and attentional control / C. Liston, B. S. McEwen, B. J. Casey // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2009. – Vol. 106. – № 3. – P. 912-917. – DOI 10.1073/pnas.0807041106.
145. Long-term clinical outcomes after fatty liver screening in patients undergoing coronary angiogram: A prospective cohort study / V.W.-S. Wong, G.L.-H. Wong, J.C.-L. Yeung [et al.] // *Hepatology (Baltimore, Md.)*. – 2016. – Vol. 63. – № 3. – P. 754-763. – DOI 10.1002/hep.28253.

146. Magnetic resonance properties of brown and white adipose tissues / G. Hamilton, D. L. Smith, M. Bydder [et al.] // *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI*. – 2011. – Vol. 34. – № 2. – P. 468-473. – DOI 10.1002/jmri.22623.

147. Magnetic resonance spectroscopy as a diagnostic model for assessment of liver steatosis in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in non-diabetic patients / El-Nakeep, S., Foda, E., Sheha, A.S. [et al.] // *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. – 2024. – Vol. 55. – № 1. – P. 189. – DOI 10.1186/s43055-024-01342-8.

148. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population / L. S. Szczepaniak, P. Nurenberg, D. Leonard [et al.] // *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*. – 2005. – Vol. 288. – № 2. – P. E462-468. – DOI 10.1152/ajpendo.00064.2004.

149. Magnetic Resonance Spectroscopy: Principles and Techniques: Lessons for Clinicians / J. M. Tognarelli, M. Dawood, M. I. F. Shariff [et al.] // *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. – 2015. – Vol. 5. – № 4. – P. 320-328. – DOI 10.1016/j.jceh.2015.10.006.

150. Mayberg, H. S. Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment / H. S. Mayberg // *British Medical Bulletin*. – 2003. – Vol. 65. – P. 193-207. – DOI 10.1093/bmb/65.1.193.

151. Mechanisms of Action of TMS in the Treatment of Depression / J. Downar, S. H. Siddiqi, A. Mitra [et al.] // *Current Topics in Behavioral Neurosciences*. – 2024. – Vol. 66. – P. 233-277. – DOI 10.1007/7854_2024_483.

152. Miller, E. K. An integrative theory of prefrontal cortex function / E. K. Miller, J. D. Cohen // *Annual Review of Neuroscience*. – 2001. – Vol. 24. – P. 167-202. – DOI 10.1146/annurev.neuro.24.1.167.

153. Montgomery, S. A. A new depression scale designed to be sensitive to change / S. A. Montgomery, M. Asberg // *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*. – 1979. – Vol. 134. – P. 382-389. – DOI 10.1192/bjp.134.4.382.

154. Mortality from chronic liver diseases in diabetes / G. Zoppini, U. Fedeli, N. Gennaro, M. Saugo, G. Targher, E. Bonora // *The American Journal of Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 109. – № 7. – P. 1020-1025. – DOI 10.1038/ajg.2014.132.
155. MR signal-fat-fraction analysis and T2* weighted imaging measure BAT reliably on humans without cold exposure / M. Holstila, M. Pesola, T. Saari [et al.] // *Metabolism: Clinical and Experimental*. – 2017. – Vol. 70. – P. 23-30. – DOI 10.1016/j.metabol.2017.02.001.
156. MR Spectroscopy for Differentiating Benign From Malignant Solid Adnexal Tumors / F.H. Ma, J.W. Qiang, S.Q. Cai [et al.] // *American journal of roentgenology*. – 2015. – Vol. 204. – № 6. – P. W724-730. – DOI 10.2214/AJR.14.13391.
157. MR spectroscopy of the liver – a reliable non-invasive alternative for evaluating non-alcoholic fatty liver disease / A. M. Lăpădat, L. M. Florescu, N. C. Manea [et al.] // *Romanian Journal of Morphology and Embryology*. – 2020. – Vol. 61. – № 1. – P. 73-80. – DOI 10.47162/RJME.61.1.08.
158. Neural basis and recovery of spatial attention deficits in spatial neglect / M. Corbetta, M. J. Kincade, C. Lewis [et al.] // *Nature Neuroscience*. – 2005. – Vol. 8. – № 11. – P. 1603-1610. – DOI 10.1038/nn1574.
159. Neural mechanisms of acute stress and trait anxiety in adolescents / R. Corr, A. Pelletier-Baldelli, S. Glier [et al.] // *NeuroImage. Clinical*. – 2021. – Vol. 29. – P. 102543. – DOI 10.1016/j.nicl.2020.102543.
160. Neuroimaging studies of resting-state functional magnetic resonance imaging in eating disorders / X. Chen, C. Ai, Z. Liu, G. Wang // *BMC medical imaging*. – 2024. – Vol. 24. – № 1. – P. 265. – DOI 10.1186/s12880-024-01432-z.
161. Neuropeptide Y is elevated in heart failure and is an independent predictor of outcomes / K. McDowell, C. Adamson, C. Jackson [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2024. – Vol. 26. – № 1. – P. 107-116. – DOI 10.1002/ejhf.3085.
162. Nichols, T. Controlling the family wise error rate in functional neuroimaging: a comparative review / T. Nichols, S. Hayasaka // *Statistical Methods in Medical Research*. – 2003. – Vol. 12. – № 5. – P. 419-446. – DOI 10.1191/0962280203sm341ra.

163. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Incident Cardiac Events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / I. Zeb, D. Li, M.J. Budoff, R. Katz, D. Lloyd-Jones, A. Agatston, R.S. Blumenthal, M.J. Blaha, R. Blankstein, J. Carr, K. Nasir // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2016. – Vol. 67. – № 16. – P. 1965-1966. – DOI 10.1016/j.jacc.2016.01.070.

164. Nonlinear Association Between the Visceral-to-Subcutaneous Fat Area Ratio and the Risk of Hypertension in Prediabetic Individuals: Evidence From a Large-Scale Health Screening Dataset in China / A. Liu, Z. Zou, Y. Sun [et al.] // *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.)*. – 2025. – Vol. 27. – № 4. – P. e70056. – DOI 10.1111/jch.70056.

165. Obesity, Adipose Tissue and Vascular Dysfunction / M. Koenen, M.A. Hill, P. Cohen, J.R. Sowers // *Circulation Research*. – 2021. – Vol. 128. – № 7. – P. 951-968. – DOI 10.1161/CIRCRESAHA.121.318093.

166. Oppenheimer, S. The Insular Cortex and the Regulation of Cardiac Function / S. Oppenheimer, D. Cechetto // *Comprehensive Physiology*. – 2016. – Vol. 6. – № 2. – P. 1081-1133. – DOI 10.1002/cphy.c140076.

167. Overexpressing Corticotropin-Releasing Factor in the Primate Amygdala Increases Anxious Temperament and Alters Its Neural Circuit / N. H. Kalin, A. S. Fox, R. Kovner [et al.] // *Biological Psychiatry*. – 2016. – Vol. 80. – № 5. – P. 345-355. – DOI 10.1016/j.biopsych.2016.01.010.

168. Pathophysiology of Takotsubo Syndrome / F. Pelliccia, J. C. Kaski, F. Crea, P. G. Camici // *Circulation*. – 2017. – Vol. 135. – № 24. – P. 2426-2441. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027121.

169. Perceived stress correlates with visceral obesity and lipid parameters of the metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis / J. Tenk, P. Mátrai, P. Hegyi [et al.] // *Psychoneuroendocrinology*. – 2018. – Vol. 95. – P. 63-73. – DOI 10.1016/j.psyneuen.2018.05.014.

170. Performance of Magnetic Resonance Imaging and Ultrasound for Identifying the Different Degrees of Hepatic Steatosis: A Systematic Review and Meta-

analysis / S. Wu, J. Pan, M. Song [et al.] // *Academic Radiology*. – 2025. – P. S1076-6332(25)00204-1. – DOI 10.1016/j.acra.2025.03.008.

171. Perivascular adipose tissue in vascular function and disease: a review of current research and animal models / N. K. Brown, Z. Zhou, J. Zhang [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2014. – Vol. 34. – № 8. – P. 1621-1630. – DOI 10.1161/ATVBAHA.114.303029.

172. Pizzagalli, D. A. Prefrontal cortex and depression / D. A. Pizzagalli, A. C. Roberts // *Neuropsychopharmacology*. – 2022. – Vol. 47. – № 1. – P. 225-246. – DOI 10.1038/s41386-021-01101-7.

173. Prefrontal Cortex Activity Is Associated with Biobehavioral Components of the Stress Response / M. D. Wheelock, N. G. Harnett, K. H. Wood [et al.] // *Frontiers in Human Neuroscience*. – 2016. – Vol. 10. – P. 583. – DOI 10.3389/fnhum.2016.00583.

174. Preoperative surgical planning of glioma: limitations and reliability of fMRI and DTI tractography / M. Conti Nibali, M. Rossi, T. Sciortino [et al.] // *Journal of Neurosurgical Sciences*. – 2019. – Vol. 63. – № 2. – P. 127-134. – DOI 10.23736/S0390-5616.18.04597-6.

175. Progression of carotid vascular damage and cardiovascular events in non-alcoholic fatty liver disease patients compared to the general population during 10 years of follow-up / A.L. Fracanzani, S. Tiraboschi, G. Pisano [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2016. – Vol. 246. – P. 208-213. – DOI 10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.016.

176. Proton MR spectroscopy in quantitative in vivo determination of fat content in human liver steatosis / R. Longo, P. Pollesello, C. Ricci [et al.] // *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI*. – 1995. – Vol. 5. – № 3. – P. 281-285. – DOI 10.1002/jmri.1880050311.

177. Psychosocial stress and major cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease / E. Hagström, F. Norlund, A. Stebbins [et al.] // *Journal of Internal Medicine*. – 2018. – Vol. 283. – № 1. – P. 83-92. – DOI 10.1111/joim.12692.

178. Putting feelings into words: affect labeling disrupts amygdala activity in response to affective stimuli / M. D. Lieberman, N. I. Eisenberger, M. J. Crockett [et al.]

// Psychological Science. – 2007. – Vol. 18. – № 5. – P. 421-428. – DOI 10.1111/j.1467-9280.2007.01916.x.

179. Quantitative assessment of liver fat accumulation by CT in patients with nonalcoholic fatty liver disease : Electronic Poster / D. Ustyuzhanin, G. Shiryaev, M. Shariya [et al.] // Congress of the European Society of Cardiac Radiology ESCR. – 2014. – [Electronic resource]. – URL: <https://epos.myescr.org/poster/escr/escr2014/482> (дата обращения: 09.02.2026).

180. Recognition of facial emotion expressions in patients with depressive disorders: a prospective, observational study / Akhupkin R.V., Volel B.A., Shishorin R.M., Ustyuzhanin D.V., Petelin D.S. // Neurology and Therapy. – 2021. – Vol. 10. – № 1. – P. 225-234. – DOI 10.1007/s40120-021-00231-w.

181. Recognition of facial emotion expressions in patients with depressive disorders: a functional MRI study / S. Ternovoy, D. Ustyuzhanin, M. Shariya [et al.] // Tomography. – 2023. – Vol. 9. – № 2. – P. 529-540. – DOI 10.3390/tomography9020043.

182. Reduced capacity to sustain positive emotion in major depression reflects diminished maintenance of fronto-striatal brain activation / A. S. Heller, T. Johnstone, A. J. Shackman [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2009. – Vol. 106. – № 52. – P. 22445-22450. – DOI 10.1073/pnas.0910651106.

183. Reduced gray matter volume in the left prefrontal, occipital, and temporal regions as predictors for posttraumatic stress disorder: a voxel-based morphometric study / J. C. Cwik, N. Vahle, M. L. Woud [et al.] // European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience. – 2020. – Vol. 270. – № 5. – P. 577-588. – DOI 10.1007/s00406-019-01011-2.

184. Repeatability of Neural and Autonomic Responses to Acute Psychosocial Stress / A. M. Goodman, M. D. Diggs, N. Balachandran [et al.] // Frontiers in Neuroscience. – 2020. – Vol. 14. – P. 585509. – DOI 10.3389/fnins.2020.585509.

185. Resting-State Functional Connectivity in Autism Spectrum Disorders: A Review / J. V. Hull, L. B. Dokovna, Z. J. Jacokes [et al.] // Frontiers in Psychiatry. – 2016. – Vol. 7. – P. 205. – DOI 10.3389/fpsy.2016.00205.

186. Resting-state functional connectivity in major depressive disorder: A review / P. C. Mulders, P. F. van Eijndhoven, A. H. Schene [et al.] // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. – 2015. – Vol. 56. – P. 330-344. – DOI 10.1016/j.neubiorev.2015.07.014.
187. Rozanski, A. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy / A. Rozanski, J.A. Blumenthal, J. Kaplan // *Circulation*. – 1999. – Vol. 99. – № 16. – P. 2192-2217. – DOI 10.1161/01.cir.99.16.2192.
188. Sanz-Morales, E. Advances in the fMRI analysis of the default mode network: a review / E. Sanz-Morales, H. Melero // *Brain Structure & Function*. – 2024. – Vol. 230. – № 1. – P. 22. – DOI 10.1007/s00429-024-02888-z.
189. Schmahmann, J. D. The cerebellum and cognition / J. D. Schmahmann // *Neuroscience Letters*. – 2019. – Vol. 688. – P. 62-75. – DOI 10.1016/j.neulet.2018.07.005.
190. Self-perceived stress is associated with adiposity and atherosclerosis. The GEA Study / J. Ortega-Montiel, C. Posadas-Romero, W. Ocampo-Arcos [et al.] // *BMC public health*. – 2015. – Vol. 15. – P. 780. – DOI 10.1186/s12889-015-2112-8.
191. Semaglutide 2.4 mg for the Treatment of Obesity: Key Elements of the STEP Trials 1 to 5 / R. F. Kushner, S. Calanna, M. Davies [et al.] // *Obesity (Silver Spring, Md.)*. – 2020. – Vol. 28. – № 6. – P. 1050-1061. – DOI 10.1002/oby.22794.
192. Shiga, T. Depression and cardiovascular diseases / T. Shiga // *Journal of Cardiology*. – 2023. – Vol. 81. – № 5. – P. 485-490. – DOI 10.1016/j.jjcc.2022.11.010.
193. Simultaneous application of transcranial magnetic stimulation and low-frequency electrostatic field as treatment of carbohydrate and lipid disorders in patients with metabolic syndrome / A. A. Benkov, S. N. Nagornev, V. K. Frolkov [et al.] // *European Journal of Translational Myology*. – 2022. – Vol. 32. – № 1. – P. 10351. – DOI 10.4081/ejtm.2022.10351.
194. Strata, P. The emotional cerebellum / P. Strata // *Cerebellum (London, England)*. – 2015. – Vol. 14. – № 5. – P. 570-577. – DOI 10.1007/s12311-015-0649-9.

195. Stress as a risk factor for coronary heart disease: a comprehensive medical and psychophysiological study / A. M. Chernorizov, E. I. Chazov, E. I. Dulova [et al.] // Proceedings of the 18th World Congress of Psychophysiology. – International Journal of Psychophysiology. – 2016. – Vol. 108. – P. 87.

196. Stress-related noradrenergic activity prompts large-scale neural network reconfiguration / E. J. Hermans, H. J. F. van Marle, L. Ossewaarde [et al.] // Science (New York, N.Y.). – 2011. – Vol. 334. – № 6059. – P. 1151-1153. – DOI 10.1126/science.1209603.

197. The Association of Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Obesity, and Metabolic Syndrome, with Systemic Inflammation and Subclinical Atherosclerosis: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / M. Al Rifai, M.G. Silverman, K. Nasir [et al.] // Atherosclerosis. – 2015. – Vol. 239. – № 2. – P. 629-633. – DOI 10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.011.

198. The Brain-Heart Axis: Neuroinflammatory Interactions in Cardiovascular Disease / J.-R. Hu, A. Abdullah, M.G. Nanna, R. Soufer // Current Cardiology Reports. – 2023. – Vol. 25. – № 12. – P. 1745-1758. – DOI 10.1007/s11886-023-01990-8.

199. The diagnostic value of MRI-PDFF in hepatic steatosis of patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a systematic review and meta-analysis / Y.-X. Zhang, Y.-P. Feng, C.-L. You, L.-Y. Zhang // BMC gastroenterology. – 2025. – Vol. 25. – № 1. – P. 451. – DOI 10.1186/s12876-025-04017-4.

200. The effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on subcutaneous white/brown adipose tissue and non-alcoholic fatty liver disease according to magnetic resonance spectroscopy in obese patients / N. Kurochkina, I. Sergienko, D. Ustyuzhanin, M. Shariya // European Atherosclerosis Society Abstracts. – Atherosclerosis. – 2024. – Vol. 395. – P. 117951. – [Electronic resource]. – URL: [https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150\(24\)00519-7/fulltext](https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150(24)00519-7/fulltext) (дата обращения: 09.02.2026).

201. The Framingham Heart Study and the Epidemiology of Cardiovascular Diseases: A Historical Perspective / S.S. Mahmood, D. Levy, R.S. Vasan, T.J. Wang // Lancet. – 2014. – Vol. 383. – № 9921. – P. 999-1008. – DOI 10.1016/S0140-6736(13)61752-3.

202. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis / Z.M. Younossi, P. Golabi, L. de Avila [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2019. – Vol. 71. – № 4. – P. 793-801. – DOI 10.1016/j.jhep.2019.06.021.

203. The interaction between triglyceride-glucose index and visceral adiposity in cardiovascular disease risk: findings from a nationwide Chinese cohort / Y. Yang, S. Li, Q. Ren [et al.] // *Cardiovascular Diabetology*. – 2024. – Vol. 23. – № 1. – P. 427. – DOI 10.1186/s12933-024-02518-2.

204. The interaction of oxytocin and nicotine addiction on psychosocial stress: an fMRI study / J. Ren, Y. Zhang, H. Song [et al.] // *Translational Psychiatry*. – 2024. – Vol. 14. – № 1. – P. 348. – DOI 10.1038/s41398-024-03016-5.

205. The Montreal Imaging Stress Task: using functional imaging to investigate the effects of perceiving and processing psychosocial stress in the human brain / K. Dedovic, R. Renwick, N. K. Mahani [et al.] // *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*. – 2005. – Vol. 30. – № 5. – P. 319-325.

206. The neurobiology of treatment-resistant depression: A systematic review of neuroimaging studies / N. Runia, D. E. Yücel, A. Lok [et al.] // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. – 2022. – Vol. 132. – P. 433-448. – DOI 10.1016/j.neubiorev.2021.12.008.

207. The relationship between brown adipose tissue content in supraclavicular fat depots and insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes mellitus and prediabetes / E. Koksharova, D. Ustyuzhanin, Y. Philippov [et al.] // *Diabetes Technology & Therapeutics*. – 2017. – Vol. 19. – № 2. – P. 96-102. – DOI 10.1089/dia.2016.0360.

208. The spectrum of magnetic resonance imaging proton density fat fraction (MRI-PDFF), magnetic resonance spectroscopy (MRS), and two different histopathologic methods (artificial intelligence vs. pathologist) in quantifying hepatic steatosis / J. W. Kim, C. H. Lee, Z. Yang [et al.] // *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*. – 2022. – Vol. 12. – № 11. – P. 5251-5262. – DOI 10.21037/qims-22-393.

209. Therapeutic Strategies for Treatment-resistant Depression: State of the Art and Future Perspectives / K. K. Goh, S.-C. Chang, C.-H. Chen, M.-L. Lu // *Current*

Pharmaceutical Design. – 2020. – Vol. 26. – № 2. – P. 244-252. – DOI 10.2174/1381612826666200110101604.

210. Tomiyasu, M. In vivo Human MR Spectroscopy Using a Clinical Scanner: Development, Applications, and Future Prospects / M. Tomiyasu, M. Harada // Magnetic resonance in medical sciences: MRMS. – 2022. – Vol. 21. – № 1. – P. 235-252. – DOI 10.2463/mrms.rev.2021-0085.

211. Translating the biology of adipokines in atherosclerosis and cardiovascular diseases: Gaps and open questions / M. Ruscica, A. Baragetti, A.L. Catapano, G.D. Norata // Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD. – 2017. – Vol. 27. – № 5. – P. 379-395. – DOI 10.1016/j.numecd.2016.12.005.

212. Twelve weeks of exenatide treatment increases [18F]fluorodeoxyglucose uptake by brown adipose tissue without affecting oxidative resting energy expenditure in nondiabetic males / L. G. M. Janssen, K. J. Nahon, K. F. M. Bracké [et al.] // Metabolism: Clinical and Experimental. – 2020. – Vol. 106. – P. 154167. – DOI 10.1016/j.metabol.2020.154167.

213. Type A Behavior Pattern is not a Predictor of Premature Mortality / K. Šmigelskas, N. Žemaitienė, J. Julkunen, J. Kauhanen // International Journal of Behavioral Medicine. – 2015. – Vol. 22. – № 2. – P. 161-169. – DOI 10.1007/s12529-014-9435-1.

214. Unbiased nonlinear average age-appropriate brain templates from birth to adulthood: Organization for Human Brain Mapping 2009 Annual Meeting / V. Fonov, A. Evans, R. McKinstry [et al.] // NeuroImage. – 2009. – Vol. 47. – P. S102. – DOI 10.1016/S1053-8119(09)70884-5.

215. Unilateral and bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a meta-analysis of randomized controlled trials over 2 decades / S. Sehatzadeh, Z.J. Daskalakis, B. Yap, H.-A. Tu, S. Palimaka, J.M. Bowen, D.J. O'Reilly // Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN. – 2019. – Vol. 44. – № 3. – P. 151-163. – DOI 10.1503/jpn.180056.

216. Utility of magnetic resonance imaging versus histology for quantifying changes in liver fat in nonalcoholic fatty liver disease trials / M. Nouredin, J. Lam, M.

R. Peterson [et al.] // *Hepatology* (Baltimore, Md.). – 2013. – Vol. 58. – № 6. – P. 1930-1940. – DOI 10.1002/hep.26455.

217. Vossel, S. Dorsal and ventral attention systems: distinct neural circuits but collaborative roles / S. Vossel, J. J. Geng, G. R. Fink // *The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*. – 2014. – Vol. 20. – № 2. – P. 150-159. – DOI 10.1177/1073858413494269.

218. Wirtz, P. H. Psychological Stress, Inflammation, and Coronary Heart Disease / P. H. Wirtz, R. von Känel // *Current Cardiology Reports*. – 2017. – Vol. 19. – № 11. – P. 111. – DOI 10.1007/s11886-017-0919-x.

219. Working memory deficit in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of fMRI studies examining frontal and parietal brain activity / X. Ding, H. Fu, L. Luo, J. Wu // *Folia Neuropathologica*. – 2024. – Vol. 62. – № 2. – P. 136-146. – DOI 10.5114/fn.2023.132329.

220. Yusuf, S. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study / S. Yusuf, S. Hawken, S. Ôunpuu [et al.] // *The Lancet*. – 2004. – Vol. 364. – № 9438. – P. 937-952. – DOI 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.

221. Zhang, R. The Insular Cortex: An Interface Between Sensation, Emotion and Cognition / R. Zhang, H. Deng, X. Xiao // *Neuroscience Bulletin*. – 2024. – Vol. 40. – № 11. – P. 1763-1773. – DOI 10.1007/s12264-024-01211-4.

222. Zhang, Y. Neural correlates of working memory training: an fMRI meta-analysis / Y. Zhang, J. Fu, X. Zhao // *NeuroImage*. – 2024. – Vol. 301. – P. 120885. – DOI 10.1016/j.neuroimage.2024.120885.