

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

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН, Заслуженный деятель науки РФ

Терновой Сергей Константинович

Официальные оппоненты:

Труфанов Геннадий Евгеньевич – Заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой, заведующий кафедрой

Степанова Юлия Александровна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение ультразвуковой диагностики и лечения, старший научный сотрудник отделения

Долгушин Михаил Борисович – доктор медицинских наук, профессор РАН, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства России, отделение рентгенологических и радионуклидных методов диагностики, заведующий отделением

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «01» июля 2026 г. в 10:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.00.22 на базе ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1 и на сайте www.sechenov.ru

Автореферат разослан « ____ » _____ 2026 года

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент

Павлова Ольга Юрьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) 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. (Окладников С.М. и др., 2023).

В 2019 г. Министерство здравоохранения РФ инициировало федеральный проект «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» (Минздрав РФ, 2025), 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% (Бойцов С.А. и др., 2023).

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 (Visseren F.L.J. et al., 2021; Бойцов С.А. и др., 2023). 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 (Koenen M. et al., 2021; Zhang X. et al., West H.W. et al., 2023; Higuera-Fresnillo S. et al., Yang Y. et al., 2024) и функционального состояния головного мозга (Osborne M.T. et al., 2020; Rossi A. et al., 2022; Zhao B. et al., Shiga T., Hu J.R. et al., 2023) 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 (Fossel E.T. et al., 1986; Ma F.H. et al, 2015), мониторировать метаболизм тканей, проводить раннюю диагностику заболеваний на доклинической стадии и в реальном времени следить за эффективностью лечения (Tomiyasu M., Narada M., 2022). 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 надключичном 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 S. et al., 2004) и INTERSTROKE (O'Donnell M.J. et al., 2016) на обширном доказательном материале было выявлено 2 патогенетических фактора, связанных с нервной системой (стресс и депрессия), влияние которых на риск инфаркта и инсульта не вызывало сомнения. Позднее эти данные были подтверждены в нескольких не менее крупных исследованиях, выполненных Hagström E. и соавторами (2018) и Higuera-Fresnillo S. и

соавторами (2024). 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 (Sehatzadeh S. et al., 2019), 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 к 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 апробировалась 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

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

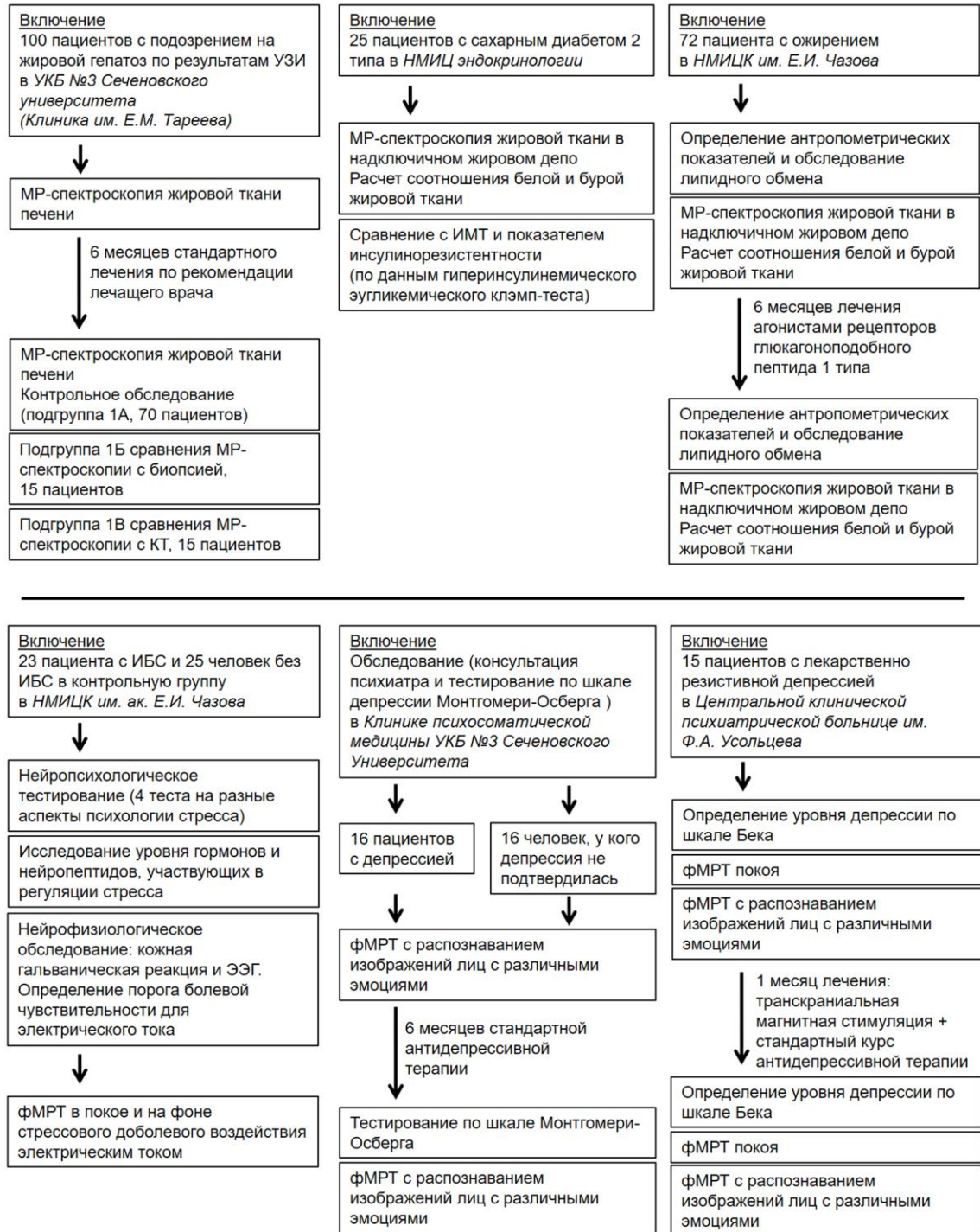


Рисунок 1 – Схема дизайна исследования

Всего в исследование было включено 292 пациента. Для выполнения поставленных 6 задач было набрано 6 отдельных групп пациентов.

Изучение содержания жира в печени методом МР-спектроскопии

Для испытания разработанной нами методики исследования содержания жира в печени с помощью МР-спектроскопии 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).

Методика была испытана для решения клинической задачи по наблюдению за содержанием жира в печени у пациентов с жировым гепатозом на фоне лечения в подгруппе, включавшей 70 пациентов. Пациенты, кому по клиническим показаниям проводилась биопсия печени, составили подгруппу 15 человек, в которой результаты спектроскопии сравнивались с биопсией. В подгруппе из 15 человек, кому помимо МР-спектроскопии печени, выполнялась компьютерная томография брюшной полости, проведено сравнение двух методик. 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:

Содержание жира в печени (КТ) = $(\text{HУс} - \text{HУп}) / \text{HУс}$, где HУс – рентгеновская плотность селезенки, HУп – рентгеновская плотность печени.

Исследование бурой жировой ткани у пациентов с сахарным диабетом

Далее методика была доработана и адаптирована для исследования жировой ткани. В Национальном медицинском исследовательском центре эндокринологии Минздрава РФ были набраны 25 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, у которых изучалось соотношение белого и бурого жира в надключичной области и подкожной жировой клетчатке шеи. Критерии включения: возраст более 18 лет, подтвержденный диагноз «сахарный диабет 2 типа» или «нарушение толерантности к глюкозе» по критериям ВОЗ (Дедов И.И. и др., 2023). Критерий исключения: манифестация заболевания с кетоацидотического состояния.

Методика спектроскопии показала свою эффективность в клинических условиях для изучения взаимосвязи энергетической структуры жировой ткани с инсулинорезистентностью. По результатам эугликемического КЛЭМП-теста пациенты были разделены на подгруппы с высокой

степенью инсулинорезистентности и 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 надключичной области по данным МР-спектроскопии с индексом инсулинорезистентности по результатам эугликемического КЛЭМП-теста.

Исследование бурой жировой ткани у пациентов с ожирением

Методика МР-спектроскопии жировой ткани была испытана в условиях клинической практики в группе из 72 пациентов с индексом массы тела $> 30 \text{ кг/м}^2$, проходившие лечение в НМИЦ кардиологии им. академика Е.И. Чазова, давшие согласие на выполнение МР-спектроскопии печени и жировой ткани в надключичной области. Критерии включения: возраст более 18 лет, индекс массы тела больше 30 кг/кв.м . Специальных критериев исключения для данной группы не было. Среди пациентов 3 группы 44 человека дали согласие на 6-месячный лечебный курс агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа. Результаты МР-спектроскопии до и после лечения сравнивались между собой.

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

Нами была разработана методика исследования активности коры головного мозга в ответ на стрессовое воздействие с помощью функциональной МР-томографии. Для испытания методики в НМИЦ кардиологии им. академика Е.И. Чазова была набрана группа из 23 пациентов с ишемической болезнью сердца и 23 человека без ИБС составили группу контроля. Все участники исследования дали согласие на выполнение фМРТ и ряда дополнительных обследований. Для оценки уровня стресса испытуемые проходили нейропсихологическое тестирование на 4 опросниках (шкала психологического стресса PSM-25; опросник Jenkins; опросник SACS; опросник для оценки уровня переживаний острого и хронического стресса Леоновой А.Б.) и исследование гормонов и нейропептидов (кортизол, пролактин, АКТГ, АКТГ-РФ, пролактин-РФ, гонадотропин-РФ, нейропептид Y, бета-эндорфин, эндотелин-1, растворимая форма рецептора интерлейкина-6 (sIL-6R)), участвующих в регуляции стресса.

В качестве стрессового фактора при фМРТ применялась доболевая 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. Для подтверждения стрессового влияния электрической стимуляции проводился эксперимент под контролем кожной гальванической реакции и электроэнцефалографии. 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, 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 (O1+O2)/2) и фронтальная альфа-асимметрия (лобные области, электроды (F3-F4)/F4), каждый из показателей исследовался в 3 состояниях: фоновое состояние покоя, при стрессовой стимуляции и при проведении стартл-теста.

Изучение активации коры головного мозга у пациентов с депрессией

Для испытания методики исследования активности коры головного мозга при депрессии с помощью функциональной МРТ в клинике психосоматической медицины Сеченовского Университета была набрана группа из 16 пациентов с подтвержденной депрессией (те, кто по результатам теста Монтгомери-Асберга набрал не менее чем 15 баллов), в группу контроля – 16 пациентов, у кого депрессия не подтвердилась (количество баллов по шкале Монтгомери-Асберга было менее чем 7). Пациенты проходили обследование фМРТ с заданием на распознавание изображений лиц с разными эмоциями в 2 точках до и после курса лечения. Участники из группы контроля проходили фМРТ однократно.

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

Результаты, полученные при исследовании депрессии, было решено подтвердить на группе пациентов с наиболее выраженной, терапевтически резистентной депрессией. Для этого в исследование 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 с заданием по распознаванию лиц с эмоциями и фМРТ покоя. Результаты сравнивались между двумя точками 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 были общими для всех групп: 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); 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 I типа, хирургические и эндоваскулярные вмешательства в предыдущие 6 месяцев).

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, все пациенты из группы 3 с ожирением на томографе 1,5 Тл. 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 плоскостях 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. 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.

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, а также МРС яичников у 34 пациенток с опухолями. При МР спектроскопии 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.), креатина (3,04 м.д.), N-ацетиласпартата (2,02 м.д.), лактата (1,31 м.д.), жира (1,33 м.д.). Площади под пиками и их соотношение рассчитывалась автоматически на рабочей станции и в ручном режиме для оптимизации процесса расчета и устранения расхождения результатов между ручным и автоматическим вариантом обработки. В дальнейшем методика ручного расчета площадей под пиками жира и воды была применена для обработки спектров жировой ткани, потому что существующее на данный момент времени программное обеспечение не поддерживает анализ пиков жира.

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 вокселя 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 на Рисунке 2А.

Для оценки накопления жира в печени важны 2 пика, которые являются наиболее крупными в спектре: пик насыщенных жиров, соответствующий группировке $-(CH_2)_n-$, который 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.

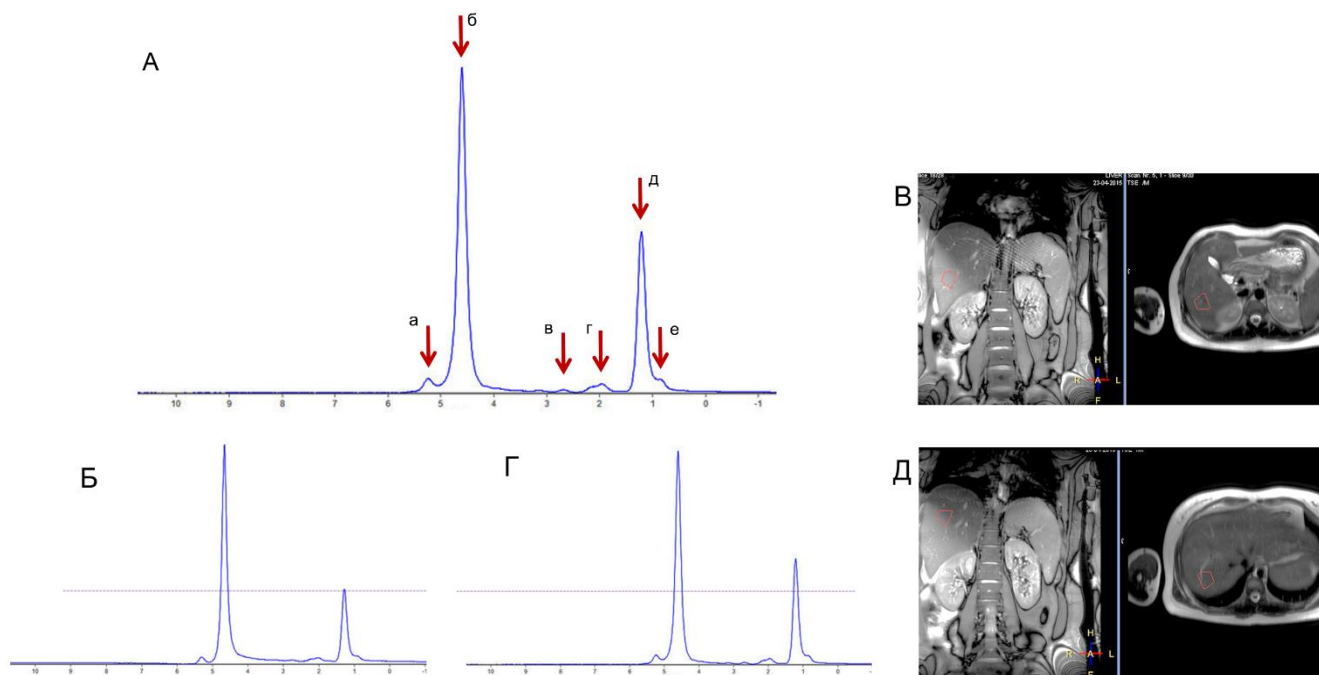


Рисунок 2 – Примеры спектров печени. А: спектр с обозначением пиков по шкале химического сдвига: (а) 5,29, (б) 4,7 вода, (в) 2,75, (г) 2,02, (д) 1,3, (е) 0,9 (расшифровку пиков см. в таблице 2). Б: пример спектра в S6 сегменте, расчетное количество жира 38%. В: локализация объема спектроскопии в S6 сегменте. 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

Концентрация триглицеридов в печени рассчитывалась по соотношению площадей под пиками воды и жира: Содержание жира в печени (МРС) = $\frac{S_{\text{жира}}}{S_{\text{жира}} + S_{\text{воды}}}$, где $S_{\text{воды}}$ – площадь под пиком воды (4,7 м.д.), $S_{\text{жира}}$ – площадь под пиком насыщенных жиров (1,3 м.д.), МРС – 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 2 Б-Д).

Магнитно-резонансная спектроскопия жира в надключичном жировом депо

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 2 с сахарным диабетом 2 типа обследованы на томографе 3,0 Тл, все пациенты с ожирением из группы 3 – 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 3А-Г).

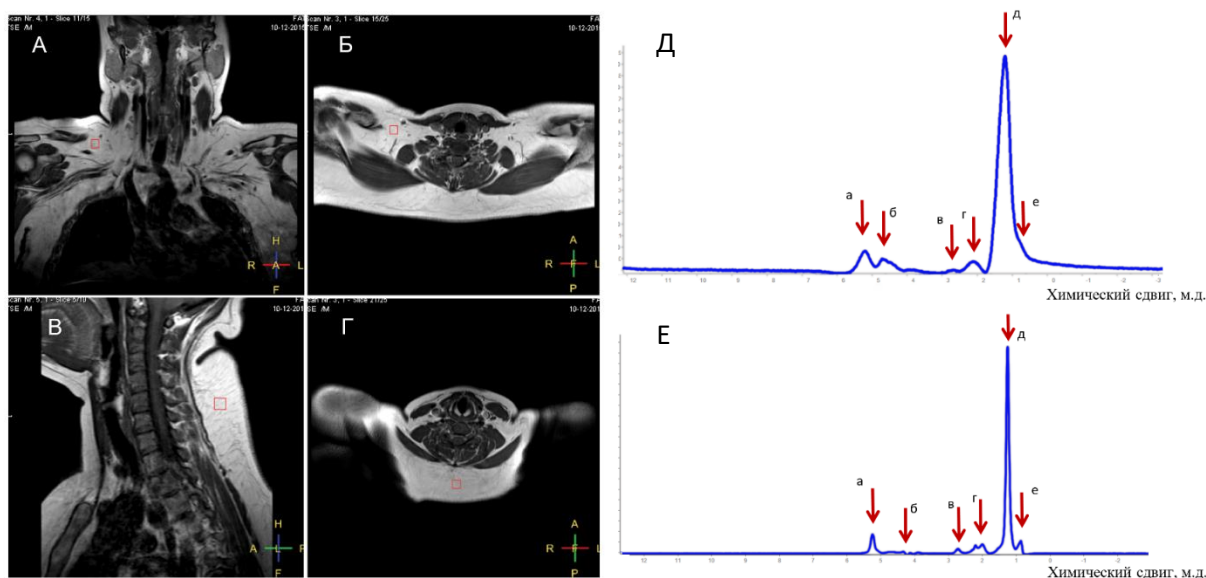


Рисунок 3 – Позиционирование объема для спектроскопии в надключичной области (А-Б), в подкожной жировой клетчатке шеи (В-Г). Примеры спектров жировой ткани в надключичном жировом депо (Д) и в подкожной жировой клетчатке шеи (Е). Содержание триглицеридов в надключичном жировом депо у данного пациента 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. Для оценки количества бурой и белой жировой ткани рассчитывается соотношение пиков «б» (воды) и «д» (насыщенных жиров)

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. Примеры спектров жировой ткани в надключичном жировом депо и в подкожной жировой клетчатке шеи представлены на Рисунке 3Д,Е.

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

Соотношение триглицеридов и воды (MPC) = $\frac{S_{\text{жира}}}{S_{\text{жира}} + S_{\text{воды}}}$, где $S_{\text{воды}}$ – площадь под пиком воды (4,7 миллионных долей), $S_{\text{жира}}$ – площадь под пиком насыщенных жиров (1,3 миллионных долей), MPC – магнитно-резонансная спектроскопия. Результат можно выразить в виде десятичной дроби или в процентах.

Функциональная магнитно-резонансная томография в изучении стресса

Исследование проводилось на томографе MPT 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: трехплоскостной локалайзер; двумерную последовательность FLAIR и диффузионные изображения с фактором B=1000 для исключения острых ишемических, воспалительных или опухолевых поражений головного мозга, которые могли бы повлиять на результаты фМРТ; анатомическую трехмерную градиентную последовательность 3D-TFE (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) для сопоставления параметрических карт активации с анатомическими областями; функциональное исследование – двумерная градиентная T2*-взвешенная последовательность EPI (TR 3000 мс, TE 35 мс, поле изображения 23x23 см, матрица 96x96, угол отклонения 90°, толщина среза 4 мм, количество срезов в серии 30) 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.

Для выполнения функциональной магнитно-резонансной томографии был выбран протокол, разработанный нами для исследования психических процессов, опробованный на группе пациентов с шизофренией в стадии ремиссии. 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.

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 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 исследования была 6 минут 30 секунд. Схема блоковой парадигмы представлена на Рисунке 4.

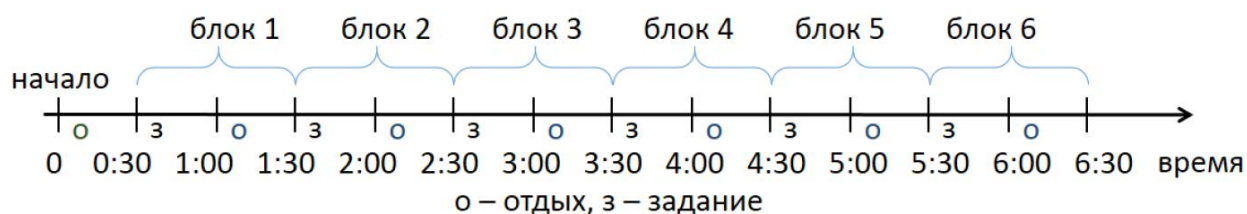


Рисунок 4 – Схема блоковой парадигмы при изучении стресса методом функциональной МРТ. Первый период отдыха (обозначен зеленой буквой «о») не включался в обработку данных для достижения системой равновесного состояния. Всего анализировалось 6 блоков, состоящих из задания (обозначены буквой «з») и отдыха (буква «о»). В качестве задания испытуемые подвергались доболевого стрессовому воздействию электрическим током, в период отдыха никаких воздействий не оказывалось

Результаты функциональной МРТ обрабатывались в программе Statistical parametric mapping SPM12 и SPM25 (Welcome 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 (Fonov V. et al., 2009), корегистрацию (сопоставление функциональных изображений с анатомическими трехмерными T1-взвешенными снимками). 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) (Nichols T., Hayasaka S., 2003), при пороге (T) 2,8.

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.

Функциональная магнитно-резонансная томография в изучении депрессии

Испытание методики фМРТ для изучения депрессии проводилось в группе 5 (пациенты с депрессией и группа контроля без депрессии) на томографе МРТ Philips Achieva (Нидерланды) с напряженностью поля 3,0 Тл (протокол фМРТ аналогичен изложенному в разделе «фМРТ в изучении стресса»), в группе 6 (пациенты с терапевтически резистентной депрессией) на томографе МРТ Siemens Magnetom Aera (Германия) с постоянным полем 1,5 Тл, протокол фМРТ отличался использованием для анатомического исследования последовательности 3D-MPRAGE (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), для функционального исследования – последовательности EPI (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).

Функциональное исследование с заданием 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. В качестве задания в каждом из 6 блоков испытуемым демонстрировались изображения лиц людей, выражающих одну из эмоций: радость, печаль или нейтральное выражение. Изображения были взяты из Пенсильванского компьютеризированного нейропсихологического теста PennCNP (Gur R.C. et al., 2002), 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 видеоинформацию 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. В каждом из блоков за заданием 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 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 5.

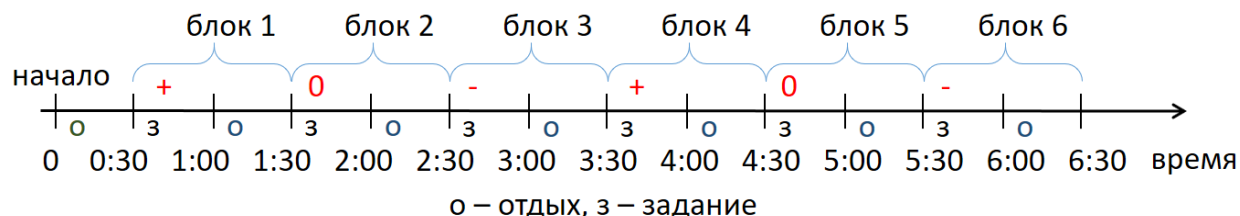


Рисунок 5 – Схема блоковой парадигмы при изучении депрессии методом функциональной МРТ. Первый период отдыха (обозначен зеленой буквой «о») не включался в обработку данных для достижения системой равновесного состояния. Всего анализировалось 6 блоков, состоящих из задания (обозначены буквой «з») и отдыха (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 «-»

Методика обработки изображений фМРТ и построения индивидуальных и групповых параметрических карт активации при депрессии была аналогичной изложенной в разделе «фМРТ в изучении стресса».

Функциональная магнитно-резонансная томография покоя

Функциональная МРТ покоя проводилась на томографе МРТ Siemens Magnetom Aera (Германия) с постоянным полем 1,5 Тл. Для функциональной МРТ покоя использовалась

двумерная градиентная T2*-взвешенная последовательность EPI (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 с x 150 = 5 минут 30 секунд). 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. 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 (Fonov V. et al., 2009), корегистрацию (сопоставление функциональных изображений с анатомическими трехмерными T1-взвешенными снимками).

Анализ данных фМРТ покоя включал усреднение сигнала в каждой области интереса 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 рассчитывались коэффициенты бета в регрессионном анализе и коэффициент F в дисперсионном анализе. 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.

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 (Welcome 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, выявленному 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) (Nichols T., Hayasaka S., 2003).

Возможности магнитно-резонансной спектроскопии печени при неалкогольном жировом гепатозе

Для разработки протокола магнитно-резонансной спектроскопии (МРС) жировой ткани (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. 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

воксела выбирались от 1x1x1 см до 3x3x3 см в зависимости от размеров образований таким образом, чтобы весь объем воксела 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 воксела 1x1x1 см. 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.

Разработанный протокол МР-спектроскопии печени был испытан в решении клинической задачи по наблюдению до и после лечения 70 пациентов с жировым гепатозом, заподозренным по результатам УЗИ. 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. 37 пациентов с нормальными показателями аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы (АЛТ 22 ± 5 МЕ/мл, АСТ 29 ± 8 МЕ/мл) составили подгруппу с неалкогольной жировой болезнью печени. По данным МР-спектроскопии содержание жира в печени до лечения составило $22,4 \pm 11,5\%$, после лечения наблюдалось значимое снижение содержания жира до $13,5 \pm 10\%$, $P=0,0007$. У 31 пациента было выявлено более чем двукратное увеличение аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы в биохимическом анализе крови (АЛТ 65 ± 18 МЕ/мл, АСТ 120 ± 34 МЕ/мл), они составили подгруппу неалкогольного стеатогепатита. По данным МР-спектроскопии содержание жира в печени до лечения составило $28,9 \pm 19\%$, 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 достоверно не изменилось (после лечения составило $26,7 \pm 15\%$). Примеры магнитно-резонансных спектров печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и неалкогольным стеатогепатитом до и после 6-месячного курса лечения представлены на Рисунке 6.

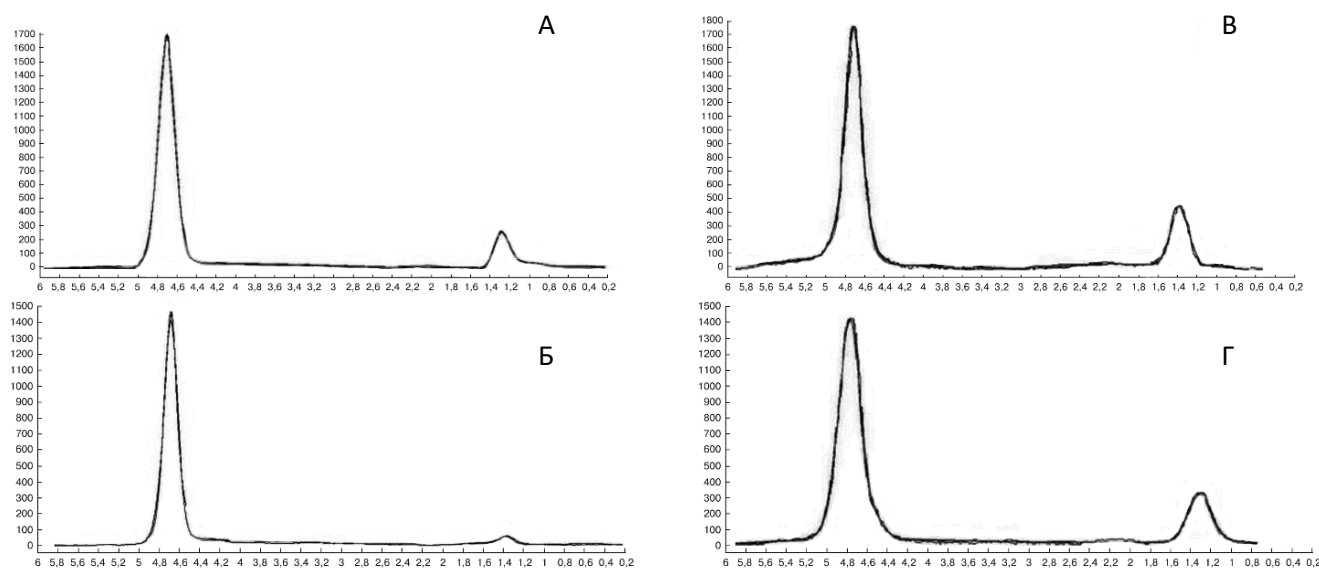


Рисунок 6 – Магнитно-резонансные спектры печени у двух пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (до лечения (А) содержание жира в печени было 24%, после лечения (Б) снизилось до 3% - соответствует норме) и неалкогольным стеатогепатитом (до лечения (В) содержание жира в печени было 32%, после лечения (Г) незначительно снизилось до 27% - сохранилась 2 степень жировой инфильтрации печени). В графиках по оси абсцисс обозначен химический сдвиг в миллионных долях, по оси ординат интенсивность сигнала в условных единицах

В подгруппе из 15 пациентов с жировым гепатозом, кому при дальнейшем обследовании было назначено выполнение биопсии печени, выполнено сравнение результатов МР-спектроскопии с биопсией. По данным биопсии, содержание жира в печени 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%.

На Рисунке 7А представлен график сильной корреляционной зависимости результатов МРС и биопсии, коэффициент корреляции составил 0,95, $P < 0,0001$, 95% доверительный интервал от 86% до 98%. При анализе различий между содержанием жира в печени, выявленным по результатам биопсии и МР-спектроскопии, по методу Бланда-Альтмана (Рисунок 7Б) средняя разница между двумя методами исследования составляла -2,3%, 95% доверительный интервал от -3,8% до -0,7%.

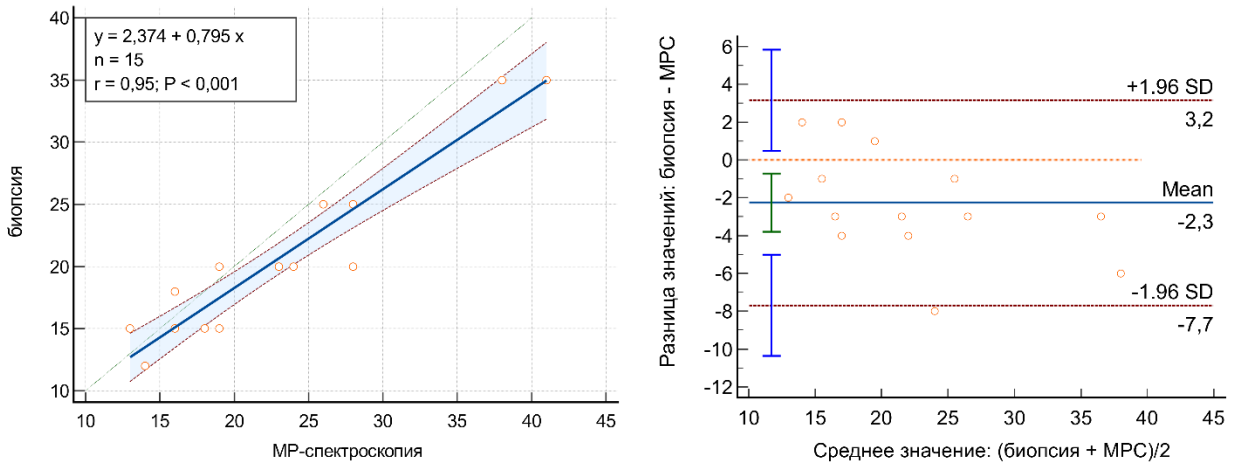


Рисунок 7 – График корреляционной зависимости (А) и диаграмма разброса значений при анализе по методу Бланда-Альтмана (Б) при сравнении содержания жира в печени по данным биопсии и МР-спектроскопии (МРС)

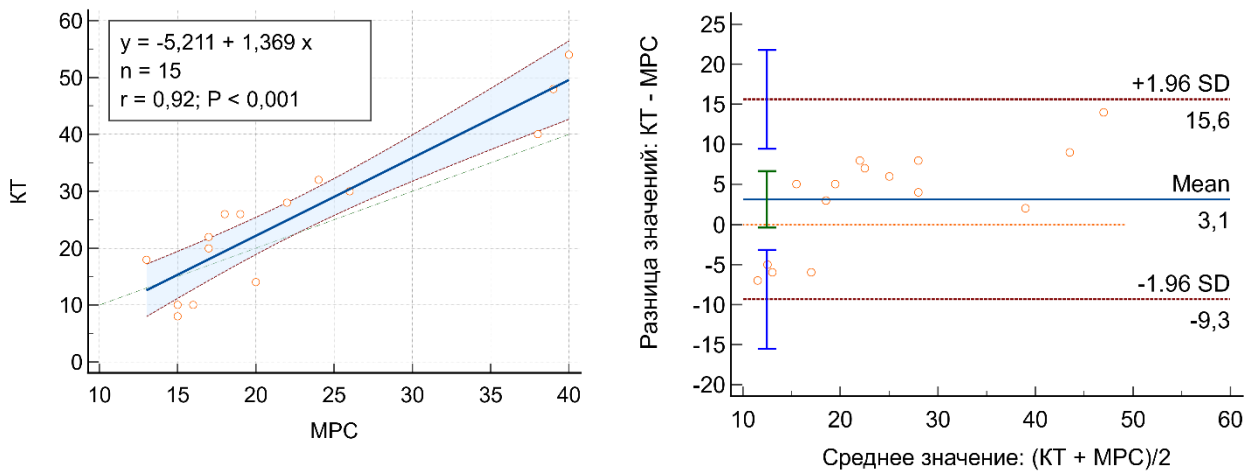


Рисунок 8 – График корреляционной зависимости (А) и диаграмма разброса значений при анализе по методу Бланда-Альтмана (Б) при сравнении содержания жира в печени по данным компьютерной томографии (КТ) и МР-спектроскопии (МРС)

В подгруппе из 15 пациентов с жировым гепатозом, кому помимо МРС выполнялась компьютерная томография брюшной полости, выполнено сравнение спектроскопии и КТ. По данным КТ, содержание жира в печени 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. 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 8А). При анализе различий между содержанием жира в печени, выявленным по результатам КТ и МР-

спектроскопии, по методу Бланда-Альтмана (Рисунок 8Б) средняя разница между двумя методами исследования составляла 3,1%, 95% доверительный интервал от -0,4% до 6,7%.

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

Магнитно-резонансная спектроскопия жировой ткани в надключичной области делает возможным неинвазивный расчет соотношения 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. В группе из 25 пациентов с сахарным диабетом 2 типа МР-спектроскопия подтвердила преобладание бурой жировой ткани в надключичном жировом депо (Рисунок 9) в сравнении с подкожной жировой клетчаткой шеи (содержание триглицеридов $92,6\% \pm 4,2\%$ против $95,5\% \pm 2,9\%$, $P = 0,0007$).

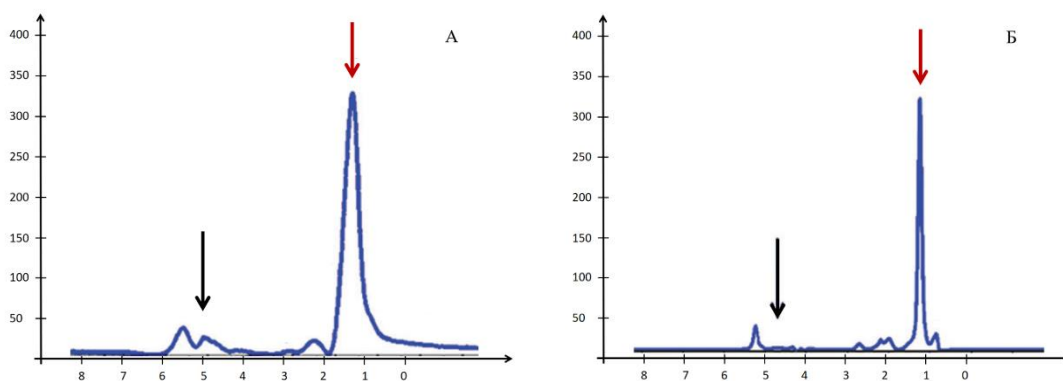


Рисунок 9 – МР-спектры жировой ткани в надключичном жировом депо (А) и в подкожной жировой ткани шеи (Б). По оси абсцисс обозначен химический сдвиг в миллионных долях (м.д.), по оси ординат интенсивность сигнала в условных единицах. Красными стрелками обозначены пики насыщенных жиров (1,3 м.д.), синими 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

Результаты МРС сравнивались в двух подгруппах: 14 пациентов с высоким уровнем инсулинорезистентности, у которых m -значение по результатам КЛЭМП-теста было ниже чем 4,0 мг/кг/мин, и 11 человек с начальными признаками инсулинорезистентности (Рисунок 10) 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). МР-спектроскопия показала большее содержание бурой жировой ткани в надключичном жировом депо у пациентов с низкой степенью инсулинорезистентности (содержание триглицеридов $89,1 \pm 11,3\%$, для сравнения в группе высокой инсулинорезистентности – $94,9 \pm 1,2\%$, $P = 0,0001$).

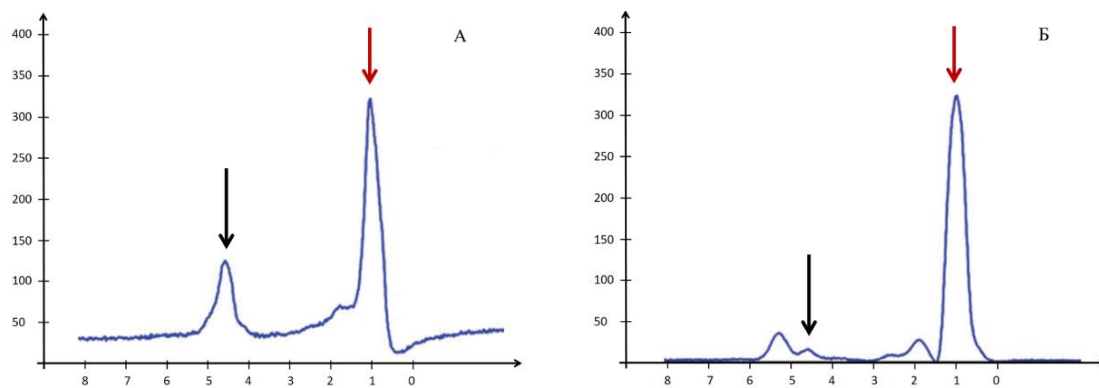


Рисунок 10 – МР-спектры жировой ткани в надключичном жировом депо у пациента с нормальной чувствительностью к инсулину (А), m -значение по результатам КЛЭМП-теста 7,0 мг/кг/мин; и у пациента с высокой степенью инсулинорезистентности (Б), m -значение 2,46 мг/кг/мин. По оси абсцисс обозначен химический 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

При выполнении корреляционного анализа (Рисунок 11) была выявлена значимая слабая отрицательная корреляция между процентом триглицеридов в надключичном жировом депо и m -значением – показателем выраженности инсулинорезистентности ($r = -0,44$; $P = 0,002$).

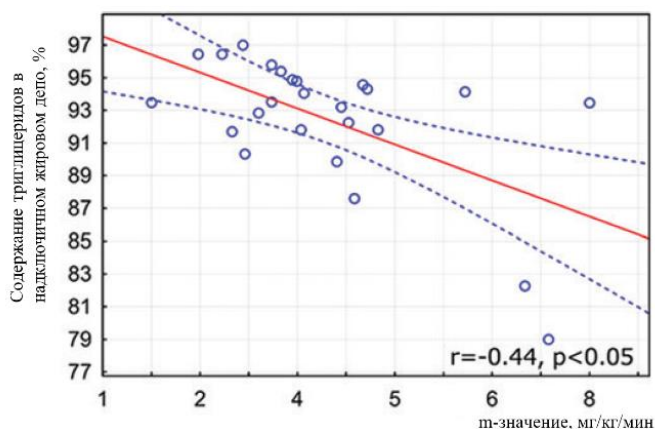


Рисунок 11 – Обратная корреляционная зависимость между содержанием триглицеридов в надключичном жировом депо и m -значением (показатель инсулинорезистентности по результатам эугликемического гиперинсулинемического КЛЭМП-теста) свидетельствует о том, что с увеличением содержания бурой жировой ткани (уменьшение процентного содержания триглицеридов) в надключичном жировом депо уменьшается степень инсулинорезистентности (увеличивается m -значение). Прерывистыми линиями обозначен 95%-доверительный интервал

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

Методика МР-спектроскопии была опробована в решении клинической задачи по исследованию энергетического состава жировой ткани в надключичной области у пациентов с индексом массы тела $> 30 \text{ кг/м}^2$ и оценке его динамики до и после лечения. Из 72 включенных пациентов у 27 наблюдался сахарный диабет 2 типа, у 45 человек сахарного диабета не было. При сравнении состава жировой ткани по данным МРС у пациентов с в двух подгруппах значимых различий выявлено не было. Уровень триглицеридов в надключичной области в обеих подгруппах составил $0,95 \pm 0,02$, в подкожной жировой клетчатке шеи – $0,98 \pm 0,01$.

Среди включенных в исследование пациентов с ожирением, 44 человека дали согласие на 6-месячный курс терапии препаратами агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа. По результатам МР-спектроскопии наблюдалось уменьшение относительного содержания триглицеридов в надключичной области на 3% до $0,92 \pm 0,02$ ($P < 0,0001$) и на 2% в подкожной жировой клетчатке шеи (до лечения $0,98$ [0,97; 0,98], после лечения $0,96$ [0,93; 0,98], $P = 0,004$). Эти данные можно расценить как проявление изменения структуры жировой ткани в виде увеличения содержания в ней бурого жира. Кроме того, при МР-спектроскопии печени удалось подтвердить уменьшение содержания триглицеридов в гепатоцитах после лечения на 2% (до лечения было $0,07$ [0,05; 0,20], после лечения снизилось до $0,05$ [0,02; 0,09], $P = 0,02$).

МР-спектры жировой ткани в надключичной области у пациентов с ожирением до и после 6-месячного курса лечения агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа представлены на Рисунке 12.

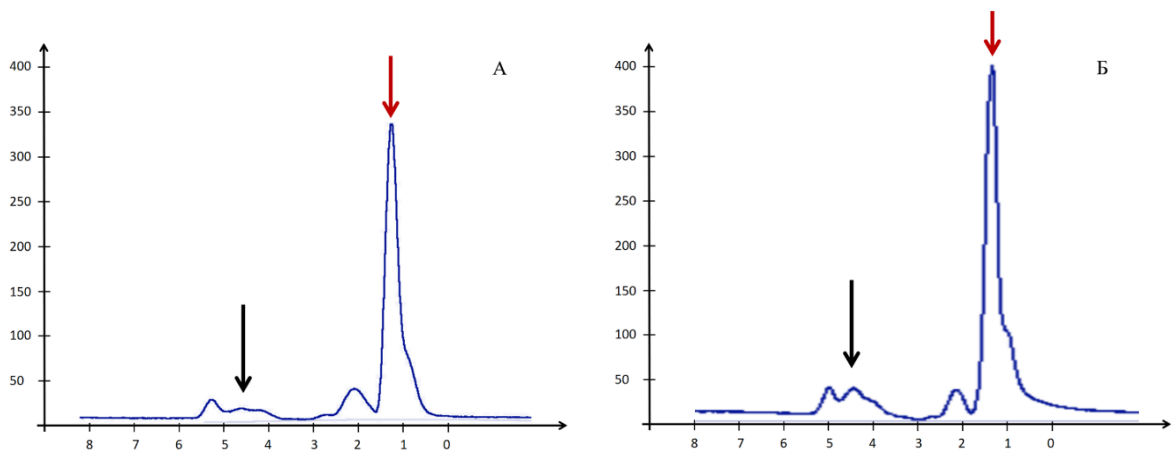


Рисунок 12 – МР-спектр жировой ткани в надключичном жировом депо у пациента с ожирением до (А) и после (Б) 6-месячного курса лечения агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа. До лечения соотношение пиков триглицеридов и воды составляло 94%, после лечения уменьшилось до 88%, что свидетельствует 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.)

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

Сложность реализации методики фМРТ для изучения стресса заключается в том, что известные экспериментальные модели стрессового воздействия трудно выполнимы в аппарате МРТ. Наша гипотеза заключалась в том, что доболевая стимуляция электрическим током оказывает значимое стрессовое воздействие, что удалось подтвердить в эксперименте с кожной гальванической реакцией. В покое разность потенциалов между участками кожи на уровне среднего и указательного пальцев не отличалась между участниками из групп ИБС и здоровых добровольцев. 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 об усилении потоотделения и подтверждает острую стрессовую реакцию, которая была более выражена в группе ИБС ($P = 0,0363$). Электроэнцефалография не показала значимых различий между двумя группами ни по одному из исследуемых параметров.

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. 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 внутри 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 группе из 23 пациентов с ИБС и группе из 25 лиц, у которых наличие ИБС не подтвердилось, 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 ($N = 30$) 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.

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.

При выполнении функциональной МР-томографии в обеих исследуемых группах наблюдалась активация дорсолатеральной префронтальной коры в области правой средней лобной извилины, которая отвечает за когнитивный контроль и рабочую память (Arnsten A.F.T., 2009), участвует в переосмыслении эмоций и оценке угрозы (Buhle J.T. et al., 2014) и в принятии решений в условиях неопределенности (Miller E.K., Cohen J.D., 2001); и вентролатеральной префронтальной коры в правой нижней лобной извилине, ответственной за торможение импульсивных реакций (Tabibnia G. et al., 2011), регуляцию эмоций и снижение субъективной интенсивности стресса (Etkin A. et al., 2011) и в оценке интерпретации сигналов как угрожающих (Lieberman M.D. et al., 2007). Правосторонняя локализация активации дорсолатеральной префронтальной коры наблюдается при обработке негативных эмоций и контроле вегетативных реакций (Craig A.D.B., 2009), правосторонняя активация нижней лобной извилины описана при подавлении негативных эмоций и обработке невербальных угроз (Hariri A.R. et al., 2000). 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 (Corbetta M. et al., 2005), участвуют в переключении внимания на стрессовые стимулы (Vossel S. et al., 2014); 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) (Strata P., 2015), и червя мозжечка, который модулирует симпатические реакции (сердцебиение, потоотделение) через связь с гипоталамусом (Schmahmann J.D., 2019). При сравнении между собой зон активации мозга в ответ на стрессовое воздействие электрическим током в двух группах и построении разностных карт 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, $P = 0,787$). 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, $P < 0,001$. В группе контроля 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, $P = 0,991$.

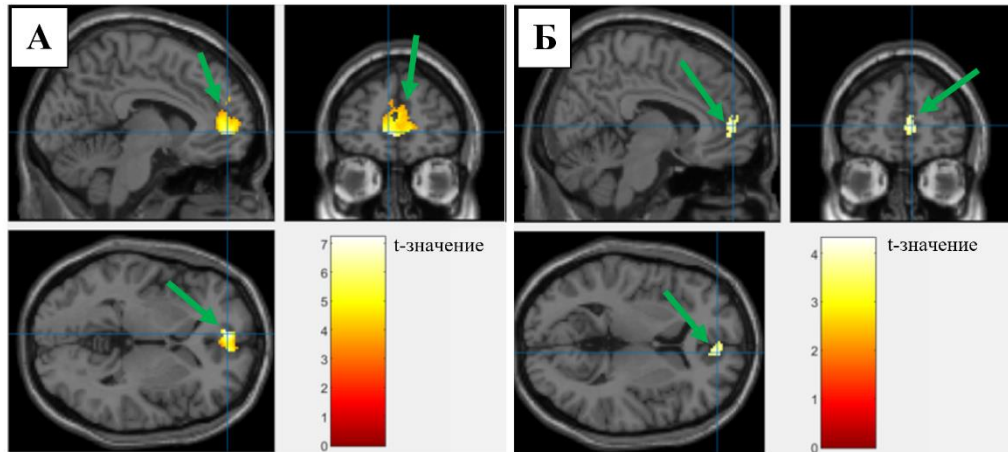


Рисунок 13 – Функциональная МРТ, сравнение зон активации в правом островке при стрессовой стимуляции электрическим током. У пациентов с ишемической болезнью сердца (А) объем зоны активации (обозначен стрелкой) составил 323 вокселя, $P = 0,025$. В контрольной группе (Б) область активации также была видна (обозначена стрелкой), ее объем – 275 вокселей, выраженность активации не достигла статистически значимого порога, $P = 0,787$. Цветные шкалы обозначают диапазон t-значений при статистическом анализе групповых карт активации

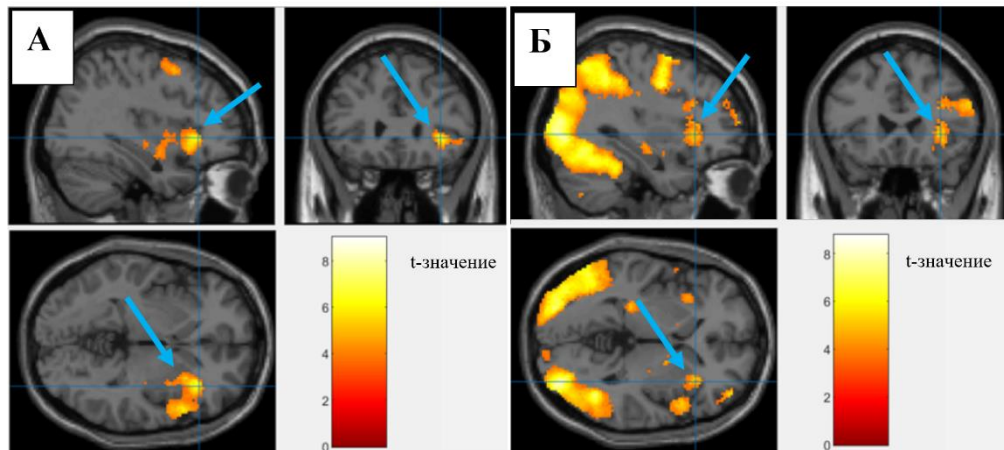


Рисунок 14 – Функциональная МРТ, сравнение зон деактивации медиальной префронтальной коры и передней поясной коры в полях Бродмана 10 и 32 в при стрессовой стимуляции электрическим током. В группе пациентов с ИБС (А) объем зоны деактивации (обозначен стрелкой) составляет 718 вокселей, $P < 0,001$. В 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

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

Разработанная методика фМРТ для изучения депрессии была испытана в группе из 16 человек с депрессией (получивших 15 и более баллов по шкале депрессии Монтгомери-Асберг) до и после лечения. 16 человек без депрессии (с менее чем 7 баллами) были включены в контрольную группу.

До лечения у пациентов с депрессией наблюдалась значительная активация лобной коры при анализе эмоций на отображаемых картинках. 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 (Pizzagalli D.A., Roberts A.C., 2022). 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 15.

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, $P < 0,0001$. При выполнении функциональной МРТ после 8 недель лечения удалось показать значимое уменьшение активации лобной коры у пациентов с депрессией после лечения в сравнении с исходным уровнем. Наблюдалось снижение активации лобной коры при обработке негативных эмоций (объем кластера активации 2064 вокселей до лечения против 386 вокселей после терапии, $P < 0,001$). При распознавании радостных лиц после лечения активация лобной коры стала статистически незначимой. И только при анализе лиц без эмоций активность лобной коры не менялась.

Это подтверждает возможности разработанной нами методики объективно продемонстрировать снижение когнитивной нагрузки при распознавании эмоций у пациентов с депрессией после лечения до уровня, который приближен к наблюдаемому в группе контроля. 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, $P = 0,041$).

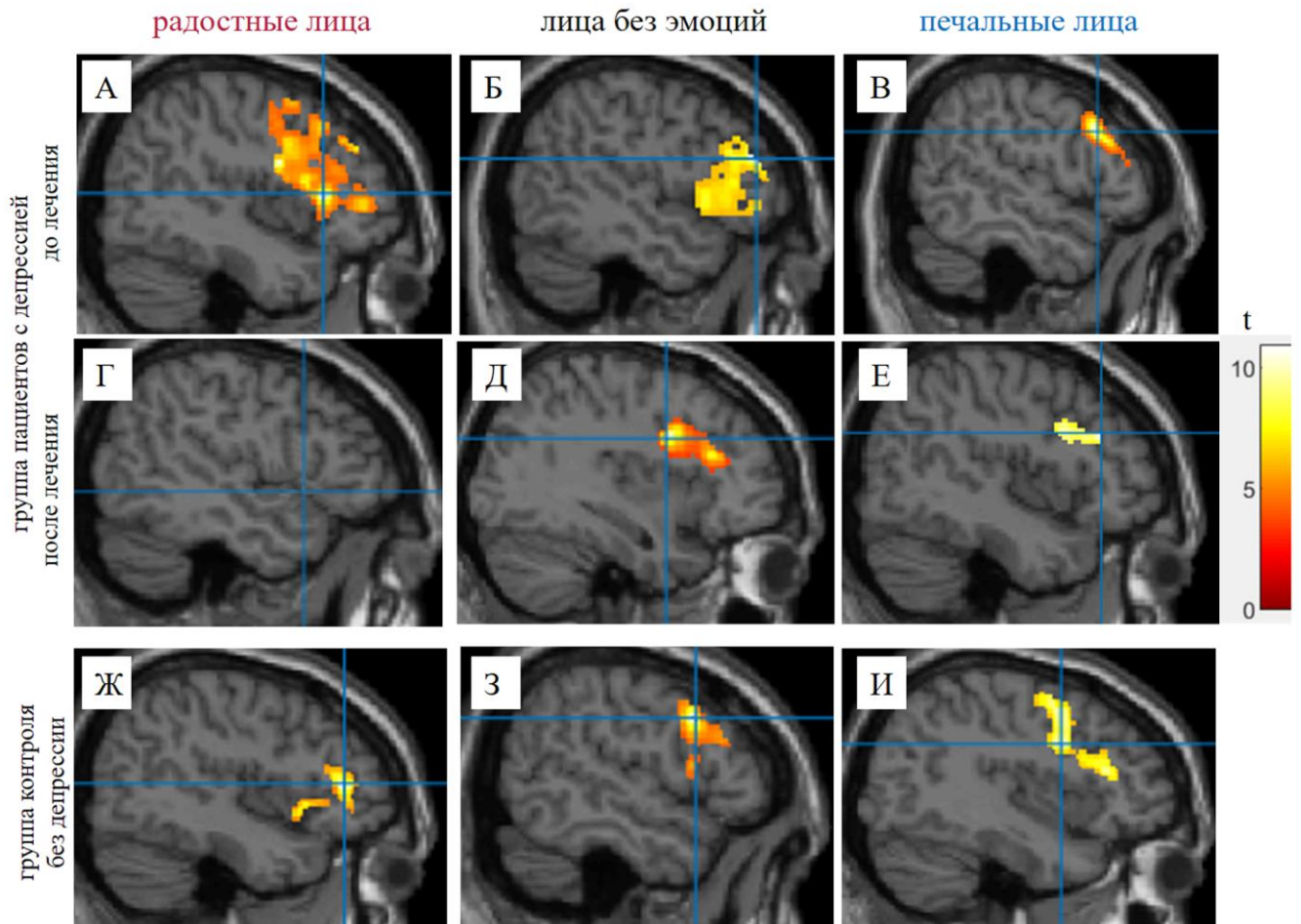


Рисунок 15 – Сравнение зон активации дорсолатеральной префронтальной коры в группе пациентов с депрессией до лечения (А, Б, В), после лечения (Г, Д, Е), в контрольной группе здоровых лиц (Ж, З, И) в ответ на задание по распознаванию изображений лиц с радостными (А, Г, Ж), нейтральными (Б, Д, З) и печальными (В, Е, И) эмоциями [Ternovoy и др., 2023]. 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

В группе контроля были выявлены зоны активации при распознавании эмоциональной информации в островке (объем 350 вокселей, $P = 0,014$), миндалине (объем 298 вокселей, $P = 0,009$) и зона деактивации в поясной извилине (объем 2851 вокселей, $P < 0,001$), которые отсутствовали у пациентов с депрессией (Рисунки 16 и 17). Отсутствие активации островка у пациентов с депрессией подтверждает нарушение взаимосвязи островка с префронтальной корой, что снижает способность испытывать положительные эмоции. Эта находка, а также аналогичный

характер активации островка и деактивации поясной коры, которые наблюдались у пациентов с ИБС в эксперименте со стрессом, дали нам возможность заподозрить взаимную связанность этих зон, на которые может оказывать влияние когнитивная функция лобной коры.

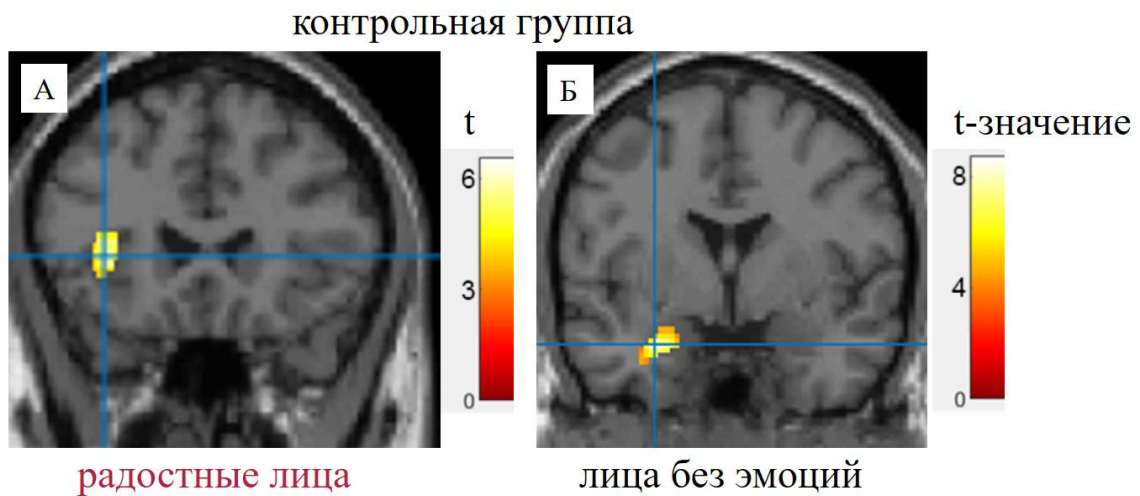


Рисунок 16 – Зона активации в левом островке при распознавании положительных эмоций (А) и в левой миндалине при анализе нейтральных лиц (Б) у здоровых добровольцев из группы контроля. Цветные шкалы справа от рисунков обозначают диапазон t-значений при статистическом анализе групповых карт активации

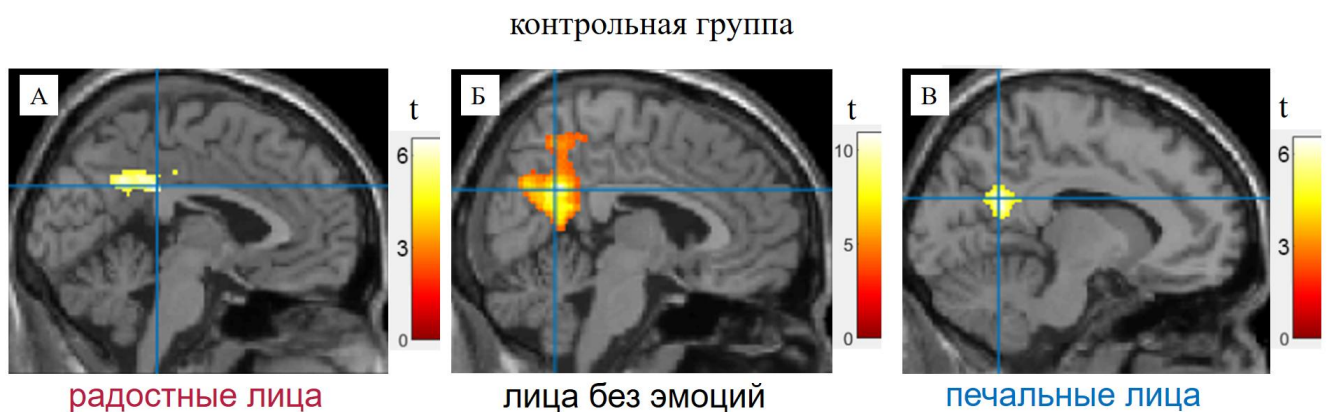


Рисунок 17 – Зона деактивации лимбической системы в поясной извилине у участников исследования из группы контроля при распознавании нейтральных эмоций (Б) и изображений лиц с печальным выражением (В). Зона деактивации в поясной извилине при анализе радостных лиц (А) наблюдалась, но была статистически незначимой. Цветные шкалы справа от рисунков обозначают диапазон t-значений при статистическом анализе групповых карт активации

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

Для испытания методики изучения взаимосвязи выявленных зон активации в лобной коре с функциональными центрами в поясной извилине лимбической системы и в островке в исследование было включено 15 пациентов с диагнозом рекуррентное депрессивное

расстройство средней и тяжелой степени, которые имели признаки терапевтически резистентной депрессии. Все пациенты проходили фМРТ с заданием по распознаванию эмоций лиц, фМРТ покоя и тестирование степени депрессии по шкале Бека до и после комбинированного лечения, включающего курс нейромодуляции с помощью транскраниальной магнитной стимуляции и лекарственную терапию. 5 пациентов были исключены из исследования из-за несоблюдения протокола лечения и неявки на контрольное обследование по результатам терапии. Степень депрессии 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.

Методика фМРТ с заданием позволила продемонстрировать уменьшение объема зон активации лобной коры у пациентов после курса лечения с помощью транскраниальной магнитной стимуляции. При анализе изображений лиц с радостными эмоциями зона активации в области поля Бродмана 45 слева уменьшилась с 1471 воксела до 198, $P < 0,05$; зона активации в поле 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 полях Бродмана 44, 45, 6 справа с 1087 вокселей до лечения до 209 вокселей после курса транскраниальной магнитной стимуляции, $P < 0,05$. 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 пациентов с терапевтически резистентной депрессией до и после лечения была выполнена фМРТ покоя (таблица 1), которая подтвердила статистически значимую коннективность левой медиальной лобной извилины с задними отделами левой поясной извилины ($P = 0,000616$) и с левой латеральной затылочной корой ($P = 0,000130$). Это поддерживает теорию о гиперактивности сети пассивного режима работы мозга и медиальной префронтальной коры у пациентов с депрессией (Mulders P.C. et al., 2015), 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 ($P = 0,061810$, Рисунок 18).

Таблица 1 – 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. В группе пациентов с терапевтически резистентной депрессией до лечения подтверждается взаимосвязь медиальной префронтальной коры с поясной извилиной, тогда как после лечения эта связь становится статистически незначимой

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

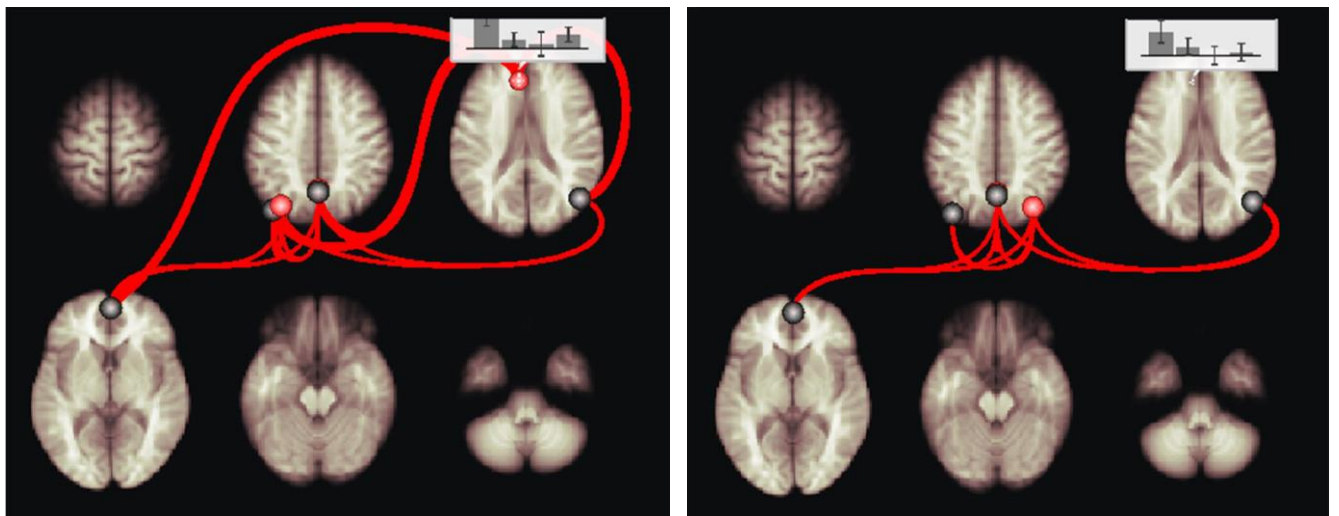


Рисунок 18 – Схема функциональной взаимосвязи сети пассивного режима работы мозга, медиальной префронтальной коры с лимбической системой, задними отделами поясной извилины и левой латеральной затылочной корой у пациентов с терапевтически резистентной депрессией до (А) и после (Б) лечения. Столбчатые диаграммы показывают 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 диаграммах 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. 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

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

персонализированной 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 персонализированных 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 вокселей, $P < 0,001$) 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 измерений, сопоставимая с данными биопсии. В рутинной практике в городских больницах и в амбулаторных условиях возможна количественная оценка содержания жира в печени на основании индекса соотношения плотности печени и селезенки по данным компьютерной томографии без контрастирования.

2. Магнитно-резонансная спектроскопия жировой ткани в надпочечной 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **D. Ustyuzhanin**, G. Shiryaev, M. Shariya, N. Serova, S. K. Ternovoy. Quantitative assessment of liver fat accumulation by CT in patients with nonalcoholic fatty liver disease // Congress of the European Society of Cardiac Radiology ESCR. – 2014. – [Electronic resource]. – URL: <https://epos.myesr.org/poster/escr/escr2014/482>.

2. Шария М.А., Ширяев Г.А., **Устюжанин Д.В.** Протонная магнитно-резонансная спектроскопия в диагностическом алгоритме у пациента с неалкогольной жировой болезнью печени при комплексном подходе к лечению // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2014; 4(3):91-93. K1

3. Терновой С.К., Ширяев Г.А., **Устюжанин Д.В.** Применение магнитно-резонансной спектроскопии по водороду у пациентов с неалкогольной жировой инфильтрацией печени // Клиническая медицина. – 2015; 93(6):62-67. K2

4. Соркина Е.Л., Калашникова М.Ф., Лиходей Н.В., Кокшарова Е.О., **Устюжанин Д.В.**, Майоров А.Ю., Шестакова М.В., Тюльпаков А.Н. Развитие метаболического синдрома в молодом возрасте как проявление семейной парциальной липодистрофии 3 типа (дефект гена PPARG): первое описание клинического случая в России // Сахарный диабет. – 2015; 18(3):99-105.

5. Кокшарова Е.О., Майоров А.Ю., **Устюжанин Д.В.** Инсулинорезистентность, органокины и бурая жировая ткань у пациентов с впервые выявленными предиабетом и сахарным диабетом 2 типа // 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>.

6. Кокшарова Е.О., **Устюжанин Д.В.**, Майоров А.Ю., Шестакова М.В. Методика визуализации бурой жировой ткани с помощью магнитно-резонансной спектроскопии // 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>.

7. Чазов Е.И., Ковалёва А.Р., Черноризов А.М., Масенко В.П., Выборов О.Н., Шария М.А., **Устюжанин Д.В.**, Зашезова М.Х., Коновалов Р.Н. Комплексное психофизиологическое изучение механизмов влияния хронического стресса на развитие ишемической болезни сердца // 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>.

8. Chernorizov A.M., Chazov E.I., Dulova E.I., Konovalov R.N., Kovaleva A.R., Masenko V.P., Shariya M.A., **Ustyuzhanin D.V.**, Vyborov O.N., Zashezova M.Kh. Stress as a Risk Factor for Coronary Heart Disease: A Comprehensive Medical and Psychophysiological Study // Proceedings of the 18th World Congress of Psychophysiology. – International Journal of Psychophysiology. – 2016. – Vol. 108. – P. 87.

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

10. **Ustyuzhanin D.**, Shariya M., Koksharova E., Mayorov A., Shestakova M., Ternovoy S. Brown Adipose Tissue Evaluation in Supraclavicular Fat Depot in Patients with Diabetes Mellitus Type 2 using MR-spectroscopy // Book of abstracts of the European Society of Magnetic Resonance in Medicine and Biology. – MAGMA. – 2017. – Vol. 30. – P. S583-S584.

11. Koksharova E., **Ustyuzhanin D.**, Philippov Yu., Mayorov A., Shestakova M., Shariya M., Ternovoy S., Dedov I. The Relationship Between Brown Adipose Tissue Content in Supraclavicular Fat Depots and Insulin Sensitivity in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Prediabetes // **Diabetes Technology & Therapeutics**. – 2017; 19(2): 96-102. DOI: 10.1089/dia.2016.0360. [**Scopus**] **Q1**, [**WOS**] **Q1**

12. Зашезова М.Х., **Устюжанин Д.В.**, Каверина А.Р., Шария М.А., Коновалов Р.Н., Терновой С.К. Особенности активации сети пассивного режима работы головного мозга у людей с высоким уровнем хронического стресса. **Российский электронный журнал лучевой диагностики**. – 2017; 7 (3): 31-39. DOI: 10.21569/2222-7415-2017-7-3-31-39. [**Scopus**], **K1**

13. Солопова А.Е., Терновой С.К., **Устюжанин Д.В.**, Макацария А.Д. Магнитно-резонансная спектроскопия в дифференциальной диагностике опухолей яичника // **Российский электронный журнал лучевой диагностики**. – 2017; 7(1):84-93. DOI: 10.21569/2222-7415-2017-7-1-84-93. [**Scopus**], **K1**

14. Зашезова М.Х., **Устюжанин Д.В.**, Шария М.А., Выборов О.Н., Масенко В.П., Коновалов Р.Н., Каверина А.Р., Черноризов А.М., Терновой С.К., Чазов Е.И. Изучение нейрональной активации головного мозга на психоэмоциональный стресс при ишемической болезни сердца по данным функциональной магнитно-резонансной томографии // **Кардиологический вестник**. – 2017; 12(3):46-50. **K1**

15. Зашезова М.Х., Шария М.А., **Устюжанин Д.В.**, Терновой С.К., Белькинд М.Б. Функциональная магнитно-резонансная томография в изучении центров нейрональной

активации в ответ на психоэмоциональный стресс // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2017; 7(1):101-107. DOI:10.21569/2222-7415-2017-7-1-101-107.

16. Волель Б.А., Ахапкин Р.В., **Устюжанин Д.В.**, Андрущенко А.В., Шария М.А., Терновой С.К. Нейровизуализационные методы в диагностике и терапии депрессивных расстройств // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017; 117(2):163-168. DOI: 10.17116/jnevro201711721163-168. K1

17. Терновой С.К., Ширяев Г.А., **Устюжанин Д.В.**, Абдурахманов Д.Т. Определение содержания жира в печени у пациентов с жировым гепатозом и стеатогепатитом методом протонной МР-спектроскопии // **Медицинская визуализация.** – 2018; 22(4):50-58. DOI: 10.24835/1607-0763-2018-4-50-58. K2

18. Беляевская А.А., Меладзе Н.В., Шария М.А., **Устюжанин Д.В.**, Зашезова М.Х. Современные возможности функциональной магнитно-резонансной томографии в нейровизуализации // Медицинская визуализация. – 2018; 22(1):7-16. DOI: 10.24835/1607-0763-2018-1-7-16. K2

19. Меладзе Н.В., Шария М.А., **Устюжанин Д.В.**, Терновой С.К. Роль магнитно-резонансной маммографии и магнитно-резонансной спектроскопии в дифференциальной диагностике новообразований молочной железы // **Вестник рентгенологии и радиологии.** – 2018; 99(1):13-22. DOI: 10.20862/0042-4676-2018-99-1-13-22. K3

20. Ternovoy S.K., **Ustyuzhanin D.V.**, Morozova Y.V., Shariya M.A., Roldan-Valadez E., Smirnov V.N. Functional MRI evince the safety and efficacy of umbilical cord blood cells therapy in patients with schizophrenia // Schizophrenia Research. – 2020; 224:175-177. DOI: 10.1016/j.schres.2020.09.028. Q1

21. Ширяев Г.А., **Устюжанин Д.В.** Возможности протонной МР-спектроскопии в диагностике неалкогольного стеатогепатита // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2021; 11(4):169-175. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-4-169-175. K1

22. Akhapkin R.V., Volel B.A., Shishorin R.M., **Ustyuzhanin D.V.**, Petelin D.S. Recognition of Facial Emotion Expressions in Patients with Depressive Disorders: A Prospective, Observational Study // **Neurology and Therapy.** – 2021; 10(1):225-234. DOI: 10.1007/s40120-021-00231-w. [Scopus] Q1, [WOS] Q1

23. **Устюжанин Д.В.**, Беляевская А.А., Морозова Я.В., Зашезова М.Х., Шария М.А., Кропотов Ю.Д., Коновалов Р.Н., Смулевич А.Б., Смирнов В.Н., Терновой С.К. Исследование активации деактивации коры головного мозга у пациентов с шизофренией с помощью функциональной МРТ // **Российский электронный журнал лучевой диагностики.** – 2021; 11(2):83-89 DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-2-83-89. [Scopus], K1

24. Ternovoy S.K., **Ustyuzhanin D.V.**, Shariya M.A., Beliaevskaya A.A., Roldan-Valadez E, Shishorin R, Akhupkin R, Volel B. Recognition of Facial Emotion Expressions in Patients with Depressive Disorders: A Functional MRI Study // **Tomography**. – 2023; 9(2):529-540. DOI: 10.3390/tomography9020043. [**Scopus**] Q2, [**WOS**] Q2

25. **Устюжанин Д.В.**, Рангус С.Р., Усманова И.И., Аглиулина А.А., Ильясов К.А., Просветов А.О., Бахтиозин Р.Ф. Функциональная МРТ у пациентов с терапевтически резистентной депрессией до и после транскраниальной магнитной стимуляции // **Российский электронный журнал лучевой диагностики**. – 2023; 13(2):24-37. DOI: 10.21569/2222-7415-2023-13-2-24-37. [**Scopus**], K1

26. Курочкина Н.С., Саакян С.Г., Нозадзе Д.Н., **Устюжанин Д.В.**, Прус Ю.А., Сергиенко И.В., Шария М.А. Влияние терапии агонистами глюкагоноподобного пептида 1 типа на состояние белой и бурой жировой ткани по данным магнитно-резонансной спектроскопии у пациентов с ожирением // *Атеросклероз и дислипидемии*. – 2023; 50(1):28-36. DOI: <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2023.01.0003>. K1

27. **Устюжанин Д.В.**, Курочкина Н.С., Саакян С.Г., Сергиенко И.В., Шария М.А. Оценка динамики содержания бурой и белой жировой ткани по данным МР-спектроскопии на фоне лечения у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа // 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.

28. Prus Y., Kurochkina N., Saakyan S., **Ustyuzhanin D.**, Nozadze D., Sergienko I., Shariya M. Assessment of the ratio of brown and white adipose tissue according to magnetic resonance spectroscopy in obese patients // *European Atherosclerosis Society Abstracts*. – *Atherosclerosis*. – 2023. – Vol. 379. – P. S109-S110. – [Electronic resource]. – URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=62861375>.

29. **Устюжанин Д.В.**, Рангус С.Р., Усманова И.И., Аглиулина А.А., Ильясов К.А., Просветов А.О., Бахтиозин Р.Ф., Терновой С.К. Функциональная МРТ у пациентов с терапевтически резистентной депрессией до и после лечения методом транскраниальной магнитной стимуляции // 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>.

30. Kurochkina N., Sergienko I., **Ustyuzhanin D.**, Shariya M. 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 // *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).

31. Шария М.А., **Устюжанин Д.В.**, Жиров И.В., Осмоловская Ю.Ф., Терещенко С.Н. Оценка результатов магнитно-резонансной томографии головного мозга при когнитивных нарушениях у пациентов с сердечной недостаточностью // Терапевтический архив. – 2024; 96(9):909-913. DOI: 10.26442/00403660.2024.09.202853. **К1**

32. Курочкина Н.С., **Устюжанин Д.В.**, Сергиенко И.В., Шария М.А., Терновой С.К. Влияние терапии агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа на антропометрические показатели, лабораторные данные и соотношение белой и бурой жировой ткани у пациентов с ожирением // **Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.** – 2025; 26(5):397-404. DOI: 10.24022/1810-0694-2025-26-5-397-404. **К1**

33. **Устюжанин Д.В.**, Зашезова М.Х., Черноризов А.М., Масенко В.П., Шария М.А., Терновой С.К. Психофизиологические маркеры стресса у пациентов ишемической болезнью сердца // **Евразийский Кардиологический Журнал.** – 2025; №3. С. 124-130. DOI: 10.38109/2225-1685-2025-3-124-130. **К3**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АКТГ – адренокортикотромный гормон
 АЛТ – аланинаминотрансфераза
 АСТ – аспаратаминотрансфераза
 ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
 ДИ – доверительный интервал
 ИБС – ишемическая болезнь сердца
 КТ – компьютерная томография
 м. д. – миллионные доли
 МР – магнитно-резонансный
 МРС – магнитно-резонансная спектроскопия
 МРТ – магнитно-резонансная томография
 НМИЦ – Национальный медицинский исследовательский центр
 ПБ – поле Бродмана
 ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ
 РФ – рилизинг-фактор
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
 УЗИ – ультразвуковое исследование
 фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография
 3D-TFE, 3D-MPRAGE – трехмерные импульсные последовательности высокого разрешения на МР-томографах фирм Филипс и Сименс
 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)
 HU – Hounsfield units (единицы по шкале Хаунсфилда)
 MNI – Montreal Neurological Institute (стандартизованная система координат для нейровизуализации, предложенная в данном институте)
 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)
 SACS – strategic approach to coping scale (шкала оценки стратегий преодоления стрессовых ситуаций)
 SPM – statistical parametric mapping (приложение для анализа данных фМРТ)
 TE – echo time (время эхо)
 TR – repetition time (время повторения)