

На правах рукописи

ЗАШЕЗОВА МАРИАННА ХАМИДБИЕВНА

**ВОЗМОЖНОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ МАГНИТНО-
РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ИЗУЧЕНИИ ЦЕНТРОВ
НЕЙРОНАЛЬНОЙ АКТИВАЦИИ В ОТВЕТ НА
ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТРЕСС У БОЛЬНЫХ
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

14.01.05 – Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2019

Работа выполнена в Институте клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России.

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Шария Мераб Арчилевич

академик РАН,

доктор медицинских наук

Чазов Евгений Иванович

Официальные оппоненты:

Кротенкова Марина Викторовна, доктор медицинских наук, заведующая отделением лучевой диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии»;

Мартынов Анатолий Иванович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии №1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное учреждение «Научно-исследовательский институт нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится: «__» _____ 2019 года в _____ на заседании диссертационного совета Д 208.073.05 при ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России по адресу: 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15А.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России по адресу: 121552, город Москва, улица 3-я Черепковская, дом 15А и на сайте www.cardioweb.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2019 г.

**Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук**

Ускач Татьяна Марковна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – одно из самых распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы, вызванное нарушением кровотока по коронарным артериям, на протяжении многих десятилетий является ведущей причиной инвалидизации и смертности от болезней системы кровообращения в современном мире. Показатели заболеваемости и смертности от ИБС в нашей стране значительно выше, чем в развитых зарубежных странах. Исследования, направленные на выявление факторов риска развития ИБС, а также причин, приводящих к более раннему ее развитию, остаются предметом современных научных исследований и имеют особую актуальность. Согласно результатам ряда эпидемиологических исследований, к подобным факторам риска можно отнести психоэмоциональный стресс (Yusuf et al., 2004; Каюмова и др., 2014).

В контексте изучения механизмов влияния психоэмоционального стресса на развитие заболеваний особый интерес представляет изучение функциональных изменений центральной нервной системы, в частности, головного мозга. Определенные воздействия, такие как боль, испуг и беспокойство, вызывают реактивные изменения в вегетативной нервной системе и могут быть использованы в качестве экспериментальных моделей психоэмоционального стресса. Подобные исследования с использованием современных функциональных нейровизуализационных методик активно проводятся в зарубежных странах (Critchley et al., 2000, Topolovec et al., 2004), однако, в нашей стране подобный опыт на настоящий момент времени отсутствует.

Последние достижения лучевой диагностики в области нейровизуализации позволяют изучать физиологические реакции головного мозга в ответ на различную стимуляцию в режиме реального времени. Это стало возможным благодаря новой методике – функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ), в основе которой лежит усиление локального кровотока и оксигенации крови в ответ на повышение региональной активности нейронов. В ответ на стимуляцию в определенных участках головного мозга происходит увеличение соотношения окси-

и дезоксигемоглобина, что приводит к усилению интенсивности сигнала на серии T2* изображений. ФМРТ позволяет оценить нейрональную активацию головного мозга в ответ на определенное воздействие или задачу, а также провести корреляцию между анатомической локализацией и функциональной активностью коры головного мозга в ответ на это воздействие (Huettel et al., 2009).

Другим перспективным направлением современной функциональной нейровизуализации является методика функциональной магнитно-резонансной томографии покоя (фМРТп), которая позволяет оценить спонтанную нейрональную активность головного мозга и визуализировать так называемые сети покоя (СП) (Shmueli et al., 2007). Особый интерес представляет изучение сети пассивного режима работы (СПРР) головного мозга, которая является наиболее часто выявляемой (Buckner et al., 2008). Активность ее выше в состоянии покоя и снижается при выполнении какой-либо задачи, что доказывает существование базовой нейрональной активности головного мозга. Изменения в паттерне активации СПРР головного мозга при различных заболеваниях является популярным направлением современной науки. Однако опыта применения фМРТп при изучении функциональных изменений головного мозга при сердечно-сосудистых заболеваниях, в частности ИБС, в настоящее время нет по данным отечественной и зарубежной литературы.

Цель работы:

Исследовать возможности функциональной магнитно-резонансной томографии в изучении центров нейрональной активации головного мозга в покое и в ответ на психоэмоциональный стресс у больных ишемической болезнью сердца.

Задачи работы:

1. Оценить особенности психофизиологического профиля у больных ИБС по сравнению с группой здоровых добровольцев.
2. Разработать протокол проведения функциональной магнитно-резонансной томографии для изучения влияния психоэмоционального стресса на изменение функциональной активности головного мозга.

3. Определить особенности активации головного мозга в ответ на психоэмоциональный стресс у больных ИБС по сравнению с контрольной группой.
4. Определить возможности фМРТп и выявить основные сети покоя головного мозга, включая сеть пассивного режима работы (СПРР) головного мозга, в контрольной группе здоровых людей.
5. Выявить особенности спонтанной нейрональной активности при проведении фМРТп у больных ИБС по сравнению с контрольной группой.

Научная новизна

Впервые в нашей стране проведено нейровизуализационное исследование функциональных изменений работы головного мозга у больных ишемической болезнью сердца с применением метода функциональной магнитно-резонансной томографии.

Впервые предложена оригинальная парадигма для фМРТ с воспроизведением экспериментальной модели эпизодического стресса с применением электрокожного воздействия в режиме реального времени. Это позволило визуализировать зоны головного мозга, которые могут быть ответственными за нейрональный ответ на психоэмоциональный стресс. В результате работы были выявлены особенности активации головного мозга в ответ на психоэмоциональный стресс у больных ИБС.

Впервые в России проведено исследование сети пассивного режима работы головного мозга у больных ИБС и проанализированы особенности активации СПРР у больных ИБС по сравнению со здоровыми добровольцами.

Теоретическая значимость

Полученные в ходе исследования результаты вносят вклад в понимание функциональных изменений головного мозга в ответ на психоэмоциональный стресс. Это может обеспечить ценную информацию о центральных механизмах регуляции головным мозгом функционирования сердечно-сосудистой системы. Выявленные различия в нейрональной активации головного мозга в ответ на стресс в контрольной группе и больных ИБС имеют важное значение в изучении процессов, происходящих в коре головного мозга.

Функциональные изменения спонтанной нейрональной активности зон, входящих в СПРР, у людей с ИБС могут свидетельствовать об изменении функциональной коннективности мозга и отражать феномен его нейропластичности, которая направлена на оптимизацию нейрональных связей в ответ на психоэмоциональный стресс.

Практическая значимость

Предложенная оригинальная парадигма для фМРТ с использованием электрокожного воздействия дает возможность дальнейшего изучения функциональных изменений головного мозга в ответ на психоэмоциональный стресс.

Информация о переводе психологического стресса в физиологические изменения открывает перспективы создания маркеров уязвимости и индивидуального лечения и может способствовать созданию новых стратегий и мероприятий, направленных на профилактику ИБС и ее обострений. Выявление различных участков локальной активации головного мозга на стрессовые воздействия, возможно, создаст дополнительные условия для прогнозирования развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Функциональная магнитно-резонансная томографии с использованием электрокожного воздействия позволяет визуализировать зоны активации головного мозга в ответ на психоэмоциональный стресс.
2. Нейрональный ответ на психоэмоциональный стресс у больных ИБС характеризуется уменьшением общего объема зон активации головного мозга и вовлечением дополнительных зон в области коры островковой доли правого полушария и поясной извилины левого полушария.
3. У больных ИБС наблюдаются разнонаправленные изменения спонтанной нейрональной активности головного мозга в пределах СПРР, которые отражают процессы функциональной реорганизации коры.

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность полученных результатов определяется достаточным для статистического анализа количеством наблюдений, четкой постановкой цели и задач, использованием в работе современных методов обследования, применением адекватных методов статистического анализа.

Диссертация апробирована и рекомендована к защите 5 июня 2017 года на межотделенческой конференции НИИ клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России (протокол №44 от 05.06.2017 г.).

Материалы диссертации были представлены на: European Congress of Radiology (Vienna, 2015), Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология – 2016» (Москва, 2015), XIII Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2019» (Москва, 2019).

Внедрение результатов в практику

Полученные результаты внедрены в практику отдела томографии НИИ клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых журналах, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Личный вклад автора

Автору принадлежит определяющая роль в разработке протокола исследования, в постановке цели и задач, обосновании основных положений, формулировании выводов и практических рекомендаций. Самостоятельно была проведена магнитно-резонансная томография (в том числе фМРТ и фМРТп) всем участникам исследования с последующей обработкой и статистическим анализом полученных данных. Автором проанализированы основные отечественные и

зарубежные источники литературы, подготовлены публикации по теме диссертационной работы.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 100 страницах машинописного текста, содержит 7 таблиц и 32 рисунка. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследования, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, насчитывающего 166 источников (в том числе 47 отечественных и 119 иностранных работ).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Работа была выполнена в Научно-исследовательском институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России на базе отделов томографии и хронической ишемической болезни сердца. Протокол исследования был одобрен на заседании локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России от 7 октября 2014 г. (протокол №200). Все участники перед выполнением процедур исследования дали письменное информированное согласие на их проведение.

Общая характеристика обследуемых

Всего в исследовании принимали участие 48 человек в возрасте от 29 до 77 лет, в том числе 23 больных ИБС, а также 25 здоровых добровольцев, сформировавших группу контроля. Средний возраст у больных ИБС составил $52,9 \pm 11,4$ лет, участников группы контроля – $44,15 \pm 11,6$ лет. По возрасту и полу группы значимо не отличались ($p > 0,05$). Данные исследуемых групп представлены в таблице 1.

Артериальная гипертензия была установлена у 19 (83%) больных, сахарный диабет 2 типа – у 3 (13%) больных, избыточная масса тела – у 12 (52%) больных, гиперлипидемия была выявлена у 13 (57%) больных.

Таблица 1. Общая характеристика групп, включенных в исследование (n=48)

	Группа ИБС	Контрольная группа	Различия между группами (p)
Количество	23	25	
Возраст, лет (среднее значение и стандартное отклонение)	52,9 (11,4)	44,15 (11,6)	>0,05
Пол, % мужчин	96	100	>0,05
Доминантность правой руки, %	100	100	>0,05

Со слов отягощенный семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям был отмечен у 13 (57%) больных, продолжительное табакокурение – у 14 (61%) больных, из них 4 человека прекратили курить менее 5 лет назад. Клиническая характеристика больных ИБС представлена в таблице 2.

Таблица 2. Клиническая характеристика больных ИБС (n=23)

Характеристика	
Длительность заболевания ИБС, лет (среднее значение и стандартное отклонение)	4,8 (2,8)
Перенесенный инфаркт миокарда, %	87
Реваскуляризация миокарда в анамнезе, %	70
Наличие стресс-индуцированной ишемии миокарда, %	65
Наличие артериальной гипертензии, %	83
Гиперлипидемия, %	57
Курение, %	61
бросили в последние 5 лет, %	17
Избыточная масса тела, %	52
Отягощенный семейный анамнез по ССЗ, %	57
Сахарный диабет 2 типа, %	13

Больные ИБС получали медикаментозную терапию основного заболевания, согласно действующим национальным рекомендациям по лечению ИБС, режим дозирования при этом оставался стабильным и не менялся во время исследования. Так, антиагрегантную терапию получали все больные ИБС (100%), β -адреноблокаторы – 17 (74%) больных, препараты ингибиторов АПФ – 19 (83%)

больных, нитропрепараты получали 15 (65%) больных, статины – 23 (100%) больных. В исследование не включались пациенты, применяющие нейролептики, антидепрессанты и другие психотропные препараты.

Набор участников в группу контроля проводился из клинически здоровых лиц без указания на наличие кардиологических заболеваний.

Критериями исключения для всех групп послужили следующие ограничения:

1. кардиостимулятор, ферромагнитные или электронные импланты;
2. кровоостанавливающие клипсы сосудов головного мозга;
3. острый инфаркт миокарда в течение предшествующих 6 месяцев;
4. реваскуляризация миокарда в течение предшествующих 3 месяцев;
5. застойная хроническая сердечная недостаточность;
6. острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе;
7. нейродегенеративные заболевания;
8. семейная гиперхолестеринемия;
9. кардиомиопатии;
10. тяжелая АГ;
11. врожденные пороки сердца;
12. ТЭЛА в анамнезе;
13. почечная или печеночная недостаточность;
14. гематологические и эндокринные заболевания;
15. системные заболевания соединительной ткани;
16. онкологические заболевания;
17. наличие острого воспалительного процесса на момент исследования;
18. психические заболевания, клаустрофобия;
19. алкогольная или наркотическая зависимость;
20. носительство гепатита В, С или ВИЧ.

Методы обследования

Перед включением в исследование все участники прошли осмотр кардиолога, при котором тщательно собирался общий и семейный анамнез. Также в ходе опроса

определялась доминантность правой или левой руки, все участники исследования были правши.

Психофизиологическое тестирование

Всем участникам исследования было проведено психофизиологическое тестирование, которое состояло из двух этапов:

Этап I. Психологическое тестирование.

Проводилось с использованием следующих методик:

1. Шкала психологического стресса PSM-25 Лемура-Тесье-Филлиона (Lemur-Tessier-Fillion), перевод и адаптация Н.Е. Водопьяновой.
2. Опросник для определения склонности к поведению по типу А, русскоязычная модификация опросника Jenkins.
3. Опросник SACS С. Хобфолла, перевод и адаптация Н.Е. Водопьяновой и Е.С. Старченковой.
4. Опросник для оценки уровня переживаний острого и хронического стресса (Леонова А.Б.)

Этап II. Проведение психофизиологического тестирования. Заключалось в регистрации психофизиологических параметров в ответ на воспроизведение экспериментальных моделей стресса. Регистрация данных производилась с помощью психофизиологического телеметрического устройства «Реакор» фирмы МЕДИКОМ-МТД (Таганрог).

При этом в течение первых 5 минут производилась регистрация исходного состояния испытуемого, с которым в последующем сравнивались особенности индивидуального психофизиологического реагирования в ответ на различные предъявляемые типы стрессового воздействия.

Типы применявшегося стрессового воздействия:

1. *визуальный*; на экран монитора выводились изображения с различными образами ужаса, которые чередовались с нейтральными картинками природы.
2. *слуховой*; обследуемым подавались различные звуки, вызывающие стрессовое воздействие: криков, плача, звуков бьющегося стекла и т.д.

3. *электрокожный*; на внутреннюю поверхность голени обследуемого закреплялся датчик, генерирующий электрические импульсы, заранее подобранной частоты и интенсивности. Для этого условно вводилась субъективная шкала от 1 до 10 баллов, где 1 балл - возникновение соматосенсорного воздействия, 10 баллов – неприятное чувство боли. Просили обследуемого сообщить, когда «покалывания» будут неприятны (примерно 8 баллов по шкале), но не вызывают боли. В зависимости от индивидуального болевого порога, на уровне 35-40 мА обследуемые фиксировали 8 баллов.

Магнитно-резонансная томография

МРТ головного мозга проводилась на магнитно-резонансном томографе Philips Achieva с величиной магнитной индукции 3,0 Тесла при помощи стандартной 8-канальной катушки для исследования головного мозга с наличием специальной системы зеркал для возможности визуального контакта с обследуемым во время эксперимента.

Перед функциональным исследованием головного мозга всем участникам было проведено МРТ-исследование головного мозга с использованием стандартных режимов сканирования: T2-ВИ, T2-FLAIR в аксиальной проекции – для оценки морфологических изменений вещества головного мозга; 3D-T1 градиентное эхо (T1-MPR) в сагиттальной проекции с набором срезов, покрывающих весь объем мозга, – для получения анатомических данных; DWI – для исключения участков ограничения диффузии, очагов острой ишемии головного мозга.

Функциональная магнитно-резонансная томография

Для проведения фМРТ использовалась импульсная последовательность T2*-градиентное эхо в аксиальной проекции.

Парадигма 1 для фМРТ имела простой блоковый дизайн, состоящий из 6 чередующихся блоков периода активации и периода покоя продолжительностью по 30 сек. каждый (рис. 1).

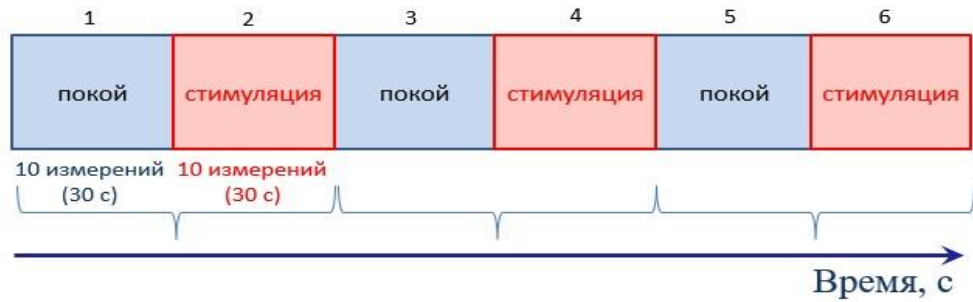


Рисунок 1. Схема парадигмы 1.

Парадигма 2 также имела простой блочный дизайн. В ней было 12 чередующихся периодов покоя и активации; 3 периода активации из 6 были с «истинной» стимуляцией, а остальные 3 с «ложной», т.е. во время «ложной» активации стимуляция не проводилась, однако обследуемый об этом не был информирован и ожидал ее (рис.2). Во время каждого блока получали 10 серий изображений головного мозга.

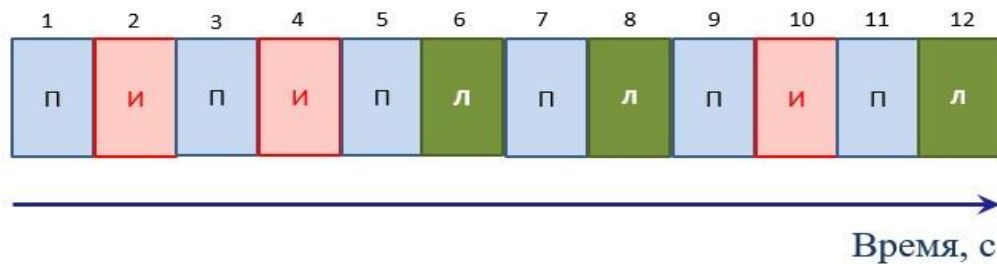


Рисунок 2. Схема парадигмы 2, (П – покой; И – «истинная» стимуляция, Л – ложная стимуляция).

Параметры фМРТ сканирования: время повторения (TR) - 3000 мс, время эхо (TE) - 35 мс, угол наклона - 90 град., матрица – 96 x 94 мм, толщина среза – 4 мм, размер воксела – 4,0 x 2,4 x 2,4 мм, 34 срезов в серии.

Исследование фМРТ проводили проводил врач лучевой диагностики в присутствии врача-кардиолога и специалиста-психофизиолога.

Функциональная магнитно-резонансная томография покоя

Для проведения фМРТп также использовалась импульсная последовательность T2*-градиентное эхо в аксиальной проекции. Испытуемым давалась инструкция лежать неподвижно с закрытыми глазами в максимально расслабленном спокойном состоянии, стараясь не думать ни о чем конкретном. Все обследуемые во время исследования находились в наушниках.

Статистическая обработка данных

Обработка полученных данных проводилась в программе SPM8 (Statistical parametric mapping, Trust Centre of Neuroimaging, London, UK) на базе MatLab 7.4 (2010a). Для обработки фМРТп дополнительно использовалась статистическая программа GIFT v2.0 (Group ICA fMRI Toolbox).

Для группового анализа применялся дизайн «one-sample-t-test» с порогом статистической значимости $p_{FWECorr} < 0,05$ (Family wise error – corrected). Для сравнения двух независимых групп применялся дизайн «two-sample-t-test» с порогом статистической значимости $p < 0,05$.

Для просмотра и представления полученных данных использовалось приложение xjView 8.4 (Human Neuroimaging Lab, Baylor College of Medicine) на базе SPM8.

Также для статистической обработки полученных результатов применялись программы Microsoft Excel, SPSS 20.0 и Statistica 13.2. Применялась описательная статистика, для сопоставления двух независимых групп по количественному признаку применялся U-критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U-Test); для сопоставления двух групп по номинальному показателю использовался критерий χ^2 Пирсона; сопоставление двух зависимых групп по количественному признаку проводилось с использованием критерия Уилкоксона (Wilcoxon matched pairs test). Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. Статистически значимыми считались результаты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты психологического и психофизиологического тестирования

При анализе данных психологического тестирования были выявлены статистически значимые различия в группах по психологическим индикаторам хронического стресса – показатели опросника «PSM-25» были значимо выше в группе больных ИБС ($p=0,04$).

В результате проведенного психофизиологического тестирования в исследуемых группах были выявлены различные типы реагирования на стресс по двум показателям: «длина кожно-гальванической реакции» (КГР_ДВ) и «степень

выраженности суммарной спектральной мощности в диапазоне альфа-ритма ЭЭГ» (8-13 Гц). При этом статистически значимые отличия выявлялись только в ответ на электрокожное воздействие: у больных ИБС показатель КГР_ДВ был выше, чем у здоровых людей ($p=0,05$).

Кроме того, в группе больных ИБС повышение значений КГР_ДВ сочеталось с более низкими значениями мощности альфа-ритма на ЭЭГ ($p=0,04$).

Активация головного мозга в ответ на психоэмоциональный стресс в контрольной группе

В результате группового анализа полученных данных фМРТ с использованием слухового теста статистически значимых зон активации головного мозга выявлено не было. Полученный результат мы связываем с техническими трудностями восприятия звука во время проведения исследования. Несмотря на использование «активных» наушников, некоторые участники эксперимента после исследования не могли описать и идентифицировать услышанные ими звуки от громких звуков импульсной последовательности.

Результаты с использованием визуального теста продемонстрировали значимые зоны активации ($p<0,05$) в обоих полушариях головного мозга, которые локализовались в затылочных долях и нижних отделах теменных долей. Как известно из литературы, именно в затылочных долях головного мозга располагаются центры визуальной обработки – корковые представительства зрительного анализатора.

При анализе полученных карт активации с использованием электрокожного стрессового воздействия были выявлены следующие зоны активации (FWE, $p<0,05$): в обоих полушариях головного мозга – в области веретенообразных извилин, средних затылочных извилин, предклиньев; в правом полушарии головного мозга – в верхней теменной дольке, задних отделах височной доли, средней и нижней лобных извилинах и задней доле мозжечка; а также в средней лобной извилине левого полушария мозга (рис.3). Характеристика центров полученных зон активации представлена в табл.3.

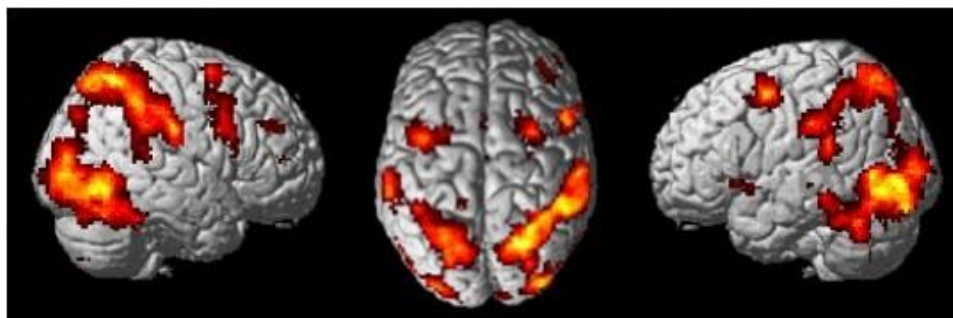


Рисунок 3. Зоны активации в ответ на электрокожное воздействие в контрольной группе.

Таблица 3. Локализация центров зон активации головного мозга в ответ на электрокожное воздействие в контрольной группе

Локализация	Координаты MNI, мм			T	pFWE
	x	y	z		
Веретенообразная извилина, R	-40	-65	-12		<0,001
Веретенообразная извилина, L	32	-71	-14		
Средняя затылочная извилина, R	34	-80	-2	8,35	
Средняя затылочная извилина, L	-24	-90	1	7,84	
Предклинье, L	-24	-70	40	7,49	
Предклинье, R	30	-74	40	8,21	
Задние отделы височной доли, R	44	-58	2	8,61	
Верхняя теменная доля, R	22	-68	6	8,21	
Задняя доля мозжечка, R	16	-74	-44	6,92	0,004
Средняя лобная извилина, L (Поле Бродмана 6)	-26	-8	52	5,40	0,019
	-28	2	60	4,75	
Средняя лобная извилина, R	35	3	45	5,43	0,024
Нижняя лобная извилина, R	52	7	34	4,64	0,041

Для определения роли стрессового фактора при применяемом электрокожном воздействии всем участникам контрольной группы была выполнена 12-блоковая парадигма (рис.2) с чередующимися блоками покоя, «истинной» и «ложной» стимуляции.

При сравнительном анализе групповых карт активации при «истинной» и «ложной» стимуляции полученные зоны активации были идентичны и при одновременном наложении на анатомическую карту практически полностью перекрывались. Определялись различия в объемах зон активации, однако при этом

различия были статистически не значимые ($p > 0,05$). При попарном сравнении координат центров зон активации статистически значимых различий не выявлено.

Активация головного мозга в ответ на психоэмоциональный стресс у больных ИБС

При анализе полученной групповой карты активации головного мозга у больных ИБС (рис.4) было отмечено статистически значимое уменьшение общего объема зон активации по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$), наиболее выраженное в левом полушарии головного мозга.

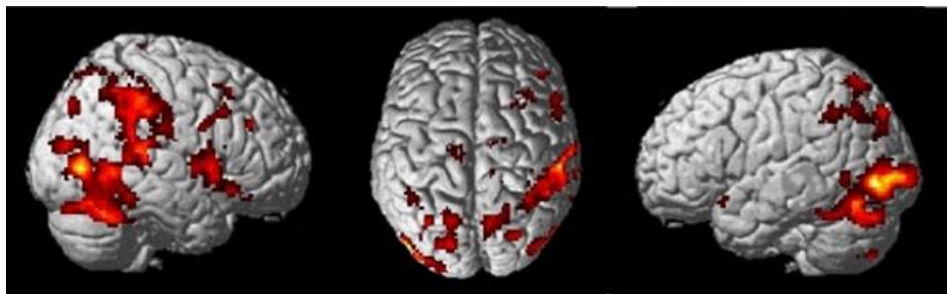


Рисунок 4. Зоны активации в ответ на электрокожное воздействие в группе больных ИБС.

Кроме того, в группе больных ИБС по сравнению с контрольной группой были выявлены дополнительные зоны активации в правом полушарии мозга в области островка и крыши островка, а также в области задних отделов поясной извилины левого полушария (рис. 5). Характеристики этих зон представлены в табл. 4.

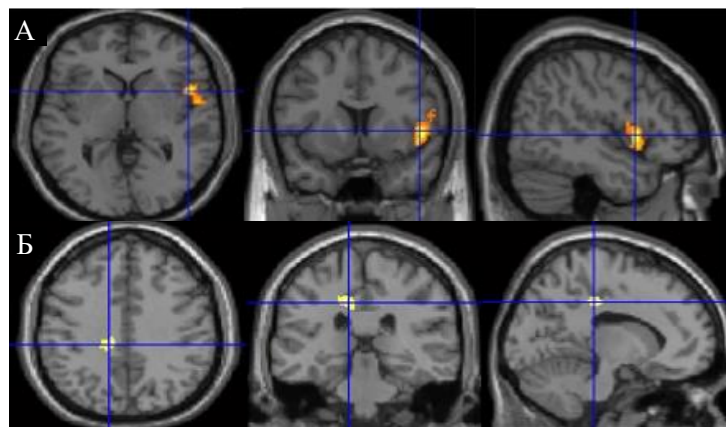


Рисунок 5. Дополнительные зоны активации головного мозга в группе больных ИБС в области островковой доли правого полушария (А), в области поясной извилины левого полушария (Б).

Полученные данные согласуются с результатами зарубежных исследований по изучению активации головного мозга в ответ на стрессовое воздействие с применением методики ПЭТ, которые также выявили активацию островковой коры и поясной извилины и отмечали важную роль этих зон в контроле сердечно-сосудистой деятельности.

Таблица 4. Характеристика дополнительных зон активации в ответ на электрокожное воздействие у больных ИБС по сравнению с контрольной группой.

Локализация	Объем кластера к _E	Координаты MNI, мм			T	p _{FWE}
		x	y	z		
Островок, R	323	48	10	2	7,41	<0,001
Задние отделы поясной извилины, L	204	-12	-30	38	5,59	0,007

Анализ данных фМРТ покоя в контрольной группе

В контрольной группе были выявлены четыре из восьми известных и наиболее часто выявляемых СП: первичная зрительная СП, экстрастриарная-зрительная СП, островково-височная СП и СПРР. Для дальнейшего анализа использовалась СПРР (рис. 6). Характеристика полученных зон в пределах СПРР представлена в табл.5.

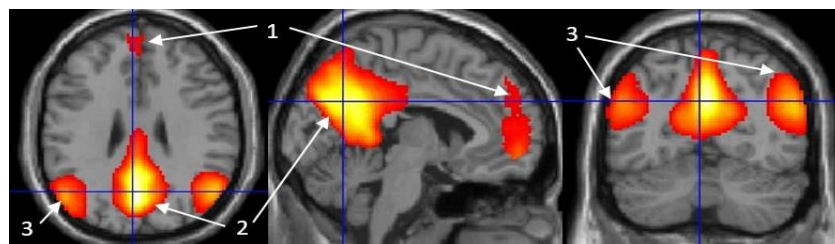


Рисунок 6. СПРР в контрольной группе. Анатомические зоны, входящие в СПРР: 1 – медиальная префронтальная кора; 2 – задние части поясных извилин; 3 – нижние отделы теменных долей.

Таблица 5. Зоны спонтанной нейрональной активности, входящие в состав СПРР, выявляемые в контрольной группе.

	Объем кластера, к _E	Координаты центров активации MNI [x; y; z], мм	T	p _{FWE}
Предклинье (R, L)	9864	[-2; -54; 22]	18,74	< 0,05
		[6; -58; 20]	18,12	
		[-8; -58; 14]	18,07	

Медиальные отделы лобных долей (R, L)	2964	[4; 48; 14]	12,79	< 0,05
		[4; 52; 26]	11,64	
		[-2; 52; -4]	11,51	
Нижние отделы теменной доли, L	2839	[-46; -68; 38]	15,68	
		[-50; -66; 20]	19,76	
Задние отделы височной доли, L (средняя височная извилина)		[-48; -66; 28]	14,99	
Нижние отделы теменной доли, R	2399	[56; -64; 30]	11,52	
		[60; -4; -30]	14,77	
Задние отделы височной доли, R (веретенообразная и надкраевая извилины)		[58; -56; 22]	11,84	

Сравнение спонтанной нейрональной активности СПРР головного мозга в группе больных ИБС и контрольной группе

После выявления индивидуальных карт СПРР головного мозга были построены групповые карты для больных ИБС и контрольной группы и проведен сравнительный анализ спонтанной нейрональной активности головного мозга в пределах СПРР. В результате были выявлены статистически значимые различия. При этом наблюдалось как снижение нейрональной активности (табл. 6), так и ее повышение в различных зонах головного мозга (табл.7), входящих в СПРР.

Таблица 6. Характеристика зон снижения активности в группе людей с ИБС по сравнению с контрольной группой

	Объем кластера k_E	p	pFWE-corr	T	Координаты центра зон активации [x; y; z] мм
Предклинье, L	695	0,001	0,001	7,22	[-2; -68; 62]
Предклинье, L	489	0,001	0,001	7,08	[10; -72; 48]
Нижняя теменная долька, L	198	0,001	0,001	5,41	[-54; -38; 34]
Поясная извилина, L	134	0,001	0,001	3,35	[-8; 2; 28]
Нижняя височная извилина, R	70	0,001	0,034	3,16	[60; -50; -18]

Таблица 7. Характеристика зон повышения активности в группе больных ИБС по сравнению с контрольной группой

	Объем кластера k_E	P	pFWE-corr	T	MNI координаты центра зон [x; y; z] мм
Лобная доля (парацентральная доля), R	118	0,001	0,002	5,50	[8; -30; 66]
Средние лобные извилины (медиальные отделы), L, R	108	0,009	0,003	4,79	[-4; 44; 40]
			0,012	4,18	[4; 38; 38]
Средняя лобная извилина, L	86	0,012	0,003	4,18	[-2; 50; 12]
Средняя височная извилина, L	292	0,001	0,001	5,31	[-60; -22; -10]
Средняя височная извилина, R	132	0,001	0,015	4,60	[72; -30; 0]

Отличия спонтанной и стимуляционной нейрональной активности мозга у больных ИБС может отражать как компенсаторные функциональные изменения головного мозга под действием повторяющихся специфических болевых ощущений, так и особенности мозговых механизмов регуляции стресса, которые приводят к развитию или прогрессированию ИБС.

ВЫВОДЫ

1. У больных ИБС психологические показатели хронического стресса выше, чем у практически здоровых лиц сопоставимого возраста; также они более восприимчивы к острым стрессовым воздействиям вследствие снижения навыков произвольной релаксации.
2. Разработана оригинальная методика оценки функциональной активности головного мозга в ответ на острое стрессовое воздействие по данным фМРТ с применением электрокожной стимуляции.
3. У больных ИБС активация головного мозга в ответ на психоэмоциональный стресс характеризуется уменьшением общего объема зон активации, а также

вовлечением дополнительных зон активации в области островковой доли правого полушария и в области задних отделов поясной извилины левого полушария.

4. Функциональная магнитно-резонансная томография покоя позволяет выявить основные сети покоя: первичную зрительную, экстрастриарную зрительную, островково-височную и СПРР головного мозга.
5. При ИБС наблюдаются разнонаправленные функциональные изменения спонтанной нейрональной активности мозга в пределах СПРР головного мозга по данным фМРТп:
 - отмечается значимое снижение нейрональной активности в области правого и левого предклиньев, поясной извилины левого полушария и нижней теменной доли левого полушария.
 - отмечается повышение нейрональной активности в области парацентральной доли правой лобной доли, правой и левой медиальных лобных извилин, левой и правой средних височных извилин.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Функциональная магнитно-резонансная томография может быть использована для оценки изменений функциональной работы мозга при ИБС в рамках изучения центральных механизмов регуляции сердечно-сосудистой деятельности.
2. Использование электрокожного воздействия при выполнении функциональной магнитно-резонансной томографии может применяться для оценки локализации центров нейрональной активации в ответ на психоэмоциональный стресс, как в норме, так и при различных патологических состояниях.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Чазов Е.И., Ковалева 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 // Материалы седьмой международной конференции по когнитивной науке. 2016; 612-613.

2. Зашезова М.Х., Шария М.А., Устюжанин Д.В., Белькинд М.Б. Функциональная МРТ в изучении центров нейрональной активации в ответ на психоэмоциональный стресс // Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2017; 7 (1): 101-107.
3. 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.
4. 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 в ответ на психоэмоциональный стресс при ИБС по данным фМРТ // Кардиологический вестник. 2017; 12 (3): 46-50.
5. 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; 1: 7-16.
6. M.Zashezova, D.Ustyuzhanin, R.Konovalov, S.K.Ternovoy. Functional MRI signal changes in the central nervous system in response to emotional stress // European Society of Radiology. 2016; C-1292.
7. 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 // International Journal of Psychophysiology. 2016; 108: 87-87.
8. Zashezova M., Ustyuzhanin D., Shariya M., Konovalov R., Serova N., Ternovoy S.. Stress Evaluation using Functional MRI in patients with Coronary Artery Disease // European Society of Cardiovascular Radiology. 2017; C-447.

Список сокращений

ИБС	Ишемическая болезнь сердца
ИМ	Инфаркт миокарда
КГР_ДВ	Кожно-гальваническая реакция_ длина волны
МРТ	Магнитно-резонансная томография
СП	Сеть покоя/сети покоя
СПРР	Сеть пассивного режима работы
ФКон	Функциональная коннективность
фМРТ	Функциональная магнитно-резонансная томография
фМРТп	Функциональная магнитно-резонансная томография покоя
ЧСС	Частота сердечных сокращений
ЭКГ	Электрокардиограмма
ЭЭГ	Электроэнцефалограмма
BOLD	Blood oxygenation level dependent
DMN	Default mode network
EPI	Echo-planar imaging
FLAIR	Fluid-attenuated inversion recovery
FWE	Family wise error,
GIFT	Group ICA fMRI Toolbox
ICA	Individual Component Analysis, анализ индивидуальных компонент
MATLAB	MatrixLaboratory,.
MNI	Montreal Neurological Institute, стандартизированная система пространственных координат Монреальского неврологического института
MPR	Multiplanar reconstruction, реконструкция в любой плоскости
SPM	Statistical Parametric Mapping
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TE	Time echo
TR	Time repetition