

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МР-ТОМОГРАФИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА НА ФОНЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ ОЖИРЕНИЯ



© П.И. Кузнецова^{1*}, Т.И. Романцова², О.В. Логвинова³, Е.С. Цветкова², Е.И. Кремнева¹, Е.А. Трошина³, М.М. Танашян¹

¹Научный центр неврологии, Москва, Россия

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Обоснование. Распространенность избыточной массы тела и ожирения в мире составляет свыше 50%, что обуславливает актуальность поиска методов коррекции пищевого поведения.

Цель. Изучение динамики активности головного мозга с помощью функциональной МР-томографии (фМРТ) у больных ожирением на фоне лечения комбинированным препаратом сибутрамин + целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ) (Редуксин®).

Материалы и методы. В исследовании приняли участие пациенты с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м². Все участники прошли первичное МРТ-картирование головного мозга. Группе пациентов с ожирением был назначен сибутрамин в дозе 10 мг/сут. При необходимости в последующем доза увеличивалась до 15 мг/сут. Общая длительность лечения составила 3 мес. После лечения пациентам основной группы повторно выполнялась фМРТ головного мозга.

Результаты. В исследование были включены 30 пациентов (из них 86,7% — женщины). Медиана возраста составила 31 [27,25; 36] год, медиана массы тела (МТ) — 106 [95,75; 121,75] кг, медиана ИМТ — 37,4 [33,55; 41,9] кг/м², медиана окружности талии (ОТ) — 109 [100; 114,75] см. По данным фМРТ до лечения у пациентов с ожирением наибольший объем активации головного мозга был отмечен в области затылочных долей. Через 3 мес терапии сибутрамином у 80% пациентов произошло клинически значимое ($\geq 5\%$) снижение МТ. Медиана снижения МТ составила -7,2 [-13,46; -5,7] кг, ИМТ — -7,2 [-13,49; -5,34] кг/м², ОТ — -6,9 [-11,88; -4,03] см, $p < 0,05$. По данным фМРТ отмечено снижение активации головного мозга в проекции затылочных долей на 35% и левой островковой доли мозга на 44%, а также повышение активации на 70% в области левой дорсомедиальной префронтальной коры (ДМПФК).

Заключение. Динамическое исследование активности головного мозга с помощью фМРТ у больных ожирением показало, что на фоне лечения препаратом, содержащим сибутрамин + МКЦ (Редуксин®), уменьшение МТ сопровождается снижением активации в проекции затылочных долей и левой островковой доли мозга, повышением активации в области левой ДМПФК. Эти данные могут свидетельствовать о снижении эмоционального восприятия высококалорийной пищи, уменьшении мотивации к ее приему, повышении когнитивного контроля. В целом отмеченная динамика функциональной активности головного мозга у больных ожирением на фоне терапии препаратом Редуксин® может быть расценена как изменение ранее сформировавшихся паттернов пищевого поведения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: функциональная магнитно-резонансная томография головного мозга; ожирение; пищевое поведение; сибутрамин; Редуксин®.

FUNCTIONAL BRAIN MRI IN THE SETTING OF DRUG CORRECTION OF OBESITY

© Polina I. Kuznetsova^{1*}, Tatiana I. Romantsova², Oksana V. Logvinova³, Evdokiia S. Tsvetkova², Elena I. Kremneva¹, Ekaterina A. Troshina³, Marine M. Tanashyan¹

¹Research Center of Neurology, Moscow, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

³Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

AIMS. Study of the dynamics of brain activity using functional MRI (fMRI) in obese patients treated with sibutramine (Reduxine®).

MATERIALS AND METHODS. The study enrolled patients with a body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m². All participants underwent initial brain fMRI mapping. The obesity cohort was treated with sibutramine at a dose of 10 or 15 mg per day for 3 months. After treatment patients with obesity underwent a second fMRI mapping to assess changes against the initial mapping.

RESULTS. The study included: 30 patients (86,7% women) with mean age of 31 [27.25; 36] years, mean body weight (BW) - 106 [95.75; 121.75] kg, mean BMI 37.4 [33.55; 41.9] kg/m², mean waist circumference (WC) - 109 [100; 114.75] cm. The most marked activation volume (via fMRI) was observed in patients with obesity (before treatment) in the visual cortex (occipital lobes). After 3 months of treatment with sibutramine, 80% of patients lose $\geq 5\%$ of BW. Mean BW decrease was -7.2 [-13.46; -5.37] kg, BMI decrease — -7.2 [-13.49; -5.34] kg/m², WC decrease — -6.9 [-11.88; -4.03] cm, $p < 0,05$. According to fMRI data, a decrease in brain activation in the projection of the occipital lobes (35%), left insula (44%), and increase inactivation by 70% in the area of the left DMPF.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



CONCLUSION. A dynamic study of brain activity using fMRI in obese patients showed that during treatment with sibutramine, a decrease in body weight is accompanied by a decrease in activation in the projection of the occipital lobes and the left insular lobe of the brain, and an increase in activation in the area of the left DMPFC. These data may indicate a decrease in the emotional perception of high-calorie food, a decrease in motivation to eat it, and an increase in cognitive control. In general, the noted dynamics of the functional activity of the brain in obese patients against the background of obesity therapy can be regarded as a change in previously formed patterns of eating behavior.

KEYWORDS: functional MRI; obesity; eating behavior; sibutramine; Reduxine®.

ОБОСНОВАНИЕ

Ожирение — один из наиболее весомых факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета 2 типа (СД2). Распространенность избыточной массы тела и ожирения в мире составляет свыше 50%, у больных СД2 — свыше 90% [1, 2]. Как показало отечественное исследование NATION, наличие ожирения в возрасте 45 лет и старше повышает риск СД2 в 11,2 раза [3].

Основой патогенеза экзогенно-конституционального ожирения является хронический дисбаланс между поступлением и расходом энергии: потребляемый калораж существенно превышает энергозатраты [4]. Прием пищи контролируется центральными и периферическими механизмами. Центральная нервная система осуществляет контроль через обширную сеть нейронов — от коры и базальных структур головного мозга через гипоталамус к стволу. Гипоталамус и ствол мозга обеспечивают преимущественно гомеостатический контроль, направленный на поддержание стабильной массы тела и метаболических потребностей организма. В гедонистическом контроле, который включает когнитивный и эмоциональный аспекты, задействованы кора мозга и лимбическая система. Периферический контроль реализуют нутриенты (глюкоза, липиды), гуморальные (инсулин, лептин, грелин) и нейронные сигналы (блуждающий нерв) [5]. Сенсорные атрибуты пищи (вид, вкус, запах, текстура) оказывают существенное влияние на аппетит. Принятие пищи является доступным видом удовольствия, это ощущение обеспечивается медиаторными системами и структурами головного мозга, формирующими систему награды (reward system). У людей церебральная система награды состоит из префронтальной коры, поясной извилины, островковой доли, а также лимбической системы (миндалина, гиппокамп, гипоталамус) [6].

Основными методами изучения пищевого поведения на сегодняшний день у человека являются нейрокогнитивное тестирование и визуализация структур мозга, регулирующих энергобаланс. С появлением функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) стало возможным изучение структур мозга и динамических изменений в ответ на внешние стимулы [7]. В основе метода фМРТ головного мозга лежат изменения парамагнитных свойств крови (гемоглобина), притекающей к функционально более значимым участкам головного мозга [8]. Активация определенных зон головного мозга по данным фМРТ достигается путем предъявления различных стимулов — зрительных, слуховых, обонятельных или вкусовых [9]. В исследовании использовалась методика, разработанная в ФГБНУ «Научный центр неврологии». Зрительная парадигма для исследования пищевого по-

ведения представляет собой чередование изображений пищи и нейтральных пейзажей. Это позволяет не только расширить представления о патогенезе ожирения, процессах регуляции пищевого поведения, но и уточнить механизм действия лекарственных препаратов, оказывающих анорексигенный эффект. Сибутрамин — препарат центрального действия для лечения ожирения. В проведенных ранее работах на основе применения нейровизуализационных методов отмечено отчетливое влияние сибутрамина на регионы головного мозга, задействованные в гомеостатическом и гедонистическом контроле энергобаланса [10, 11]. Однако до настоящего времени изучения динамики активности головного мозга на фоне терапии сибутрамином не проводилось.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение динамики активности головного мозга с помощью фМРТ у больных ожирением на фоне лечения комбинированным препаратом сибутрамин + целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ) (Редуксин®).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование проводилось на базе 3 учреждений: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии», Москва, Россия, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия.

Время исследования. Исследование проводилось в период с августа 2018 г. по декабрь 2019 г.

Изучаемые популяции

Обследованы 2 популяции: пациенты с экзогенно-конституциональным ожирением (индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м²) и сопоставимые по возрасту здоровые добровольцы с ИМТ в пределах нормальных значений, чьи данные фМРТ были привлечены для сравнения показателей активации головного мозга в ответ на зрительную парадигму.

Популяция 1 (пациенты с экзогенно-конституциональным ожирением).

Критерии включения: возраст от 18 до 45 лет, ИМТ ≥ 30 кг/м², масса тела (МТ) не более 150 кг.

Популяция 2 (пациенты из контрольной группы).

Критерии включения: возраст от 18 до 45 лет, ИМТ до 25 кг/м².

Критерии исключения, общие для обеих популяций: вторичное ожирение, СД2, наличие имплантированного кардиостимулятора, внутрисердечных катетеров, электронных помп, наличие металлических элементов или имплантатов в области головы, психические заболевания, онкологические заболевания, наличие противопоказаний для приема сибутрамина.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции (или нескольких выборок из нескольких изучаемых популяций)

Сплошной.

Дизайн исследования

Многоцентровое открытое интервенционное двухвыборочное проспективное (период наблюдения — 3 мес) нерандомизированное контролируемое исследование.

Описание медицинского вмешательства

У всех пациентов оценивали антропометрические показатели (рост, МТ, окружность талии (ОТ)), проводили общее физикальное обследование, измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), осмотр невролога, электроэнцефалографию (ЭЭГ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ). Затем всем выполняли фМРТ головного мозга с использованием зрительной парадигмы на фоне предшествующего 12-часового голодания.

После детального общесоматического осмотра пациентам основной группы назначали сибутрамин + МКЦ в начальной дозе 10 мг в день. Кроме того, были даны индивидуализированные рекомендации по рациональному низкокалорийному питанию и интенсификации физической активности.

В течение 90 дней участия в исследовании каждые 15 ± 5 дней при очном визите пациента в клинику проводилась оценка антропометрических показателей (рост, МТ, ИМТ, ОТ), общее физикальное обследование, измерение АД и ЧСС, опрос на предмет нежелательных явлений приема препарата (в случае их возникновения предполагалось повторное неврологическое обследование). При отсутствии снижения массы тела на 2 кг в течение 30 дней фармакотерапии пациентам увеличивали суточную дозу сибутрамина до 15 мг.

На 90 ± 1 день участия в исследовании, после последнего приема препарата, пациентам основной группы повторно проводили фМРТ головного мозга с использованием зрительной парадигмы на фоне предшествующего 12-часового голодания.

Методы

Проводилась электроэнцефалография с оценкой α -ритма и эпилептиформной активности в фоне и при функциональных нагрузках для исключения возможных нежелательных явлений при проведении фМРТ. Другие критерии исключения определялись по анамнестическим данным.

Протокол МРТ-исследования. Исследование было проведено на МР-томографе Siemens Magnetom Verio 3.0T. Протокол включал следующие режимы: T2-взвешенные изображения (для исключения структурного поражения

головного мозга), T1-MPRAGE (получение анатомических данных для последующего наложения функциональных данных), T2*GRE (градиентное эхо в аксиальной проекции для изображения функциональной активации).

фМРТ-парадигма. Исследование проводилось натощак утром, пациентам предлагалось в расслабленном состоянии, не совершая движений, наблюдать за экраном, демонстрирующим зрительную парадигму. Последняя представляет собой 8 блоков длительностью по 30 с каждый с чередованием изображений аппетитной высококалорийной пищи (торт, шоколад, мясное, рыбное жаркое, блины, молочный коктейль) и нейтральных пейзажей.

Анализ фМРТ-данных. Оценка полученных данных проводилась при помощи пакета для статистической обработки SPM12 (Wellcome Trust Centre of Neuroimaging, London, UK). Объемы функциональных данных были усреднены и линейно корегистрированы с соответствующим анатомическим файлом (относительно стандартного пространства координат Монреальского неврологического института (Montreal Neurological Institute — MNI)). Данные представлены в виде цветных карт, наложенных на анатомическое представительство структур, те же данные представлены в цифровом формате с указанием зоны активации (ее объема и координаты в стереотаксическом пространстве MNI). Анализ проводился индивидуально и по группам. Использовались программы WFU PickAtlas 2.4 (Functional MRI Laboratory, Wake Forest University School of Medicine); xjView 8.4 (Human Neuroimaging Lab, Baylor College of Medicine).

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным Этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии» (протокол №6-3/18 от 25 июля 2018 года). Все участники исследования подписали информированное согласие.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного обеспечения STATISTICA 13.0 (TIBCO Software Inc.). Описательная статистика представлена медианой, межквартильным интервалом и процентным соотношением. Эксплораторный анализ частот активации зон головного мозга, согласно данным фМРТ, проводился путем сравнения количества пациентов (%) с выявленной активностью в соответствующей зоне. Группы сравнивались между собой с помощью критерия Манна–Уитни по количественным признакам и с помощью двустороннего точного критерия Фишера по категориальным признакам. Значимость изменений показателей внутри групп оценивалась с помощью теста Вилкоксона. Статистически значимыми признавались результаты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При динамической оценке неврологического статуса до и после оцениваемой терапии существенных изменений выявлено не было. В соматическом статусе через 3 мес лечения сибутрамином у 80% пациентов было отмечено клинически значимое ($\geq 5\%$) снижение МТ.

Таблица 1. Основная характеристика участников исследования

| Показатель | Группа контроля (n=23) | Основная группа (n=30) | p |
|------------------------|------------------------|------------------------|---------|
| Пол, м/ж | 11/12 (47,8%/52,2%) | 26/4 (86,7%/13,3%) | 0,006* |
| Возраст, лет | 29 (26; 35) | 31 (27,3; 36) | 0,587 |
| Рост, см | 171 (164,5; 182,5) | 166,5 (162; 174,5) | 0,214 |
| Вес, кг | 65 (58; 74,5) | 106 (95,8; 121,8) | <0,001* |
| Окружность талии, см | 74 (67,5; 80) | 109 (100; 114,8) | <0,001* |
| ИМТ, кг/м ² | 21,9 (20,4; 24,6) | 37,5 (33,5; 41,9) | <0,001* |

* Статистически значимые различия (двусторонний точный критерий Фишера для сравнения по полу; критерий Манна-Уитни для сравнения по остальным показателям).

Медиана снижения МТ составила -7,2 [-13,46; -5,37] кг, ИМТ — -7,2 [-13,49; -5,34] кг/м², ОТ — -6,9 [-11,88; -4,03] см, $p < 0,05$ (табл. 1).

По данным фМРТ с использованием пищевой парадигмы у пациентов с ожирением до лечения обнаружена заинтересованность следующих зон: в обоих полушариях большого мозга — затылочные доли (зрительная кора), верхняя теменная доля (7 ПБ) (вторичное чувствительное поле: представление движения, двумерно-пространственная локализация), ДЛПФК (9 и 46 ПБ, нижняя, средняя лобные извилины); в левом полушарии (ЛП) — нижняя теменная доля (40 ПБ) (интерпретация чувствительных стимулов, письмо, счет, пространственная ориентация), островковая доля (участвует в процессе обработки различных сенсорных импульсов: болевых, обонятельных, вкусовых, а также эмоций, поведенческих реакций), дорсомедиальная префронтальная кора (ДМПФК — верхняя, средняя лобные извилины), задние отделы таламуса (различные виды чувствительности, ноцицепция, интероцепция). Наибольший объем кластера наблюдался в области затылочных долей. Объем зон активации, координаты центров кластеров указаны в табл. 2 и на рис. 1.

После окончания приема сибутрамина повторно выполнялась фМРТ с использованием пищевой парадигмы. Для сравнения выбрали зоны с наибольшей активацией, отмеченной в первом исследовании, — затылочные доли, верхняя теменная доля (7 ПБ), ДЛПФК (9 и 46 ПБ); в левом полушарии — нижняя теменная доля (40 ПБ), ДМПФК, островковая доля, задние отделы таламуса (табл. 3, рис. 2).

Для дальнейшего анализа были привлечены результаты фМРТ участников исследования с нормальной массой тела, собранные на базе ФГБНУ «Научный центр неврологии» [8] (табл. 4).

Отрицательные значения показателей, приведенные в табл. 4 (в процентном выражении), свидетельствуют об уменьшении объема активации соответствующих зон головного мозга по сравнению с состоянием до лечения, положительные — об увеличении активации. Обращают на себя внимание показатели активации, выявленные в области затылочных долей (зрительная кора) у пациентов с ожирением. Исходно эти показатели были существенно выше, чем в контрольной группе; после лечения отмечалось уменьшение активации ниже установленных референсных значений.

По большинству исследованных кластеров выявлено снижение активации после лечения, за исключением

средней и верхней лобных извилин (ЛП) (ДМПФК), а также задних отделов таламуса (ЛП). В первом случае увеличение объема активации составило более 70%.

Сравнение показателей с контрольной группой выявило определенный паттерн различий, в соответствии с которым изначальные уровни активации в большинстве кластеров у пациентов были ниже установленных референсных значений. Тем не менее две зоны продемонстрировали иной характер изменений: в случае средней и верхней лобной извилин (ЛП) исходный объем активации был значительно выше показателей контрольной группы, а после лечения он оказался еще более высоким. В отношении нижней и средней лобных извилин в правом полушарии (ПП) наблюдалась обратная тенденция: исходно высокий уровень активации после лечения снижался и стремился к значениям, характерным для контрольной группы. При сравнении данных по объему активации кластеров в области верхней теменной доли билатерально обращают на себя внимание уменьшение активации после терапии сибутрамина, а также меньшая степень активации при сравнении с контрольными показателями. В области нижней теменной доли отмечается также снижение активации как после лечения, так и по сравнению со здоровыми. Островковая доля левого полушария в основной группе до лечения показала меньшую степень активации по сравнению с участниками с нормальным ИМТ и уменьшение степени активации после лечения.

Обращает на себя внимание более низкая степень активации в области таламуса слева у больных ожирением по сравнению с контрольной группой. На фоне приема сибутрамина отмечалось увеличение объема данной активации до (условно) референсных значений.

Нежелательные явления

В ходе наблюдения у 9 пациентов (30%) были зарегистрированы нежелательные явления в виде развития цефалгического синдрома на фоне приема препарата, сухости во рту, диареи, запоров, слабости и тревожности. Однократное повышение АД и ЧСС было зарегистрировано у 4 и 2 пациентов соответственно. Все нежелательные явления имели слабую степень выраженности, носили транзиторный характер и не требовали отмены терапии. Серьезных нежелательных явлений в ходе проведенного исследования не отмечалось.

Таблица 2. Зоны активации пациентов до лечения при выполнении парадигмы (групповой анализ)

| № | Зона активации | Координаты центра кластера | | | Объем | ПБ |
|----|---------------------------------------|----------------------------|-----|----|-------|----|
| | | x | y | z | | |
| 1 | Затылочные доли (ПП+ЛП) | -30 | -79 | -5 | 3068 | |
| 2 | Верхняя теменная доля (ЛП) | -30 | -58 | 58 | 105 | 7 |
| 3 | Верхняя теменная доля (ПП) | 33 | -58 | 52 | 98 | 7 |
| 4 | Нижняя теменная доля (ЛП) | -45 | -37 | 55 | 40 | 40 |
| 5 | Средняя, верхняя лобные извилины (ЛП) | -6 | 14 | 52 | 57 | 8 |
| 6 | Островковая доля (ЛП) | -36 | -4 | 13 | 18 | |
| 7 | Нижняя лобная извилина (ЛП) | -48 | 8 | 31 | 48 | 9 |
| 8 | | -45 | 35 | 13 | 14 | 46 |
| 9 | Нижняя, средняя лобная извилина (ПП) | 54 | 14 | 34 | 29 | 9 |
| 10 | Средняя лобная извилина (ПП) | 48 | 47 | 13 | 8 | 10 |
| 11 | Задние отделы таламуса (ЛП) | -9 | -31 | -2 | 5 | |

Примечание. ПП — правое полушарие; ЛП — левое полушарие. Объем зон активации указан в количестве активных вокселей. ПБ — поле Бродмана. Координаты центра кластера указаны в стереотаксическом пространстве MNI.

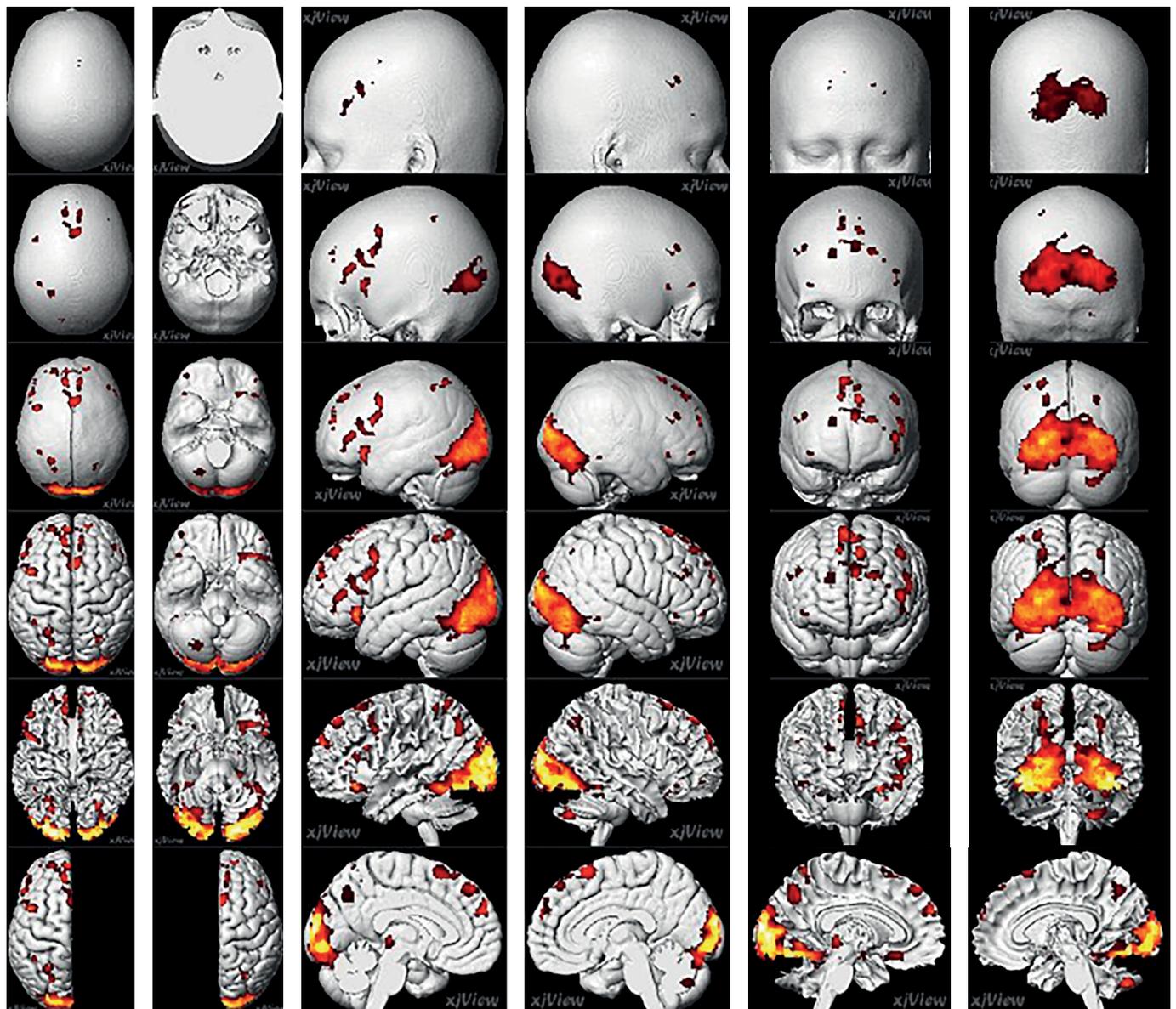


Рисунок 1. Зоны активации пациентов до лечения при выполнении парадигмы (групповой анализ).

Figure 1. Zones of activation of patients before treatment when performing the paradigm (group analysis).

Таблица 3. Зоны активации после лечения при выполнении парадигмы (групповой анализ)

| № | Зона активации | Координаты центра кластера | | | Объем | ПБ |
|----|---------------------------------------|----------------------------|-----|----|-------|----|
| | | x | y | z | | |
| 1 | Затылочные доли (ПП+ЛП) | -30 | -79 | -5 | 1987 | |
| 2 | Верхняя теменная доля (ЛП) | -30 | -58 | 58 | 90 | 7 |
| 3 | Верхняя теменная доля (ПП) | 33 | -58 | 52 | 78 | 7 |
| 4 | Нижняя теменная доля (ЛП) | -45 | -37 | 55 | 35 | 40 |
| 5 | Средняя, верхняя лобные извилины (ЛП) | -6 | 14 | 52 | 98 | 8 |
| 6 | Островковая доля (ЛП) | -36 | -4 | 13 | 10 | |
| 7 | Нижняя лобная извилина (ЛП) | -48 | 8 | 31 | 35 | 9 |
| 8 | | -45 | 35 | 13 | 10 | 46 |
| 9 | Нижняя, средняя лобная извилина (ПП) | 54 | 14 | 34 | 21 | 9 |
| 10 | Средняя лобная извилина (ПП) | 48 | 47 | 13 | 7 | 10 |
| 11 | Задние отделы таламуса (ЛП) | -9 | -31 | -2 | 6 | |

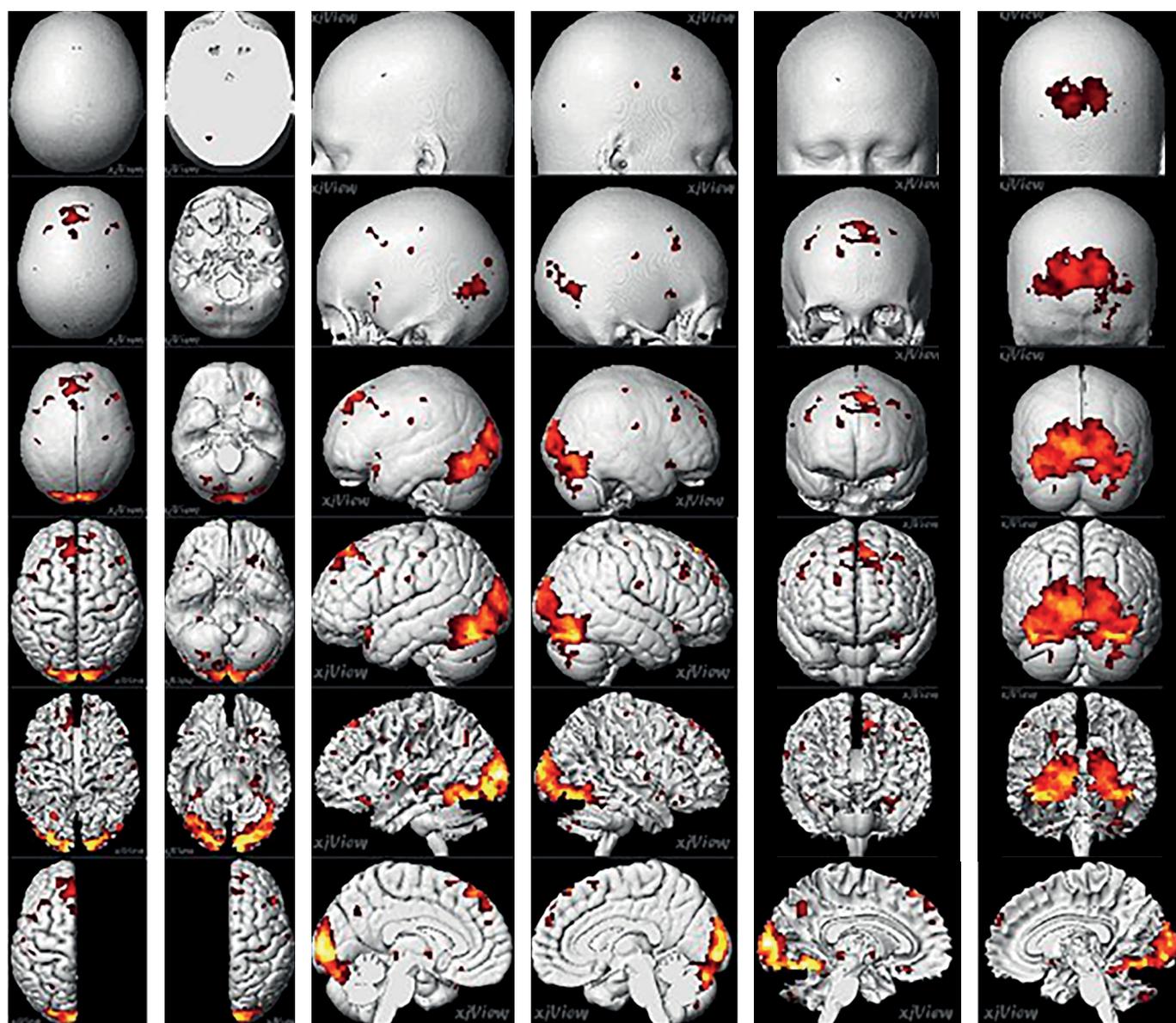


Рисунок 2. Зоны активации пациентов после лечения при выполнении парадигмы (групповой анализ).

Figure 2. Zones of activation of patients after treatment when performing the paradigm (group analysis).

Таблица 4. Сравнение данных фМРТ участников с нормальной массой тела и больных ожирением (до и после лечения сибутрамином)

| № | Зона активации | Контрольная группа, число вокселей | Пациенты до лечения, число вокселей (% от референсных значений) | Пациенты после лечения, число вокселей (% от референсных значений) | Процентное изменение объема кластеров по сравнению с состоянием до лечения) |
|----|---------------------------------------|------------------------------------|---|--|---|
| 1 | Затылочные доли (ПП+ЛП) | 2650 | 3068 (115,8) | 1987 (75) | -35,2 |
| 2 | Верхняя теменная доля (ЛП) | 124 | 105 (84,7) | 90 (72,6) | -14,3 |
| 3 | Верхняя теменная доля (ПП) | 119 | 98 (82,4) | 78 (65,5) | -20,4 |
| 4 | Нижняя теменная доля (ЛП) | 60 | 40 (66,7) | 35 (58,3) | -12,5 |
| 5 | Средняя, верхняя лобные извилины (ЛП) | 11 | 57 (518,2) | 98 (890,9) | 71,9 |
| 6 | Островковая доля (ЛП) | 24 | 18 (75) | 10 (41,7) | -44,4 |
| 7 | Нижняя лобная извилина (ЛП) | 57 | 48 (84,2) | 35 (61,4) | -27,1 |
| 8 | | 21 | 14 (66,7) | 10 (47,6) | -28,6 |
| 9 | Нижняя, средняя лобная извилина (ПП) | 14 | 29 (207,1) | 21 (150) | -27,6 |
| 10 | Средняя лобная извилина (ПП) | 6 | 8 (133,3) | 7 (116,7) | -12,5 |
| 11 | Задние отделы таламуса (ЛП) | 9 | 5 (55,6) | 6 (66,7) | 20 |

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Пациенты набирались на базе двух эндокринологических учреждений в одном городе, при формировании небольшой выборки применялся неслучайный отбор.

Сопоставление с другими публикациями

Современные технологии нейровизуализации (фМРТ) способствуют идентификации анатомических структур и нейробиологических процессов, ассоциированных с регуляцией энергобаланса. Большинство подобных исследований основано на оценке данных фМРТ головного мозга с использованием пищевой парадигмы (визуализация аппетитных съедобных и несъедобных образов). По результатам этих работ показано, что ожирение характеризуется специфической неврологической триадой: 1) гиперактивность базальных структур мозга, преимущественно миндалин и стриатума, в ответ на пищевые стимулы (повышение мотивации к приему вкусной пищи); 2) снижение активности системы ингибиторного контроля, реализуемого префронтальной корой; 3) нарушения функции interoцептивной сенсорной системы, контролируемой островковой долей мозга (дефект восприятия гомеостатических сигналов регуляции аппетита) [12]. По данным нашего исследования, до назначения фармакотерапии у больных ожирением по сравнению с контрольной группой прежде всего обращала на себя внимание чрезмерная активность затылочных долей (зрительная кора), что указывает (возможно) на более значимую эмоциональную реакцию в ответ на демонстрацию высококалорийной пищи. Подобные результаты представлены и в зарубежных работах [13].

Кроме того, у пациентов с ожирением до лечения обнаружена заинтересованность следующих зон: в обоих полушариях большого мозга — верхняя теменная доля,

ДЛПФК; в ЛП — нижняя теменная доля, островковая доля (помимо процесса обработки различных сенсорных импульсов, в том числе обонятельных и вкусовых, участвует в регуляции эмоций, поведенческих реакций и мотивации), ДМПФК, задние отделы таламуса (различные виды чувствительности, ноцицепция, интероцепция).

На фоне применения препарата сибутрамин+МКЦ (Редуксин®) в течение 3 мес клинически значимое снижение МТ отмечено у 80% больных. С учетом динамики показателей ОТ, снижение МТ было преимущественно за счет уменьшения количества висцерального жира. Через 3 мес приема препарата наиболее существенные изменения функциональной активности отмечены в следующих регионах мозга: 1) затылочные доли (снижение активации на 35,2%); 2) островок, ЛП (снижение на 44,4%); 3) средняя и верхняя лобные извилины, ЛП (увеличение активации на 70%). Снижение активации в области затылочных долей, вероятно, может свидетельствовать об уменьшении выраженности эмоциональной реакции больных в ответ на демонстрацию особо вкусной пищи. Более низкую активность островковой доли на фоне лечения можно интерпретировать как уменьшение мотивации к приему высококалорийной еды.

ДМПФК (средняя и верхняя лобные извилины, — 8,10 поля Бродмана) является ответственной за различные аспекты интеллектуальной деятельности, такие как мышление, намерение, убеждение, оценка собственного психического состояния, способность к социальному взаимодействию, эмпатии, сотрудничеству с другими людьми, обману, сочувствию. Ряд исследований фМРТ отчетливо продемонстрировали связь данной области с когнитивным контролем. ДМПФК является своего рода интегративным центром «социальной сети» мозга. Это наиболее поздний в филогенетическом отношении отдел мозга, развившийся в результате необходимости человека участвовать в сложных социокультурных взаимодействиях с другими людьми,

анализировать намерения и предсказывать контекстное поведение других и корректировать собственное. Согласно исследованиям, данная область активируется, когда испытуемый принимает решение не продолжать азартную игру, чтобы не увеличивать потери, то есть принимает непосредственное участие в реализации торможения в ответ на различные стимулы в окружающей среде [14, 15]. Согласно некоторым авторам, нижняя лобная извилина (ПБ 9) входит в состав ДЛПФК [16]. ДЛПФК получает сенсорную информацию о самом организме и об окружающей среде, а также сигналы от лимбической системы. Эта область мозга ответственна за принятие решений, а также участвует во многих процессах исполнительного контроля [17].

Полученные нами данные о почти двукратном увеличении активации в области ДМПФК (ЛП) на фоне проведенного курса лечения косвенно свидетельствуют об улучшении контроля пищевого поведения со стороны ЦНС, а учитывая эффективное снижение массы тела, можно предположить причинно-следственную связь между динамическими изменениями этих показателей. Повышение активации в данном регионе у больных на фоне лечения ожирения отмечено и в других работах, в частности, после проведения бариатрической операции [18]. В настоящее время для исследователей по-прежнему остается открытым вопрос, что является первичным: развитие изменений в поведении и набор МТ с последующей перестройкой функциональных сетей головного мозга, либо изначально иная организация нейронально-го взаимодействия, которая приводит к ожирению.

Ограничения исследования

Исследование было открытым, не плацебо-контролируемым. Тем не менее, с учетом трудоемкости использованных инструментальных методов, количество обследованных больных в целом было сопоставимо с объемом выборок, изучавшихся в аналогичных зарубежных работах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Динамическое исследование активности головного мозга с помощью фМРТ у больных ожирением показало,

что на фоне лечения препаратом сибутрамин+МКЦ (Редуксин®) уменьшение МТ сопровождается снижением активации в проекции затылочных долей и левой островковой доли мозга, повышением активации в области левой ДМПФК. Эти данные могут свидетельствовать о снижении эмоционального восприятия высококалорийной пищи, уменьшении мотивации к ее приему, повышении когнитивного контроля, что косвенно говорит об эффективности препарата Редуксин® в отношении основных типов нарушения пищевого поведения. В целом отмеченная динамика функциональной активности головного мозга у больных ожирением на фоне подобной терапии может быть расценена как положительное изменение ранее сформировавшихся паттернов пищевого поведения, что способствует эффективному снижению МТ и сохранению достигнутого результата.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование имело спонсорскую поддержку от компании «Промомед ДМ», спонсор не оказывал влияния на выбор материалов для публикации и интерпретацию результатов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Кузнецова П.И. — сбор и обработка материалов, неврологическая составляющая исследования, анализ полученных данных, написание текста; Романцова Т.И. — концепция и дизайн исследования, интерпретация полученных данных, написание текста, административная поддержка; Цветкова Е.С. — сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста; Логвинова О.В. — сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста; Кремнева Е.И. — сбор и обработка материалов, предоставление материалов фМРТ исследования, интерпретация данных, написание текста; Трошина Е.А. — концепция и дизайн исследования, административная поддержка, внесение правок в статью; Танахан М.М. — концепция и дизайн исследования, написание текста, административная поддержка, окончательное одобрение рукописи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Obesity and Overweight. World Health Organization, July 2016. (cited 2017 June 11). Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
2. Your Weight and Diabetes. Obesity Society. Feb. 2015. (cited 2017 June 11). Available from: <http://www.obesity.org/content/weight-diabetes>.
3. Шестакова Е.А., Лунина Е.Ю., Галстян Г.Р., и др. Распространенность нарушений углеводного обмена у лиц с различными сочетаниями факторов риска сахарного диабета 2 типа в когорте пациентов исследования NATION // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №1. — С. 4-11. doi: 10.14341/DM12286. [Shestakova EA, Lunina EY, Galstyan GR, et al. Type 2 diabetes and prediabetes prevalence in patients with different risk factor combinations in the NATION study. *Diabetes Mellit*. 2020;23(1):4-11. (In Russ.)). doi: <https://doi.org/10.14341/DM12286>
4. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(5):288-298. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0176-8>.
5. Clemmensen C, Müller T, Woods S, et al. Gut-Brain Cross-Talk in Metabolic Control. *Cell*. 2017;168(5):758-774. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.01.025>
6. Ziauddeen H, Alonso-Alonso M, Hill J, et al. Obesity and the Neurocognitive Basis of Food Reward and the Control of Intake. *Adv Nutr*. 2015;6(4):474-486. doi: <https://doi.org/10.3945/an.115.008268>.
7. Farr O, Mantzoros C. Old and new tools to study human brain physiology: Current state, future directions and implications for metabolic regulation. *Metabolism*. 2019;99:p.iii-viii. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.153957>.
8. Кремнева Е.И., Суслин А.С., Говорин А.Н., и др. фМРТ-картирование алиментарных зон головного мозга // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. — 2015. — Т. 9. — №1. — С. 32-36. [Kremneva EI, Suslin AS, Govorin AN, et al. Mapping of the brain regions responsible for eating behavior regulation with functional MRI. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2015;9(1):32-36 (In Russ.)).
9. Val-Laillet D, Aarts E, Weber B, et al. Neuroimaging and neuromodulation approaches to study eating behavior and prevent and treat eating disorders and obesity. *Neuroimage Clin*. 2015;8:1-31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.03.016>.

10. Talbot PS, Bradley S, Clarke CP, et al. Brain Serotonin Transporter Occupancy by Oral Sibutramine Dosed to Steady State: A PET Study Using 11C-DASB in Healthy Humans. *Neuropsychopharmacology*. 2009;35(3):741-51. doi: <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/npp.2009.182>.
11. Fletcher PC, Napolitano A, Skeggs A, et al. Distinct Modulatory Effects of Satiety and Sibutramine on Brain Responses to Food Images in Humans: A Double Dissociation across Hypothalamus, Amygdala, and Ventral Striatum. *J Neurosci*. 2010;30(43):14346-55. doi: <https://doi.org/10.1523/jneurosci.3323-10.2010>.
12. Chen R, Li, Turel O, et al. Decision Making Deficits in Relation to Food Cues Influence Obesity: A Triadic Neural Model of Problematic Eating. *Front Psychiatry*. 2018;9:264. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00264>.
13. Meng X, Huang D, Ao H, et al. Food cue recruits increased reward processing and decreased inhibitory control processing in the obese/overweight: An activation likelihood estimation meta-analysis of fMRI studies. *Obes Res Clin Pract*. 2020;14(2):127-135. doi: <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2020.02.00>.
14. Isoda M, Noritake A. What makes the dorsomedial frontal cortex active during reading the mental states of others? *Front Neurosci*. 2013;7:232. doi: <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00232>.
15. Steward T, Miranda-Olivos R, Soriano-Mas C, Fernández-Aranda F. Neuroendocrinological mechanisms underlying impulsive and compulsive behaviors in obesity: a narrative review of fMRI studies. *Rev Endocr Metab Disord*. 2019;20(3):263-272. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-019-09515-x>.
16. Carlen M. What constitutes the prefrontal cortex? *Science*. 2017;358(6362):478-482. doi: <https://doi.org/10.1126/science.aan8868>.
17. Lowe CJ, Reichelt AC, Hall PA. The Prefrontal Cortex and Obesity: A Health Neuroscience Perspective. *Trends Cogn Sci*. 2019;23(4):349-361. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tics.2019.01.005>.
18. Schmidt L, Medarwar E, Aron-Wisniewsky J, et al. The brain's hedonic valuation system's resting-state connectivity predicts weight loss and correlates with leptin. *BioRxiv*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.01.27.921098>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Кузнецова Полина Игоревна**, к.м.н. [**Polina I. Kuznetsova**, MD, PhD]; адрес: Россия, 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 80 [address: Volokolamskoye shosse, 80, 1125367 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4626-6520>; eLibrary SPIN: 5105-5173; e-mail: angioneurology0@gmail.com

Танашян Маринэ Мовсесовна, д.м.н., профессор [Marine M. Tanashyan, MD, PhD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>; eLibrary SPIN: 7191-1163; e-mail: mtanashyan@neurology.ru

Романцова Татьяна Ивановна, д.м.н., профессор [Tatiana I. Romantsova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3870-6394>; eLibrary SPIN: 3855-5410; e-mail: romantsovataniana@rambler.ru

Цветкова Евдокия Сергеевна [Evdokiia S. Tsvetkova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5421-0981>; eLibrary SPIN: 9047-4183; e-mail: evatsvetkova.md@gmail.com

Кремнева Елена Игоревна, к.м.н. [Elena I. Kremneva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9396-6063>; eLibrary SPIN: 8799-8092; e-mail: kremneva@neurology.ru

Логвинова Оксана Викторовна, к.м.н. [Oksana V. Logvinova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6862-7323>; eLibrary SPIN: 7376-3911; e-mail: dr.logvinova@yandex.ru

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., профессор [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Кузнецова П.И., Танашян М.М., Романцова Т.И., Цветкова Е.С., Кремнева Е.И., Логвинова О.В., Трошина Е.А. Функциональная МР-томография головного мозга на фоне медикаментозной коррекции ожирения // Ожирение и метаболизм. — 2022. — Т. 19. — №1. — С. 74-82. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12810>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kuznetsova PI, Tanashyan MM, Romantsova TI, Tsvetkova ES, Kremneva EI, Logvinova OV, Troshina EA. Functional brain MRI in the setting of drug correction of obesity. *Obesity and metabolism*. 2022;19(1):74-82. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12810>