

# Технология фармакологической функциональной МРТ: потенциал использования в неврологии

А.А. Раскуражев, М.М. Танащян, С.Н. Морозова, П.И. Кузнецова, В.А. Аннушкин, А.С. Мазур,  
А.А. Панина, Н.Е. Спрышков, М.А. Пирадов

Научный центр неврологии, Москва, Россия

## Аннотация

В обзоре представлены современные данные об одной из перспективных нейровизуализационных методик – фармакологической функциональной магнитно-резонансной томографии (фарм-фМРТ). Описаны технологии проведения фарм-фМРТ, варианты применения парадигмы в качестве триггера нейрональной активации зон интереса при изучении эффектов нейроактивных препаратов. Рассмотрены потенциальные возможности применения фарм-фМРТ при различных неврологических состояниях, таких как цереброваскулярные заболевания, эпилепсия, а также в отношении коррекции метаболических расстройств, когнитивных нарушений, болевого синдрома и др. Представлены ограничения применения фарм-фМРТ, возможные пути их преодоления при планировании и проведении исследований. Предложены перспективы применения фарм-фМРТ, которые позволят дать объективную оценку таргетного воздействия фармакологических агентов.

**Ключевые слова:** фармакологическая магнитно-резонансная томография; функциональная магнитно-резонансная томография; таргетное воздействие; парадигма; персоналицированная медицина

**Источник финансирования.** Исследование выполнено при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках создания новых лабораторий (лаборатория нейрофармакологической фМРТ, Научный центр неврологии, проект № 1023102700108-5).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Адрес для корреспонденции:** 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. Научный центр неврологии. E-mail: raskurazhev@neurology.ru. Раскуражев А.А.

**Для цитирования:** Раскуражев А.А., Танащян М.М., Морозова С.Н., Кузнецова П.И., Аннушкин В.А., Мазур А.С., Панина А.А., Спрышков Н.Е., Пирадов М.А. Технология фармакологической функциональной МРТ: потенциал использования в неврологии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2025;19(1):68–76.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1267>

Поступила: 17.01.2025 / Принята в печать: 27.01.2025 / Опубликована 30.03.2025

## Pharmacological Functional MRI Technology: Potential for Use in Neurology

Anton A. Raskurazhev, Marine M. Tanashyan, Sofya N. Morozova, Polina I. Kuznetsova,  
Vladislav A. Annushkin, Andrey S. Mazur, Anastasya A. Panina, Nikita E. Spryskov, Mikhail A. Piradov

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

## Abstract

This review presents recent data on one of the most promising neuroimaging techniques, pharmacological functional magnetic resonance imaging (phfMRI). PhfMRI technologies are described as well as task-based approaches inducing neuronal activation in the areas of interest when evaluating the effects of neuroactive agents. We reviewed the potential use of phfMRI in various neurological disorders such as cerebrovascular disease and epilepsy, as well as in the management of metabolic disorders, cognitive impairment, pain syndrome, etc. Limitations of phfMRI and possible ways to address them in designing and conducting studies are presented. The potential uses of phfMRI for the objective assessment of the targeted effects of pharmacological agents are suggested.

**Keywords:** pharmacological magnetic resonance imaging; functional magnetic resonance imaging; targeted effects; paradigm; personalized medicine

**Source of funding.** The study was conducted with the support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation as part of the creation of new laboratories (Laboratory of neuropharmacological fMRI, Research Center of Neurology, Project No. 1023102700108-5).

**Conflict of interest.** The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**For correspondence:** 80 Volokolamskoye shosse, Moscow, Russia, 125367. Research Center of Neurology.  
E-mail: raskurazhev@neurology.ru. Anton A. Raskurazhev

**For citation:** Raskurazhev A.A., Tanashyan M.M., Morozova S.N., Kuznetsova P.I., Annushkin V.A., Mazur A.S., Panina A.A., Spryshkov N.E., Piradov M.A. Pharmacological functional MRI technology: potential for use in neurology. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2025;19(1):68–76.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1267>

Received 17.01.2025 / Accepted 27.01.2025 / Published 30.03.2025

## Введение

Сложности разработки и исследования лекарственных препаратов, влияющих на центральную нервную систему (ЦНС), подчёркивают необходимость поиска методологии и подходов, которые позволят осуществить качественный трансляционный скачок – от доклинических моделей к использованию и предикции клинического эффекта у пациентов [1]. Лабораторные *in vitro* и *in vivo* эксперименты способствуют описанию различных фармакологических свойств испытываемых молекул, однако данные, которые в ходе таких исследований указывают на эффективность препарата, следует (особенно для препаратов с нейроактивными характеристиками) интерпретировать с особой осторожностью в отношении человеческой популяции. На сегодняшний день не существует общепотребимого референса при определении действия препаратов на ЦНС – будь то нейропротекция, антидепрессанты, нейролептики и др. [2]. Одной из перспективных методик может служить нейрофармакологическая функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) головного мозга.

Технологии фМРТ, использующие относительный церебральный объём крови [3], сигнал, зависящий от уровня оксигенации крови (blood oxygen level dependent – так называемый BOLD-сигнал) [4], или T1-взвешенную методику оценки мозгового кровотока [5], произвели революцию в картировании мозга [6]. Все указанные подходы основаны на сопряжении между нейрональной активностью, метаболизмом и гемодинамическими свойствами – параметрами, к которым чувствительны изменения интенсивности МР-сигнала. Несмотря на то что все упомянутые методики можно назвать функциональными, традиционно под термином «фМРТ» понимают оценку BOLD-сигнала.

Общепотребимо в фМРТ-исследованиях использование некоторой парадигмы (например, зрительной стимуляции, движения пальцами, когнитивной задачи и др.) в качестве триггера нейрональной активации зон интереса (так называемая task-based fMRI). Впрочем, подобного эффекта можно достигнуть с помощью разного рода фармакологических агентов – как в качестве непосредственного стимула, так и в виде посредника, модулирующего ответ мозга на другую парадигму (например, когнитивную). Такую разнородность фМРТ в 1997 г.

Y.C. Chen и соавт. обозначили как фармакологическую МРТ (фарм-фМРТ) [7]. В опытах на мышах они изучали регионарную селективность дофаминергических лигандов (однако идейно схожий подход был реализован и другими исследователями не позднее 1993 г. [8, 9]).

На ранних этапах клинических исследований методики фМРТ могут продемонстрировать функциональное воздействие фармакологического агента на ЦНС – причём в тех регионах мозга, которые этио- и/или патогенетически объяснимы с точки зрения биохимизма процессов [10]. Необходимо отдельно уточнить, что речь не идёт технически о маркерах целевого действия (например, визуализация связывания фармпрепарата с соответствующим сайтом), а скорее о косвенном свидетельстве эффекта между фМРТ-ответом и биологическим правдоподобием действия агента. Установленные при фМРТ дозозависимые ассоциации могут стать ценными при планировании дальнейших этапов исследования или внедрении препарата в клиническую практику [11].

На более поздних фазах клинических испытаний данные фарм-фМРТ, вероятнее всего, будут полезны при попытке демонстрации нормализации изменённого в связи с заболеванием МР-сигнала (например, активации/деактивации определённых участков головного мозга в ответ на парадигму или изменение функциональной коннективности). Потенциально это можно рассматривать в качестве более объективной оценки модификации патологии ЦНС.

Фарм-фМРТ, помимо прочего, может быть использована с целью определения церебральных мишеней изучаемых фармакологических соединений, уточнения ожидаемых/непредвиденных механизмов действия, установления дозозависимых реакций, обеспечения валидных маркеров терапевтического ответа (в том числе в рамках клинических исследований) [12]. С момента выделения методики фарм-фМРТ на экспериментальных и/или клинических моделях был изучен достаточно широкий спектр нейроактивных молекул – как химических соединений (никотин, амфетамин и др.), так и терапевтических агентов (нейропептиды, холинергические, серотонинергические и глутаматергические препараты, каннабиноиды, опиоиды и др.) [14].

Применение фарм-фМРТ в качестве релевантной диагностической и исследовательской единицы (в том числе

при разработке лекарственных средств) требует наличия определённых характеристик методики:

- 1) данные фарм-фМРТ должны быть воспроизводимыми и изменяться под воздействием фармакологического агента;
- 2) количественные характеристики фарм-фМРТ (с учётом оборудования) должны быть стандартизованы;
- 3) особенности проведения и анализа фарм-фМРТ должны быть определены до начала исследования;
- 4) для дальнейших исследований должна быть доступна имплементация выбранных методик фМРТ в нескольких центрах (например, при всех МР-исследованиях должны быть одинаковыми тип импульсных последовательностей, размеры вокселя, толщина среза, временное разрешение, угол отклонения, выбранные парадигмы);
- 5) МРТ-лаборанты должны быть активно вовлечены в процесс проведения фМРТ (например, при обнаружении избыточных движений головы необходимо выполнение повторного сканирования);
- 6) на всех этапах должен проводиться контроль качества (DICOM<sup>1</sup> проверка следования протоколу, выявление артефактов и т. д.).

Одной из основных предпосылок изучения фарм-фМРТ является тот факт, что лекарственные препараты могут вызывать краткосрочные и долговременные изменения фМРТ-сигнала. Большое число опубликованных работ свидетельствует о том, что результаты фМРТ могут быть чувствительны как к краткой (после первой дозы), так и к долговременной (хронической, после многих приёмов) фармакотерапии. Например, в нескольких исследованиях показано, что фМРТ-ответ зоны амигдалы увеличивается на демонстрацию фотографий лиц с негативными эмоциями у пациентов с депрессией, в то время как приём антидепрессантов в клинически эффективной дозировке нормализует этот ответ [15, 16]. Другие группы препаратов, которые, как считается, могут индуцировать изменения фарм-фМРТ-сигналов, включают анальгетики, антипсихотики, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы циклооксигеназы-2, иммунотерапия.

Во многих случаях таргеты нейроактивных молекул известны из результатов ранее проведённых экспериментальных исследований (например, позитронно-эмиссионной томографии). При этом суммарный эффект фарм-фМРТ в ходе исследования можно подразделить на специфический (непосредственно связанный с рецепторной активацией) и общий, или неспецифический (связанный с побочными эффектами, которые могут влиять на интенсивность фМРТ-сигнала).

Фарм-фМРТ может идентифицировать единые точки приложения лекарственных средств. Схожие паттерны фМРТ-активации могут наблюдаться при использовании препаратов с одинаковыми показаниями к применению (например, болевой синдром), но при этом категориче-

ски отличных по механизму действия (например, нестероидные противовоспалительные препараты, опиоидные анальгетики и др.). Более того, функциональный статус (фМРТ-характеристики) определённых структур мозга может служить предиктором терапевтического ответа на лечение – в частности, в случае прегабалина это показано для островка и нижней теменной доли [17].

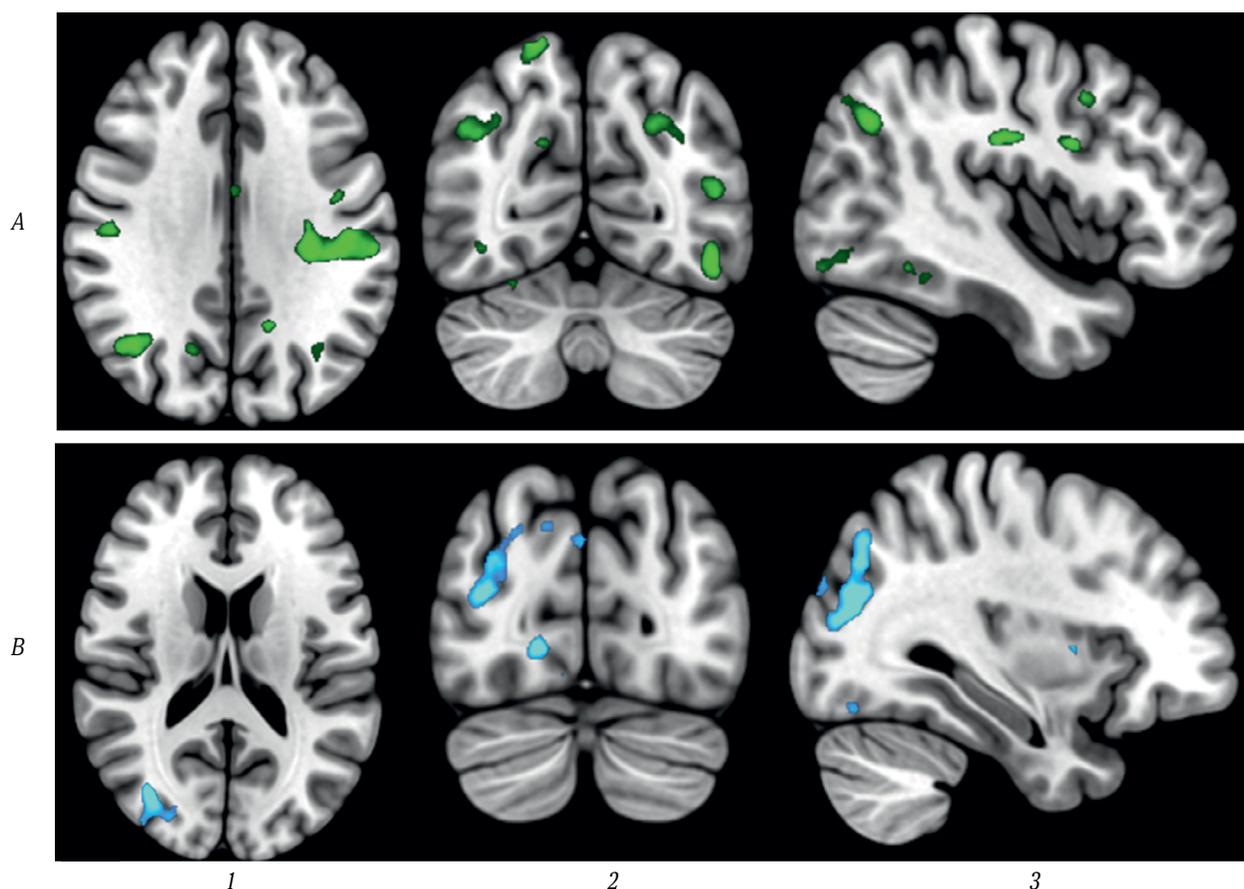
## Описание технологии с современных позиций

Для получения BOLD-сигнала чаще всего используется эхо-планарная последовательность (градиентное эхо), чувствительная к локальным неоднородностям магнитного поля, которые могут быть вызваны, в частности, таким парамагнетиком, как дезоксигемоглобин, в присутствии которого сигнал снижается [5]. При возникновении возбуждения в определённой зоне головного мозга отмечается локальное усиление кровотока этой области. Это приводит к увеличению концентрации оксигемоглобина и снижению концентрации дезоксигемоглобина. В результате отмечается изменение (повышение) сигнала, которое регистрируется с помощью описанной последовательности. Таким образом, фМРТ позволяет регистрировать распределение нейрональной активности, о которой косвенно судят по изменению сигнала в зависимости от уровня оксигенации крови в сосудах головного мозга. В каждом вокселе регистрируются колебания этого сигнала в течение времени сканирования, которые затем оцениваются с помощью различных статистических инструментов с последующей возможностью группового представления данных, а также межгруппового и внутригруппового анализа (рис. 1).

Колебания сигнала происходят не только при выполнении какого-либо задания (task-based fMRI), но и спонтанно в состоянии покоя. В связи с внутренней нейрональной активностью регистрация подобных колебаний осуществляется при выполнении фМРТ покоя (rest fMRI) [18], т. е. сканирования пациента без предъявления ему стимулов любой модальности. Если колебания BOLD-сигнала между областями серого вещества похожи и коррелируют, то высока вероятность, что эти зоны функционально связаны. Исходя из этого постулата с помощью разных методов математического анализа были описаны многочисленные сети покоя мозга. Такой метод обладает рядом преимуществ перед фМРТ с парадигмами, в частности – возможностью проведения исследования даже в том случае, если пациент не способен понять или выполнить задание, а также отсутствием необходимости применять различную аппаратуру для предъявления стимулов, а следовательно, – меньшими трудоёмкостью и стоимостью. Тем не менее обработка таких данных в связи с наличием множества физиологических шумов более сложна и подвержена ошибкам.

Для фарм-фМРТ-исследований используются обе описанные методики [19, 20]. Введение лекарственного вещества или иного субстрата, потенциально способного изменять функциональную активность головного мозга, может воздействовать на BOLD-сигнал как на сосудистом, так и на нейрональном уровне, затрудняя в таком ключе интерпретацию результатов. Изменения сигнала, связанные

<sup>1</sup>DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) — медицинский отраслевой стандарт создания, хранения, передачи и визуализации цифровых медицинских изображений и документов обследованных пациентов.



**Рис. 1.** Результаты внутригруппового сравнения активации мозга при выполнении когнитивной парадигмы до и после лечения. *A* – пациенты, получавшие сосудисто-метаболическую терапию в течение 10 дней (уменьшение активации в надкраевых и ангулярных извилинах, а также зрительной коре); *B* – пациенты, получавшие плацебо (уменьшение активации только в зрительной коре). 1 – аксиальная проекция; 2 – коронарная проекция; 3 – сагиттальная проекция.

с введением вещества в организм человека, невелики. Это оправдывает изучение его эффектов в рамках изменений сигнала при фМРТ с парадигмой, а именно, связанные с предъявляемым стимулом зоны активации у испытуемых с введением какого-либо вещества сравнивают с зонами активации у участников без введения или с использованием плацебо. Преимущества фМРТ покоя заключаются в том, что, помимо более простой методики проведения, она даёт возможность оценки влияния вводимого вещества на сетевом уровне, в том числе вдали от предполагаемой зоны максимальной концентрации рецепторов к веществу или ожидаемой области активации/деактивации [10].

Тем не менее для проведения валидного фарм-фМРТ-исследования дополнительно следует учитывать ряд нюансов, касающихся фармакокинетики и фармакодинамики вводимых в организм веществ, например, время до достижения максимальной концентрации вещества в крови, период полувыведения, накопительный эффект для выполнения исследования в момент максимального воздействия вещества на организм человека. Кроме того, следует учитывать и приём других веществ, которые могут взаимодействовать с изучаемым или сами по себе изменять функциональную активность головного

мозга [14]. Исходя из этих данных рассчитывают время проведения исследования после введения в организм изучаемого вещества, а также время исследования в динамике после курса терапии.

### Использование метода фарм-фМРТ в различных сферах неврологии

#### Цереброваскулярные заболевания

Имеющиеся данные об исследовании методики фарм-фМРТ при нарушениях мозгового кровообращения ограничены прежде всего хронической цереброваскулярной патологией и особой группой лекарственных средств – нейропротекторами. Одними из пилотных в этом направлении стали исследования Научного центра неврологии. Так, в работе 2010 г. курсовое применение одного из препаратов с заявленным нейропротективным действием было ассоциировано с расширением имеющихся зон и/или появлением новых зон активации, преимущественно в теменно-затылочной области, что сочеталось с улучшением выполнения основных когнитивных тестов [21]. Напротив, проведённое годом позже исследование нейропептидного препарата продемонстрировало уменьше-

ние зон активации (особенно в височных и лобных долях) в ответ на разработанную в Научном центре неврологии оригинальную когнитивную парадигму [22]. Непрямое фарм-фМРТ-сравнение нескольких потенциальных нейрорепротекторных препаратов позволило предположить основные механизмы таргетного действия и фарм-фМРТ-паттерны: цереброактивирующее действие, улучшение микроциркуляции, уменьшение энергетических затрат мозга, нейрометаболический эффект [23].

Достаточно интересны результаты фарм-фМРТ-исследования отечественного нейрорепротекторного препарата, в которых после лечения отмечалось уменьшение зон, необходимых для выполнения когнитивной задачи (в надкраевой и ангулярной извилинах), улучшение управляющих функций мозга, связанных с процессингом языковой информации (усиление связи между левой дорсолатеральной префронтальной корой с отделами верхней височной извилины). Клинически эти нейровизуализационные изменения проявлялись повышением функциональной активности и оптимизацией исполнительных функций, что является важным патогенетическим эффектом для пациентов с сосудистой патологией мозга [24].

### **Болевые синдромы**

Ряд исследований посвящён изучению анальгетических возможностей опиоидных препаратов на активность структур головного мозга [25, 26]. Опиоидный анальгетик налбуфин, повышал интенсивность BOLD-сигнала в 60 областях головного мозга при одновременном снижении его в 9 областях, включая среднюю лобную кору, нижнюю орбитофронтальную кору, постцентральную теменную кору, верхнюю височную извилину и мозжечок. Однако при введении налоксона паттерн изменённой активации существенно преобразился: повышение интенсивности BOLD-сигнала было отмечено лишь в 14 зонах, снижение – в 3. Низкие дозы налоксона значительно блокировали активность налбуфина в верхней медиальной и средней лобной коре, постцентральной теменной коре, затылочной коре (роландовой борозде), хвостатом ядре, мосту (главном сенсорном ядре тройничного нерва) и мозжечке.

Отдельное место в противоболевой терапии на сегодняшний день занимают антидепрессанты и антиконвульсанты, демонстрирующие мультимодальные возможности в контроле над хроническим болевым синдромом. А.Е. Edes и соавт. исследовали роль внутривенного введения циталопрама/плацебо у 27 здоровых добровольцев и 6 пациентов с мигренью без ауры на активность передней поясной коры как основной структуры, участвующей в нисходящей модуляции и эмоциональном аспекте боли [27]. Выявлена значимая разница во временном паттерне активации передней поясной коры между здоровыми добровольцами контрольной группы и пациентами с мигренью без ауры во время даже небольшого повышения уровня серотонина на фоне приёма циталопрама.

### **Эпилепсия**

Достаточно широко представлены исследования фарм-фМРТ в контексте эпилепсии. С учётом разнообразия до-

ступных противосудорожных препаратов (ПЭП) и неоднородности эпилептических синдромов с точки зрения задействованных нейронных сетей существует необходимость разработки биомаркеров по данным фМРТ для раннего определения эффективности лечения и вероятности побочных эффектов [10]. Так, увеличение дозировки вальпроевой кислоты у пациентов с юношеской миоклонической эпилепсией, по данным фарм-фМРТ, было ассоциировано с ослаблением аномальной коактивации двигательной коры с когнитивными сетями во время исследования рабочей памяти [28]. Применение другого ПЭП – леветирацетама у пациентов с височной эпилепсией, согласно исследованиям фарм-фМРТ, сопровождалось восстановлением нормального паттерна активации [29]: в частности, на фоне приёма препарата отмечено усиление дезактивации в ответ на когнитивную парадигму в поражённой височной доле, причём подтверждён дозозависимый эффект.

Результаты исследований топирамата демонстрируют потенциальную роль фарм-фМРТ в уточнении церебральных механизмов нежелательных явлений нейрофармакологических средств. На фоне приёма топирамата (как при эпилепсии, так и у пациентов с мигренью и здоровых добровольцев) применение арсенала фарм-фМРТ позволило выявить паттерн сниженной активации в языко-зависимых участках мозга (нижняя и средняя лобные извилины, верхняя височная извилина доминантного полушария) [30–32], а также отсутствие феномена дезактивации парадигм-независимых зон, включая сеть пассивного режима работы [33, 34].

### **Цереброметаболическое здоровье**

В контексте концепции цереброметаболического здоровья, охватывающей большой пласт синдемии неврологических и метаболических заболеваний, актуально изучение влияния различных препаратов с целью коррекции тех или иных симптомов [35].

На сегодняшний день исследователи располагают несколькими модальностями для изучения пищевого поведения, основным из них является нейрокогнитивное тестирование с помощью различных опросников. С появлением фМРТ стало возможно в режиме реального времени оценивать изменение активации структур головного мозга в ответ на различные стимулы (например, с помощью зрительной пищевой парадигмы). Основные зоны, исследуемые у пациентов с ожирением, – «система награды», составными частями которой являются префронтальная кора, островковая доля, поясная извилина и лимбическая система. На базе Научного центра неврологии разработана простая и воспроизводимая зрительная фМРТ-парадигма для оценки системы контроля пищевого поведения [36], которая в дальнейшем использовалась в исследованиях, в том числе фарм-фМРТ-паттернов. Так, на фоне приёма сибутрамина (средство для лечения ожирения центрального действия, механизм действия которого обусловлен селективным ингибированием обратного захвата серотонина и норадреналина) показан различный паттерн изменения сигнала в ответ на пищевую парадигму у пациентов с ожирением по сравнению

со здоровыми добровольцами. Наиболее существенные изменения функциональной активности отмечены в затылочных долях, островке, средней и верхней лобных извилинах. Интересным является тот факт, что до назначения фармакотерапии у пациентов с ожирением по сравнению с контрольной группой (здоровые добровольцы) прежде всего обращала на себя внимание чрезмерная активность затылочных долей, что косвенно свидетельствует о более значимой эмоциональной реакции на демонстрацию высококалорийной пищи у людей с избыточной массой тела [37].

О. Fagg и соавт. с участием 20 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа показали влияние лираглутида (аналог человеческого глюкагон-подобного пептида 1) на активацию зон головного мозга (дорсолатеральная префронтальная кора, средний мозг, таламическая область) в ответ на пищевые стимулы [38]. В исследовании Н. Cheng и соавт. продемонстрированы мультимодальные эффекты лираглутида на когнитивные функции в виде повышения активности в области гиппокампа, что расширяет возможности применения препаратов данной группы у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением [39].

В последние десятилетия значительно возрос интерес к изучению влияния различных пищевых веществ на мозг и поведение человека. Сахар и искусственные подсластители широко используются в современной диетологии. фМРТ головного мозга позволяет изучить эти механизмы с возможностью оценки динамики нейрональной активности в ответ на потребление пищевых веществ. Известно, что глюкоза активирует системы вознаграждения в мозге (например, дофаминовую систему), что связано с приятными ощущениями и мотивацией. Понимание того, как быстроусвояемые углеводы, в частности сахароза, активируют различные зоны мозга у здоровых людей, может дать ключ к пониманию механизмов переедания и зависимости.

Сахарозаменители (аспартам, сукралоза, стевия, эритрит) предлагаются как более здоровая альтернатива сахарозе и фруктозе. Однако их влияние на мозговую активность и поведение человека остаётся предметом дискуссии. Некоторые исследования показывают, что сахарозаменители могут не активировать системы вознаграждения как углеводы, что может влиять на чувство насыщения и потребление пищи в дальнейшем. В контексте ожирения фМРТ используется для оценки функциональной нейрональной активности, участвующей в регуляции энергетического обмена и метаболизма. В Научном центре неврологии получены пилотные результаты сравнения эффектов сахарозы и сахарозаменителя с применением фМРТ, которые показали различия в активации в области дополнительной моторной и дорсолатеральной префронтальной коры среди здоровых добровольцев (рис. 2).

### Когнитивные нарушения

Фарм-фМРТ может явиться перспективным инструментом для идентификации таргетов препаратов, используемых для коррекции когнитивных нарушений. Убедительно продемонстрирован дифференцированный эффект холинергической терапии (галантамин) в зависимости от целевой когорты пациентов: умеренные когнитивные нарушения (активация задней поясной извилины, левой нижней теменной и передней височной долей) или болезнь Альцгеймера (двусторонняя активация гиппокампа) [40]. Подобные изменения в реакции на холинергическую нагрузку могут отражать исходную разницу в функциональном состоянии холинергической системы между обеими группами, что согласуется с клиническими исследованиями. Более того, выявлены различия в паттернах активации при однократном и длительном приёме препарата, что подчёркивает важность изучения фарм-фМРТ в качестве динамической методики.

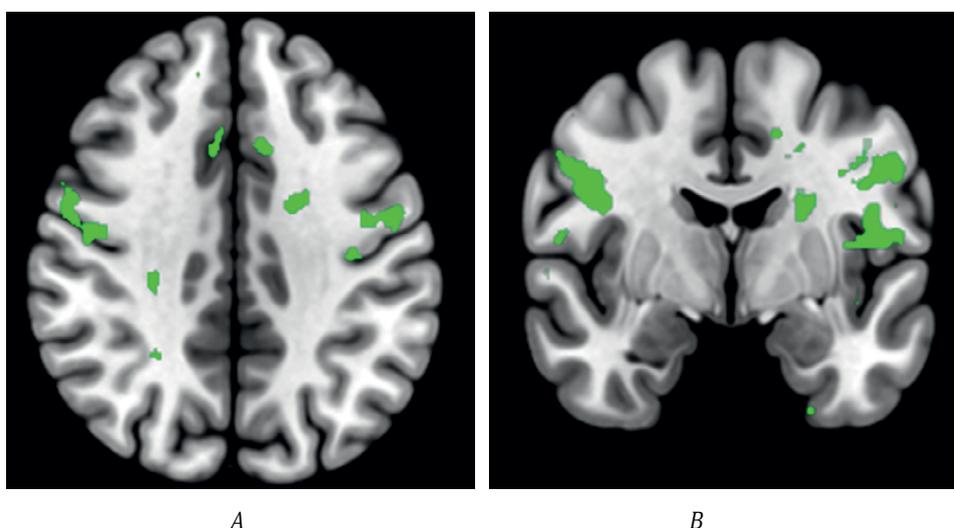


Рис. 2. Внутригрупповое сравнение активации головного мозга здоровых испытуемых при визуализации пищевой парадигмы (изображения аппетитной и неаппетитной еды) после приёма сахара и сахарозаменителя. На срезах головного мозга представлены зоны с отличающейся активацией. После приёма сахара отмечается бóльшая активация в дополнительной моторной и дорсолатеральной префронтальной коре с обеих сторон. А – аксиальная проекция; В – коронарная проекция.

Основные приложения технологии фарм-фМРТ в неврологии:

- исследование «классических» нейропротекторов у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями;
- исследование антидепрессантов у пациентов неврологического профиля (постинсультная депрессия, хронический болевой синдром, нейродегенерация и др.);
- оценка resting state у пациентов с эпилепсией в зависимости от фармакокинетики/динамики ПЭП;
- лечение острой/хронической боли;
- оценка фМРТ коррелятов нейропластичности у пациентов после инсульта;
- холинергическая терапия у пациентов с когнитивными расстройствами (сосудистая деменция, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и др.);
- дофаминергическая терапия у пациентов с паркинсонизмом;
- пациенты с рассеянным склерозом на фоне пульс-терапии кортикостероидами.

### Технологические сложности методики фарм-фМРТ и возможные пути преодоления

Фарм-фМРТ является сложной методикой, применение которой сопряжено с высоким уровнем материально-технических затрат, а интерпретация результатов требует осторожности и взвешенного подхода.

Приведём далеко не полный список существующих ограничений этой технологии:

- отсутствие оптимального набора настроек для сбора и процессинга МР-изображений;
- ограничения обобщённой линейной модели как основного подхода статистического анализа фМРТ-данных;
- отсутствие стандартизированных парадигм под конкретные цели исследования;
- существующие стандарты представления данных фарм-фМРТ экспериментов недостаточны для адекватной оценки и интерпретации;
- предвзятость в отношении проведения и публикации валидационных (повторных) фМРТ-исследований;
- использование BOLD-сигнала в качестве прокси-индикатора зависит от исходного уровня нейроваскулярного сопряжения, а модуляция последнего под воздействием фармакологических агентов зачастую сложно прогнозируема;
- для большинства исследований – малая численность выборки и значительная её гетерогенность;
- высокая меж- и внутрииндивидуальная вариабельность фМРТ-сигнала [14, 41].

Понимание ограничений технологии, а также вышеописанных особенностей методики фарм-фМРТ может позволить (по крайней мере, частично) модифицировать методологию исследования для получения воспроизводимых и значимых результатов. Так, выбор нейроактивных молекул для эксперимента должен базироваться не только на клинической целесообразности, но и особенностях фармакокинетики/динамики и таргетного взаимодействия; при этом следует обязательно учитывать время и продолжительность ожидаемого эффекта, что необходимо для построения правильного дизайна работы. Поскольку изменения BOLD-сигнала,

наблюдаемые в ходе фМРТ, могут быть обусловлены системными эффектами (частотой сердечных сокращений, уровнем сатурации крови и др.), желательно учитывать эти рутинные показатели при статистическом анализе [42]. Нормализация исходных различий цереброваскулярной реактивности между пациентами и в контексте применения плацебо/активного препарата является желательной для преодоления ограничений, заложенных в методику оценки BOLD-сигнала. Для выполнения этой задачи возможно использование оценки базового уровня церебральной перфузии (с помощью метода меченых артериальных спинов) [43], измерение скорости церебрального метаболизма потребления кислорода [44].

При выполнении фарм-фМРТ с различными парадигмами большое значение имеет проведение отдельных (отстоящих друг от друга на дни/недели) сканирований с использованием плацебо [45]. Помимо этого, исследование фармакологических агентов с преимущественно субъективными эффектами (например, вызывающими сонливость или, наоборот, прилив сил, модулирующими настроение и т. п.) следует дополнить психометрическими тестами в заранее оговорённые временные промежутки в течение сканирований и/или между ними (в случае предполагаемого долгосрочного эффекта) [46]. В некоторых случаях методике фарм-фМРТ с парадигмой следует предпочесть (или дополнить) фМРТ покоя, поскольку последняя позволяет провести анализ функциональной коннективности и выявить потенциально более устойчивые маркеры ответа на терапию [47].

### Заключение

Фарм-фМРТ головного мозга, являясь одной из множества подвидов ангионейровизуализационных методик, обладает значительными перспективами для изучения в области нейронаук. Этот метод позволяет при правильном дизайне исследования обеспечить *in vivo* объективную оценку таргетного воздействия фармакологического агента. Это принципиально с нескольких точек зрения:

- 1) персонификация назначаемой терапии (например, в случае коррекции противосудорожной терапии);
- 2) подтверждение и/или открытие новых механизмов действия нейроактивных препаратов (особенно актуально для нейропротекторов);
- 3) сокращение сроков разработки новых лекарственных средств благодаря прямой визуализации наличия/отсутствия церебрального эффекта;
- 4) уточнение генеза нежелательных явлений нейроактивных препаратов;
- 5) расширение арсенала фундаментальных наук и возможностей изучения специфических рецепторов.

Совместные с фармакологической промышленностью разработки в рамках лабораторий фарм-фМРТ, оснащённых передовым оборудованием, могут обеспечить конкурентное преимущество отечественных разработок и ускоренную трансляцию результатов экспериментальных нейронаук в клиническую практику. Вместе с тем методика обладает значительным спектром ограничений, преодоление которых является такой же полноценной и важной задачей, как и непосредственное изучение проблемы.

## Список источников | References

- Dawson GR, Craig KJ, Dourish CT. Validation of experimental medicine methods in psychiatry: the Pivotal approach and experience. *Biochem Pharmacol.* 2011;81(12):1435–1441. DOI: 10.1016/j.bcp.2011.03.013
- Conn PJ, Roth BL. Opportunities and challenges of psychiatric drug discovery: roles for scientists in academic, industry, and government settings. *Neuropharmacology.* 2008;33(9):2048–2060. DOI: 10.1038/sj.npp.1301638
- Bandettini PA, Wong EC, Hinks RS, et al. Time course EPI of human brain function during task activation. *Magn. Reson. Med.* 1992;25(2):390–397. DOI: 10.1002/mrm.1910250220
- Ogawa S, Tank DW, Menon R, et al. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992;89(13):5951–5955. DOI: 10.1073/pnas.89.13.5951
- Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, et al. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992;89(12):5675–5679. DOI: 10.1073/pnas.89.12.5675
- Jenkins BG. Pharmacologic magnetic resonance imaging (phMRI): imaging drug action in the brain. *Neuroimage.* 2012;62(2):1072–1085. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.03.075
- Chen YC, Galpern WR, Brownell AL, et al. Detection of dopaminergic neurotransmitter activity using pharmacologic MRI: correlation with PET, microdialysis, and behavioral data. *Magn Reson Med.* 1997;38(3):389–398. DOI: 10.1002/mrm.1910380306
- Silva AC, Zhang W, Williams DS, Koretsky AP. Multi-slice MRI of rat brain perfusion during amphetamine stimulation using arterial spin labeling. *Magn Reson Med.* 1995;33(2):209–214. DOI: 10.1002/mrm.1910330210
- Cuenod CA, Chang MCJ, Arai T, et al. Local brain response to cholinergic receptor stimulation detected by MRI. *Proc Int Soc Magn Reson Med.* 1993;S3:1387.
- Wandschneider B, Koeppe MJ. Pharmacologic fMRI: determining the functional anatomy of the effects of medication. *Neuroimage Clin.* 2016;12:691–697. DOI: 10.1016/j.nicl.2016.10.002
- Upadhyay J, Anderson J, Baumgartner R, et al. Modulation of CNS pain circuitry by intravenous and sublingual doses of buprenorphine. *Neuroimage.* 2012;59(4):3762–3773. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.11.034
- Fanny M, Manuel T, Daniel HW, et al. Pharmacological manipulation of neurotransmitter activity induces disparate effects on cerebral blood flow and resting-state fluctuations. *Imaging Neuroscience.* 2024;2:1–18. DOI: 10.1162/imag\_a\_00370
- Jenkins BG. Pharmacologic magnetic resonance imaging (phMRI): imaging drug action in the brain. *Neuroimage.* 2012;62(2):1072–1085. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.03.075
- Carmichael O, Schwarz AJ, Chatham CH, et al. The role of fMRI in drug development. *Drug Discov Today.* 2018;23(2):333–348. DOI: 10.1016/j.drudis.2017.11.012
- Delaveau P, Jabourian M, Lemogne C, et al. Brain effects of antidepressants in major depression: a meta-analysis of emotional processing studies. *J Affect Disord.* 2011;130(1-2):66–74. DOI: 10.1016/j.jad.2010.09.032
- van Wingen GA, Tendolkar I, Urner M, et al. Short-term antidepressant administration reduces default mode and task-positive network connectivity in healthy individuals during rest. *Neuroimage.* 2014;88:47–53. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.11.022
- Harris RE, Napadow V, Huggins JP, et al. Pregabalin rectifies aberrant brain chemistry, connectivity, and functional response in chronic pain patients. *Anesthesiology.* 2013;119(6):1453–1464. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000017
- Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med.* 1995;34(4):537–541. DOI: 10.1002/mrm.1910340409
- Gaebler AJ, Fakour N, Stöhr F, et al. Functional connectivity signatures of NMDAR dysfunction in schizophrenia-integrating findings from imaging genetics and pharmacologic-fMRI. *Transl. Psychiatry.* 2023;13(1):59. DOI: 10.1038/s41398-023-02344-2
- Berginström N, Nordström P, Ekman U, et al. Pharmacologic-fMRI in patients with traumatic brain injury: a randomized controlled trial with the monoaminergic stabilizer (-)-OSU6162. *J Head Trauma Rehabil.* 2019;34(3):189–198. DOI: 10.1097/HTR.0000000000000440
- Танашян М.М., Лагода О.В., Федин П.А. и др. Современные подходы к лечению больных с хроническими сосудистыми заболеваниями головного мозга. *Нервные болезни.* 2010;(4):19–22.
- Tanashyan MM, Lagoda OV, Fedin PA, et al. Modern approaches to the treatment of patients with chronic vascular diseases of the brain. *Nervnyye bolezni.* 2010;(4):19–22.
- Танашян М.М., Бархатов Д.Ю., Глотова Н.А. и др. Эффективность нейропротекции у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями. *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2011;3(35):181–187.
- Tanashyan MM, Barkhatov DYU, Glotova NA, et al. The effectiveness of neuroprotection in patients with chronic cerebrovascular diseases. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2011;3(35):181–187.
- Танашян М.М., Коновалов Р.Н., Лагода О.В. Новые подходы к коррекции когнитивных нарушений при цереброваскулярных заболеваниях. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2018;12(3):30–39. DOI: 10.25692/ACEN.2018.3.4
- Tanashyan MM, Kononov RN, Lagoda OV. New approaches to correction of cognitive impairments in cerebrovascular diseases. *Annals of clinical and experimental Neurology.* 2018;12(3):30–39. DOI: 10.25692/ACEN.2018.3.4
- Tanashyan M, Morozova S, Raskurazhev A, Kuznetsova P. A prospective randomized, double-blind placebo-controlled study to evaluate the effectiveness of neuroprotective therapy using functional brain MRI in patients with post-covid chronic fatigue syndrome. *Biomed Pharmacother.* 2023;168:115723. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115723
- Becerra L, Harter K, Gonzalez RG, Borsook D. Functional magnetic resonance imaging measures of the effects of morphine on central nervous system circuitry in opioid-naïve healthy volunteers. *Anesth Analg.* 2006;103(1):208–216. DOI: 10.1213/01.ane.0000221457.71536.e0
- Gear R, Becerra L, Upadhyay J, et al. Pain facilitation brain regions activated by nalbuphine are revealed by pharmacological fMRI. *PLoS One.* 2013;8(1):e50169. DOI: 10.1371/journal.pone.0050169
- Edes AE, McKie S, Szabo E, et al. Increased activation of the pregenual anterior cingulate cortex to citalopram challenge in migraine: an fMRI study. *BMC Neurol.* 2019;19(1):237. DOI: 10.1186/s12883-019-1478-0
- Vollmar C, O’Muircheartaigh J, Symms MR, et al. Altered microstructural connectivity in juvenile myoclonic epilepsy: the missing link. *Neurology.* 2012;78(20):1555–1559. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182563b44
- Wandschneider B, Stretton J, Sidhu M, et al. Levetiracetam reduces abnormal network activations in temporal lobe epilepsy. *Neurology.* 2014;83(17):1508–1512. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000910
- De Ciantis A, Muti M, Piccolini C, et al. A functional MRI study of language disturbances in subjects with migraine headache during treatment with topiramate. *Neurol Sci.* 2008;29(Suppl 1):S141–143. DOI: 10.1007/s10072-008-0906-5
- Jansen JF, Aldenkamp AP, Marian Majoie HJ, et al. Functional MRI reveals declined prefrontal cortex activation in patients with epilepsy on topiramate therapy. *Epilepsy Behav.* 2006;9(1):181–185. DOI: 10.1016/j.yebeh.2006.05.004
- Szaflarski JP, Allendorfer JB. Topiramate and its effect on fMRI of language in patients with right or left temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2012;24(1):74–80. DOI: 10.1016/j.yebeh.2012.02.022
- Tang Y, Xia W, Yu X, et al. Altered cerebral activity associated with topiramate and its withdrawal in patients with epilepsy with language impairment: an fMRI study using the verb generation task. *Epilepsy Behav.* 2016;59:98–104. DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.03.013
- Yasuda CL, Centeno M, Vollmar C, et al. The effect of topiramate on cognitive fMRI. *Epilepsy Res.* 2013;105(1-2):250–255. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2012.12.007
- Танашян М.М., Антонова К.В. Цереброметаболическое здоровье. В кн.: Управление метаболическим здоровьем мозга. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2025;11:117–148.
- Tanashyan MM, Antonova KV. Cerebrometabolic health. In: Management of metabolic health. Moscow; 2025;11:119–148. (In Russ.)
- Кремнева Е.И., Суслин А.С., Говорин А.Н. и др. фМРТ-картирование алиментарных функциональных зон головного мозга. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2015;9(1):32–36. DOI: 10.17816/psaic156
- 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. DOI: 10.17816/psaic156
- Кузнецова П.И., Романцова Т.И., Логвинова О.В. и др. Функциональная МР-томография головного мозга на фоне медикаментозной коррекции ожирения. *Ожирение и метаболизм.* 2022;19(1):74–82. DOI:10.14341/omet12810

- Kuznetsova PI, Romantsova TI, Logvinova OV, et al. Functional brain MRI in the setting of drug correction of obesity. *Obesity and metabolism*. 2022;19(1):74–82. DOI:10.14341/omet12810
38. Farr OM, Tsoukas MA, Triantafyllou G, et al. Short-term administration of the GLP-1 analog liraglutide decreases circulating leptin and increases GIP levels and these changes are associated with alterations in CNS responses to food cues: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *Metabolism*. 2016;65(7):945–953. DOI: 10.1016/j.metabol.2016.03.009
39. Cheng H, Zhang Z, Zhang B, et al. enhancement of impaired olfactory neural activation and cognitive capacity by liraglutide, but not dapagliflozin or acarbose, in patients with type 2 diabetes: a 16-week randomized parallel comparative study. *Diabetes Care*. 2022;45(5):1201–1210. DOI: 10.2337/dc21-2064
40. Goekoop R, Scheltens P, Barkhof F, et al. Cholinergic challenge in Alzheimer patients and mild cognitive impairment differentially affects hippocampal activation – a pharmacological fMRI study. *Brain*. 2006;129(Pt 1):141–157. DOI: 10.1093/brain/awh671
41. Bourke JH, Wall MB. pHfMRI: methodological considerations for mitigating potential confounding factors. *Front Neurosci*. 2015;9:167. DOI: 10.3389/fnins.2015.00167
42. Glover GH, Li TQ, Ress D. Image-based method for retrospective correction of physiological motion effects in fMRI: RETROICOR. *Magn Reson Med*. 2000;44(1):162–167. DOI: 10.1002/1522-2594(200007)44:1<162::aid-mrm23>3.0.co;2-e
43. Murphy SE, Mackay CE. Using MRI to measure drug action: caveats and new directions. *J Psychopharmacol*. 2011;25(9):1168–1174. DOI: 10.1177/0269881110372547
44. Pattinson KT, Rogers R, Mayhew SD, et al. Pharmacological fMRI: measuring opioid effects on the BOLD response to hypercapnia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2007;27(2):414–423. DOI: 10.1038/sj.cbfm.9600347
45. Deakin JF, Lees J, McKie S, et al. Glutamate and the neural basis of the subjective effects of ketamine: a pharmacological-magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(2):154–164. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2007.37
46. Anderson IM, Clark L, Elliott R, et al. 5-HT<sub>2C</sub> receptor activation by m-chlorophenylpiperazine detected in humans with fMRI. *Neuroreport*. 2002;13(12):1547–1551. DOI: 10.1097/00001756-200208270-00012
47. Cole DM, Smith SM, Beckmann CF. Advances and pitfalls in the analysis and interpretation of resting-state FMRI data. *Front Syst Neurosci*. 2010;4:8. DOI: 10.3389/fnsys.2010.00008

## Информация об авторах

*Раскуражев Антон Алексеевич* – канд. мед. наук, врач-невролог, с. н. с. 1-го неврологического отделения, рук. лаб. нейрофармакологической функциональной МРТ Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0522-767X>

*Танашян Маринэ Мовсесовна* – д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной работе, руководитель 1-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>

*Морозова Софья Николаевна* – канд. мед. наук, н. с. отдела лучевой диагностики Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9093-344X>

*Кузнецова Полина Игоревна* – канд. мед. наук, врач-невролог, н. с. 1-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4626-6520>

*Анушкин Владислав Александрович* – канд. мед. наук, врач-невролог 1-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9120-2550>

*Мазур Андрей Сергеевич* – аспирант 1-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8960-721X>

*Панина Анастасия Андреевна* – аспирантка 1-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8652-2947>

*Спрышков Никита Евгеньевич* – аспирант 1-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2934-5462>

*Пирадов Михаил Александрович* – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>

**Вклад авторов:** *Раскуражев А.А.* – разработка концепта, планирование и проработка исследования, написание первичного drafts рукописи, финальная корректура текста рукописи; *Танашян М.М., Пирадов М.А.* – разработка концепта, планирование и проработка исследования, финальная корректура текста рукописи; *Морозова С.Н., Кузнецова П.И., Анушкин В.А., Мазур А.С., Панина А.А., Спрышков Н.Е.* – анализ источников литературы, написание drafts, проработка графических данных.

## Informations about the authors

*Anton A. Raskurazhev* – Cand. Sci. (Med.), neurologist, senior researcher, 1<sup>st</sup> Neurological department, Head, Laboratory of neuropharmacological functional MRI, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0522-767X>

*Marine M. Tanashyan* – Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for research, Head, 1<sup>st</sup> Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>

*Sofya N. Morozova* – Cand. Sci. (Med.), researcher, Radiology department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9093-344X>

*Polina I. Kuznetsova* – Cand. Sci. (Med.), neurologist, researcher, 1<sup>st</sup> Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4626-6520>

*Vladislav A. Annushkin* – Cand. Sci. (Med.), neurologist, 1<sup>st</sup> Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9120-2550>

*Andrey S. Mazur* – postgraduate student, 1<sup>st</sup> Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8960-721X>

*Anastasya A. Panina* – postgraduate student, 1<sup>st</sup> Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8652-2947>

*Nikita E. Spryskov* – postgraduate student, 1<sup>st</sup> Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2934-5462>

*Mikhail A. Piradov* – Dr. Sci. (Med.), Professor, Full member of the Russian Academy of Sciences, Director, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>

**Authors' contribution:** *Raskurazhev A.A.* – concept development, planning and development of the study, writing of the first draft, final editing of the manuscript text; *Tanashyan M.M., Piradov M.A.* – concept development, planning and development of the study, final editing of the manuscript text; *Morozova S.N., Kuznetsova P.I., Annushkin V.A., Mazur A.S., Panina A.A., Spryskov N.E.* – analysis of literature sources, writing drafts, editing of graphic data.