

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **043841**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.06.29

(51) Int. Cl. *A61N 2/00* (2006.01)
A61N 2/02 (2006.01)

(21) Номер заявки
201990714

(22) Дата подачи заявки
2017.09.14

(54) СПОСОБ И СИСТЕМА ДЛЯ МОДУЛЯЦИИ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

(31) 102016000092729; 102017000035900

(32) 2016.09.14; 2017.03.31

(33) IT

(43) 2019.09.30

(86) PCT/IB2017/055557

(87) WO 2018/051263 2018.03.22

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ПОЛИКЛИНИКО САН ДОНАТО
С.П.А. - ИСТИТУТО ДИ
РИКОВЕРО Э КУРА А КАРАТТЕРЕ
СЪЕНТИФИКО (ИТ)**

(56) WO-A2-2006134598

WO-A2-2007130308

EP-A2-2357021

Madalina Cosmulescu ET AL.: "The use of Transcranial Magnetic Stimulation and Thermography in the Examination of Patients with Multiple Sclerosis", New Medicine 2011; 15 (2), 29 June 2011 (2011-06-29), XP055372183, Retrieved from the Internet: URL: <http://newmedicine.publisherspanel.com/api/files/download/9547.pdf> [retrieved on 2017-05-12] Material and Methods

WO-A2-2007016279

US-A1-2014058189

(72) Изобретатель:
Луци Ливно (ИТ)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Предложен способ глубокой и ритмической транскраниальной магнитной стимуляции субъекта посредством магнитных импульсов, подаваемых, по меньшей мере, в области волосистой части кожи головы субъекта, при этом упомянутая область является, по меньшей мере, билатеральной префронтальной корой, предпочтительно билатеральной префронтальной корой и островком, причем способ содержит этап определения пороговой интенсивности упомянутых магнитных импульсов посредством подачи в субъекта одной или более стандартных магнитных стимуляций и определения реакции субъекта на упомянутую стандартную стимуляцию, причем упомянутая реакция соответствует движению правого большого пальца, и этап многократной подачи магнитной стимуляции в течение по меньшей мере 80 серий за один сеанс, с длительностью не более 2 с каждой серии, с интервалом времени между подводимой серией и следующей серией не меньше 20 с, причем упомянутая магнитная стимуляция характеризуется частотой по меньшей мере 18 Гц и интенсивностью стимуляции по меньшей мере 120% от пороговой интенсивности.

B1

043841

043841

B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к нетерапевтическим способу и системе для глубокой и ритмической транскраниальной магнитной стимуляции субъекта, а также к способу и системе для модуляции электрической активности головного мозга субъекта посредством магнитной стимуляции. Кроме того, настоящее изобретение относится к применению такой системы. В частности, изобретение относится к модуляции патофизиологических параметров у субъекта, не связанных с зависимостями, например, от наркотиков или пищи.

Уровень техники

Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (rTMS) является методом неинвазивной электромагнитной стимуляции ткани головного мозга субъекта. Индуцированная электрическая активность в головном мозге вызывает деполяризацию нервных клеток, т.е. возбуждает их, с приведением к стимуляции (высокочастотной TMS >1 Гц) или угнетению (низкочастотной TMS ≤1 Гц) активности головного мозга на несколько миллисекунд.

Метод rTMS использует прибор, называемый "стимулятором", который подает электричество в магнитную катушку, которая создает магнитное поле в головном мозге в течение короткого времени. Магнитное поле, создаваемое катушкой, проходит сквозь волосистую часть кожи головы вплоть до головного мозга, без всякого рассеивания и почти безболезненно, и поэтому может достигать глубоких структур головного мозга, в частности, коры головного мозга, и изменять их электрическую активность, чтобы облегчать симптомы некоторых заболеваний, например, депрессии и OCD (обсессивно-компульсивного навязчивого состояния). Катушку размещают на голове субъекта таким образом, чтобы обеспечивать возможность распространения магнитного поля на представляющую интерес область головного мозга. Результаты TMS зависят от ряда факторов, связанных с характеристиками магнитного поля, напряженности самого поля, формы катушки, применяемой для стимуляции, и положения, в котором размещена катушка.

Научное исследование показало привлекающее внимание применение rTMS также для лечения зависимости от веществ типа алкоголя, никотина и кокаина, обеспечивающее эффективность снижения пристрастия и, поэтому, потребления самих веществ. В данном случае, магнитная стимуляция должна действовать в более глубоких зонах головного мозга (например, на глубине 3-4 см от волосистой части кожи головы) (dTMS).

До сих пор научные исследования были сосредоточены, главным образом, на анализе применений глубокой rTMS по поводу вредных зависимостей и/или неврологических и психоневрологических заболеваний у отдельных субъектов (Dinur-Klein L. et al. *Biol Psychiatry* 76:742-9, 2014; Mishra BR. et al. *J. Neuropsychiatry ClinNeurosci* 27: e54-96 2015; Terraneo A. et al. *EurNeuropsychopharmacol.* 26: 37-44, 2016; Walsh and Cowey *Nat Rev Neurosci.* 2000 Oct; 1 (1) : 73-9). С точки зрения применяемого оборудования, использовали различные системы и аппаратные средства, выполненные с возможностью получения все более эффективной глубокой транскраниальной магнитной стимуляции.

В частности, в заявке WO 2006/134598 описаны система и способ транскраниальной магнитной стимуляции, содержащие магнитную катушку для глубокой стимуляции. В частности, катушка выполнена с возможностью минимизации непреднамеренной стимуляции некоторых частей головного мозга посредством снижения накопленного поверхностного заряда.

Заявка WO 2014/128631 описывает систему TMS, содержащую катушку, предназначенную для стимуляции конкретных областей медиального или латерального отделов головного мозга. Данная система используется многими способами для лечения различных заболеваний или физических зависимостей, например, депрессии, биполярного расстройства, шизофрении, аутизма, болезни Паркинсона, эпилепсии, расстройств пищевого поведения (булимии, анорексии), алкоголизма, игромании и т.п.

Заявка WO 2013/121359 описывает применение TMS для модуляции гематоэнцефалического барьера. На основе конкретных режима и протоколов применения можно лечить рак головного мозга посредством повышения проницаемости упомянутого барьера.

Однако известный уровень техники не дает описания применения rTMS в различных областях, например, регуляции метаболизма или симпатической нервной системы субъекта, независимо от того, склонен ли он к физическим зависимостям или конкретным привычкам, а также в известном уровне техники не получено оценок конкретных режимов для функционирования упомянутого метода в приведенных областях.

Следовательно, задача настоящего изобретения состоит в создании способа и системы для применения rTMS в других областях, кроме вышеупомянутых областей.

Описание изобретения

Упомянутые задачи решаются посредством способа, системы и применения данной системы в соответствии с формулой изобретения, приведённой в конце настоящего описания.

Способ по настоящему изобретению применяют для модуляции электрической активности головного мозга субъекта посредством магнитной стимуляции по меньшей мере одной зоны волосистой части кожи головы упомянутого субъекта. Магнитная стимуляция состоит из импульсов или магнитных стимулов и предназначена для воздействия на центры управления или нейронные цепи в головном мозге с

системными последствиями.

В частности, способ по настоящему изобретению не относится к ослаблению зависимости субъекта от конкретного вещества или привычки.

В частности, способ сначала содержит определение пороговой интенсивности магнитных импульсов в зависимости от реакции субъекта на стандартную магнитную стимуляцию и затем многократную подачу магнитной стимуляции с частотой импульсов не ниже 1 Гц и с интенсивностью выше упомянутой пороговой интенсивности.

Данный способ можно применять без терапевтического воздействия, но, в качестве альтернативы или в сочетании с нетерапевтическим применением, можно применять для лечения расстройства организма субъекта. В частности, замечено, что способ по настоящему изобретению можно применять для воздействия на центры управления или нейронные цепи, локализованные в головном мозге субъекта, независимо от того, страдает ли он/она конкретным заболеванием.

В соответствии с настоящим изобретением, субъект подвергается воздействию ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (rTMS). В частности, в одной или более областях головы или волосяной части кожи головы субъекта возбуждают магнитные импульсы. Подачу выполняют подходящим устройством, имеющим форму шлема, который надет на субъекта.

Перед воздействием магнитной стимуляции требуется выполнить определенную калибровку, чтобы определить пороговую интенсивность, которая должна приниматься как стандартная интенсивность для последующей подачи rTMS. Затем выполняется магнитная стимуляция с частотой не ниже 1 Гц и интенсивностью выше пороговой. Таким образом, модуляция электрической активности головного мозга может выполняться даже в других полях, кроме известных полей.

В одном варианте осуществления изобретения многократная подача магнитной стимуляции влияет на регуляцию метаболизма глюкозы, приводящую к снижению уровней глюкозы крови субъекта.

Таким образом, можно эффективно и целенаправленно регулировать метаболизм глюкозы у субъекта, без применения лекарств какого-либо типа, имеющих нежелательные побочные действия.

В дополнительном варианте осуществления изобретения многократная подача магнитной стимуляции влияет на регуляцию активности симпатической нервной системы, с возможным изменением, в результате, уровня таких гормонов, как инсулин, лептин, адреналин, норадреналин и грелин субъекта.

Таким образом можно регулировать многие физиологические процессы, например, метаболизм или активность сердечно-сосудистой системы, высокое артериальное давление, диабет и т.п.

Для определения пороговой интенсивности, магнитная стимуляция подводится в зоне волосистой части кожи головы, соответствующей первичной моторной коре, периодически, с постепенным снижением интенсивности упомянутой стандартной стимуляции.

В одном варианте осуществления изобретения, чтобы получить локализованную стимуляцию в некоторых зонах головного мозга субъекта, многократная подача магнитной стимуляции происходит с частотой по меньшей мере 18 Гц и с интенсивностью стимуляции, соответствующей 120% от пороговой интенсивности.

Преимущественно, в случае стимуляции с частотой 18 Гц, многократная подача магнитной стимуляции содержит по меньшей мере 80 подводимых серий за один сеанс, при этом каждая серия имеет длительность не более 2 с, с интервалом времени между одной подводимой серией и следующей серией не меньше 20 с.

В соответствии с одним вариантом осуществления изобретения, магнитную стимуляцию подают в зону волосистая часть кожи головы субъекта, чтобы оказывать влияние на область головного мозга, соответствующую билатеральной префронтальной коре, предпочтительно, билатеральной префронтальной коре и островку. Тем самым можно управлять уровнем кортикальной регуляции, предусмотренным при регуляции "дофаминергическая подкрепляющая система", которая активируется в ответ на пищевые стимулы (гедонический голод).

В одном варианте осуществления изобретения магнитную стимуляцию подают в зону волосистой части кожи головы субъекта, чтобы косвенно влиять на зону головного мозга, соответствующую аркуатному ядру, с наведением электрических токов в данной зоне посредством стимуляции префронтальной коры или префронтальной коры и островка. Таким образом можно управлять уровнем гипоталамической регуляции аппетита, вовлеченной в объединение периферических, церебральных и эндокринных сигналов и, следовательно, в гомеостатическую регуляцию (метаболический голод).

Система для модуляции электрической активности головного мозга для воздействия на центры управления или нейронные цепи, локализованные в головном мозге, с системными последствиями по настоящему изобретению содержит средство стимуляции для формирования и подачи многократной магнитной стимуляции, состоящей из магнитных импульсов, при этом упомянутое средство содержит генератор магнитных импульсов и стимулирующие элементы, размещаемые на по меньшей мере одной зоне головы субъекта, и средство контроля и управления для контроля и управления магнитной стимуляцией.

В частности, система не относится к ослаблению зависимости субъекта от конкретного вещества или привычки. Кроме того, система выполнена с возможностью определения сначала пороговой интенсивности магнитной стимуляции и, впоследствии, подачи ритмической магнитной стимуляции с частотой

той импульсов не ниже 1 Гц и с интенсивностью выше упомянутой пороговой интенсивности.

Данная система допускает модуляцию электрической активности головного мозга субъекта даже в других полях, кроме полей, известных в литературе.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения, средство стимуляции содержит по меньшей мере одну "Н-образную" катушку для глубокой транскраниальной магнитной стимуляции. Данная специальная форма катушки допускает глубокую и локализованную магнитную стимуляцию в точных зонах головного мозга субъекта.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления настоящего изобретения, система дополнительно содержит блок инфракрасной термографии для контроля кожной температуры и средство для измерения движения субъекта, т.е. его/ее физической активности, например, акселерометр.

В частности, средство стимуляции выполнено с возможностью формирования магнитной стимуляции с частотой импульсов по меньшей мере 18 Гц и с интенсивностью стимуляции, соответствующей 120% от пороговой интенсивности.

Кроме того, средство контроля и управления выполнено с возможностью выполнения магнитной стимуляции, содержащей по меньшей мере 80 подводимых серий за один сеанс, при этом каждая серия имеет длительность не более 2 с, с интервалом времени между одной подводимой серией и следующей серией не меньше 20 с.

Система по настоящему изобретению может иметь разные применения.

В частности, систему можно применять для регуляции метаболизма глюкозы, приводящей к снижению уровней глюкозы крови субъекта.

Дополнительно или в качестве альтернативы, систему по настоящему изобретению можно применять для регуляции активности симпатической нервной системы, с изменением, в результате, уровня таких гормонов, как инсулин, лептин, адреналин, норадреналин и грелин субъекта.

Дополнительно или в качестве альтернативы, систему по настоящему изобретению можно применять для регуляции температуры тела, также посредством активации бурого жира.

Дополнительно или в качестве альтернативы, систему по настоящему изобретению можно применять для регуляции двигательной активности субъекта посредством вызова высвобождения дофамина на уровне стриатума.

Дополнительно или в качестве альтернативы, систему по настоящему изобретению можно применять для модуляции гипоталамических гормонов (пролактина и TSH (тиреотропного гормона)), потенциально полезных в случае доброкачественных нейроэндокринных опухолей или центральной дискоординации родовой деятельности, соответственно.

Дополнительно или в качестве альтернативы, систему по настоящему изобретению можно применять для модуляции активности симпатической нервной системы, чтобы вызывать повышение уровня физической активности субъекта.

Дополнительно или в качестве альтернативы, систему по настоящему изобретению можно применять для изменения кишечных бактерий, так называемой, "микробиоты", для стимулирования снижения веса субъектов с ожирением.

Возможная роль кишечной микробиоты в патогенезе ожирения доказана несколькими исследованиями. Состав кишечной микробиоты у субъектов с ожирением характеризуется снижением относительного содержания бактерий, которые вырабатывают короткоцепные жирные кислоты (SCFA), например, бактероиды, *Blautia*, *Butyrivoccus* и *Phascolarctobacterium*. В частности, изменение кишечной микробиоты могут вызывать ожирение при посредстве множества различных механизмов:

- повышенное энергообразование конкретными микробами;
- повышенная кишечная проницаемость, с транслокацией бактерий или составляющих бактериальных эндотоксинов в тканях с активным метаболизмом;
- изменение испускаемого сигнала, вызывающего чувство насыщения/аппетит;
- изменение выработки нейромедиаторов кишечных бактерий.

Связь между головным мозгом и кишечной микробиотой является двунаправленной и осуществляется при посредстве различных каналов связи, которые включают в себя гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую (HPA) ось и некоторые нейромедиаторы, содержащиеся в системе пищевого подкрепления.

Многочисленное действие TMS воздействует на модуляцию состава кишечной микробиоты посредством воздействия на гипоталамические гормоны и на нейромедиаторы.

Таким образом можно добиться значительного снижения веса тела, что повышает чувствительность к инсулину, активность симпатической нервной системы и улучшает состав кишечной микробиоты путем содействия развитию видов бактерий с противовоспалительными свойствами, характерных для здорового субъекта. В то же время, улучшаются несколько гормональных и метаболических параметров, а именно, уровней глюкозы, инсулина, гипоталамических гормонов и норэпинефрина, которые играют важную роль как при регуляции стимула голода, так и при образовании микробиоты.

Систему можно применять для снижения булимии и потребления пищи и, следовательно, также веса тела у людей с ожирением. Известные подходы к лечению ожирения включают в себя изменения стиля жизни (режим питания и программы физической активности), поддерживаемые психологическим и

бихевиоральными мерами, чтобы преодолевать нежелание людей с ожирением выполнять программы диетического питания и физических упражнений. Чтобы способствовать соблюдению пациентами режима лечения, проверенной частью исчерпывающей стратегии борьбы с ожирением является фармакологическое лечение. В настоящее время, однако, бариатрическая хирургия представляет наиболее эффективный способ лечения патологического ожирения с точки зрения долговременного снижения веса, повышения качества жизни и снижения общей летальности. Тем не менее, бариатрическая хирургия считается основным хирургическим вмешательством со значительными рисками периоперативной смертности. Кроме того, возникновение или повторное возникновение компульсивного переедания и нарушения пищевого поведения после бариатрической хирургии приводит к замедлению снижения веса и/или усиленному восстановлению веса.

Ожирение является неоднородным состоянием, не классифицируемым как нарушение пищевого поведения, но которое может быть как фактором риска ожирения, так и его следствием. При рассмотрении нескольких общих поведенческих и нейробиологических механизмов повышается интерес к концептуализации беспорядочного питания как пищевой зависимости. По всей видимости, несколько областей головного мозга вовлечены в механизмы булимии. У пищевозависимых пациентов во время принятия решений о приеме пищи обнаруживалась повышенная активность в левой дорсолатеральной префронтальной коре (DLPFC), и, следовательно, предполагается, что DLPFC может выполнять некоторую функцию при регуляторном контроле за потреблением пищи. Большинство данных наводят на мысль о дисфункции ингибиторного контроля и способности принятия решений у субъектов с ожирением, связанной, в основном, с аномалией функции префронтальной коры (PFC) головного мозга. Кроме того, сообщалось также об изменении активности в цепях вознаграждения у субъектов с ожирением, как при наркозависимости. Некоторые исследования наводят на мысль о том, что принятие вкусной пищи повышает активность в областях вознаграждения и вызывает высвобождение дофамина (DA) в дорсальной части стриатума. Снижение доступности рецептора DA D2 стриатума и чувствительности нижнего стриатума к вкусу высококалорийных напитков, наблюдаемое у взрослых людей с ожирением, по сравнению с худыми, привело к созданию гипотезы, что субъекты с ожирением имеют пониженную чувствительность дофаминовых областей и стремятся к перееданию, компенсировать данный недостаток.

Комплексная и высококоординированная система периферических гормонов аппетита и нейронной регуляции, опосредованной центральной нервной системой, также участвует в гомеостазе веса тела. Нарушения связи кишечник-мозг, вовлекающей гормоны типа лептина, грелина, инсулина, глюкагона, глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1), нейропептида Y (NPY) могут играть роль в патофизиологии жирности. Аномалии в системе пищевого подкрепления могут быть связаны с эмоциональным и физиологическим стрессом.

Приведенные и другие аспекты настоящего изобретения будут очевидны из последующего описания некоторых предпочтительных вариантов осуществления, изложенных ниже.

Фиг. 1 - блок-схема способа модуляции электрической активности головного мозга по настоящему изобретению;

фиг. 2 - блок-схема системы для модуляции электрической активности головного мозга по настоящему изобретению;

фиг. 3a, 3b и 3c - результаты способа по настоящему изобретению по отношению к уровням глюкозы крови;

фиг. 4a, 4b и 4c - результаты способа по отношению к уровням инсулина;

фиг. 5a, 5b - результаты способа по настоящему изобретению по отношению к значениям HOMA-IR (гомеостатической модели оценки резистентности к инсулину);

фиг. 6a и 6b - результаты способа по настоящему изобретению по отношению к уровням глюкозы крови у субъектов с диабетом/IFG (нарушенной гликемией натощак) и недиабетических пациентов;

фиг. 7a и 7b - результаты способа по настоящему изобретению по отношению к уровням инсулина у субъектов с диабетом/IFG и недиабетических пациентов;

фиг. 8a и 8b - результаты способа по настоящему изобретению по отношению к значениям HOMA-IR у субъектов с диабетом/IFG и недиабетических пациентов;

фиг. 9a, 9b, 9c и 9d - результаты способа по настоящему изобретению по отношению к уровням лептина;

фиг. 10a, 10b и 10c - результаты способа по настоящему изобретению по отношению к уровням норадреналина;

фиг. 11 - результаты способа по настоящему изобретению по отношению к уровням β-эндорфина;

фиг. 12 - результаты способа по настоящему изобретению по отношению к уровням кортизола;

фиг. 13a и 13b - результаты способа по настоящему изобретению по отношению к значениям температуры тела;

фиг. 14a и 14b - изображение, поясняющее термографическое измерение межлопаточной области субъекта до и после лечения;

фиг. 15a, 15b, 15c, 15d, 15e и 15f - результаты способа по настоящему изобретению по отношению к суммарному расходу энергии, расходу энергии на физическую активность, продолжительности времени

физической активности, времени физической активности невысокой интенсивности, числу шагов и покрытому расстоянию;

фиг. 16a, 16b, 16c, 16d, 16e и 16f - результаты способа по настоящему изобретению по отношению к анализу кишечной микробиоты;

фиг. 17a, 17b и 17c - результаты способа по настоящему изобретению по отношению к значениям бактерий вида *Faecalibacterium* и *Parabacteroides*;

фиг. 18a и 18b - состав кишечной микробиоты до и после лечения группы высокочастотной TMS;

фиг. 19 - изменение некоторых важных параметров с фиг. 18a и 18b;

фиг. 20A и 20B - влияние лечения на гедонический голод и вес тела;

фиг. 21A и 21B - влияние магнитной стимуляции на метаболические и гормональные параметры субъектов с ожирением;

фиг. 22A, 22B, 22C и 22D - длительные воздействия магнитной стимуляции на физическую активность пациентов;

фиг. 23A, 23B и 23C - кратковременное действие магнитной стимуляции на нейрометаболические параметры пациентов;

фиг. 24a и 24b - состав кишечной микробиоты и после лечения группы низкочастотной TMS;

фиг. 25 - изменение некоторых важных параметров, показанных на фиг. 24a и 24b;

фиг. 26a и 26b - состав кишечной микробиоты и после лечения для группы плацебо;

фиг. 27 - изменение некоторых важных параметров, показанных на фиг. 26a и 26b; и

фиг. 28a и 28b - вариация бактерий *Faecalibacterium* и *Phascolarctobacterium* до и после лечения для групп высокочастотной, низкочастотной TMS и плацебо.

Фиг. 1 представляет блок-схему способа 100 модуляции электрической активности головного мозга субъекта. Способ 100 сначала содержит этап 102 обеспечения системы для глубокой ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (rTMS). Стимуляция выполняется подачей магнитных импульсов в одну или более областей головного мозга субъекта.

Перед переходом к фактической ритмической стимуляции, способ содержит этап 104 определения пороговой интенсивности посредством подачи стандартной стимуляции в конкретной области волосистой части кожи головы субъекта. Пороговую интенсивность получают как функцию реакции субъекта на стандартную стимуляцию, этап 106. Если пороговая интенсивность не достигнута, то стандартную стимуляцию ослабляют 105 и повторяют попытку определения 104 упомянутого порога. Если пороговая интенсивность достигнута, то способ 100 продолжается путем многократной подачи магнитной стимуляции 108 в соответствии с параметрами, обеспеченными способом 100.

Фиг. 2 схематически представляет систему 10 для модуляции электрической активности головного мозга. Система 10 содержит средство 12 стимуляции для формирования и подачи магнитной стимуляции и средство 18 контроля и управления для контроля и управления магнитными импульсами.

В частности, средство 12 стимуляции содержит по меньшей мере один генератор 16 магнитных импульсов и стимулирующие элементы 14, размещенные в некоторых положениях волосистой части кожи головы субъекта. В частности, упомянутые элементы 14 могут иметь форму шлема, подлежащего надеванию на голову субъекта.

Кроме того, система 10 содержит блок 13 инфракрасной термографии и средство 15 для измерения движения, например, акселерометр.

Ниже описаны способы лечения, выполненные с несколькими субъектами, и полученные результаты.

Данные и способы

Транскраниальную магнитную стимуляцию по настоящему изобретению можно применять при лечении сахарного диабета и, в то же время, можно оценивать в процессе исследования по оценке эффективности глубокой rTMS в отношении контроля чувства сытости и веса.

При применении TMS для модификации микробиоты воздействие производится по меньшей мере на следующие заболевания дополнительно к ожирению: диабет типа 2, диабет типа 1, аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания пищеварительного тракта, включая хронические, опухоли ободочной кишки, опухоли печени, заболевания сердечно-сосудистой системы, связанные с дислипидемией, некоторые формы анемии и нейродегенеративных заболеваний.

Предложено рандомизированное проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. Данное исследование проводилось в клиниках Endocrinology and Metabolic Disease Area, IRCCS Policlinico San Donato, San Donato Milanese (MI), в период 2015-2016 гг., и подтверждалось в 2017 г. Исследование одобрено Комиссией по этике больницы Hospital San Raffaele и субсидировалось Министерством здравоохранения, и проводилось в соответствии с руководством по надлежащей клинической практике и в соответствии с Хельсинской декларацией.

Пациенты

Для исследования рассматривались взрослые пациенты (в возрасте от 22 до 68 лет), которые обращались в клинику Policlinico San Donato и нуждались в лечении. В исследование включали пациентов с индексом массы тела (BMI) 30-45 кг/м². Критериями исключения считались: психические расстройства в семейном и личном анамнезе судороги, неврологические нарушения, наличие имплантированных метал-

лических устройств, основные уровни глюкозы крови >150 мг/дл, злоупотребление алкоголем и наркотиками (за исключением никотина), применение лекарственных препаратов для лечения ожирения или лекарств, способных изменять вес тела, применение лекарств, способных изменять моторный порог, беременные или кормящие грудью женщины, пациент с нейрохирургической операцией в истории болезни или с клинически нестабильным заболеванием.

Во время исследования, глубокая rTMS была единственным разрешенным лечением ожирения.

Пациенты были рандомизировано разделены на 5 разных групп, предназначенных для получения высокочастотного (18 Гц), низкочастотного (1 Гц) лечения или плацебо, с пищевыми стимулами или без них (табл. 1)

Таблица 1

Частота	Лечебная группа РЕАЛЬНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ				ПЛАЦЕБО 18 или 1 Гц
	18 Гц (высокая частота)		1 Гц (низкая частота)		
Время	29,3 минут		43 минут		29,3 или 43 минут
Стимул	Имеется	Отсутствует	Имеется	Отсутствует	Имеется
Название группы	18 +	18 -	1 +	1 -	0 +
Число пациентов:	5	5	3	3	5

Из 24 рандомизированных пациентов, 21 пациент полностью прошли исследование. Три пациента досрочно выбыли из исследования, два по личным причинам, и один пациент по причине уровня глюкозы крови >150 мг/дл. 3 пациента, которые досрочно выбыли из исследования, не рассматривались при статистическом анализе.

При применении TMS для изменения кишечной микробиоты, выбраны четырнадцать субъектов с ожирением (трое мужчин и одиннадцать женщин) в возрасте $45,4 \pm 10,0$ лет и с индексом массы тела $BMI = 38,3 \pm 5,4$ кг/м².

Субъекты рандомизировано разделялись на две группы и проходили четырнадцать сеансов (три раза в неделю в течение пяти недель) TMS или ее имитацию. При выборе субъектов, рассматривались субъекты в возрасте от 22 до 65 лет, с BMI от 30 до 45 кг/м² и с желанием снизить вес тела. С другой стороны, исключались беременные или кормящие женщины, субъекты с психиатрическими или мозговыми нарушениями, с наркотической или алкогольной зависимостью, с проблемами эпилепсии в личном или семейном анамнезе, или проходящие фармакологическое лечение по поводу легкой формы эпилепсии и субъекты с металлическими имплантатами.

При применении TMS для снижения булимии и веса тела у людей с ожирением, выбраны 39 пациентов. Из 39 отобранных пациентов, 33 субъекта (10 мужчин и 23 женщины) пациентов полностью прошли исследование по протоколу. Шесть участников, которые досрочно выбыли из исследования, были исключены из статистического анализа. Средний возраст отобранной группы был $46,0 \pm 1,6$ лет и средний BMI равнялся $36,5 \pm 0,8$ кг/м².

Пациенты, соответствующие всем критериям включения/исключения, были распределены в одну из 3 экспериментальных групп (табл. 2).

Таблица 2

Лечебные группы

	РЕАЛЬНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ				ПЛАЦЕБО
Частота	18 Гц (высокая)		1 Гц (низкая)		18 о 1 Нз
Длительность	29,3 минут		43 минут		29,3 или 43 минут
Название группы	HF (ВЧ)		LF (НЧ)		Плацебо
Число пациентов	15		9		9
Пищевой стимул	Присутствует ВЧ (стимул)	Отсутствует ВЧ (нет стимула)	Присутствует НЧ (стимул)	Отсутствует НЧ (нет стимула)	Присутствует
Число пациентов	8	7	4	5	9

Режим глубокой стимуляции TMS может быть либо высокочастотным (группа ВЧ, 18 Гц), низкочастотным (группа НЧ, 1 Гц), либо имитацией (группа плацебо). Пятнадцать субъектов с ожирением были распределены в группу ВЧ, 9 в группу НЧ, и 9 в группу плацебо. Субъектам с ожирением, входящим в группы ВЧ и НЧ, либо показывали серию аппетитных изображений пищи (стимул), либо не показывали (нет стимула); при этом на всех пациентов в группе плацебо воздействовали стимулом.

На момент включения в исследование, никаких существенных различий по возрасту и ВМІ между тремя группами не существовало (табл. 3).

1) Длительное исследование. Каждый пациент получал 15 сеансов dTMS, 3 раза в неделю в течение 5 недель (посещение 1-15). Контрольные посещения планировались через 1 месяц (FU1) и через 6 месяцев (FU2) после окончания лечения. Четырнадцать из 33 отобранных пациентов проходили обследование через 1 год после окончания лечения (FU3).

2) Кратковременное исследование. При 1-м посещении и 15-м посещении (в последний день 5-недельного лечения), у всех пациентов брали кровь в начале и в конце процедуры dTMS для последующего анализа, как описано в дальнейшем.

Из 39 отобранных пациентов, 3 пациента досрочно выбыли из исследования по личным причинам, 1 пациент был исключен из исследования потому, что у него был обнаружен уровень глюкозы крови натощак выше, чем 150 мг/дл, 1 пациент прервал лечение из-за высокого артериального давления, и 1 пациент прервал лечение из-за случайного травматического перелома правого плеча. Три выбывших пациента относились к группе ВЧ, и три 3 других пациента относились к группе НЧ. Выбывшие пациенты исключались из статистического анализа.

Таблица 3

Исходные характеристики участников					
	Единица измерения	ВЧ (n=15)	НЧ (n=9)	Плацебо (n=9)	<i>p-значение</i>
Возраст, лет	годы	45,9±2,2	44,6±3,5	47,6±3,2	0,798
Пол	мужчины/ женщины	6/9	2/7	2/7	-

043841

BMI	кг/м ²	36,4±1,3	37,5±2,1	35,7±0,9	0,729
Булимия					
Оценка FCQ-T	-	126,1±10,6	120,6±14,9	116,8±12,7	0,861
Состав тела					
FM	%	46,9±4,8	49,9±7,5	46,0±5,3	0,592
FFM	%	53,1±5,3	50,1±7,5	54,0±6,2	0,593
FM	кг	48,8±5,3	53,6±8,7	44,5±5,1	0,238
FFM	кг	55,8±6,1	53,1±8,1	50,2±6,5	0,584
Анализ					
метаболизма					
REE	%	93,6±3,1	94,4±4,2	93,3±3,9	0,982
RQ	-	0,86±0,01	0,88±0,02	0,86±0,02	0,578
Артериальное					
давление					
SBP (систолическое)	мм.рт.ст.	124,6±2,9	113,1±4,3	121,1±2,6	0,061
DBP (диастолическое)	мм.рт.ст.	82,3±1,8	71,9±4,4	73,3±4,1	0,049
ЧСС	ударов/мин	82,6±2,3	82,7±3,1	78,2±2,6	0,442
Физическая					
активность					
TDEE	ккал/сутки	2188,5±106,1	2100,8±58,2	1874,0±50,8	0,087
AEE	ккал/сутки	216,0±29,5	238,5±38,9	255,4±47,6	0,750
Очень легкая РАТ	мин/сутки	911,6±55,5	947,3±46,4	746,0±78,9	0,103
Легкая РАТ	мин/сутки	15,1±3,3	17,3±3,7	18,8±4,5	0,782
Умеренная РАТ	мин/сутки	3,2±1,2	2,3±1,0	4,4±1,6	0,587
Интенсивная РАТ	мин/сутки	0,0±0,0	0,0±0,0	0,2±0,2	0,581
METS	-	1,6±0,1	1,6±0,2	1,7±0,2	0,710
Число шагов	шагов/сутк и	5085,3±758,7	5507,5±1042,9	6687,2±1293,8	0,530
Число километров	км/сутки	3,4±0,5	3,8±0,7	4,5±0,9	0,501
Метаболические					
параметры					
Глюкоза	мг/дл	87,9±4,3	103,6±11,3	94,7±6,0	0,280
Инсулин	мкЕд/мл	20,1±5,2	30,8±9,8	19,5±5,1	0,453
НОМА-IR	-	4,9±1,5	8,9±3,7	4,6±1,3	0,367
Глюкагон	пг/мл	42,6±4,1	30,5±4,3	40,9±4,1	0,328

Холестерин	мг/дл	197,4±8,9	207,7±19,9	190,2±6,1	0,650
Триглицериды	мг/дл	155,4±31,2	174,9±39,2	105,7±13,6	0,355
Фруктозамин	мкмол/л	235,2±6,4	227,3±11,1	236,2±10,8	0,771
Гликогемоглобин	ммол/мол	36,3±4,8	41,0±8,4	34,8±6,2	0,547
Гормоны НРА-оси					
TSH	мМЕ/мл	2,72±0,28	2,68±0,59	3,14±0,59	0,758
Пролактин	нг/mL	17,1±1,3	15,8±2,0	15,0±2,5	0,704
FSH	мМЕ/мл	16,5±6,3	15,9±5,8	23,6±8,4	0,722
ЛН	мМЕ/мл	10,7±3,2	12,6±4,3	15,9±4,3	0,624
АСТН	пг/мл	27,3±3,5	28,1±2,8	27,8±3,5	0,986
Кортизол	мкг/дл	0,39±0,06	0,35±0,05	0,39±0,05	0,814
Нейропептиды					
Грелин	нг/мл	13,5±3,0	14,9±2,9	13,6±4,4	0,746
Лептин	нг/мл	66,9±10,3	80,7±17,3	104,2±39,5	0,480
Эпинефрин	пг/мл	359,7±55,4	290,5±38,7	415,3±125,6	0,577
Норэпинефрин	нг/мл	5,4±1,1	5,3±0,7	5,0±0,9	0,803
β-эндорфин	нг/мл	0,299±0,05	0,424±0,06	0,366±0,07	0,296

Процедура стимуляции

Глубокую rTMS выполняли с использованием магнитного стимулятора Magstim Rapid2® (компания Magstim Co. Ltd., Whitland, Carmarthenshire, Великобритания), снабженного H-образной катушкой, применяемого, в особенности, при лечении физической зависимости и способного стимулировать глубокие зоны головного мозга (вплоть до 3 см от волосистой части кожи головы, а не 1,5 см), такие как островок и префронтальная кора (PFC). Перед стимуляцией пациент получал наставление вставить ушные вкладыши из-за шума, производимого во время лечения, и проходил процедуру для определения моторного порога в покое (RMT). Данный порог определяли на левой первичной моторной коре с использованием способа индикации и стратегии максимального правдоподобия. После того, как определялась точка волосистой части кожи головы, в которой наблюдалось наибольшее движение приводящей мышцы pollicis brevis (большого пальца) правой руки, авторы переходили к определению RMT посредством подачи стимулов субъекта через каждые 5 с на уровне двигательной области коры головного мозга и с постепенным снижением интенсивности.

"Моторный порог" является наименьшей интенсивностью стимуляции, необходимой для вызова движения правого большого пальца.

Процедура представления стимулов

У половины пациентов, относящихся к 18-й и 1-й группам, и у всех пациентов в группе плацебо, достижение роста желания пищи вызывалось демонстрацией, перед лечением, изображений пищи, ранее идентифицированной как любимой пациентами.

В зависимости от рандомизационного кода, проводили сеансы низко- или высокочастотной rTMS, предназначенные для билатеральной стимуляции островка и PFC. Все сеансы лечения выполняли 3 раза в неделю в течение 5 последовательных недель (всего 15 сеансов).

Характеристики стимуляции

Интенсивность низкочастотной (1 Гц) стимуляции: 120% от RMT, время стимуляции в серии: 10 минут, интервал между сериями: 1 мин, число серий: 4, общее число импульсов: 2400, длительность лечения: 43 мин.

Интенсивность высокочастотной (18 Гц) стимуляции: 120% от RMT, время стимуляции в серии: 2 с, интервал между сериями: 20 с, число серий: 80, общее число импульсов: 2880, длительность лечения: 29,3 мин.

Все пациенты получали 15 сеансов rTMS, 3 раза в неделю в течение 5 последовательных недель. Два контрольных посещения планировались через 1 и 6 месяцев после окончания лечения, соответственно. Всем пациентам назначалась программа питания на протяжении всего исследования.

Метаболизм глюкозы

Для оценки метаболизма глюкозы, у всех пациентов делали следующие анализы крови на: глюкозу крови, инсулин, фруктозамин, вычисление гомеостатической модели оценки резистентности к инсулину

(НОМА-IR).

Глюкозу крови и инсулин анализировали в следующее время: T0 (на момент включения в исследование перед первым сеансом rTMS), T1 (непосредственно после первого сеанса rTMS), T2 (перед последним сеансом rTMS), T3 (непосредственно после последнего сеанса rTMS), FU1 (через 1 месяц после последнего сеанса rTMS) и FU2 (через 6 месяцев после последнего сеанса rTMS).

Вычисление НОМА-IR выполнялось в следующее время: T0, T1, T2, T3, FU1, FU2.

Фруктозамин анализировали в следующее время: T0, T2, FU1 и FU2.

Нейроэндокринная структура

Для оценки нейроэндокринной структуры рассматривались следующие параметры:

АСТН (адренкортикотропный гормон), ЛН (лютеинизирующий гормон), FSH (фолликулостимулирующий гормон гипофиза), GH (гормон роста), TSH (тиреостимулирующий гормон), пролактин, кортизол, грелин, лептин, бета-эндорфины, адреналин, норадреналин.

Приведенные параметры анализировались в следующее время: T0, T1, T2, T3, FU1 и FU2.

Температура тела

Температура тела измерялась на животе и ногтевом ложе обеих ладоней. Температуру измеряли с использованием инфракрасной термографии.

Во время данного исследования авторы использовали термографическую камеру модели G120EX со следующими техническими характеристиками.

Температурное разрешение 0,04°C (от среднего значения в изображении).

Точность измерения $\pm 2^\circ\text{C}$ или $\pm 2\%$ показания.

Детектор типа VОх-микроболометра на основе ванадия, "двухслойный".

Число тепловизионных пикселей 320 (по горизонтали) \times 240 пикселей (по вертикали).

Спектральный диапазон 8-14 мкм.

Частота кадров 60 Гц.

Поле зрения 32° (по горизонтали) \times 24° (по вертикали).

Пространственное разрешение 1,78 мрад.

Диапазон фокусировки от 10 см до бесконечности.

14-разрядная дискретизация изображения.

Автофокусировка предусмотрена.

Коррекция температуры излучения, дистанционная, отражательная, температуры в помещении.

Рабочие температуры от -15°C до $+50^\circ\text{C}$.

Запись выполнялась перед первым сеансом rTMS (T0), непосредственно после первого сеанса rTMS (T1), перед 15-м и последним сеансом rTMS (T2) и непосредственно после 15-го сеанса rTMS (T3).

Накожная температура измерялась на уровне ногтевого ложа обеих ладоней и в области живота. В некоторых случаях, во время T0 и T1 температуры измерялись на уровне межлопаточной области, в которой присутствует метаболически активный бурый жир.

Физическая активность

Физическая активность контролировалась в течение 5 недель лечения rTMS с использованием актиграфа, который количественно определяет число калорий, потребляемых ежедневно с учетом записанной физической активности. Актиграф представляет собой акселерометр, обычно применяемый при исследовании физической активности (Gorman et al., 2014). Записанные данные количественно оцениваются по минутам и отражают ускорение и, следовательно, интенсивность физической активности. Чем выше показатели в минуту, тем больше ускорение измеряемого движения. Пороги, используемые для определения разной интенсивности физической активности, получали из подтвержденных исследований и определяются, в основном, в таких единицах абсолютной интенсивности как метаболический эквивалент нагрузки (METs) (Gorman et al., 2014).

После скринингового посещения каждый пациент носил акселерометр-актиграф на поясе, который удерживался на заданном месте в течение всех 5 недель лечения. Записанные данные загружались в персональный компьютер и обрабатывались посредством программного обеспечения FitMate (FitMate®, COSMED, Италия).

Микробиота

Для оценки кишечной микробиоты оценивались следующие параметры:

вес тела, оцененный в начале и после пяти недель лечения TMS;

нейроэндокринные и метаболические параметры, оцененные в начале и после пяти недель лечения TMS;

анализ кишечной микробиоты, оцениваемой по пробам кала, взятым в начале и после пяти недель лечения TMS. Общая бактериальная ДНК выделялась из проб кала с использованием набора QIAamp DNA Stool Mini Kit (Qiagen, Италия) и анализировалась метагеномным методом (с помощью секвенатора Ion Torrent Personal Genome Machine).

Анализ микробиоты

Пробы кала четырнадцати субъектов отбирали до и после лечения и хранили при -20°C перед ана-

лизом, и общая ДНК выделялась из проб в соответствии с инструкциями изготовителя набора QIAamp DNA Stool Mini kit (Qiagen, Италия).

Частичные последовательности гена 16S рРНК амплифицировали из ДНК, выделенной с использованием набора Metagenomic 16S Kit (Life Technologies, Италия), который предназначен для экспресс-анализа полибактериальных проб с использованием последовательной технологии Ion Torrent. Набор включает в себя два набора праймеров, которые селективно амплифицируют соответствующие гипервариабельные участки гена 16S в бактериях: наборы V2-4-8 праймеров и наборы V3-6, 7-9 праймеров. Примененные условия PCR (полимеразной цепной реакции) составляют 10 минут при 95°C, 30 циклов по 30 с при 95°C, 30 с при 58°C и 20 с при 72°C, с последующими 7 мин при 72°C. Амплификация выполняется с использованием амплификатора SimpliAmp (Life Technologies, Италия). Целостность PCR-ампликонов анализировали методом электрофореза на 2% агарозном геле.

Продукты PCR, полученные в результате амплификации гипервариабельных участков специфических генов 16S рРНК, очищали на этапе очистки, который включает в себя применение очистных гранул Agencourt AMPure XP DNA (Beckman Coulter Genomics, Германия), чтобы удалить димеризованные праймеры. Концентрация ДНК амплифицированной библиотеки последовательностей оценивали с помощью системы Qbit (Life Technologies, Италия). Исходя из концентрации и среднего размера каждого ампликона, вычислялось количество фрагментов ДНК на микролитр, и создавались библиотеки с использованием набора Ion Plus Fragment Library kit (Life Technologies, Италия). Каждая проба дополнялась далее штрих-кодами с использованием набора адаптеров Ion Xpress Barcode Adapters 1-16 kit (Life Technologies, Италия). Эмульсию для PCR создавали с использованием набора Ion OneTouch TM400 Template kit (Life Technologies, Италия) в соответствии с инструкциями изготовителя. Секвенирование библиотек ампликонов выполнялось на чипе 318 с использованием системы секвенатора Ion Torrent Personal Genome Machine (PGM) и с использованием набора Ion PGM Hi-Q kit (Life Technologies, Италия) в соответствии с инструкциями изготовителя. После секвенирования, значения последовательностей субъекта фильтровались посредством программного обеспечения PGM, чтобы удалить низкокачественные и поликлональные последовательности. Последовательности, соответствующие адаптеру PGM 3' также автоматически удалялись. Затем последовательности 16S рРНК анализировались посредством программы Ion Reporter Software, которая содержит набор биоинформатических инструментов, которые оптимизируют и упрощают анализ данных полупроводникового секвенирования. Модуль рабочего процесса с 16S рРНК в программе Ion Reporter Software мог классифицировать значения субъектов посредством объединения выравнивания основным средством поиска локального выравнивания (Basic Local Alignment Search Tool (BLAST)) с базой данных Greengenes, содержащей свыше 400,000 документов, с выравниванием посредством BLAST с помощью надежной базы данных MicroSEQ ID, высококачественной библиотеки полных последовательностей 16S рРНК. На первой стадии, значения выравниваются с помощью библиотеки MicroSEQ ID с каждым невыровненным считанным значением, затем подвергаются второму выравниванию с помощью базы данных Greengenes, чтобы быстро получать исчерпывающую идентификацию бактерий. В конечном счете, программа Ion Reporter Software получала идентификацию и относительное содержание микроорганизмов на уровне таксонометрического типа, класса, семейства и рода.

Булимия

Рекомендации по диете и стилю жизни

На протяжении всего исследования, всем субъектам предписывалась гипокалорийная диета. Энергетическая потребность рассчитывалась диетологом на основании измеренной интенсивности основного обмена (посредством непрямой калометрии) и физической активности каждого субъекта, идентифицированного при скрининговом посещении. Из данного количества энергии вычиталось 300 ккал/сутки, чтобы получить рекомендуемую гипокалорийную диету. Ежедневный пищевой рацион включал в себя потребление, приблизительно, от 45 до 50% калорий от углеводов, до 30% калорий от жиров и от 20% до 25% калорий от белков. При каждом контрольном посещении, диетолог убеждался в сокращении потребления пищи путем непосредственного опроса.

Субъектам также предписывалась физическая активность умеренной интенсивности (например, ежедневная 30-минутная ходьба).

Измерения

Психиатрическая и физиологическая оценка

В период скрининга, пациентов оценивали психиатрически и физиологически, чтобы исключить текущие основные психические отклонения, путем проведения структурированного клинического интервью согласно диагностическому и статистическому руководству (DSM) (SCID-I).

Оценка булимии

Для оценки булимии использовали анкету самоотчета FCQ-G. Данная анкета является многофакторным опросником, состоящим из 39 пунктов, выбранных из литературы по зависимостям и расстройствам пищевого поведения; данная анкета измеряет девять факторов булимии: а) ожидание позитивного подкрепления от приема пищи (Ant+); b) ожидание облегчения негативных состояний и ощущений от приема пищи (Ant-); c) намерения и планы по потреблению пищи (Intent); d) стимулы, которые могут запускать состояния булимии (Cues); e) мысли или опасения, связанные с пищей (Thoughts); f) стремле-

ние как голод (Hunger); g) отсутствие контроля над приемом пищи (Control); h) эмоции, которые могут переживаться до или во время состояний булимии или приема пищи (Emotions); i) чувство вины от страстей и от уступок им (Guilt).

Хотя суммарную оценку по FCQ-T можно использовать как общий показатель индивидуального пристрастия, оценки факторов FCQ-T субъекта могут быть полезными при идентификации и дифференциации профилей пристрастий между конкретными группами людей. Суммарная оценка учитывалась в оценке в данном исследовании. Анкета FCQ-T показала хорошую трехнедельную стабильность результатов тестирования от испытания к испытанию, и поэтому данная анкета признана полезной для обнаружения изменений булимии в ответ на действие ритмической dTMS. Анкетирование FCQ-T проводилось на момент включения в исследование, во время 3-го, 6-го, 9-го, 12-го, 15-го посещений и посещений FU1, FU2 и FU3.

Антропометрические значения

Антропометрические измерения записывались на момент включения в исследование, во время последнего сеанса dTMS (15-го посещения) при каждом контрольном посещении (FU1, FU2 и FU3). Данные измерения включали в себя: измерения веса и роста тела, чтобы вычислять BMI ($\text{кг}/\text{м}^2$).

Артериальное давление и частота сердечных сокращений (ЧСС)

Систолическое и диастолическое артериальное давление (SBP и DBP) измерялись с использованием калиброванного устройства. Устройство представляло собой ртутный тонометр для неинвазивного измерения артериального давления с манжетой, соответствующей охвату плеча пациента. Одна и та же модель устройства применялась для каждого субъекта на протяжении всего исследования. Артериальное давление измерялось в стандартных условиях (в положении сидя), на одном и том же плече. Как SBP, так и DBP записывались.

Частота сердечных сокращений (пульс) измерялась через одну минуту в тех же условиях, что и артериальное давление, и результаты записывались.

Артериальное давление и частота сердечных сокращений измерялись при каждом сеансе dTMS (перед лечением и непосредственно после лечения TMS) и во время контрольных посещений.

Состав тела

Для определения состава тела и, в частности, процентного содержания жира применяли плетизмограф BOD POD (система измерения состава тела BOD POD®, COSMED, Италия), который использует плетизмографию вытеснения воздуха. Плетизмограф BOD POD оказался таким же подходящим, как двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия. В соответствии со стандартным протоколом, субъектам давали указание воздерживаться от приема пищи и избегать физической активности в течение по меньшей мере трех часов до измерения плетизмографом BOD POD. В качестве параметров состава тела рассматривались масса жира (EM) и безжировая масса (FFM). Состав тела оценивался на момент включения в исследование, во время 15-го посещения и посещения FU2.

Расход энергии в покое (REE) и дыхательный коэффициент (RQ)

Анализ метаболизма выполнялся путем измерения REE и RQ. Утром натощак измерялся REE методом непрямой калориметрии, с использованием калориметра без обратной связи (Sensor Medics, Италия). Непрямая калориметрия является эталонным методом для определения расхода энергии. Пациентам давалось указание ограничивать их физическую активность вечером перед измерением. REE оценивали непрерывно в течение процедуры непрямой калориметрии, с пациентами в положении лежа на спине, без разговоров или сна в течение 30 мин, при температуре в помещении 22-23°C. Показатель REE для каждого пациента считался средним за последние 25 мин анализа. RQ вычислялось как отношение между потоками выдыхаемого CO₂ и потребляемого O₂, определяемых по окислению субстратов. Значение RQ зависит от того, какой тип субстрата (глюкоза, липиды или белки) окислялся. Непрямая калориметрия выполнялась на момент включения в исследование, при 15-ом посещении и при посещении FU2.

Расход энергии при физической активности (АЕЕ)

Начиная с исходного посещения, участники проходили оценку АЕЕ. Для количественной оценки суточного потребления калорий на физическую активность применялась технология на основе актиграфа. Актиграф представляет собой акселерометр, обычно используемый при исследовании физической активности. Исходные данные актиграфа преобразовались в число импульсов в минуту, которые отражают ускорение и, следовательно, интенсивность физической активности. Чем больше число импульсов в минуту, тем больше ускорение измеряемого движения. Пороги, используемые для оценки разных интенсивностей физической активности, определяются посредством валидационных исследований и задаются, преимущественно, в единицах абсолютной интенсивности, например, METs. Каждый участник носил эластичный пояс с блоком акселерометра типа актиграф, начиная с исходного посещения до конца исследования. The accelerometer размещался на правом боку и измерял ускорение в трех разных плоскостях движения: вертикальной, переднезадней и срединно-боковой. В качестве параметров физической активности учитывались АЕЕ (ккал/сутки), ТЕЕ (общий расход энергии) (ккал/сутки), среднее время активности (мин/сутки), среднее ежесуточное число шагов (шаги/сутки), среднее пройденное расстояние в сутки (км/сутки), время очень легкой физической активности (мин/сутки), время легкой физической активности (мин/сутки), время умеренной физической активности (мин/сутки), время интенсивной физиче-

ской активности (мин/сутки) и среднее число METs. Акселерометрические данные анализировались на момент включения в исследование и в конце 5-недельного периода лечения. Данные загружались в персональный компьютер, использующий программное обеспечение FitMate (FitMate®, COSMED, Италия).

Лабораторные измерения

Анализ крови выполнялся перед первым сеансом dTMS (T0) и непосредственно после (T1), перед последним сеансом dTMS (T2) и непосредственно после (T3), и во время посещений FU1 и FU2. Утром, через 12 ч после последнего приема пищи, в латеральную подкожную вену руки каждого участника вставляли внутривенный периферический катетер Venflow, чтобы взять кровь. Пробы крови центрифугировали в течение 15 мин при 2000 g. Часть крови немедленно обрабатывали; около 10 мл каждой пробы сохраняли в виде аликвот при -80°C. Метаболическое, гормональное и нейромедиаторное определения выполняли стандартными методами.

Оценка метаболитов включала в себя: глюкозу (мг/дл), фруктозамин (мкмол/л), гликогемоглобин (ммол/мол), холестерин (мг/дл), триглицериды (мг/дл).

Оценка гормонов и нейромедиаторов включала в себя: инсулин (мкЕд/мл), глюкагон (пг/мл), лептин (нг/мл), грелин (нг/мл), β-эндорфины (нг/мл), эpineфрин (пг/мл), норэpineфрин (нг/мл) и гипофизарные гормоны [пролактин (нг/мл), АСТН (пг/мл), TSH (мМЕ/мл), FSH (мМЕ/мл), LH (мМЕ/мл)].

Пробу крови на катехоламин и гипофизарные гормоны брали по меньшей мере через 20 мин после введения внутривенной канюли в латеральную подкожную вену руки, чтобы избежать адаптации, необходимой в результате стресса при проколе. Субъекты получали также указания воздерживаться от приема некоторых видов пищи и напитков (например, шоколада, лакрицы, бананов, цитрусовых фруктов, кофе, чая, алкоголя) в течение 2-3 суток перед взятием проб крови и от курения в течение 10 ч перед взятием проб крови. Уровни катехоламина в крови могут быстро изменяться, и поэтому пробы крови центрифугировали и обрабатывали в течение 5 мин после взятия проб.

Пробы кортизола в слюне отбирали среди множества гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (HPA) оси. Участники прожевывали 3×1-см инертный полимерный тампон для полости рта (Salivette®, Sarstedt AG & Co., Numbrecht, Германия) в течение 5 мин, затем тампон помещали в закупориваемую центрифужную пробирку. Выполнялось три определения кортизола (мкг/дл), по одному через каждые 15 мин: до, во время и непосредственно после сеанса dTMS. Данные показывают, что измерение кортизола с использованием средства Salivette® является надежным способом прогнозирования общего и расчетного уровней свободного сывороточного кортизола.

Глюкозу крови количественно определяли ферментативным ультрафиолетовым методом с гексакиназой; сывороточные триглицериды и общий холестерин определяли ферментативным колориметрическим методом. Инсулин, пролактин, FSH, LH, АСТН и кортизол определяли посредством электрохемилюминесцентного иммуноанализа (ECLIA), глюкагон определяли посредством радиоиммунологического анализа (RIA), фруктозамин определяли калометрическим способом, и гликогемоглобин определяли посредством турбидиметрического ингибиторного иммуноанализа (TINIA).

Уровни грелина и β-эндорфинов измеряли с использованием коммерчески доступных наборов для иммуоферментного анализа (EIA) (Phoenix Pharmaceuticals, Burlingame, CA, США); наборы для ферментного иммуносорбентного анализа (ELISA) применяли для оценки эpineфрина, норэpineфрин (Elabscience Biotechnology Co. Ltd, Wuhan, Китай) и лептина (Diagnostic Biochem Canada Inc, London, Ontario, Канада).

При использовании уровней инсулина и глюкозы натощак, индекс по гомеостатической модели оценки резистентности к инсулину (НОМА-IR) вычислялся следующим образом: (инсулин натощак (мкЕд/мл) × глюкоза натощак (мг/дл))/405. Индекс НОМА-IR часто используют как важный показатель резистентности к инсулину, так как было доказано, что он сравним с эугликемическим клэмп-методом.

Результаты

TMS и метаболизм глюкозы.

Для всех 21 пациентов, рандомизировано распределенных при исследовании (5 в группе 18+, 5 в группе 18-, 3 в группе 1+, 3 в группе 1-, 5 в группе плацебо), выполняли анализ метаболизма глюкозы.

В частности, анализировали следующие параметры: глюкоза крови, инсулин, НОМА-IR: во время T0 (исходное значение), T1 (после первого сеанса rTMS), T2 (перед последним сеансом rTMS), T3 (после 15-го и последнего сеанса rTMS), FU1 (через 1 месяц после окончания лечения), FU2 (через 6 месяцев после окончания лечения).

Фруктозамин: во время T0, T2, FU1 FU2.

Фиг. 3а представляет кратковременные результаты по глюкозе крови (т.е. после единственного сеанса rTMS). Существенное повышение значений наблюдалось как в группе 18+ (92 мг/дл±11,0 против 98 мг/дл±12,1 мг/дл, +6,8%±4,4, p=0,027) и в группе 18- (82 мг/дл±20,8 против 91 мг/дл±26,1, +10,3%±8,4, p=0,05).

Фиг. 3б и 3с представляет долговременные результаты по глюкозе крови, со сравнением уровней глюкозы крови после первого и после 15-го сеанса rTMS. Значительное снижение наблюдалось в группе 18+ (98,2 мг/дл±12,1 против 94,5 мг/дл±14,2, -6,4%±2,7, p=0,011). В той же группе, тенденция снижения

глюкозы крови от исходного значения наблюдалась также при контрольном посещении через 1 месяц по окончании лечения (в общей сложности, через 9 недель: 5 лечения+4 последующих) (98,2 мг/дл±12,1 против 95,8 мг/дл±12,0, -5,0%±3,6, p=0,067). При контрольном посещении через 6 месяцев после окончания лечения, тенденция к снижению глюкозы крови от исходного значения в группе 18+ продолжалась, хотя и была незначительной (98,2 мг/дл±12,1 против 96,3 мг/дл±5,5, 6,5%±7,1, p=0,254).

Фиг. 4а представляет кратковременные результаты по инсулину. Повышение наблюдалось в группах 18+ (+42,6%±97,9) и 18- (+29,9%±23,0), результат не является статистически значимым, вероятно, вследствие широкой вариабельности уровней инсулина. В группе 18- наблюдалась тенденция к значительному повышению инсулина по сравнению с группой плацебо (+29,9%±23,0 против +6,7%±13,0, p=0,096). Напротив, группах 1+ и 1-, наблюдалось снижение уровней инсулина: -17,7%±20,7 и -16,7%±14,5, соответственно, однако без статистической значимости. Тенденция к значительному снижению по сравнению с группой плацебо наблюдалась в группе 1- (-16,7%±14,5 против +6,7%±13,0, p=0,085). Фиг. 4б и 4с представляют долговременные результаты по инсулину. После 15 сеансов rTMS, тенденция к снижению уровней инсулина наблюдалась в группе 18+ (14,3±1,8 против 10,2±2,15, -24,2±17%, p=0,077). Снижение уровней инсулина наблюдалось также в группе плацебо (19,8±12,5 против 16,8±13,8, -19,9±14,1%, p=0,030). Однако, в группе 18+ снижение инсулина продолжало иметь место даже через 6 месяцев после окончания лечения rTMS (12,9±5,6 против 10,9±3,9, -27,2±9,2%, p=0,009).

Фиг. 5а и 5б представляют, соответственно, кратковременные и долговременные результаты по НОМА-IR. В кратковременном масштабе, наблюдались тенденция к снижению в группах низкочастотного лечения (1 Гц) и тенденция к повышению в группах высокочастотного лечения (18 Гц), хотя и незначительная. Данные изменения отражают изменения, наблюдаемые в кратковременных результатах для инсулина и глюкозы крови. Тенденция к значительному повышению НОМА-IR в кратковременном отношении наблюдалась только в группе плацебо (4,42±2,51 против 4,86±2,71, +10,6%±10,5, p=0,053).

В долговременном отношении, при сравнении значений НОМА-IR после первого и после 15-го сеансов rTMS наблюдалось значительное снижение в группе 18+ (3,44±0,38 против 2,43±0,83, -28,8%±17,6, p=0,039). В той же группе, снижение НОМА-IR по сравнению с исходным значением продолжало иметь место через 1 месяц (при первом контрольном посещении) (3,44±0,38 против 2,41±0,94, -29,6%±22,2, p=0,065) и через 6 месяцев (при втором контрольном посещении) после лечения rTMS (3,03±1,51 против 2,62±1,04, -27,0%±9,8, p=0,084).

Тенденция к долговременному снижению НОМА-IR наблюдалась также в группе плацебо (4,86±2,71 против 3,93±3,18, -25,0%±19,0, p=0,062), но данное снижение больше не наблюдалось при контрольных посещениях.

Изменения фруктозамина оценивались в долговременном отношении. В 5 анализируемых группах, никаких значительных изменений значений фруктозамина не наблюдалось после 15 сеансов rTMS или при контрольных посещениях.

Чтобы лучше исследовать влияние rTMS на метаболизм глюкозы, выполняли дифференцированный анализ для пациентов, страдающих диабетом типа 2, (глюкоза крови ≥ 126 мг/дл) или нарушенным уровнем глюкозы натощак (IFG) (глюкоза крови 110-125 мг/дл), и для недиабетических пациентов.

Из 21 рандомизированных пациентов, выбрали 4 пациента с аномалиями глюкозы крови (2 с сахарным диабетом и 2 с IFG; 1 мужчина и 3 женщины) (DM/IFG) и сравнивали их с группой недиабетических пациентов (ND), которые получали высокочастотное лечение (18 Гц). Данная группа была выбрана для сравнения, поскольку оказалось группой, с которой показанные результаты rTMS были наиболее значительными. В данную группу включили 8 пациентов с нормальными значениями глюкозы (2 мужчин и 6 женщин).

Основные уровни глюкозы крови в группе пациентов с диабетом/IFG были значительно выше, чем в группе здоровых пациентов (123,25±15,11 против 87,5±5,20, p=0,0001).

Фиг. 6а представляет уровни глюкозы крови за короткое время (после одного сеанса rTMS). Значительное повышение уровней глюкозы крови наблюдалось в группе недиабетических пациентов (87,5 мг/дл±5,20 против 94,0 мг/дл±8,8, +8,3%±7,0, p=0,010), но не в группе пациентов с диабетом/IFG.

Как показано на фиг. 6б, в долговременных результатах (между началом исследования и 15-м сеансом rTMS), никаких значительных изменений глюкозы крови в группе недиабетических пациентов не наблюдалось. Напротив, в группе пациентов с диабетом/IFG наблюдалось снижение глюкозы крови (123,3 мг/дл±15,1 против 105,0 мг/дл±4,3, -13,8%±11,7), что обычно было заметно в сравнении с контрольной группой недиабетических пациентов (-13,8%±11,7 против +1,7%±6,9, p=0,069).

Приведенное различие между двумя группами продолжало также наблюдаться при контрольном посещении, сделанном через один месяц после окончания лечения (контроль через 1 месяц). Фактически, в то время, как в группе с диабетом/IFG глюкоза крови обычно снижалась от начала до контрольной проверки через 1 месяц (123,3 мг/дл±15,1 против 106,5 мг/дл±0,7, -6,8%±5,8), в группе недиабетических пациентов наблюдалось значительное повышение (87,5 мг/дл±5,2 против 92,0 мг/дл±11,53, +6,8%±6,2, p=0,028).

Что касается кратковременных результатов по инсулину (фиг. 7а), в группе недиабетических пациентов наблюдалась тенденция к повышению ($+42,5\% \pm 73$, $p=0,095$), хотя и сопровождалась существенной вариабельностью значений. Что касается глюкозы крови, данное изменение не наблюдалось в группе пациентов с диабетом/IFG.

В долговременном масштабе (фиг. 7b), значительное снижение уровней инсулина наблюдалось в группе пациентов с диабетом/IFG ($52,8$ мкЕд/мл $\pm 43,7$ против $22,4$ мкЕд/мл $\pm 9,6$, $-40,6\% \pm 27,8$), что было незначительным, вероятно, по причине заметной вариабельности уровней инсулина и небольшого размера выборки. Однако данное изменение было значимым по сравнению с группой недиабетических пациентов ($p=0,041$).

Такая же тенденция изменения инсулина наблюдалась через 1 месяц после окончания лечения гTMS (с момента включения в исследование и до первого контрольного посещения) ($52,8$ мкЕд/мл $\pm 43,7$ против $19,6$ мкЕд/мл $\pm 9,8$, $-44,1\% \pm 25,9$).

Изменение НОМА-IR имело тенденцию, сопоставимую с тенденцией изменения инсулина (фиг. 8а).

Фактически, в кратковременном масштабе (после единственного сеанса гTMS), в группе недиабетических пациентов наблюдалась тенденция к увеличению НОМА-IR ($2,62 \pm 1,39$ против $3,32 \pm 0,31$, $+55,3\% \pm 82,1$, $p=0,057$), хотя и сопровождаемая существенной вариабельностью значений.

В долговременном масштабе (с момента включения в исследование и до 15-го сеанса гTMS), в группе пациентов с диабетом/IFG наблюдалось значительное снижение значений НОМА-IR ($17,14 \pm 15,85$ против $5,84 \pm 2,57$, $-47,1\% \pm 28,2$), что было незначительным, вероятно, по причине заметной вариабельности уровней инсулина и небольшого размера выборки. Однако данное изменение было значимым по сравнению с группой недиабетических пациентов ($p=0,028$).

Данная тенденция изменения НОМА-IR наблюдалась также через 1 месяц после окончания лечения гTMS (с момента включения в исследование и до первого контрольного посещения) ($17,14 \pm 15,85$ против $5,16 \pm 2,53$, $-47,2\% \pm 27,3$). Снижение было заметной тенденцией по сравнению с группой недиабетических пациентов ($p=0,098$).

По сравнению со значениями НОМА-IR после первого сеанса гTMS и значения после 15 сеансов, имело место существенное снижение данных значений также в группе недиабетических пациентов ($3,32 \pm 0,31$ против $2,08 \pm 0,52$, $-23,8\% \pm 41$, $p=0,048$).

Что касается фруктозамина, то значимых различий в группах и между двумя группами не было, возможно также вследствие небольшого размера выборки пациентов с диабетом. Однако, можно наблюдать тенденцию наличия двух разных видов изменений фруктозамина: в группе недиабетических пациентов существует тенденция оставаться без изменений после 5 недель лечения ($+1,3\% \pm 9,2$) и при контрольном посещении через 1 месяц ($+0,4\% \pm 9,5$), по сравнению с исходным уровнем, а в группе диабетиков существует тенденция к снижению, хотя и не значительному, как после 5 недель лечения ($271,0$ мкмоль/л $\pm 29,13$ против $247,25$ мкмоль/л $\pm 34,68$, $-8,5\% \pm 10,8$), так и при контрольном посещении ($271,0$ мкмоль/л $\pm 29,13$ против $260,0$ мкмоль/л $\pm 9,90$, $-5,7\% \pm 5,3$).

TMS и нейроэндокринная структура.

Всех 21 пациентов, рандомизированных в исследовании, анализировали на следующие нейроэндокринные параметры: грелин, лептин, бета-эндорфины, адреналин, норэпинефрин, АСТН, LH, FSH, GH, TSH, пролактин, кортизол, при этом анализы делали во время T0, T1, T2, T3, FU1, FU2.

В 5 анализируемых группах 5 не наблюдалось никаких существенных изменений значений грелина после 15 сеансов гTMS или при контрольных посещениях.

По лептину, фиг. 9а и 9с представляют результаты в кратковременном масштабе (после одного сеанса гTMS).

Существенное снижение его значений наблюдалось в группе 18- ($83,5$ нг/мл $\pm 51,5$ против $66,5$ нг/мл $\pm 45,1$, $-22,6\% \pm 11,1\%$, $p=0,039$).

Данное снижение также было значимым по сравнению со снижением, наблюдавшимся в группе 1+ ($-22,6\% \pm 11,1\%$ против $-6,0\% \pm 4,4\%$, $p=0,027$).

В долговременном масштабе (фиг. 9b и 9d), при сравнении значений лептина после первого и после 15-го сеансов гTMS, наблюдалась тенденция к повышению в группе 18-, в сравнении с другими группами ($66,5 \pm 45,1$ против $75,9 \pm 60,1$, $+14,3\% \pm 35,5\%$), что существенно по сравнению с группой плацебо ($p=0,044$).

При анализе изменений адреналина в кратковременном масштабе (т.е. после одного сеанса гTMS), хотя в группах 18 и наблюдалась тенденция к повышению значений, пусть и незначительная, в группе 1+ имело место значительное снижение уровней адреналина ($621,2 \pm 27,1$ против $558,5 \pm 21,9$, $-10,0\% \pm 3,3\%$, $p=0,041$).

В долговременном масштабе (с момента включения в исследование и до 15-го сеанса гTMS) наблюдалась устойчивая тенденция к снижению уровней адреналина в группах, проходивших лечение гTMS с низкой частотой (1 Гц), которая была существенной в группе 1- по сравнению с группой плацебо ($-36,7\% \pm 0,7\%$ против $+28\% \pm 48,5\%$, $p=0,041$).

В отношении адреналина, в кратковременном масштабе (фиг. 10a и 10b) можно наблюдать тенденцию к повышению значений норэпинефрина в группах, проходивших лечение rTMS с частотой 18 Гц, хотя и незначительную. Однако, при анализе объединенных групп 18+ и 18-, повышение норэпинефрина в кратковременном масштабе было существенным ($70,68 \pm 46,09$ против $80,86 \pm 56,50$, $+11,7 \pm 23,6\%$, $p=0,05$).

В отношении адреналина, в долговременном масштабе (фиг. 10c) наблюдалось значительное снижение значений норэпинефрина в группе 1- ($65,21 \pm 17,70$ против $49,93 \pm 6,14$, $-33,6 \pm 2,2\%$, $p=0,012$), которое также оказалось значимым по сравнению с группой плацебо ($-33,6 \pm 2,2\%$ против $-5,4 \pm 9,4\%$, $p=0,002$). В той же группе данное снижение продолжало наблюдаться даже при контрольном посещении через один месяц, по сравнению с исходным значением ($65,21 \pm 17,70$ против $25,38 \pm 1,1$, $-66,0 \pm 4,6\%$, $p=0,071$), и все еще получалось значимым по сравнению с группой плацебо ($-66,0 \pm 4,6\%$ против $+48,4 \pm 67,2\%$, $p=0,019$).

В отношении β -эндорфинов, фиг. 11 представляет результаты в кратковременном масштабе (после одного сеанса rTMS). Тенденция к повышению значений наблюдалась в группе 18+ ($0,27 \pm 0,13$ против $0,32 \pm 0,13$, $+21,1 \pm 21,1\%$, $p=0,084$). Данное повышение было значимым как по сравнению с группой плацебо ($p=0,022$), так и по сравнению с группой 1- ($p=0,041$), в которой значения β -эндорфинов, напротив, имели тенденцию к снижению.

В долговременном масштабе, значения β -эндорфинов значительно снижались с момента включения в исследование и до окончания лечения в группе 1- ($0,47 \pm 0,01$ против $0,39 \pm 0,02$, $-19,7 \pm 2,6\%$, $p=0,047$) и с момента включения в исследование и до контрольного посещения через месяц в группе 1+ ($0,20 \pm 0,02$ против $0,17 \pm 0,03$, $-18,8 \pm 3,4\%$, $p=0,017$).

В группе 18+, несмотря на наблюдение долговременной тенденции к повышению значений β -эндорфинов, повышение было значимым по сравнению с исходным уровнем только при контрольном посещении через 6 месяцев после окончания лечения rTMS ($0,27 \pm 0,13$ против $0,40 \pm 0,03$, $+28,9 \pm 1,5\%$, $p=0,018$).

Никаких изменений не наблюдалось ни в кратковременном, ни в долговременном масштабе для: АСТН, FSH, LH и GH.

Для TSH в кратковременном масштабе (после одного сеанса rTMS) наблюдалось равномерное значительное снижение почти во всех группах: 18+ ($-24,7 \pm 12,3\%$, $p=0,038$), 18- ($-24,1 \pm 12,8\%$, $p=0,021$), 1- ($-25,5 \pm 10,8\%$, $p=0,089$) и группе плацебо ($-21,5 \pm 11,2\%$, $p=0,041$). Никаких значимых различий между группами в изменении TSH не наблюдалось.

В долговременном масштабе, при сравнении значений TSH после первого и 15-го сеансов rTMS наблюдалась тенденция к повышению значений в группе 1+ ($2,29 \pm 1,49$ против $2,85 \pm 1,29$, $+35,3 \pm 31,9\%$, $p=0,098$), а в группе 18+ наблюдалась тенденция к снижению, которое было существенным только при контрольном посещении через один месяц после окончания лечения ($2,96 \pm 0,93$ против $2,05 \pm 1,09$, $-34,6 \pm 29,2\%$, $p=0,05$).

Что касается TSH, то наблюдалось также равномерное значительное снижение для пролактина в кратковременном масштабе (после одного сеанса rTMS) почти во всех группах: 18+ ($-45,5\% \pm 14,7$, $p=0,009$), 18- ($-35,6\% \pm 24,2$, $p=0,043$), 1+ ($-44,7\% \pm 5,0$, $p=0,017$) и группе плацебо ($-34,5\% \pm 6,3$, $p=0,007$). При сравнении групп между собой, наиболее значимое снижение наблюдалось в группе 1+ по сравнению с группой плацебо ($p=0,05$).

Однако, в долговременном масштабе, в группе плацебо наблюдалась тенденция к повышению значений пролактина. При контрольном посещении через 1 месяц после окончания лечения, данное повышение было значимым по сравнению с исходным значением ($8,04$ нг/мл $\pm 4,48$ против $11,73$ нг/мл $\pm 6,56$, $+45,4\% \pm 16,6$, $p=0,021$). При контрольном посещении через 6 месяцев после окончания лечения, по сравнению с исходными уровнями наблюдалось снижение уровней пролактина в группе 18+ ($18,28$ нг/мл $\pm 5,51$ против $12,55$ нг/мл $\pm 9,91$, $-33,5\% \pm 15,5$, $p=0,079$) и группе 1+ ($15,88$ нг/мл $\pm 3,73$ против $10,17$ нг/мл $\pm 0,30$, $-43,6\% \pm 0,3$, $p=0,008$).

Фиг. 12 представляет результаты по кортизолу. Кортизол определяли отбором слюны, выполненным трижды, до лечения rTMS, во время лечения и по окончании лечения. В 5 анализируемых группах не было значимых изменений значений кортизола в кратковременном масштабе.

При сравнении значений кортизола, измеренных по окончании первого сеанса лечения, со значениями после 15-го сеанса лечения, противоположная тенденция наблюдалась в группах 18+ и 1+. При том, что в группе 18+ происходило значительное снижение кортизола ($0,371$ мкг/дл $\pm 0,198$ против $0,288$ мкг/дл $\pm 0,160$, $39,7\% \pm 10,6$, $p=0,026$), в группе 1+ наблюдалось значительное повышение ($0,215$ мкг/дл $\pm 0,092$ против $0,297$ мкг/дл $\pm 0,093$, $+43,8\% \pm 24,7$, $p=0,014$).

TMS и температура тела.

Запись температуры тела методом инфракрасной термографии выполнялась на 9 из 21 рандомизированных пациентов. Анализ выполнялся разделением пациентов на 3 группы вместо 5: пациенты, получавшие 18-Гц rTMS (4), пациенты, получавшие 1-Гц rTMS (3), пациенты, получавшие плацебо (2).

Запись температуры выполняли 4 раза: до и непосредственно после первого сеанса rTMS, до и непосредственно после 15-го и последнего сеанса rTMS.

Температуру тела измеряли на животе и ногтевом ложе обеих ладоней.

Ниже представлен анализ температур, записанных на ногтевом ложе правого указательного пальца.

Температура в помещении при всех записях оставалась постоянной (23-24°C).

Фиг. 13а представляет кратковременные результаты (т.е. после первого сеанса rTMS). Значительное снижение наблюдалось в группе пациентов, которые получали лечение с частотой 18 Гц ($34,6^{\circ}\text{C}\pm 0,9$ против $33,1^{\circ}\text{C}\pm 1,8$, $-4,5\%\pm 3,0$, $p=0,05$). Снижение температуры, но незначительное, наблюдалось также в 2 других группах.

Аналогичная тенденция проявлялась в кратковременном масштабе от первого и после 15-го и последнего сеанса rTMS: значительное снижение температуры наблюдалось в группе, которая получала лечение при 18 Гц ($34,0^{\circ}\text{C}\pm 0,7$ против $32,9^{\circ}\text{C}\pm 1,1$, $3,2\%\pm 1,7$, $p=0,033$), и тенденция к снижению наблюдалась в группе, которая получала лечение с частотой 1 Гц ($33,7^{\circ}\text{C}\pm 0,8$ против $32,2^{\circ}\text{C}\pm 1,6$, $-4,4\%\pm 2,6$, $p=0,089$).

В долгосрочном масштабе (фиг. 13b), между моментом включения в исследование (T0) и окончанием последнего сеанса rTMS (T3) наблюдалось значительное снижение температуры в группе, которая получала лечение с частотой 18 Гц ($34,6\pm 0,9$ против $32,9\pm 1,1$, $-4,9\pm 2,7\%$, $p=0,037$). В двух других группах не наблюдалось никаких значительных изменений.

Как отмечено выше, в некоторых случаях оценку температуры пациента выполняли в межлопаточной области, где находится бурый жир. Фиг. 14а и 14b представляют температуру в межлопаточной области в начале (T0), когда измеренная температура тела (BT) приблизительно равна $32,2^{\circ}\text{C}$ (фиг. 14а), и после одного сеанса rTMS с высокой частотой (T1), со значением около $33,9^{\circ}\text{C}$ (фиг. 14b), соответственно. В частности, в межлопаточной области происходит избирательное повышение кожной температуры субъекта по меньшей мере на 1°C , предпочтительно по меньшей мере на $1,5^{\circ}\text{C}$ после многократной подачи магнитной стимуляции для лечения в течение менее 30 мин, предпочтительно 29,3 мин. Под избирательным повышением температуры понимают, что температура повышается только в данной зоне, т.е. межлопаточной области, и не повышается или даже снижается в других зонах, например, на руках.

TMS и физическая активность.

Физическую активность контролировали для 15 из 21 рандомизированных пациентов. Однако данные, полученные от 2 из 15 пациентов, невозможно было анализировать, так как они были частичными и неполными, возможно вследствие неправильной установки акселерометра, и поэтому упомянутые данные исключались из анализа. Следовательно, анализ проводили всего для 13 пациентов. Что касается температуры тела, то, вследствие небольшого размера выборки, выполняли путем разделения пациентов на 3 группы вместо 5: 6 пациентов получали rTMS с частотой 18 Гц, 4 получали rTMS с частотой 1 Гц, 2 получали плацебо.

Акселерометр размещали во время скринингового посещения и снимали при последнем сеансе rTMS.

Запись данных физической активности выполняли в период скрининга и в течение всех 5 недель лечения.

Анализ данных выполняли путем сравнения параметров физической активности, относящихся к периоду от скрининга по 1-ю неделю лечения, с параметрами 5-й и последней недели лечения. Фактически, программное обеспечение FitMate, которое обрабатывает данные акселерометра, анализирует данные еженедельно, с формированием недельного среднего значения нескольких параметров, неделю за неделей.

Учитываются следующие параметры: суммарный расход энергии (Ккал/сутки), расход энергии на активность (Ккал/сутки), время отсутствия активности (мин/сутки), время активности очень высокой интенсивности (мин/сутки), время активности невысокой интенсивности (мин/сутки), время активности умеренной интенсивности (мин/сутки), время интенсивной активности (мин/сутки), METS (среднее/сутки), число шагов (шаги/сутки), расстояние (км/сутки).

Анализ данных показал значительное повышение следующих параметров в группе пациентов с ожирением, которые получали лечение с высокой частотой (18 Гц) (фиг. 15а-15f).

Суммарный расход энергии ($2120,8\pm 338,3$ против $2228,0\pm 361,2$, $+5,1\pm 5,1\%$, $p=0,046$).

Расход энергии на физическую активность ($245,3\pm 129,5$ против $355,7\pm 180,8$, $+47,9\pm 41,2\%$, $p=0,036$).

Время физической активности ($14,7\pm 10,1$ против $24,8\pm 16,8$, $+80,9\pm 36,1\%$, $p=0,031$).

Время активности невысокой интенсивности ($18,7\pm 13,1$ против $27,7\pm 17,1$, $+59,7\pm 37,4\%$, $p=0,021$).

Число шагов ($6098,2\pm 3277,8$ против $8275,5\pm 4253,8$, $+40,8\pm 37,6\%$, $p=0,028$).

Расстояние в км ($4,1\pm 2,4$ против $5,6\pm 3,1$, $+42,9\pm 44,9\%$, $p=0,044$).

Тенденция к повышению среднего значения METS наблюдалась в той же группе ($1,6\pm 0,3$ против $2,0\pm 0,6$, $+21,6\pm 18,6\%$, $p=0,069$).

В других двух лечебных группах (1 Гц и плацебо) не наблюдалось никаких значительных изменений параметров физической активности, и не наблюдалось значимых различий при сравнении между группами.

Применение только TMS или в комбинации с инсулином или аналогами GLP-1 рецепторов позволяет по-новому лечить диабет типа 2, как на ранних стадиях (только TMS), так и на запущенных стадиях (TMS в комбинации с GLP-1 или аналогами инсулина).

В частности, можно предложить лечение двух типов.

1. Лечение только TMS сделает возможным на ранних стадиях диабета лечить заболевание путем снижения веса и повышения физической активности. Снижение веса и программа физических упражнений представляют первый уровень вмешательства в лечение диабета типа 2 в соответствии с положением о совместной позиции ADA-EASD (Американской и европейской диабетических ассоциаций).

2. Лечение TMS на запущенных стадиях заболевания можно рассматривать в сочетании со следующими средствами:

а) аналоги GLP-1 (эксенатид или лираглутид) с расчетом усиления эффекта контроля веса дополнительным или даже синергическим методом. Фактически, TMS действует на уровне префронтальной коры и островка посредством ингибирования гедонического голода, а эксенатид и лираглутид действуют на уровне гипоталамического аркуатного ядра посредством ингибирования метаболического голода;

б) инсулин, который является превосходным фармакологическим продуктом для лечения диабета 2 типа, за исключением отрицательного эффекта увеличения веса тела. Поэтому, сочетание TMS с инсулином будет давать эффект предотвращения набора веса, обусловленного инсулиновой терапией.

Глубокая rTMS апробирована как эффективное средство модуляции дофаминергической "подкрепляющей" системы, и поэтому можно представить возможную роль rTMS при регулировании гедонического голода. Предварительные результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования продемонстрировали эффективность и безопасность rTMS при лечении ожирения и показали, после 15 сеансов лечения с высокой частотой (18 Гц), значительное ослабление булимии и снижение веса тела. Происходило также дополнительное снижение уровней глюкозы крови.

Однако, для повышения эффективного такого лечения, предполагается возможность сочетания двух видов лечения (глубокой rTMS и агонистов рецепторов GLP-1), действующих синергически, но с разными механизмами, на гедонический и гомеостатический голод.

По данной причине, рандомизированное открытое клиническое исследование предназначалось для сравнения эффективности и безопасности применения глубокой rTMS и агонистов рецепторов GLP-1 (эксенатида и лираглутида), а также их сочетания для контроля булимии и веса тела группы субъектов с ожирением. При известной роли обоих видов лечения в отношении модуляции глюкозы крови и секреции инсулина, оценивались и сравнивались воздействия на глюкозу и эндокринную структуру. В частности, сравнивали 5 групп по видам лечения: rTMS, лираглутид, эксенатид, rTMS+лираглутид, rTMS+эксенатид, в течение периода 8 недель.

TMS и микробиота.

Фиг. 16a и 16b показывают, что через пять недель происходит значительное снижение веса тела ($-3,1 \pm 2,6\%$; $P < 0,01$) и масса жира (в кг) ($-4,2 \pm 6\%$; $P < 0,05$) для группы TMS. В частности, происходило значимое снижение уровней инсулина, по сравнению с группой плацебо ($-32,9 \pm 31,1\%$; $P < 0,05$).

В той же группе субъектов происходило значительное снижение уровней TSH ($2,8 \pm 1,4$ против $2,0 \pm 0,9$ мкМЕ/мл; $-15,6 \pm 20\%$; $P < 0,05$), пролактина ($15,8 \pm 4,2$ против $9,2 \pm 2,6$ нг/мл; $-42,1 \pm 3,9\%$; $P < 0,01$), АСТН ($30,2 \pm 6,4$ против $18,0 \pm 6,8$ пг/мл; $-36,3 \pm 26,8\%$; $P < 0,01$) и норэпинефрина ($46,7 \pm 24,2$ против $28,9 \pm 6,9$ нг/мл; $-30,2 \pm 34,4\%$; $P < 0,05$), как показано на фиг. 16c, 16d и 16e.

Фиг. 16f демонстрирует значительное ослабление булимии в результате лечения ($-45,1\% \pm 14,6$ против исходного уровня, $P < 0,001$).

Фиг. 17a, 17b и 17c показывают, что TMS существенно повышает относительное содержание бактерий *Faecalibacterium* и *Phascolarctobacterium* относительно начальных проб, на 66% и 23%, соответственно. Кроме того, имеет место обратная корреляция между ростом процентного снижения уровня глюкозы и содержанием *Faecalibacterium* ($R^2: 0,642$; $P < 0,01$). В группе, получавшей TMS, норэпинефрин изменяется существенно, согласовано с уменьшением *Lactobacillus* (молочнокислых бактерий) ($R^2: 0,607$; $P < 0,05$) (больше у пациентов с ожирением) и с увеличением противовоспалительных бактерий *Parabacteroides* ($R^2: 0,650$; $P < 0,01$).

Фиг. 18a и 18b представляют состав кишечной микробиоты до и после лечения для группы, получающей высокочастотную TMS. Фиг. 19 подробно показывает изменения для некоторых бактерий. Через пять недель лечения наблюдались значительное повышение содержания *Faecalibacterium* ($p=0,014$) и *Alistipes* ($p=0,032$) и значительное снижение содержания *Lactobacillus* ($p=0,030$) относительно контрольной базовой группы.

Фиг. 24a и 24b представляют состав кишечной микробиоты до и после лечения для группы, получающей низкочастотную TMS. Фиг. 25 подробно показывает изменения для некоторых бактерий. Через пять недель лечения наблюдались значительное повышение содержания *Faecalibacterium* ($p=0,020$) и *Alistipes* ($p=0,003$) из рода *Parasutterella* ($p=0,001$) и *Phascolarctobacterium* ($p=0,016$) и значительное снижение *Eubacterium* ($p=0,0002$) относительно контрольной базовой группы.

Фиг. 26a и 26b представляют состав кишечной микробиоты до и после лечения для группы, полу-

чающей имитацию лечения (плацебо).

Фиг. 27 подробно показывает изменения для некоторых бактерий. Через пять недель лечения наблюдались значительное повышение содержания *Bilophila* ($p=0,014$), *Gemmiger* ($p=0,021$) и *Roseburia* ($p=0,024$) и значительное снижение *Alistipes* ($p=0,0037$) и *Ruminococcus* ($p=0,001$) относительно контрольной базовой группы.

Фиг. 28a и 28b показывают, как содержание *Faecalibacterium* всегда повышается после лечения и значительно после высокочастотного лечения, а содержание *Phascolactobacterium* повышается только в случае высоко- и низкочастотного лечения, и снижается в случае плацебо.

TMS и булимия

Булимия

Различия по булимии (оцененные по FCQ-T) среди групп представлены в табл. 5 и на фиг. 20A.

После 15 сеансов dTMS замечено значительное ослабление булимии во всех группах (HF: $-42,7\pm 4,1\%$ против исходного уровня, $p=0,000001$; LF: $-32,7\pm 6,0\%$ против исходного уровня, $p=0,004$; Плацебо: $-32,9\pm 6,7\%$ против исходного уровня, $p=0,006$). Никакого существенного различия между группами по ослаблению булимии не обнаружено.

Сравнение изменения булимии через 5 недель лечения между двумя подгруппами HF (со стимулом) и HF (без стимула) обнаружило тенденцию к значительному ослаблению для группы HF (со стимулом) ($-49,4\pm 5,9\%$ против $-35,0\pm 4,7\%$, $p=0,076$), что обычно проявлялось как значимое по сравнению также с группой плацебо ($-49,4\pm 5,9\%$ против $-32,9\pm 6,7\%$, $p=0,084$).

Ослабление булимии продолжалось даже через 4 недели контроля (FU1) в группе HF ($-42,3\pm 4,0\%$ против исходного уровня, $p=0,000004$), в группе LF ($-40,7\pm 9,3\%$ против исходного уровня, $p=0,012$) и в группе плацебо ($-23,2\pm 8,1\%$ против исходного уровня, $p=0,040$). При FU1, попарный анализ обнаружил тенденцию к более значимому ослаблению булимии в группе HF по сравнению с группой плацебо ($p=0,063$).

Через 6 месяцев контроля (FU2), булимия продолжала существенно снижаться только в группе HF ($-41,5\pm 3,1\%$ против исходного уровня, $p=0,000004$). При FU2, попарный анализ обнаружил значимое различие изменения булимии между группами HF и плацебо ($p=0,004$).

Повторную оценку булимии выполняли через 1 год после окончания лечения (FU3) для 14 из 33 отобранных пациентов ($n=8$ из группы HF; $n=2$ из группы LF; $n=4$ из группы плацебо): значительное ослабление булимии обнаружено в группе HF ($-30,1\pm 8,0\%$, $p=0,009$ против исходного уровня; $p=0,002$ против плацебо), тогда как в группах LF и плацебо наблюдалось усиление.

Таблица 4

Более значимые кратковременные и долговременные изменения измеренных параметров								
	T0	T1	прот ив T1	T2	T0 проти в T2	HF против плацеб o	HF против LF	LF против плацеб o
Вес (кг)						$p<0,05$	$p=0,08$	$p=0,75$
HF	$101,4\pm$	-	-	$97,3\pm 4$	$p<0,0$		7	9

043841

	4.7			,4	001				
LF	101,3±	-	-	99,1±6	p<0,0				
	6,0			,0	5				
Плацебо	96,3±3	-	-	94,5±3	p<0,0				
	,5			,8	5				
BMI (кг/м ²)						p<0,05	p=0,08	p=0,91	C
							4	3	
HF	36,4±1	-	-	35,0±1	p<0,0				
	,3			,2	001				
LF	37,5±2	-	-	36,8±2	p<0,0				
	,1			,1	5				
Плацебо	35,7±0	-	-	35,0±1	p<0,0				
	,9			,0	1				
REE (%)						p=0,49	p=0,90	p=0,45	C
						3	5	0	
HF	93,6±3	-	-	85,6±2	p<0,0				
	,1			,2	5				
LF	94,4±4	-	-	85,9±2	p=0,0				
	,2			,6	73				
Плацебо	93,3±3	-	-	89,1±3	p=0,2				
	,9			,1	56				
RQ						p=0,20	p=0,24	p=0,05	C
						4	3	5	
HF	0,86±0	-	-	0,82±0	p<0,0				
	,01			,01	5				
LF	0,88±0	-	-	0,82±0	p<0,0				
	,02			,01	5				
Плацебо	0,86±0	-	-	0,87±0	p=0,7				
	,02			,03	54				
ЧСС (удары/ мин)						p=0,55	p=0,52	p=0,85	A
						7	9	9	
HF	82,6±2	73,0±	p<0,	73,8±1	p=0,4	p=0,91	p=0,82	p=0,93	C
	,3	1,6	01	,7	66	7	9	6	
LF	82,7±3	78,2±	p=0,	76,1±2	p=0,1				
	,1	3,2	112	,7	78				
Плацебо	78,2±2	76,0±	p=0,	75,3±3	p=0,4				
	,6	2,3	344	,5	87				
TEE (ккал/с)						p=0,15	p=0,94	p=0,15	C
						7	2	6	

утки)									
HF	2188,5 ±106,1	-	-	2296,4 ±119,6	$p<0,0$ 5				
LF	2100,8 ±58,2	-	-	2198,2 ±63,6	$p=0,0$ 52				
Плацебо	1874,0 ±50,8	-	-	1881,8 ±63,1	$p=0,8$ 42				
АЕЕ									
(ккал/с утки)						$p=0,07$ 0	$p=0,84$ 0	$p=0,15$ 6	C
HF	216,0± 29,5	-	-	326,0± 55,1	$p<0,0$ 5				
LF	238,5± 38,9	-	-	324,3± 35,0	$p=0,0$ 89				
Плацебо	255,4± 47,6	-	-	263,2± 50,1	$p=0,8$ 42				
МЕТs									
						$p=0,08$ 0	$p=0,95$ 5	$p=0,42$ 8	C
HF	1,6±0, 1	-	-	1,9±0, 2	$p<0,0$ 5				
LF	1,6±0, 2	-	-	1,8±0, 1	$p=0,4$ 23				
Плацебо	1,7±0, 2	-	-	1,8±0, 1	$p=0,4$ 26				
Километ ры									
(км/сут)						$p=0,06$ 9	$p=0,70$ 5	$p=0,15$ 0	C
HF	3,4±0, 5	-	-	4,9±0, 9	$p=0,0$ 73				
LF	3,8±0, 7	-	-	4,8±0, 6	$p=0,1$ 27				
Sham	4,5±0, 9	-	-	4,5±0, 8	$p=0,9$ 23				
Глюкоза									
(мг/дл)						$p<0,05$	$p=0,19$ 0	$p=0,57$ 5	A
HF	87,9±4 .3	95,0± 4,6	$p<0,$ 001	85,6±2 ,9	$p=0,2$ 65	$p=0,86$ 0	$p=0,44$ 9	$p=0,68$ 0	C
LF	103,6± 11,3	107,8 ±11,4	$p=0,$ 128	95,6±8 ,8	$p=0,1$ 50				

043841

Плацебо	94,7±6 ,0	99,4± 12,5	p=0, 607	93,1±3 ,1	p=0,5 54				
Инсулин (мкЕд/мл)						p=0,16 6	p=0,07 4	p=0,41 5	A
HF	20,1±5 ,2	20,5± 6,0	p=0, 894	12,3±1 ,9	p=0,0 86	p=0,78 0	p=0,31 4	p=0,42 4	C
LF	30,8±9 ,8	27,5± 9,7	p=0, 073	19,1±3 ,0	p=0,1 94				
Плацебо	19,5±5 ,1	18,6± 4,6	p=0, 437	15,7±2 ,6	p=0,2 70				
НОМА-IR						p=0,12 8	p=0,07 1	p=0,50 8	A
HF	4,9±1, 5	-	-	2,7±0, 5	p=0,0 74	p=0,82 3	p=0,24 1	p=0,30 7	C
LF	8,9±3, 7	-	-	5,1±1, 2	p=0,2 61				
Плацебо	4,6±1, 3	-	-	3,6±0, 6	p=0,1 67				
Гликоге моглоби н (ммол/мл)						p=0,51 8	p=0,07 5	p=0,27 1	C
HF	36,3±4 ,8	-	-	33,1±4 ,4	p<0,0 1				
LF	41,0±8 ,4	-	-	40,0±7 ,8	p=0,6 50				
Плацебо	34,8±6 ,2	-	-	33,3±6 ,1	p=0,3 21				
Лептин (нГ/мл)						p=0,63 8	p=0,06 6	p=0,14 4	A
HF	66,9±1 0,3	56,3± 9,0	p<0, 01	48,4±1 2,7	p=0,0 62	p=0,41 9	p=0,39 2	p=0,68 3	C
LF	80,7±1 7,3	74,4± 15,4	p=0, 130	61,0±1 1,5	p=0,1 16				
Плацебо	104,2± 39,5	102,2 ±35,6	p<0, 05	65,1±1 8,9	p=0,2 47				
Норэпин ефрин (нГ/мл)						p=0,72 6	p=0,06 4	p=0,35 7	A

HF	5,4±1, 1	5,7±1, ,5	p<0, 05	4,4±1, 3	p=0,3 77	p=0,29 5	p=0,67 1	p=0,15 0	C
LF	5,3±0, 7	4,8±0, ,9	p=0, 787	4,3±0, 8	p=0,1 73				
Плацебо	5,0±1, 0	4,4±1, ,2	p=0, 536	4,4±1, 4	p=0,3 02				
β-Эндорфин (нГ/мл)						p<0,05	p<0,05	p=0,50 5	A
HF	0,299± 0,05	0,328 ±0,05	p<0, 05	0,302± 0,05	p=0,9 43	p=0,99 4	p=0,25 7	p=0,49 0	C
LF	0,424± 0,06	0,392 ±0,06	p=0, 180	0,386± 0,05	p=0,1 28				
Плацебо	0,366± 0,07	0,297 ±0,06	p=0, 289	0,367± 0,07	p=0,9 76				
Кортизол (мкг/дл)						p=0,24 7	p=0,09 2	p=0,44 8	A
HF	0,39±0, ,06	0,43± 0,09	p=0, 701	0,43±0, ,06	p=0,4 14	p=0,23 0	p=0,94 2	p=0,44 2	C
LF	0,35±0, ,05	0,22± 0,03	p<0, 05	0,36±0, ,08	p=0,8 58				
Плацебо	0,39±0, ,05	0,38± 0,08	p=0, 486	0,36±0, ,03	p=0,3 40				
Пролактин (нГ/мл)						p=0,57 6	p=0,66 0	p=0,94 9	A
HF	17,1±1, ,3	10,8± 0,9	p<0, 001	17,6±2, ,0	p=0,7 71	p=0,38 8	p=0,20 5	p<0,05	C
LF	15,8±2, ,0	10,2± 1,8	p<0, 0001	12,3±1, ,2	p=0,1 71				
Плацебо	15,0±2, ,5	9,2±1, ,7	p<0, 01	14,2±1, ,3	p=0,2 15				

Вес тела.

Изменение веса, измеренного на момент включения в исследование и при посещениях 15, FU1, FU2 и FU3, представлено в табл. 4 и на фиг. 20B.

После 15 сеансов ритмической dTMS наблюдалось значительное снижение веса во всех 3 группах: в группе HF (-4,1±0,6% против исходного уровня, p=0,00002), группе LF (-2,3±0,8% против исходного уровня, p=0,013) и группе плацебо (-2,0±0,6% против исходного уровня, p=0,015), но при сравнении снижения веса в группах HF плацебо, снижение было значительно большим в группе HF (p=0,027); и тенденция к большему снижению веса обнаружена в группе HF, в сравнении с группой LF (p=0,087).

Пациенты, относящиеся к группе HF, продолжали снижать веса даже через 4 недели (-5,8±0,8% против исходного уровня, p=0,00001; p=0,036 против исходного уровня) и через 6 месяцев контроля (-4,9±1,4% против исходного уровня, p=0,006; p=0,024 против группы LF).

Никаких существенных различий по снижению веса между двумя подгруппами HF (со стимулами)

и HF (без стимулов) через 5 недель лечения ($-4,8 \pm 1,0\%$ против $-3,2 \pm 0,6\%$, $p=0,201$) и при контрольных визитах не обнаружено.

Из 33 отобранных пациентов, 14 повторно оценивались через 1 год после окончания лечения (FU3): в группе HF продолжалось снижение веса ($-7,2 \pm 2,6\%$ против исходного уровня, $p=0,040$); в группе LF вес набирался ($+5,7 \pm 5,1\%$, $p=0,460$); в группе плацебо не было существенного изменения ($-1,4 \pm 0,8\%$, $p=0,160$). Тенденция к большему снижению веса обнаружена в группе HF по сравнению с группой плацебо ($p=0,068$).

Аналогичным образом, через 15 сеансов dTMS обнаружено значительное снижение индекса массы тела (BMI) в группе HF ($-4,0 \pm 0,6\%$ против исходного уровня, $p=0,00002$), in LF ($-2,2 \pm 0,8\%$ против исходного уровня, $p=0,024$) и в группе плацебо ($-2,0 \pm 0,6\%$ против исходного уровня, $p=0,008$), но в группе HF снижение BMI было значительно больше, чем в группе плацебо ($p=0,036$); тенденция к большему снижению BMI обнаруживалась в группе HF и по сравнению с группой LF ($p=0,084$).

В группе HF, BMI продолжал значительно уменьшаться даже через 4 недели ($-5,8 \pm 0,8\%$ против исходного уровня, $p=0,00001$) и через 6 контрольных месяцев ($-4,9 \pm 1,5\%$ против исходного уровня, $p=0,007$). Уменьшение BMI было значительно больше в группе HF, чем в группе плацебо, во время FU1 ($p=0,027$) и во время FU2 ($p=0,024$), по сравнению с LF.

Никаких существенных различий по снижению BMI между двумя подгруппами HF (со стимулами) и HF (без стимулов) через 5 недель лечения ($-4,9 \pm 1,0\%$ против $-3,1 \pm 0,6\%$, $p=0,166$) и во время контрольных посещений не обнаружено.

Таблица 5

Кратковременные и долговременные изменения дополнительных измеренных параметров						HF	LF		
	T0	T1	T0 против T1	T2	T0 против T2	проти в плаце бо	HF проти в LF	проти в плаце бо	
Оценк а						<i>p=0,2</i>	<i>p=0,1</i>	<i>p=0,9</i>	<i>C</i>
ФСQ-T						36	90	75	
HF	126,1±10,6	-	-	70,9±8,1	<i>p<0,00001</i>				
LF	120,6±14,9	-	-	81,3±14,1	<i>p<0,01</i>				
Плаце бо	116,8±12,7	-	-	73,7±6,0	<i>p<0,01</i>				
FM (%)						<i>p=0,9</i>	<i>p=0,5</i>	<i>p=0,5</i>	<i>C</i>
HF	46,9±4,8	-	-	45,2±2,3	<i>p<0,05</i>	33	12	64	
LF	49,9±7,5	-	-	46,7±2,7	<i>p=0,718</i>				
Плаце бо	46,0±5,3	-	-	43,4±2,1	<i>p=0,654</i>				
FFM (%)						<i>p=0,9</i>	<i>p=0,4</i>	<i>p=0,5</i>	<i>C</i>
HF	53,1±5,3	-	-	55,0±2,4	<i>p<0,05</i>	11	30	63	
LF	50,1±7,5	-	-	53,3±2,7	<i>p=0,718</i>				
Sham	54,0±6,2	-	-	56,6±2,1	<i>p=0,229</i>				

SBP									
(мм.р						$p=0,9$	$p=0,2$	$p=0,3$	A
т.ст.						10	37	76	
)									
HF	124,6± 2,9	117, 7±2, 6	$p<0,05$	115,0±3,2	$p=0,05$	$p=0,1$ 95	$p=0,4$ 51	$p=0,0$ 54	C
LF	113,1± 4.3	111, 1±4, 5	$p=0,44$ 2	110,0±4,2	$p=0,253$				
Плаце бо	121,1± 2,6	115, 0±4, 4	$p=0,17$ 1	106,3±2,5	$p<0,05$				
DBP									
(мм.р						$p=0,3$	$p=0,2$	$p=0,7$	A
т.ст.						65	73	16	
)									
HF	82,3±1 ,8	80,0 ±2,5	$p=0,21$ 3	75,3±2,6	$p<0,01$	$p=0,4$ 45	$p=0,3$ 61	$p=0,7$ 50	C
LF	71,9±4 ,4	71,1 ±3,1	$p=0,82$ 6	69,4±2,4	$p=0,535$				
Плаце бо	73,3±4 ,1	73,3 ±4,1	$p=1,00$ 0	67,5±2,7	$p=0,265$				
Очень легка я РАТ (м ин/су т)									
HF	911,6± 55,5	-	-	878,0±42,2	$p=0,538$	$p=0,1$ 33	$p=0,8$ 75	$p=0,2$ 29	C
LF	947,3± 46,4	-	-	930,3±56,7	$p=0,794$				
Плаце бо	746,0± 78,9	-	-	827,8±110, 3	$p=0,131$				
Легка я РАТ (м ин/су т)									
HF	15.1±3	-	-	19.9±3.3	$p<0.05$	$p=0,2$ 34	$p=0,8$ 41	$p=0,4$ 68	C

	.3							
ЛГ	17,3±3,7	-	-	22,7±3,4	<i>p</i> =0,183			
Плацебо	18,8±4,5	-	-	21,2±5,1	<i>p</i> =0,595			
Умеренная РАТ (мин/сут)								
						<i>p</i> =0,239	<i>p</i> =0,546	<i>p</i> =0,679
								<i>C</i>
НГ	3,2±1,2	-	-	6,7±3,7	<i>p</i> =0,234			
ЛГ	2,3±1,0	-	-	4,0±1,7	<i>p</i> =0,296			
Плацебо	4,4±1,6	-	-	4,8±2,0	<i>p</i> =0,757			
Шаги (шагов/сут)								
						<i>p</i> =0,093	<i>p</i> =0,702	<i>p</i> =0,169
								<i>C</i>
НГ	5085,3±758,7	-	-	7263,6±1251,3	<i>p</i> =0,070			
ЛГ	5507,5±1042,9	-	-	7071,2±919,9	<i>p</i> =0,096			
Плацебо	6687,2±1293,8	-	-	6779,8±1211,8	<i>p</i> =0,923			
Холестерин (мг/дл)								
						<i>p</i> =0,615	<i>p</i> =0,518	<i>p</i> =0,825
								<i>A</i>
НГ	197,4±8,9	200,9±8,6	<i>p</i> =0,061	189,9±9,1	<i>p</i> =0,304	<i>p</i> =0,960	<i>p</i> =0,169	<i>p</i> =0,137
								<i>C</i>
ЛГ	207,7±19,9	208,4±18,2	<i>p</i> =0,837	177,4±12,2	<i>p</i> =0,090			
Плацебо	190,2±6.1	195,1±21,4	<i>p</i> =0,238	184,9±7,1	<i>p</i> <0,05			

Триглицериды (мг/дл)						$p=0,7$	$p=0,8$	$p=0,8$	A
HF	155,4±31,2	143,9±28,2	$p=0,076$	122,0±11,6	$p=0,263$	19	42	81	
LF	174,9±39,2	158,0±30,0	$p=0,237$	132,1±27,3	$p=0,285$				
Плацебо	105,7±13,6	95,8±14,9	$p=0,139$	95,8±7,9	$p=0,551$	35	79	14	C
Глюкоза (г/мл)						$p=0,9$	$p=0,2$	$p=0,1$	A
HF	42,6±4,1	42,6±3,1	$p=0,952$	42,0±3,7	$p=0,998$	76	81	64	
LF	30,5±4,3	35,7±3,4	$p=0,051$	38,0±3,3	$p=0,080$				
Плацебо	40,9±4,1	42,6±6,2	$p=0,529$	38,9±3,2	$p=0,557$	59	32	69	C
Фруктоза (мкмол/л)						$p=0,7$	$p=0,9$	$p=0,8$	C
HF	235,2±6,4	-	-	237,9±8,0	$p=0,663$	28	06	08	
LF	227,3±11,1	-	-	224,4±8,4	$p=0,809$				
Плацебо	236,2±10,8	-	-	238,3±3,2	$p=0,671$				
Грелин (нг/мл)						$p=0,7$	$p=0,1$	$p=0,1$	A
HF	13,5±3,0	14,3±2,8	$p=0,552$	12,0±2,7	$p=0,984$	96	27	70	
LF	14,9±2	27,3	$p=0,08$	12,7±3,9	$p=0,489$				
Плацебо						62	82	42	C

	,9	±8,1	5						
Плаце	13,6±4	15,1	$p=0,95$	13,8±4,1	$p=0,943$				
бо	,4	±3,9	0						
Эпине									
Фрин									
(пг/мл)						$p=0,3$	$p=0,6$	$p=0,4$	A
						93	86	48	
HF	359,7±	340,							
	55,4	4±44	$p=0,60$	389,9±82,4	$p=0,685$	$p=0,6$	$p=0,2$	$p=0,1$	C
		,5	4			87	69	12	
LF	290,5±	287,							
	38,7	3±37	$p=0,70$	247,0±18,2	$p=0,153$				
		,9	2						
Плаце	415,3±	373,							
бо	125,6	7±11	$p=0,14$	445,7±117,	$p=0,634$				
		1,8	8	1					
TSH									
(мкМЕ/мл)						$p=0,9$	$p=0,5$	$p=0,3$	A
						01	28	58	
HF	2,72±0	2,09							
	,28	±0,2	$p<0,01$	2,55±0,28	$p=0,391$	$p=0,7$	$p=0,5$	$p=0,4$	C
		1				75	48	27	
LF	2,68±0	1,99							
	,59	±0,4	$p<0,05$	2,44±0,53	$p=0,375$				
		1							
Плаце	3,14±0	2,86							
бо	,59	±0,5	$p<0,01$	2,66±0,58	$p=0,361$				
		7							
АСТН									
(пг/мл)						$p=0,6$	$p=0,7$	$p=0,4$	A
						89	53	71	
HF	27,3±3	23,3							
	,5	±4,9	$p=0,40$	25,4±3,8	$p=0,521$	$p=0,4$	$p=0,7$	$p=0,3$	C
		2				82	51	69	
LF	28,1±2	20,3							
	,8	±2,8	$p=0,07$	23,2±2,6	$p=0,251$				
		3							
Плаце	27,8±3	25,3							
бо	,5	±3,5	$p=0,43$	26,9±3,8	$p=0,631$				
		5							
FSH									
(мМЕ/мл)						$p=0,8$	$p=0,5$	$p=0,6$	A
						48	05	20	
HF	16,5±6	17,0							
			$p=0,20$	19,1±7,9	$p=0,199$	$p=0,8$	$p=0,8$	$p=0,7$	C

	,3	±6,6	3			20	99	52
LF	15,9±5,8	15,7±5,8	p=0,59	18,1±6,6	p=0,814			
Плацебо	23,6±8,4	26,0±8,5	p=0,71	28,4±9,7	p=0,092			
LH						p=0,8	p=0,9	p=0,8
(мМЕ/мл)						27	03	11 A
HF	10,7±3,2	11,1±3,3	p=0,39	11,8±3,0	p=0,478	p=0,4	p=0,4	p=0,8 C
LF	12,6±4,3	11,3±3,9	p=0,11	12,6±4,4	p=0,766	52	47	35
Плацебо	15,9±4,3	17,6±4,7	p=0,82	19,4±5,7	p=0,286			

Состав тела

Что касается параметров состава тела, оцениваемых методом плетизмографии (табл. 5), в группе HF обнаружено значительное снижение массы жира (EM) в процентах ($-2,0 \pm 0,7\%$ против исходного уровня, $p=0,017$) после 5 недель лечения. Однако, никакого значимого различия в изменении FM не обнаруживалось по сравнению с другими группами. И наоборот, процентное содержание безжировой массы (FFM) значительно повышалось в группе HF после 5 недель лечения ($+2,4 \pm 0,7\%$ против исходного уровня, $p=0,018$). Никакого значимого отличия в изменении FFM по сравнению с другими группами не обнаружено.

Никаких значимых изменений FM и FFM во время 6-месячного контрольного посещения не обнаружено.

Расход энергии в покое (REE) и дыхательный коэффициент (RQ).

Что касается метаболических параметров, оцениваемых методом непрямой калориметрии (табл. 4), в группе HF процент REE значительно снизился в конце лечения ($-7,4 \pm 3,6\%$ против исходного уровня, $p=0,030$); тенденция к значительному снижению наблюдалась в группе LF ($-8,0 \pm 4,0\%$ против исходного уровня, $p=0,073$) (фиг. 21A). Данные изменения были незначительными по сравнению с другими группами и не сохранялись при FU2.

Значительное снижение RQ в конце лечения от исходного уровня обнаружено как в группе HF ($-3,8 \pm 1,8\%$ против основного уровня, $p=0,040$), так и в группе LF ($-7,4 \pm 2,3\%$ против исходного уровня, $p=0,014$; $p=0,055$ против плацебо). Никаких значимых изменений RQ между первоначальным и 6-месячным контрольным посещениями не обнаружено.

Артериальное давление и частота сердечных сокращений

После одного сеанса dTMS, в группе HF обнаружено значительное снижение систолического артериального давления (SBP) ($-5,2 \pm 2,1\%$ против исходного уровня, $p=0,02$) (табл. 5) и частоты сердечных сокращений ($-5,6 \pm 1,7\%$ против исходного уровня, $p=0,009$) (табл. 4). Никакого значимого кратковременного изменения диастолического артериального давления (DBP) не наблюдалось (табл. 5).

После 5 недель лечения dTMS, значительное снижение SBP обнаруживалось как в группе HF ($-5,8 \pm 2,9\%$ против исходного уровня, $p=0,05$), так и в группе плацебо ($-11,9 \pm 3,5\%$ против исходного уровня, $p=0,01$), без значимых различий между двумя группами; после 15 сеансов dTMS, DBP существенно снижалось только в группе HF ($-7,7 \pm 2,4\%$ против исходного уровня, $p=0,006$). В долговременном масштабе, никаких значимых различий по частоте сердечных сокращений не наблюдалось ни в группах, ни между группами.

Расход энергии при физической активности (АЕЕ)

Из 33 отобранных пациентов, 20 ($n=9$ из группы HF; $n=6$ из группы LF; $n=5$ из группы плацебо) оценивались по АЕЕ в течение 5 недель лечения. См. табл. 4 и 5 и фиг. 22.

Тенденция к увеличению АЕЕ наблюдалась как в группе HF ($+56,2 \pm 22,5\%$ против исходного уровня, $p=0,043$; $p=0,07$ против плацебо), так и в группе LF ($+49,2 \pm 25,3\%$ против исходного уровня, $p=0,089$); в результате чего, в обеих группах наблюдалась тенденция к росту суммарного расхода энергии (ТЕЕ) (в группе HF: $+4,9 \pm 2,3\%$ против исходного уровня, $p=0,049$; в группе LF: $+4,7 \pm 1,9\%$ против исходного уровня, $p=0,052$).

После 5 недель лечения, среднее время ежедневной физической активности увеличивалось в группе HF ($+73,9 \pm 21,1\%$ против исходного уровня, $p=0,059$); в частности, время легкой физической активности [3-4 метаболических эквивалента нагрузки (METs)] значительно увеличилось ($+58,6 \pm 22,0\%$ против ис-

ходного уровня, $p=0,033$).

Кроме того, в группе HF отмечено значительное увеличение METs ($+18,0\pm 5,9\%$ против исходного уровня, $p=0,034$; $p=0,08$ против плацебо), тенденция к увеличению среднего ежедневного числа шагов ($+51,1\pm 22,7\%$ против исходного уровня, $p=0,070$) и среднего расстояния ($+49,6\pm 22,0\%$ против исходного уровня, $p=0,073$; $p=0,069$ против плацебо).

Никаких значимых различий по времени очень слабой, умеренной и интенсивной физической активности не обнаружено ни внутри каждой группы, ни между группами.

Метаболические и нейроэндокринные оценки

Кратковременные и долговременные изменения результатов лабораторных измерений представлены в табл. 4 и 5.

Кратковременные эффекты dTMS

Значительное повышение уровня глюкозы обнаружено в группе HF ($+8,2\pm 1,9\%$ против исходного уровня, $p=0,0004$) по сравнению с уровнями глюкозы крови до (T0) и непосредственно после первого сеанса dTMS (T1). Повышение уровня глюкозы в группе HF было намного больше, чем в группе плацебо ($p=0,029$) (фиг. 23A). Кроме того, в группе HF наблюдалась тенденция к повышению уровня холестерина ($+2,0\pm 0,9\%$ против исходного уровня, $p=0,061$). Что касается нейромедиаторов, то после единственного сеанса высокочастотной (HF) dTMS обнаружено значительное повышение уровней норэпинефрина ($+18,8\pm 7,7\%$ против исходного уровня, $p=0,015$; $p=0,064$ против группы LF) (фиг. 23B). Значительное повышение уровней β -эндорфинов ($+14,3\pm 5,4\%$ против исходного уровня, $p=0,045$) обнаружено только в группе HF; данное повышение было значимым по сравнению как с группой плацебо ($p=0,024$), так и с группой LF ($p=0,014$) (фиг. 23C). В данных группах, фактически, наблюдалась тенденция к снижению уровней β -эндорфинов.

В группе HF уровни лептина значительно снижались с момента T0 до T1 ($-16,3\pm 3,0\%$ против исходного уровня, $p=0,002$).

После единственного сеанса низкочастотной dTMS обнаруживались тенденция к снижению уровней инсулина ($-11,0\pm 5,6\%$ против исходного уровня, $p=0,073$) тенденция к повышению уровней глюкозагона ($+12,4\pm 5,8\%$ против исходного уровня, $p=0,051$). В группе HF никаких значимых изменений уровней инсулина не обнаружено.

Во всех трех группах, после единственного сеанса dTMS обнаруживались значительное снижение уровней гипотиреоидных гормонов, тиреотропного гормона (TSH) (в группе HF: $-20,7\pm 5,3\%$ против исходного уровня, $p=0,003$; в группе LF: $-24,7\pm 3,3\%$ против исходного уровня, $p=0,010$; в группе плацебо: $-19,9\pm 3,8\%$ против исходного уровня, $p=0,007$) и пролактина (в группе HF: $-34,1\pm 5,1\%$ против исходного уровня, $p=0,0001$; в группе LF: $-37,1\pm 4,2\%$ против исходного уровня, $p=0,00004$; в группе плацебо: $-37,4\pm 2,7\%$ против исходного уровня, $p=0,0038$), без значимых различий между группами. В группе LF наблюдалась тенденция к снижению уровней адренокортикотропного гормона (ACTH) ($-17,7\pm 17,3\%$ против исходного уровня, $p=0,073$). После единственного сеанса низкочастотной (LF) dTMS обнаружено значительное снижение уровней кортизола ($-29,3\pm 10,4\%$ против исходного уровня, $p=0,023$).

Триглицериды, грелин, фолликулостимулирующий гормон гипофиза (FSH), лютеинизирующий гормон (LH), эпинефрин не показали значимых изменений после единственного сеанса dTMS.

Долговременные эффекты dTMS

Следующие метаболические параметры: глюкоза, холестерин, триглицериды, не показали ни значимых долговременных изменений в группах, ни различий между группами.

Сравнение начальных значений (T0) со значениями перед последним сеансом dTMS (T2) обнаружило существенную тенденцию к снижению уровня инсулина ($-6,6\pm 13\%$ против исходного уровня, $p=0,086$) и индекса по гомеостатической модели оценки резистентности к инсулину (HOMA-IR) ($-7,3\pm 13,9\%$ против исходного уровня, $p=0,074$) в группе HF. В той же группе обнаружено значительное снижение гликогемоглобина обнаружено в промежутке от T0 до T2 ($-7,7\pm 1,3\%$ против исходного уровня, $p=0,003$; $p=0,075$ против LF); данное снижение сохранялось вплоть до FU1 ($-8,1\pm 1,4\%$ против исходного уровня, $p=0,024$). Фруктозамин не показал значительных изменений ни в одной группе после 15 сеансов dTMS и при последующих посещениях.

Сравнении начальных уровней лептина в момент T0 с уровнями в момент T2 обнаруживает тенденцию к снижению в группе HF ($-29,5\pm 9,2\%$, $p=0,062$) (фиг. 21B), снижение становилось значительным через 1 контрольный месяц ($-32,3\pm 10,6\%$, $p=0,009$) и сохранялось также при посещении FU3 ($-38,3\pm 19,2\%$, $p=0,058$; $p=0,043$ против группы плацебо; $p=0,016$ против группы LF). Уровни грелина не демонстрировали значимых долговременных изменений во всех трех группах.

Ни значимого долговременного (от T0 до T2) изменения внутри каждой группы, ни различий между группами не проявлялось в отношении эпинефрина, норэпинефрина, β -эндорфин, TSH, ACTH и кортизола в слюне.

В группе LF, уровни пролактин значительно снижались в промежутке от T0 до T2, по сравнению с группой плацебо ($-11,1\pm 7,1\%$ против $+13,2\pm 6,8\%$, $p=0,027$), и продолжали снижаться вплоть до FU1

($-18,2 \pm 10,3\%$ против исходного уровня, $p=0,093$) и FU3 ($-26,4 \pm 1,3\%$ против исходного уровня, $p=0,020$).

Негативные последствия и безопасность

Никаких серьезных или тяжелых побочных действий, приводящих к прерыванию лечения не наблюдалось. Субъекты с ожирением, которые получали HF dTMS, испытывали головную боль чаще (9/33), чем в группах LF (4/33) и плацебо (3/33). Данный побочный эффект самопроизвольно проходил в течение 1-2 дней с начала лечения. Не отмечено никаких значимых различий между группами по частоте и интенсивности других сообщавшихся негативных последствий: сонливости (в группе HF: 1/33, в группе LF: 2/33, в группе плацебо: 1/33), боль в шее (в группе HF: 2/33, в группе LF: 1/33, в группе плацебо: 2/33), временная гипертензия (в группе HF: 1/33, в группе LF: 1/33, в группе плацебо: 1/33).

Настоящее исследование рассматривало билатеральное воздействие многократных лечебных сеансов dTMS на PFC и островок, при использовании либо высоко-, либо низкочастотной стимуляции у пациентов с ожирением. Кроме того, исследование рассматривало кратковременные и долговременные изменения, вызываемые ритмической dTMS в нейроэндокринных каскадах реакций, относящихся к балансу аппетита/насыщения. Оценивались также долговременные воздействия ритмической dTMS на ежедневную физическую активность, расход энергии в покое и состав тела. Настоящее исследование является первым клиническим исследованием, использующим dTMS при ожирении, которое демонстрирует снижение веса тела, с показанием долговременного действия по контролю веса (по меньшей мере, 6 месяцев). Данный эффект имел место у пациентов с ожирением, получавших 15 ежедневных сеансов HF стимуляции. Эффекты заметного снижения веса, вызываемые HF стимуляцией, могут быть обусловлены несколькими механизмами.

Показано, что PFC (в частности DLPFC (дорсолатеральная префронтальная кора)), главным образом, вовлечена в процессы ингибиторного контроля и связана с самоконтролем режима питания. Данные результаты опираются на предыдущие свидетельства того, что возбуждающая стимуляция DLPFC усиливает ингибиторную способность и, тем самым, изменяет привычки, в частности, у субъектов, зависимых от наркотиков и пищи. Один механизм, потенциально объясняющий терапевтический эффект ритмической HF dTMS при ожирении, представляет собой модуляцию мезолимбической дофаминовой системы или "подкрепляющей системы", которая вовлечена в регуляцию гедонического отношения к процессу питания. Дофаминовая сигнализация вовлечена в "желание" или стремлении к приему некоторых видов пищи, что лежит в основе булимии. После 15 сеансов dTMS, группа HF показала значительное ослабление булимии, сопровождаемое значительным снижением веса. Данный результат указывает на модуляцию дофаминергической подкрепляющей системы, как на главный механизм, посредством которого dTMS влияет на контроль булимии. Продемонстрированное стимулирующее воздействие ритмической TMS на высвобождение дофамина (DA) может быть обусловлено прямой стимуляцией кортико-стриатальных аксонов, косвенной транссинаптической активацией кортико-стриатальных нейронов, обусловленной ослаблением интракортикального ингибирования, опосредованного GABA (гамма-аминомасляной кислотой). Возможно, что воздействие dTMS на дофаминергическую систему "имитирует" воздействие пищи на данные каскады реакций, когда участники находятся на диете с ограничением пищи.

В дополнение к дофамину, в "подкрепляющую систему" вовлечены также эндогенные опиоидные соединения, в основном, в чувство удовольствия ("склонность"), сопряженное с приятными пищевыми стимулами. В частности, β -эндорфины, секретируемые анорексигенными проопиомеланокортиновыми (POMC) нейронами в гипоталамическом аркуатном ядре, дополнительно ингибируют активацию POMC, что приводит к ослаблению аппетита и повышенному расходу энергии. Интересно отметить, что в проведенном исследовании, после единственного сеанса HF dTMS обнаруживалось значительное повышение уровня β -эндорфинов, по сравнению с исходным уровнем и другими группами. Данный результат предполагает, с одной стороны, вызываемую эндогенными опиоидами активацию дофаминовой (DA) системы, приводящую к высвобождению DA, ("дофаминового каскада"), с другой стороны роль dTMS в модуляции гипоталамического голода посредством отрицательной обратной связи β -эндорфинов с POMC нейронами. Упомянутое двойное действие dTMS на регуляцию как "гедонического голода" (модуляция подкрепляющей системы), так и "гомеостатического голода" (гипоталамическая регуляция) может объяснить длительное действие (по меньшей мере, в течение 6 месяцев) HF dTMS в ослаблении булимии, по сравнению с LF- или плацебо-стимуляцией. Кроме того, потенциальное действие dTMS на нейропластичность (например, доступность транспортера DA), как предполагается недавним исследованием влияния dTMS на алкоголизм, может раскрывать длительное действие HF dTMS по ослаблению булимии.

В группе LF не наблюдалось никакого заметного воздействия dTMS на вес тела, как ранее заявлено в клиническом исследовании по тестированию эффективности влияния dTMS на курение. Как было показано, LF стимуляция (≤ 1 Гц) ингибирует возбудимость коры головного мозга. Хотя было доказано, что ритмическая LF TMS является эффективной и безопасной при лечении некоторых заболеваний, например, депрессии, она давала невысокие результаты при лечении пристрастия. Предполагалось, что подавление активности левой DLPFC посредством ритмической LF TMS ослабляет ее ингибиторный контроль, что приводит к усилению вызываемой стимулами тяги к наркотикам, наблюдаемой у пациентов, зависимых от метамфетамина. Полученные результаты согласуются с данной моделью и могут объяснить от-

сутствие влияния dTMS в группе LF.

В ходе настоящего исследования не обнаружено никакого отрицательного или положительного эффекта при снижении веса путем стимуляции субъектов изображениями любимой пищи непосредственно перед лечением высокочастотной стимуляцией, что противоречит предыдущим исследованиям по TMS. Воздействие вещества, в противоположность нейтральным стимулам, демонстрировало активацию во множестве ожидаемых участков головного мозга, которые, как известно, вовлечены в механизмы веществ и булимию. Поэтому, воздействие вещественных стимулов приводит к усилению склонности, независимо от мотивации сохранять воздержанность. Доказано, что при повторении воздействия и исключении потребления веществ, стимулы утрачивают их прогностическое значение и, следовательно, склонность постепенно аннулируется. В настоящем исследовании отсутствие различия между подгруппами, которые получали или не получали воздействие стимулами, приводит к предположению, что ослабление склонности является не вторичным к механизму торможения после повторного воздействия стимулами, а основным действием dTMS на ослабление булимии. Кроме того, в вышеописанном исследовании процедура представления стимулов выполнялась путем демонстрации изображений самого любимого вида пищи, а не реальной пищи.

Физическая активность у субъектов с ожирением является, как правило, недостаточной. Тем не менее, изменение стиля жизни, кроме консультации по диете, является обязательным для достижения и поддержки снижения веса. Произвольное сокращение мышечных волокон скелетных мышц регулируется действующими корковыми зонами, в том числе двигательными зонами и префронтальной корой. Активация симпатических нервов повышает частоту, интенсивность и силу сократительной активности скелетных мышц. Интрацеребральное введение агонистов DA или антагонистов DA, соответственно, активирует и ингибирует локомоторную активность у крыс. Как показано на мышинной модели с нокдауном D2R (D2-рецептора), низкий уровень D2-рецептора к DA повышает восприимчивость к ожирению при снижении физической активности, а не посредством усиленной мотивации аппетита. Настоящие данные демонстрируют, что HF dTMS повышает локомоторную активность в течение 5-недельного периода (фиг. 22). Поскольку в ряде отчетов сообщалось, что HF TMS повышает концентрацию эндогенного DA в стриатуме и в поле 11 Бродмана медиальной орбитофронтальной коры, то можно представить, что по меньшей мере часть эффекта снижения веса при предлагаемом авторами лечении связана с прямой активацией локомоторной активности у субъектов с ожирением. Кроме того, наблюдаемое повышение уровня норэпинефрина после одного HF dTMS свидетельствует о значении стимулируемой активации симпатической системы для повышения физической активности.

Расход энергии в покое оценивали у всех пациентов в начале исследования, через 5 недель лечения и через 6 месяцев контрольного срока. Через 5 недель, REE (%) значительно снижалась в группе HF, но данное снижение не продолжалось до контрольных посещений. Данный эффект можно объяснить более значительным снижением веса, наблюдаемым в данной группе; общеизвестно, что снижение веса тела, при ограничении в энергии, постоянно приводит к снижению REE (40). Кроме того, в группах HF и LF обнаружено значительное снижение RQ с начала и до окончания лечения. Улучшение дыхательного коэффициента можно интерпретировать как последствие ускорения окисления жира во время снижения веса. Кратковременная и долговременная модификации нейроэндокринных каскадов реакций, относящихся к балансу аппетита/насыщения, оценивались в настоящем исследовании, чтобы идентифицировать нейрофизиологические механизмы, вовлеченные в пищевое подкрепление и булимию и действие dTMS. Что интересно, после первого сеанса dTMS обнаруживались значительное повышение уровней глюкозы (фиг. 23) и значительное снижение уровней лептина в группе HF. Кратковременное снижение уровней лептина после одного сеанса HF dTMS согласуется с результатами предыдущих наблюдений, которые представляют косвенное свидетельство ингибиторного действия дофаминергической нейротрансмиссии на секрецию лептина. Предыдущая гипотеза повышения дофаминергической активности в мезолимбической и мезостриатальной структурах после HF dTMS также косвенно поддерживается обнаружением пониженных уровней лептина. В свою очередь, лептин вовлечен в гомеостаз глюкозы, в частности, в контроль инсулиночувствительности периферической ткани. В недиабетических крысах, ударная внутривенная (i.v.) инфузия лептина усиливала способность инсулина подавлять выработку глюкозы. Снижение уровня лептина после 5 недель лечения и повышение уровня инсулина и HOMA-IR показывают общее улучшение метаболизма после лечения dTMS.

В заключение, настоящее исследование показывает, что HF dTMS на латеральную PFC и островок снижает булимию и вес тела в значительной мере и на длительный срок путем задействования нескольких механизмов. Можно представить, что основным механизмом является повышенная дофаминергическая активность в мезолимбической и мезостриатальной структурах, с вызовом контроля над булимией и потреблением пищи, а также над физической активностью.

Кроме того, идентификация кратковременной и долговременной модификаций нейроэндокринных каскадов реакций, относящихся к балансу аппетита/насыщения, позволила расширить знание нейрофизиологических механизмов, вовлеченных в пищевое подкрепление и булимию. И наконец, безопасность методологии, заявленной в настоящем исследовании, допускает повторение лечения одного и того же субъекта с ожирением в течение нескольких лет.

Специалисты в данной области техники могут внести ряд изменений в вышеописанные способ и систему в соответствии с конкретными и дополнительными требованиями, без выхода всех изменений за пределы объема правовой охраны настоящего изобретения, определенного в прилагаемой формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Нетерапевтический способ глубокой и ритмической транскраниальной магнитной стимуляции субъекта с индексом массы тела (ВМТ) 30-45 кг/м² посредством магнитных импульсов, подаваемых, по меньшей мере, в области волосистой части кожи головы субъекта, при этом упомянутая область является, по меньшей мере, билатеральной префронтальной корой, причем способ содержит следующие этапы, на которых:

определяют пороговую интенсивность упомянутых магнитных импульсов посредством подачи в субъекта одной или более стандартных магнитных стимуляций и определения реакции субъекта на упомянутую стандартную стимуляцию, причем упомянутая реакция соответствует движению правого большого пальца;

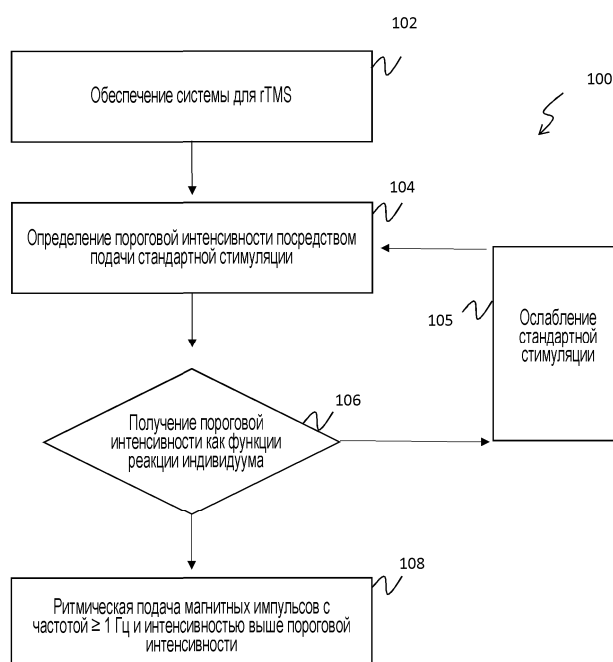
многократно подают магнитную стимуляцию в течение 80 подводимых серий за один сеанс, с длительностью каждой серии 2 с, с одним интервалом времени между подводимой серией и следующей серией в 20 с, причем упомянутая магнитная стимуляция характеризуется частотой 18 Гц и интенсивностью стимуляции по меньшей мере 120% от пороговой интенсивности.

2. Способ по п.1, в котором этап определения пороговой интенсивности содержит следующие этапы, на которых:

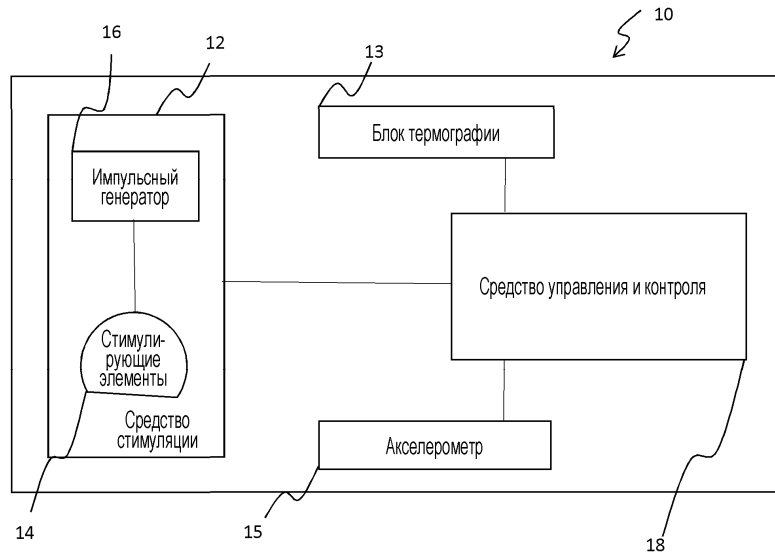
подают стандартную магнитную стимуляцию в области волосистой части кожи головы субъекта, соответствующую первичной моторной коре, и

снижают интенсивность стандартной магнитной стимуляции периодически, до получения пороговой интенсивности, соответствующей наименьшей интенсивности стимуляции, необходимой для определения упомянутой реакции субъекта.

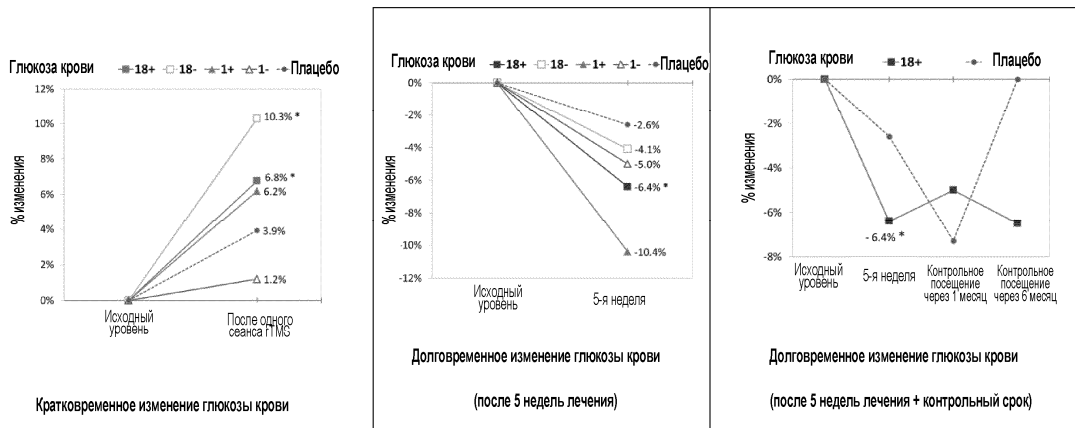
3. Способ по п.1, в котором область волосистой части кожи головы субъекта является билатеральной префронтальной корой и островком.



Фиг. 1



Фиг. 2

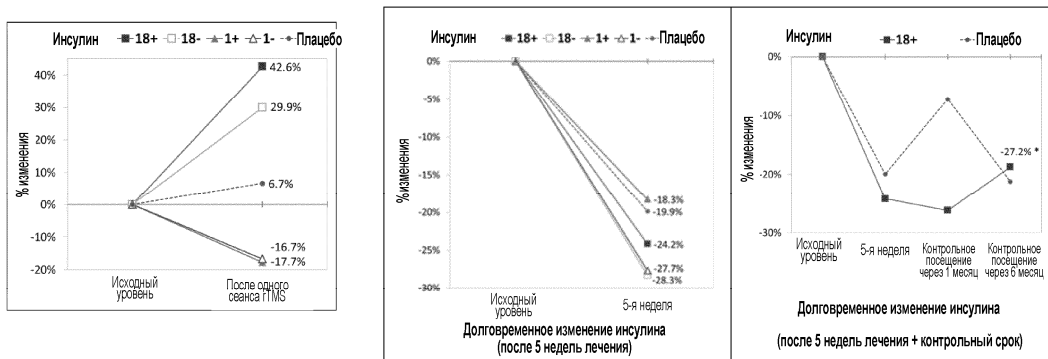


(a)

(b)

(c)

Фиг. 3

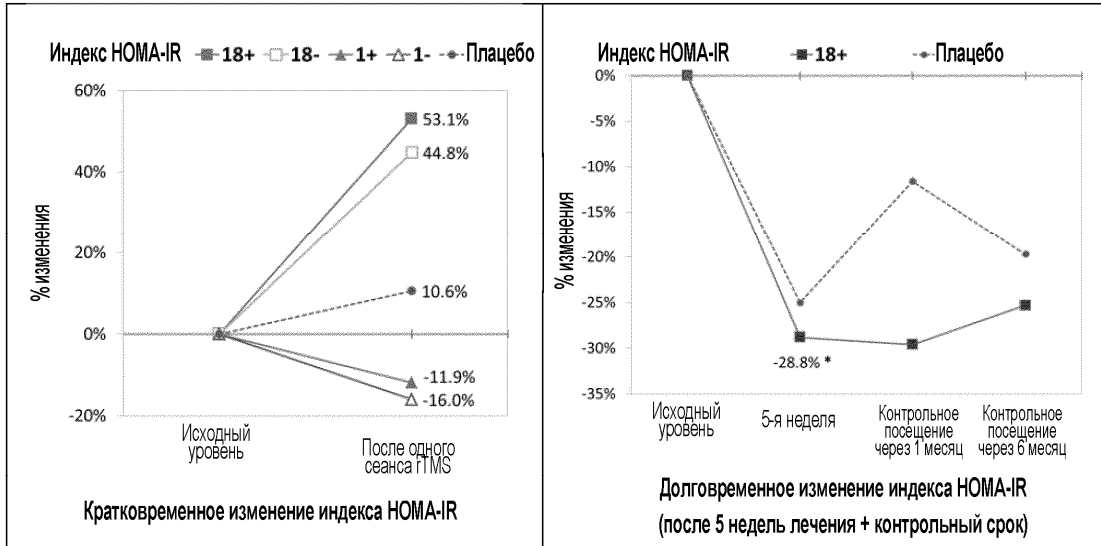


(a)

(b)

(c)

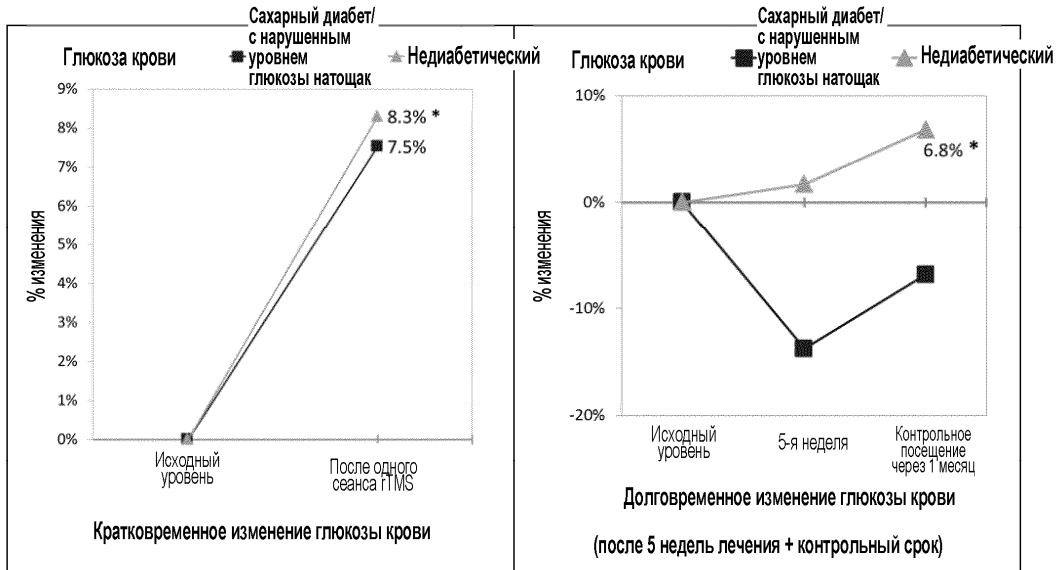
Фиг. 4



(a)

(b)

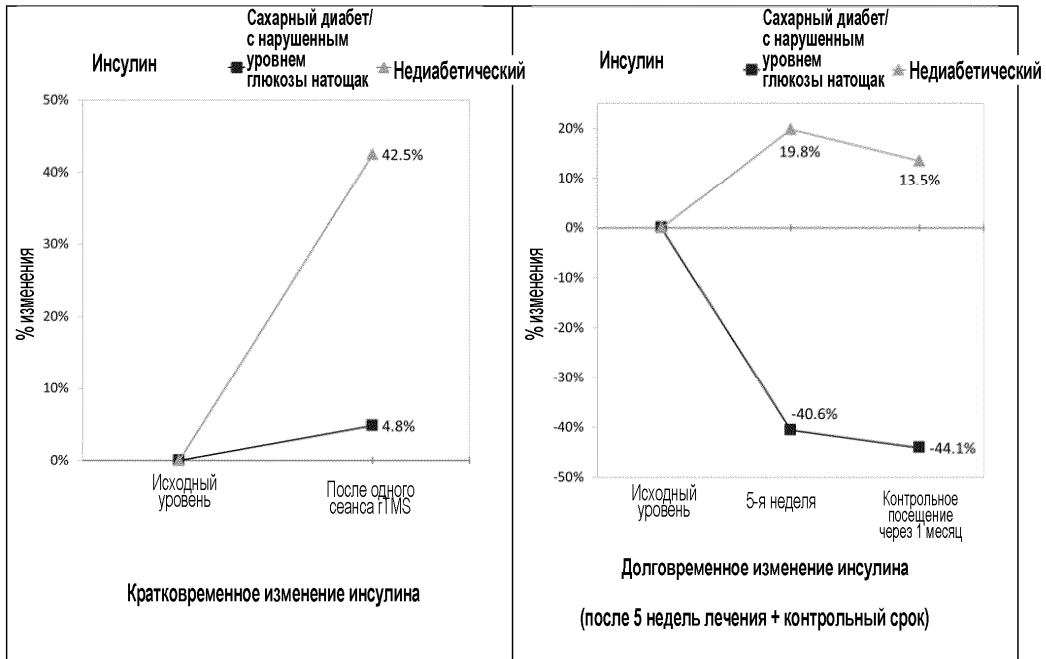
Фиг. 5



(a)

(b)

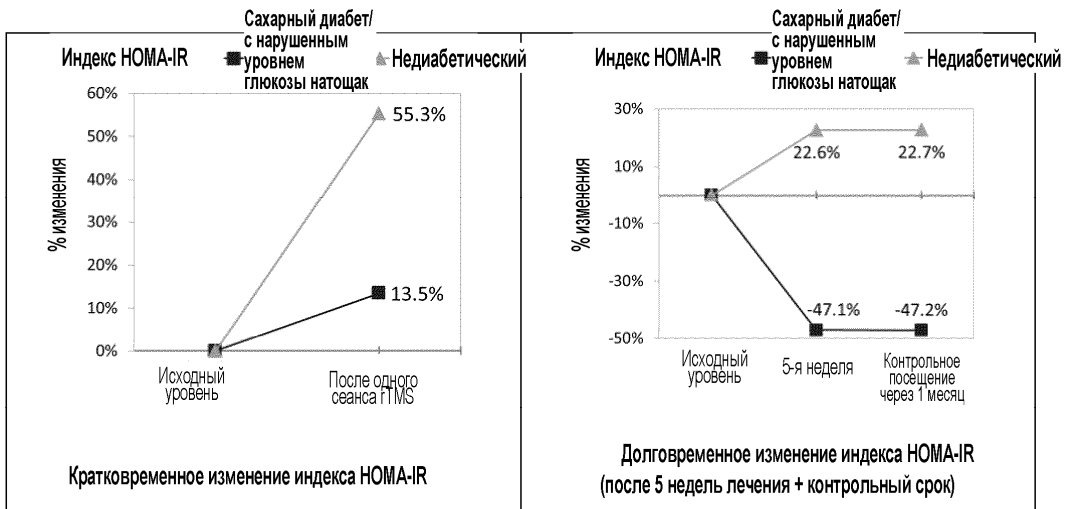
Фиг. 6



(a)

(b)

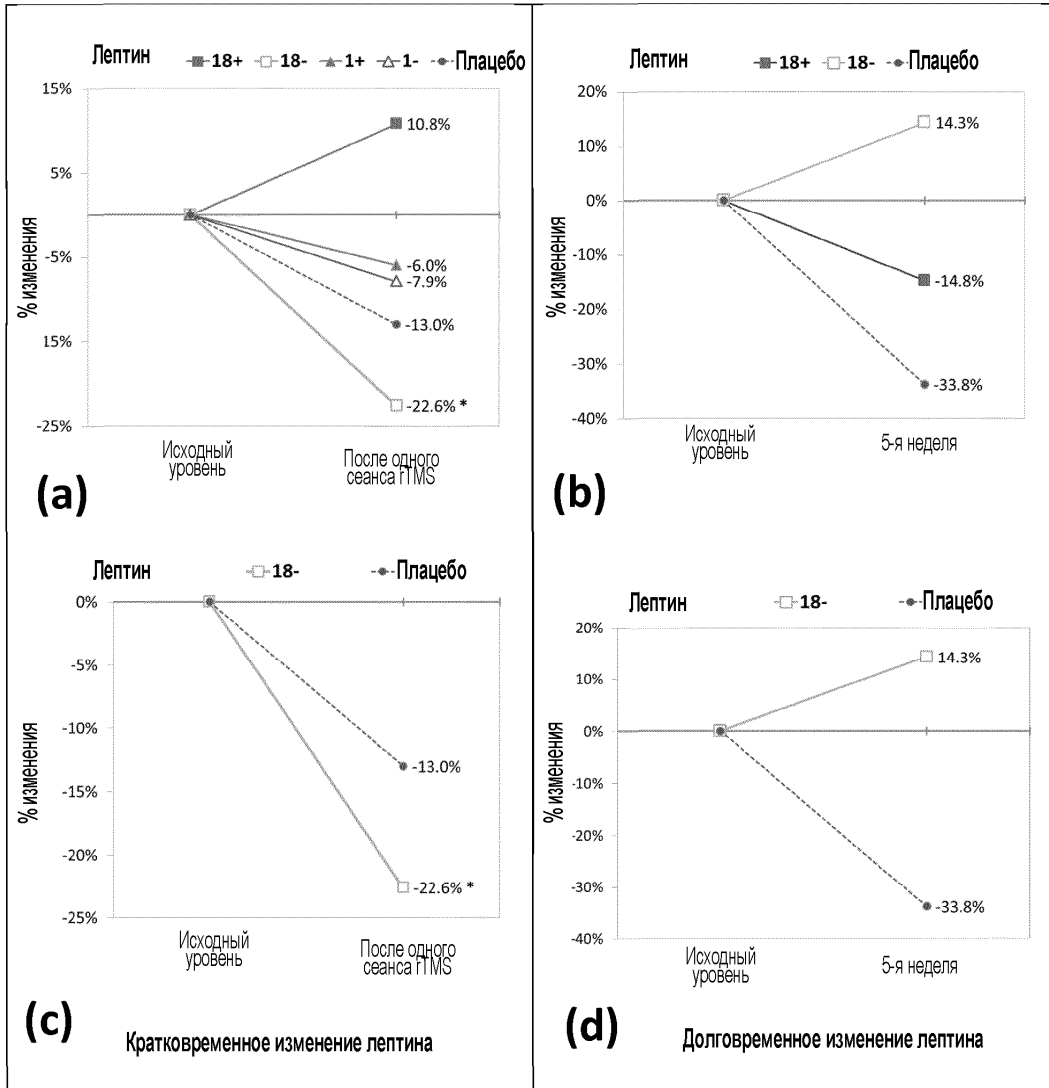
Фиг. 7



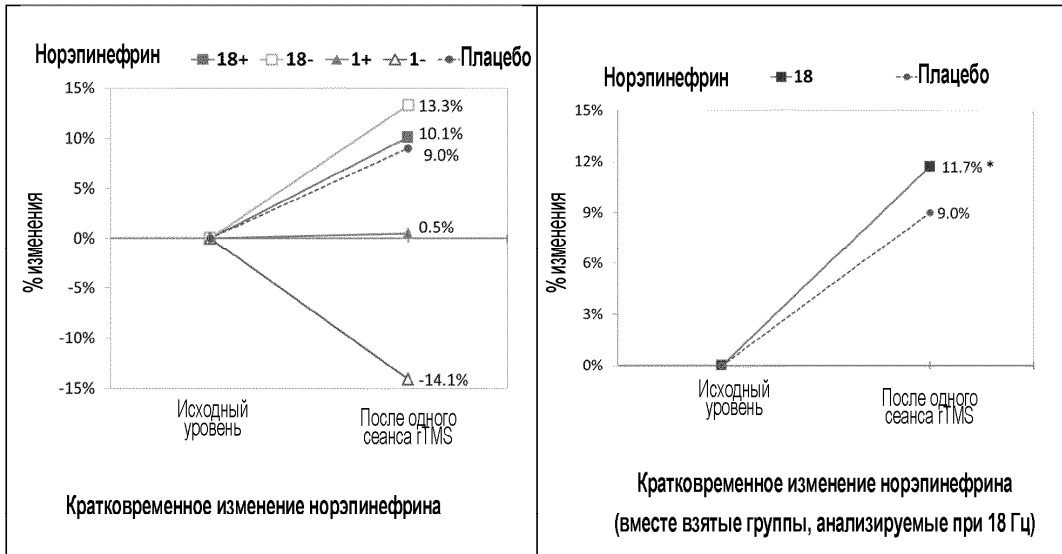
(a)

(b)

Фиг. 8

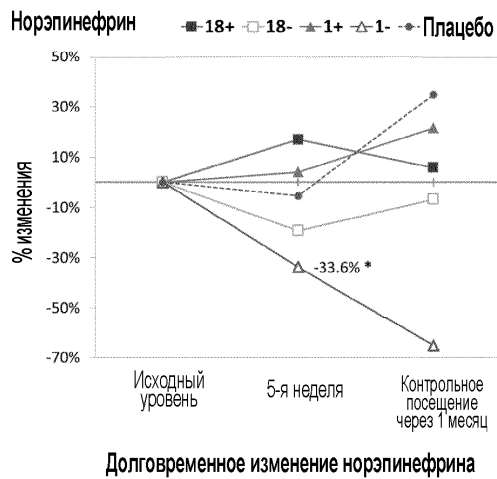


Фиг. 9



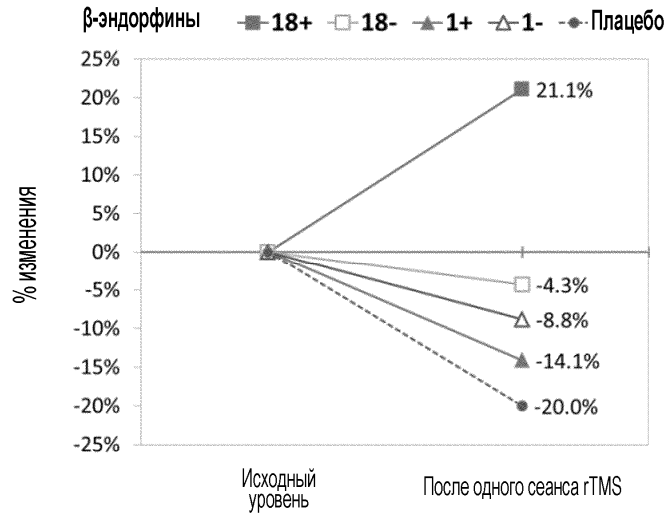
(a)

(b)

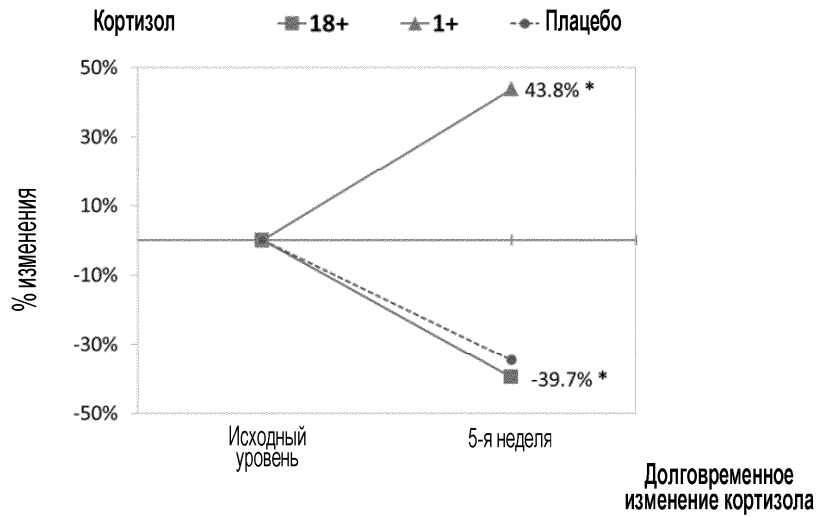


(c)

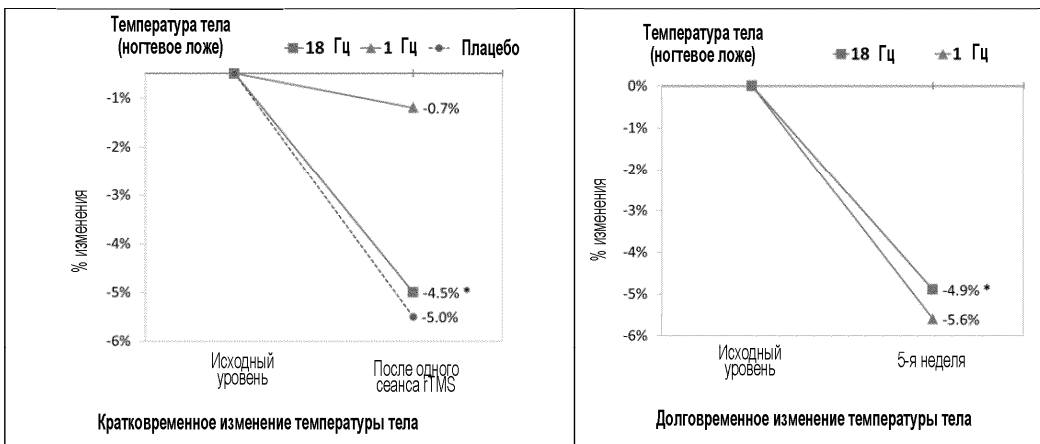
Фиг. 10



Фиг. 11



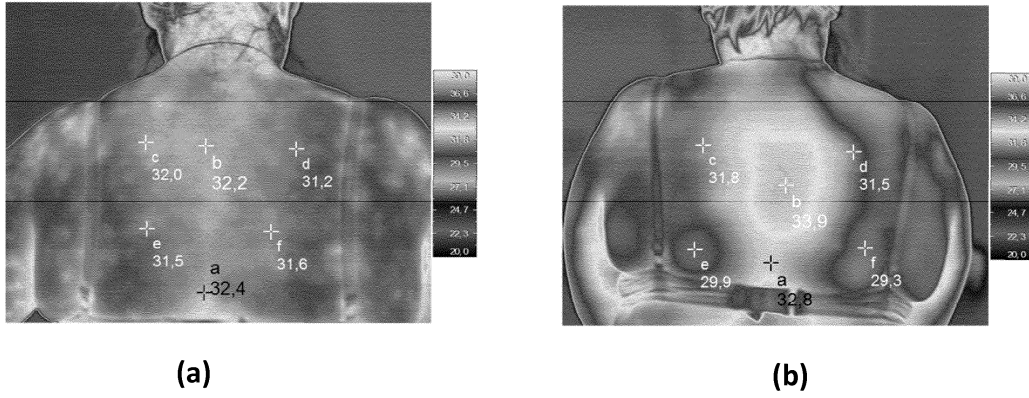
Фиг. 12



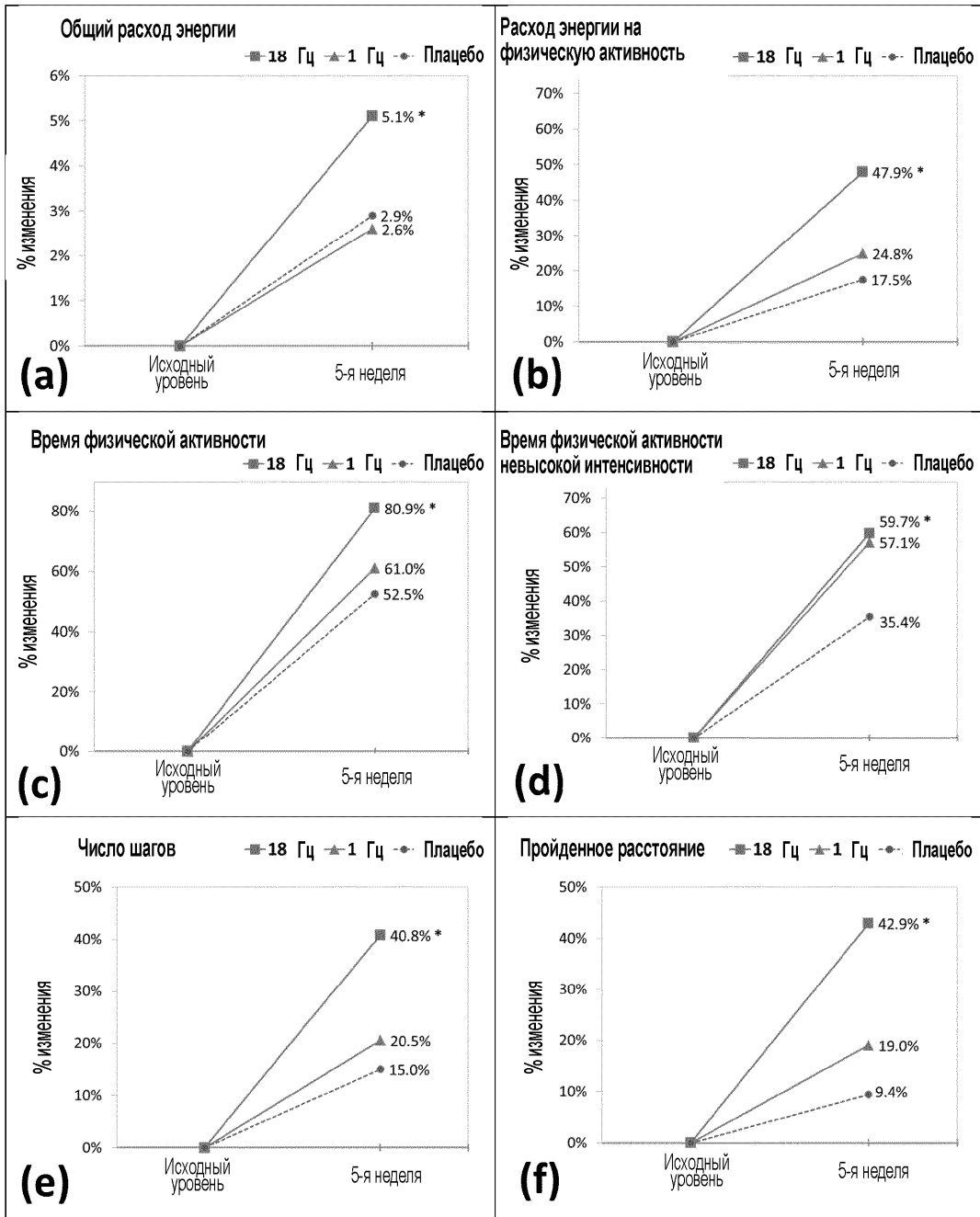
(a)

(b)

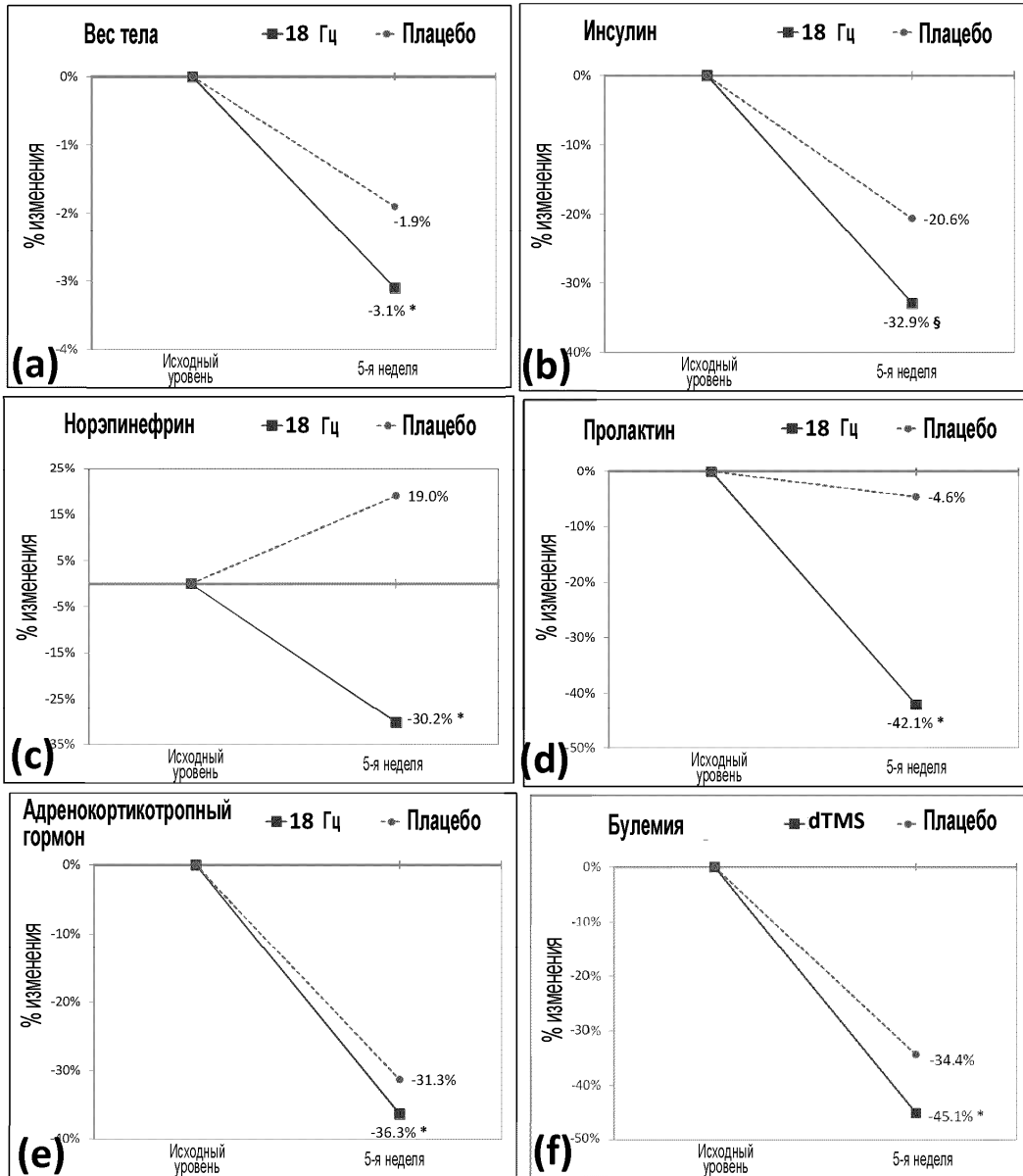
Фиг. 13



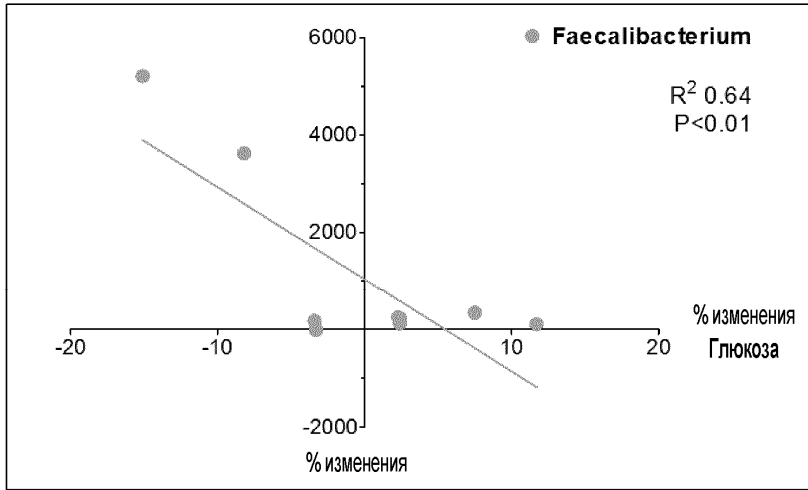
Фиг. 14



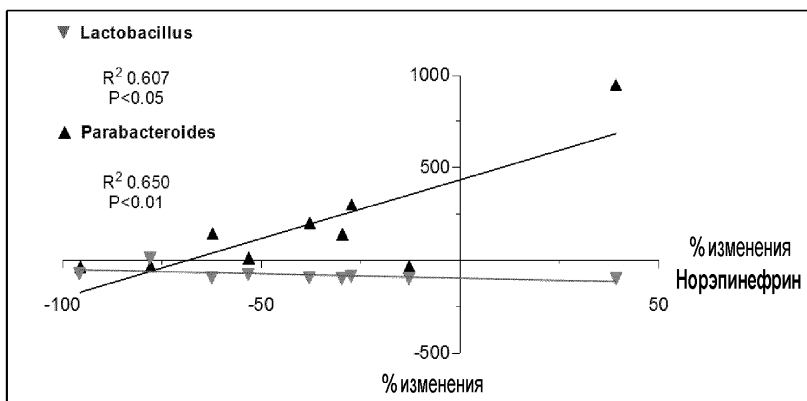
Фиг. 15



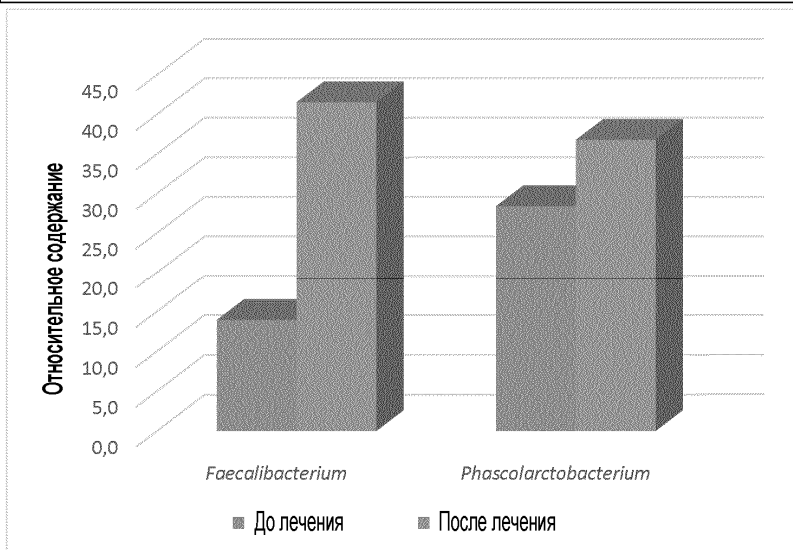
Фиг. 16



(a)

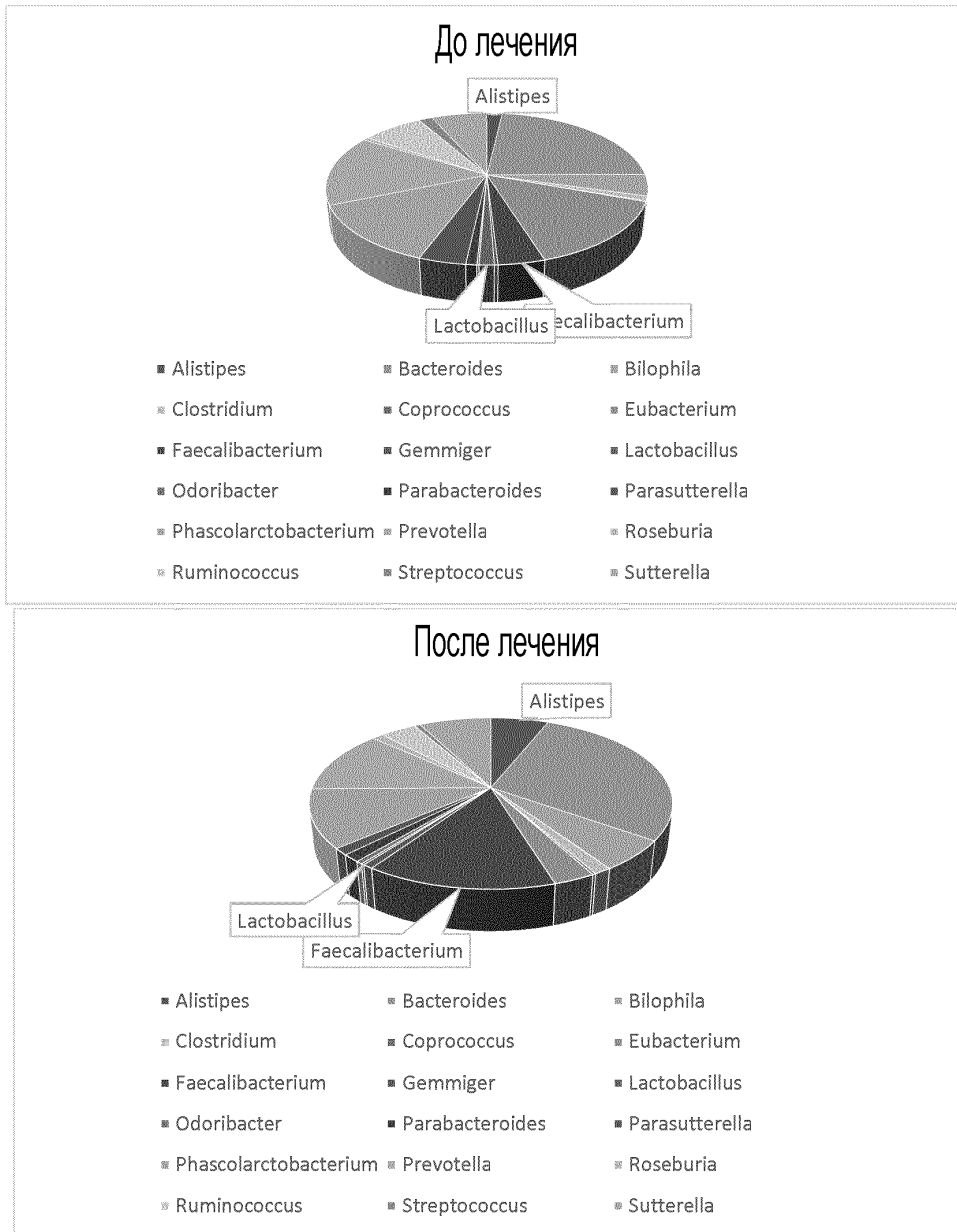


(b)

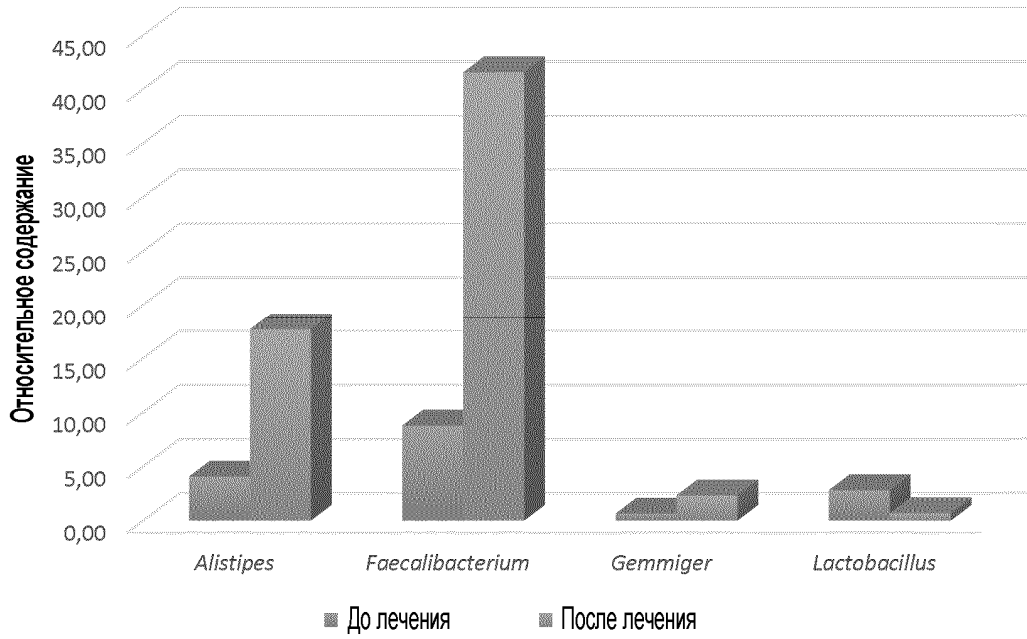


(c)

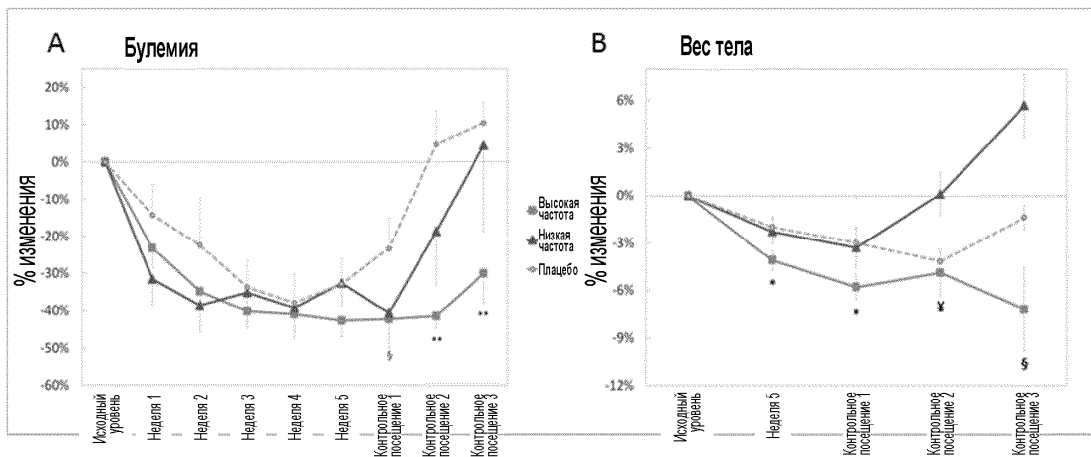
Фиг. 17



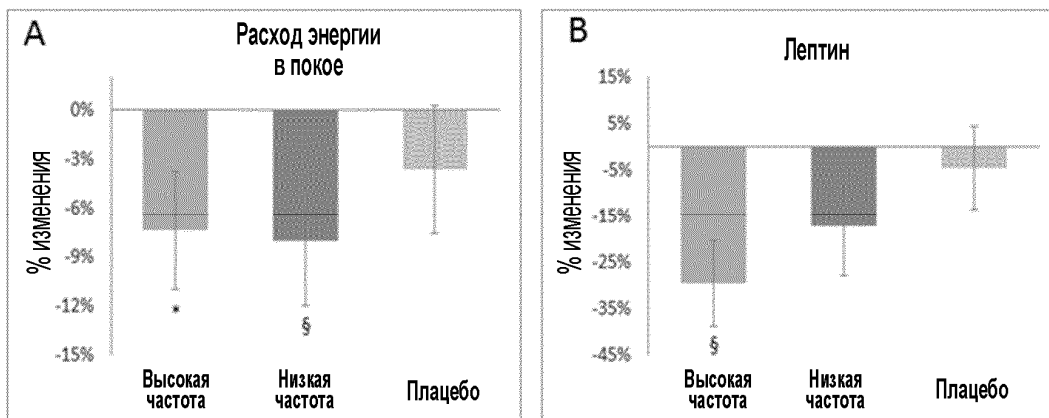
Фиг. 18



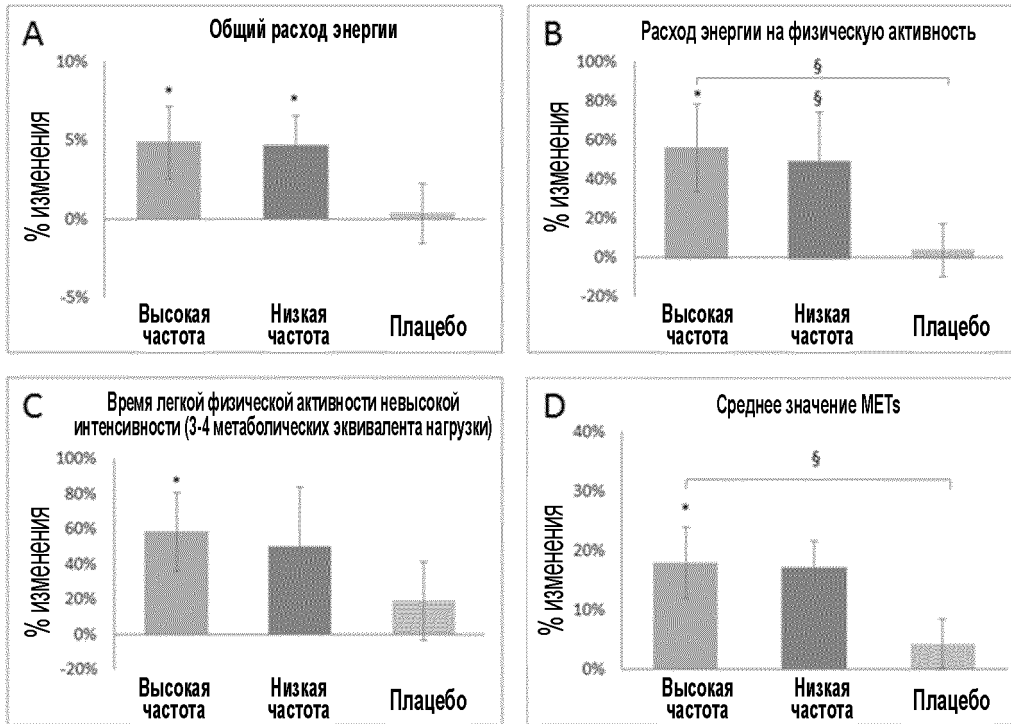
Фиг. 19



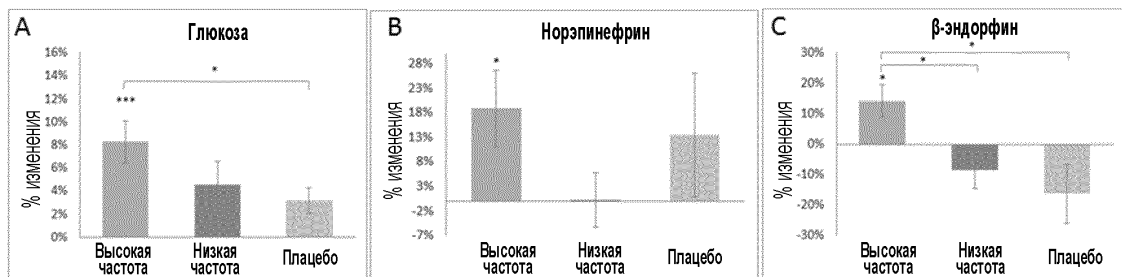
Фиг. 20



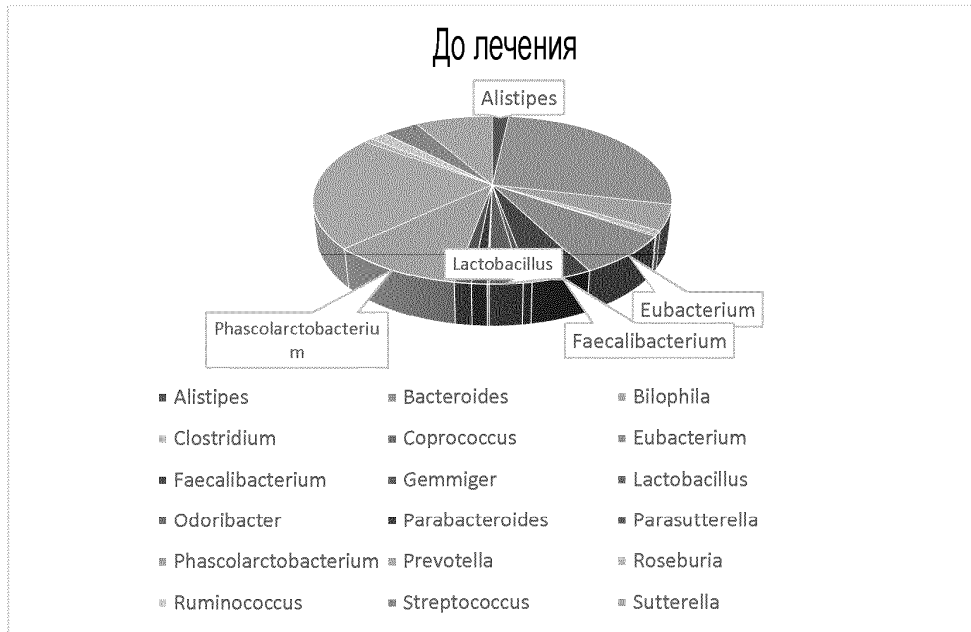
Фиг. 21



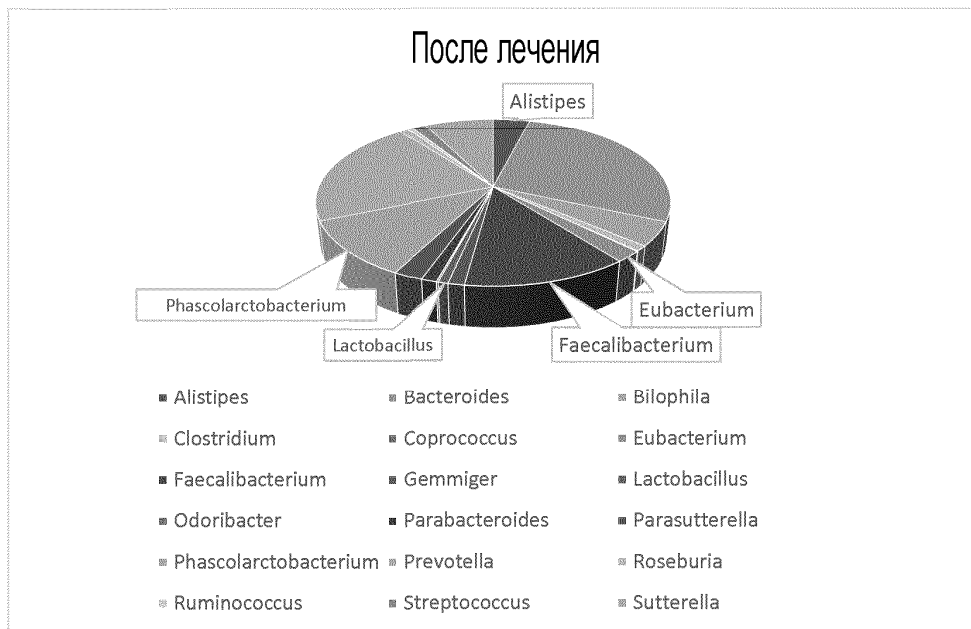
Фиг. 22



Фиг. 23



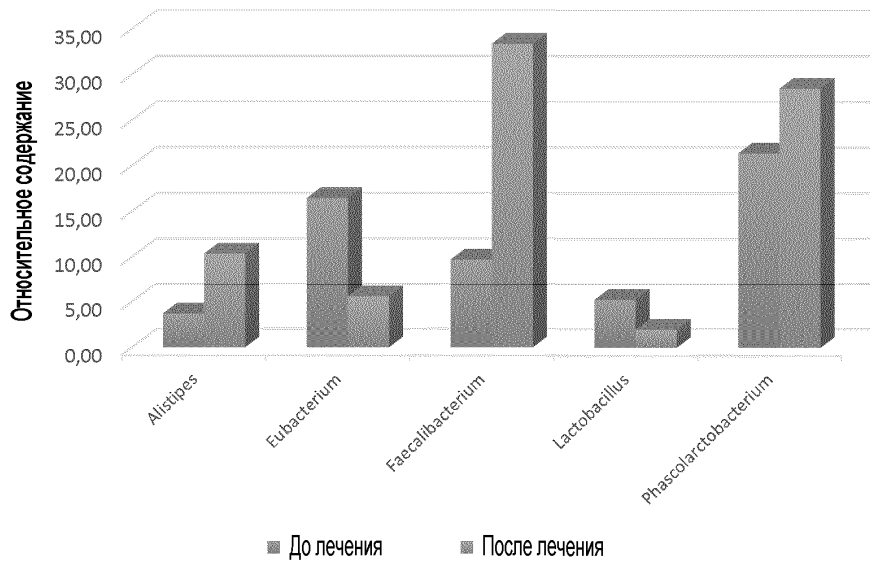
(a)



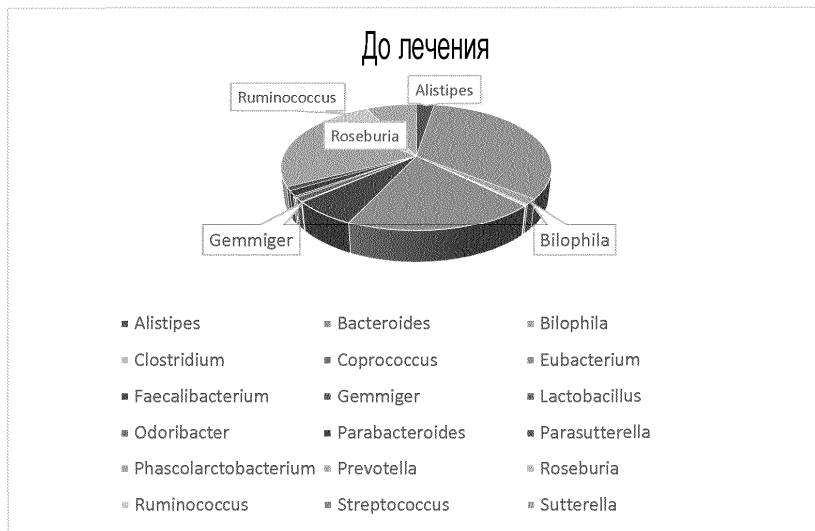
(b)

Фиг. 24

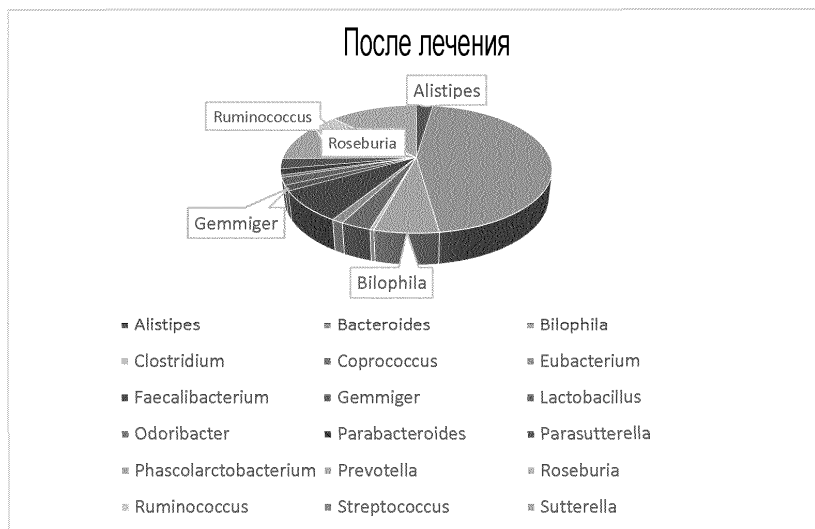
043841



Фиг. 25

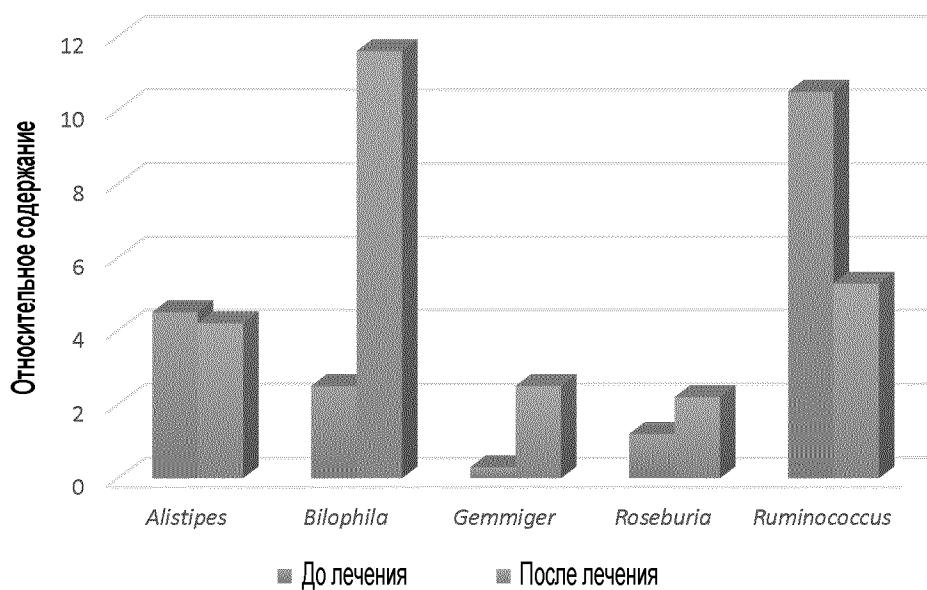


(a)



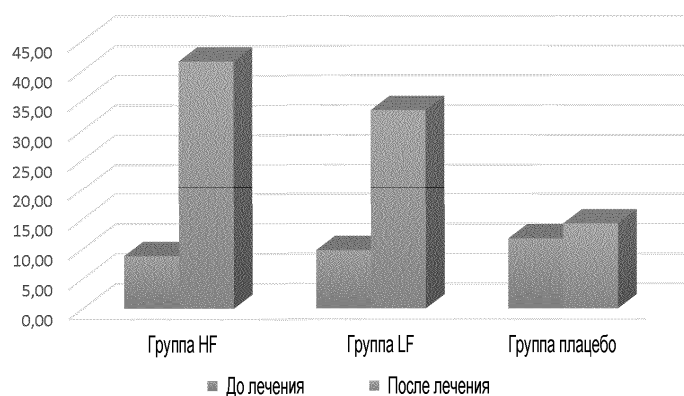
(b)

Фиг. 26



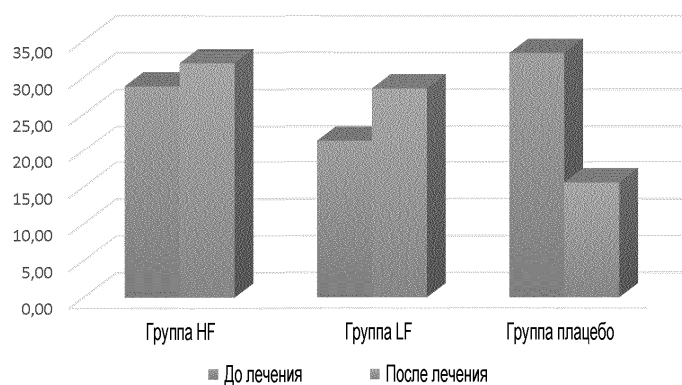
Фиг. 27

Содержание Faecalibacterium



(a)

Содержание Faecalibacterium



(b)

Фиг. 28



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2