

Биотипирование депрессий на основе электроэнцефалографических параметров мнимой когерентности

И.А. Лапин¹, Т.А. Рогачева¹, А.А. Митрофанов², С.Н. Мосолов^{1, 3}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

² ФГБНУ «Центр психического здоровья», Москва, Россия

³ ФГБУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Патфизиологические основы клинического полиморфизма депрессивных расстройств изучены крайне недостаточно. **Материалы и методы.** В одномоментном исследовании с целью выделить электроэнцефалографические варианты депрессивного симптомокомплекса электроэнцефалографически с расчетом параметров мнимой когерентности обследовано 325 больных с депрессиями в структуре рекуррентного депрессивного ($n = 184$) и биполярного II типа расстройств ($n = 141$). **Результаты.** Выделены нейрофизиологические варианты депрессивных расстройств, характеризующие различные ветви патогенеза аффективной патологии и позволяющие объяснить клинический полиморфизм депрессивного симптомокомплекса. **Заключение.** Выделенные биотипы депрессий можно использовать для построения дифференцированных терапевтических программ, а также в качестве объективной меры эффективности терапии при динамическом наблюдении.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: депрессия, ЭЭГ, биотип, когерентность

КОНТАКТЫ: Лапин Игорь Александрович, igor_lapin@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6023-8542
Рогачева Татьяна Анатольевна, 32316@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3101-0650
Митрофанов Андрей Алексеевич, brainsys@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-8431-0107
Мосолов Сергей Николаевич, profmosolov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5749-3964

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Лапин И.А., Рогачева Т.А., Митрофанов А.А., Мосолов С.Н. Биотипирование депрессий на основе электроэнцефалографических параметров мнимой когерентности // Современная терапия психических расстройств. – 2022. – № 2. – С. 11–26. – DOI: 10.21265/PSYPH.2022.45.34.002

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Biotyping of Depressions Based on Electroencephalographic Parameters of Imaginary Coherence

I.A. Lapin¹, T.A. Rogacheva¹, A.A. Mitrofanov², S.N. Mosolov^{1, 3}

¹ Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology" Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia

² Federal State Budgetary Scientific Institution "Mental Health Research Center", Moscow, Russia

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

SUMMARY

Relevance. The pathophysiological basis of the clinical polymorphism of depressive disorders has been studied extremely insufficiently. **Materials and methods.** In a cross-sectional study in order to identify electroencephalographic variants of the depressive symptom complex, 325 patients with depressions in the structure of recurrent depressive ($n = 184$) and bipolar II type disorders ($n = 141$) were examined electroencephalographically with the calculation of imaginary coherence parameters. **Results.** Neurophysiological variants of depressive disorders have been identified that characterize various branches of the pathogenesis of affective pathology and allow explaining the clinical polymorphism of the depressive symptom complex. **Conclusion.** The identified biotypes of depression can be used to build differentiated therapeutic programs, as well as an objective measure of the effectiveness of therapy during dynamic monitoring.

KEY WORDS: depression; EEG; biotype; coherence

CONTACTS: Lapin I.A., igor_lapin@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6023-8542
Rogacheva T.A., 32316@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3101-0650
Mitrofanov A.A., Brainsys@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-8431-0107
Mosolov S.N., profmosolov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5749-3964

CITATION: Lapin I.A., Rogacheva T.A., Mitrofanov A.A., Mosolov S.N. Biotyping of Depressions Based on Electroencephalographic Parameters of Imaginary Coherence // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2022. – No. 2. – Pp. 11–26. – DOI: 10.21265/PSYPH.2022.45.34.002 [in Russian]

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Статья выполнена в рамках Госзадания 121041300177–9

Введение

Клинический полиморфизм и неоднозначная чувствительность пациентов с депрессиями к лечению препаратами различных классов мотивируют современную нейронауку на поиск моделей, позволяющих объяснить данную гетерогенность. Одним из новых подходов к решению этой проблемы является биотипирование с идентификацией сетевого взаимодействия различных корковых зон на основе параметров мнимой когерентности. Последняя позволяет исключить вклад физического распространения электрического поля по мозгу как объемному проводнику, маскирующему истинное нейрональное взаимодействие различных отделов неокортекса [1]. Указанный подход имеет очевидные преимущества перед попытками биотипирования на основе современных методов нейровизуализации [2–4], поскольку позволяет идентифицировать сетевые взаимодействия с высочайшим временным разрешением в различных частотных диапазонах, имеющих зачастую противоположное функциональное значение.

Цель исследования – выделить электроэнцефалографические варианты депрессивных расстройств.

Методы исследования

Дизайн исследования – поперечный, пациенты обследовались однократно и последовательно включались в исследование согласно критериям включения и невключения при обращении в клинику.

Критерии включения: депрессивный эпизод в соответствии с критериями МКБ-10 в структуре рекуррентного депрессивного и биполярного II типа расстройств (F31.30; F31.31; F31.6; F33.00; F33.01; F33.10; F33.11), праворукость, оцениваемая от +24 до +9 баллов по опроснику латеральных признаков М. Annett [5], отсутствие терапии психофармакологическими препаратами в течение 4 недель до включения в исследование.

Критерии исключения: возраст моложе 18 и старше 45 лет, пациенты с психотическими и психоорганическими нарушениями, острой либо декомпенсированной хронической соматической патологией, синдромом зависимости от психоактивных веществ.

Верификация диагноза при клинико-психопатологической оценке состояния осуществлялась с использованием краткого структурированного диагностического интервью (MINI 7.0.2) для DSM-5 и дополнительного модуля MINI – MDD [6]. Психометрическая оценка проводилась по шкалам общего клинического впечатления в модификации для биполярного расстройства (CGI-BP) [7], тревоги (HARS) [8] и депрессии (HDRS-17) [9] Гамильтона, Опроснику симптомов депрессии (IDS-C) [10], Клинико-административной шкале мании (CARS-M) [11], Шкале удовольствия Снейта – Гамильтона (SHAPS) [12], Шкале социального и личного функционирования (PSP) [13], Торонтской алекситимической шкале (TAS-20-R) [14].

В соответствии с этими критериями было отобрано 325 (из них 222 (68,31 %) – женщины) стационарных и амбулаторных больных с депрессиями в структуре рекуррентного депрессивного (далее РДР; $n = 184$) и биполярного II типа расстройств (БАР; $n = 141$).

Средние оценки обследованных по клиническим шкалам и основные характеристики заболевания представлены в табл. 1 и 2.

Группу контроля составили 80 здоровых испытуемых, сопоставимых по полу и возрасту, без наследственной отягощенности по психической патологии. Все участники дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование соответствовало Хельсинкской декларации 1975 г., ее пересмотренному варианту 2000 г., и было одобрено Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России (протокол № 25/4 от 21.01.2019).

Электроэнцефалографическое исследование. Электроэнцефалографию (ЭЭГ) проводили в состоянии спокойного бодрствования на протяжении

Таблица 1. Характеристика всей выборки больных с депрессиями по полу, возрасту и основным клиническим шкалам
Table 1. Characteristics of the entire sample of patients with depression by sex, age and main rating scales

Параметр	Среднее значение по всей выборке $n = 325$	БАР $n = 141$	РДР $n = 184$	χ^2/t	p
Пол (число и доля женщин)	222 (68,31 %)	93 (65,96 %)	129 (70,11 %)	–	> 0,05
Возраст, лет	29,70 + 11,43	28,04 + 10,41	30,98 + 12,03	–2,320	0,0210
HDRS-17, суммарный балл	17,95 + 4,57	18,12 + 4,66	17,82 + 4,50	–	> 0,05
HARS, суммарный балл	19,89 + 6,71	19,87 + 7,12	19,91 + 6,41	–	> 0,05
CGI-BP, суммарный балл	3,87 + 1,08	4,04 + 1,07	3,74 + 1,06	2,492	0,0132
PSP, суммарный балл	62,76 + 10,56	60,22 + 10,27	64,71 + 10,40	–3,881	0,0001*
Ангедония (по SHAPS)	7,34 + 2,96	7,96 + 2,84	6,86 + 2,97	3,366	0,0009*

Примечание. Сравнение больных с БАР и РДР по полу проводилось по критерию χ^2 , по возрасту и клиническим шкалам (в связи с нормальным распределением) – по t -критерию, при этом критическому уровню значимости с учетом поправки Бонферрони соответствует $p < 0,0083$ (6 сравнений), * $p < 0,0083$.

Таблица 2. Характеристика всей выборки больных с депрессиями по возрасту начала, продолжительности заболевания, числу и средней продолжительности перенесенных эпизодов**Table 2.** Characteristics of the entire sample of patients with depression by age of onset, duration of the disease, number and average duration of episodes

Характеристики заболевания	Среднее значение по всей выборке n = 325	БАР n = 141	РДР n = 184	U, Z	p
Возраст начала заболевания, лет	21,78 + 8,55	19,49 + 6,57	23,53 + 9,45	U = 9752,5 Z = -3,835	0,0001*
Продолжительность болезни, лет	7,92 + 7,75	8,44 + 8,00	7,52 + 7,55	–	> 0,05
Число перенесенных эпизодов	7,55 + 8,76	11,04 + 11,04	4,88 + 5,11	U = 7289,0 Z = 6,769	0,0000*
Средняя продолжительность эпизодов, мес.	4,17 + 5,11	3,46 + 2,47	4,71 + 6,40	–	> 0,05
Средняя продолжительность ремиссии, мес.	13,27 + 24,76	7,11 + 9,03	17,99 + 31,17	U = 8582,0 Z = -5,229	0,0000*
Продолжительность текущего эпизода, мес.	5,82 + 7,30	4,67 + 4,09	6,70 + 8,93	–	> 0,05

Примечание. Критическому уровню значимости с учетом поправки Бонферрони соответствует $p < 0,0010$ (50 сравнений); * $p < 0,0010$.

5 мин с помощью аппаратно-программного комплекса для топографического картирования электрической активности мозга «НЕЙРО-КМ» (производства ООО НМФ «Статокин», Россия) с частотой дискретизации 500 Гц, полосой пропускания от 0,5 до 45 Гц, сетевой фильтр – 50 Гц. Запись ЭЭГ осуществляли монополярно, от 14 стандартных отведений (при импедансе ниже 5 кОм), расположенных на коже в соответствии с международной системой «10–20», от симметричных лобных (F3, F4), центральных (C3, C4), теменных (P3, P4), затылочных (O1, O2), передних височных (F7, F8), средних височных (T3, T4) и задних височных (T5, T6) корковых зон (четные каналы – отведения от корковых зон правого полушария, нечетные – левого). Референтным электродом служили объединенные ушные электроды. Все фрагменты записи с артефактами исключали из последующего анализа.

Математический анализ ЭЭГ осуществляли с помощью системы Brainsys (Россия). Для всех испытуемых, включенных в исследование, по каждой паре из 14 отведений в стандартных частотных диапазонах (дельта (δ) – 0,5–4,0 Гц, тета (θ) – 4–8 Гц, альфа (α) – 8–13 Гц, бета-1 (β -1) – 13–20 Гц, бета-2 (β -2) – 20–30 Гц, гамма (γ) – 30–45 Гц) были рассчитаны показатели «мнимой» когерентности [1]. Поскольку мнимая когерентность оценивается от –1 до 1, а значения, близкие к –1, также отражают высокую функциональную связанность, для анализа функциональных взаимодействий различных корковых зон использовали модуль нативных значений (МКОГ). Для выделения наиболее информативных переменных для различения больных с депрессиями и нормы проводили дискриминантный анализ по алгоритму пошагового включения предикторов по максимуму увеличения расстояния Махаланобиса. Для этого все показатели МКОГ были приведены к распределению Гаусса с помощью Z-преобразования Фишера. Далее для каждой из выделенных при дискриминантном анализе переменных и каждого больного были рассчитаны от-

клонения модуля МКОГ от соответствующего усредненного показателя по группе здоровых испытуемых. С результатами вычислений проводили факторный анализ (по методу главных компонент с применением Varimax вращения, максимизирующего дисперсию), в результате были выделены кластеры нейрофизиологических нарушений – биотипы депрессии. Для выявления клинических соответствий полученных вариантов использовали U-критерий Манна – Уитни и корреляционный анализ Спирмена, уровень значимости корректировался согласно поправке Бонферрони.

Результаты

Дискриминантный анализ позволил выделить 17 наиболее информативных переменных для различения больных с депрессиями и нормы (табл. 3).

С помощью факторного анализа отклонения от нормы выделенных нейрофизиологических переменных были сгруппированы в шесть кластеров нейрофизиологических нарушений (табл. 4).

Согласно факторной структуре дисфункциональных взаимодействий, было выделено шесть вариантов/биотипов депрессии (см. рисунок).

Нейрофизиологические показатели, вошедшие в **вариант 1**, отрицательно коррелировали с интенсивностью тревоги (по HARS), ангедонии (SHAPS), инсомнических нарушений (HDRS, пункты 4 и 6; HARS, пункт 4), мышечных соматических симптомов (HARS, пункт 7), т. е. чем больше снижение относительно нормы α -МКОГ (как в данном паттерне), тем больше выраженность указанных нарушений. Более выраженное снижение α -МКОГ (P4–F8) отмечено у больных с неблагополучием во время внутриутробного развития, лиц с ПТСР в анамнезе и безработных; снижение МКОГ (P4–F7) – у больных с ранними инфекциями/интоксикациями и лиц, потерявших работу; а снижение α -МКОГ (C3–P4) превалировало у пациентов с наследственной отягощенностью по

Таблица 3. Сравнительный анализ (по *t*-критерию) показателей мнимой когерентности (по модулю) у больных с депрессиями и здоровых испытуемых**Table 3.** Comparative analysis (*t*-criterion) of indicators of imaginary coherence (by modulus) in patients with depression and healthy subjects

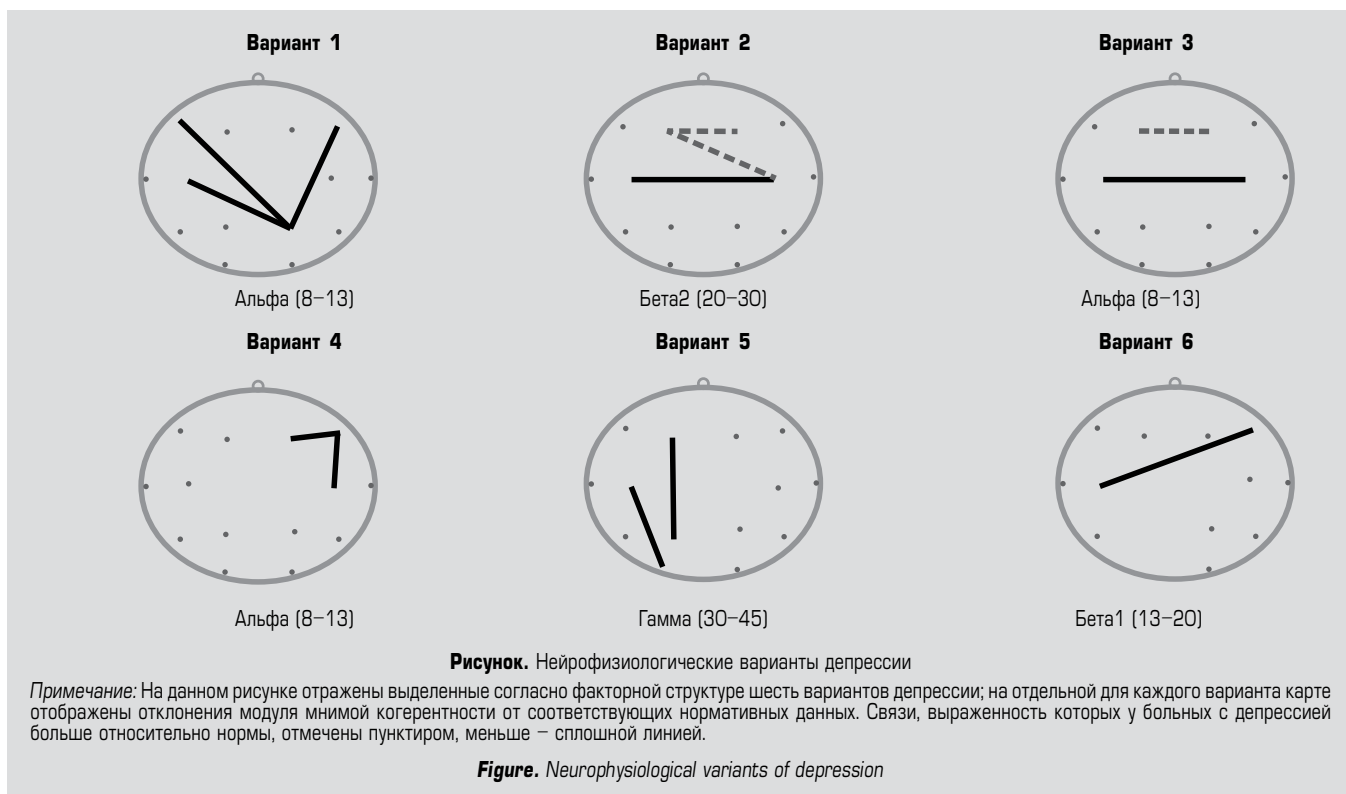
Показатель	Депрессия <i>n</i> = 325		Норма <i>n</i> = 80		<i>t</i>	<i>p</i>
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>		
θ-МКОГ(C4-F8)	0,045442	0,032534	0,053906	0,031515	-2,03459	0,042579
α-МКОГ(F3-F4)	0,027800	0,021705	0,034454	0,020023	-2,41794	0,016073
α-МКОГ(F4-F8)	0,063867	0,051110	0,095866	0,086847	-4,16769	0,000038*
α-МКОГ(C3-C4)	0,030744	0,025507	0,050905	0,033711	-5,74493	0,000000*
α-МКОГ(C3-P4)	0,079958	0,074647	0,169471	0,086259	-9,03428	0,000000*
α-МКОГ(C4-F8)	0,054769	0,044242	0,104154	0,069503	-7,66102	0,000000*
α-МКОГ(P4-F7)	0,090225	0,078395	0,199153	0,103386	-10,1054	0,000000*
α-МКОГ(P4-F8)	0,085379	0,072692	0,205468	0,093702	-12,0941	0,000000*
β1-МКОГ(F3-T4)	0,041636	0,033689	0,058686	0,037001	-3,85829	0,000134
β1-МКОГ(C3-P3)	0,030171	0,032621	0,102752	0,057095	-14,6300	0,000000*
β1-МКОГ(C3-F8)	0,034418	0,027425	0,053445	0,044966	-4,68457	0,000004*
β2-МКОГ(F3-F4)	0,049611	0,029293	0,030961	0,016998	5,299342	0,000000*
β2-МКОГ(F3-C4)	0,042249	0,026165	0,029146	0,020169	4,054800	0,000061*
β2-МКОГ(C3-C4)	0,035500	0,028046	0,054483	0,030837	-5,15873	0,000000*
γ-МКОГ(F3-P3)	0,036857	0,029089	0,074271	0,052576	-8,34119	0,000000*
γ-МКОГ(C3-O1)	0,037969	0,031547	0,053457	0,036056	-3,70864	0,000239
γ-МКОГ(C3-T5)	0,070366	0,038813	0,040683	0,030911	6,166231	0,000000*

Примечание. Сравнение проводилось после приведения показателей мнимой когерентности к нормальному распределению с помощью Z-преобразования Фишера; критическому уровню значимости (согласно поправке Бонферрони) соответствует $p < 0,00009$ ($(14 \times 13)/2$ (пар отведений) $\times 6$ (диапазонов) = 546 сравнений); * $p < 0,00009$.

Таблица 4. Факторный анализ отклонений от нормы модуля мнимой когерентности у больных с депрессиями**Table 4.** Factor analysis of deviations from the norm of the module of imaginary coherence in patients with depression

Отклонения	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4	Фактор 5	Фактор 6
α-МКОГ(F3-F4)	0,03539	0,01701	0,83165	-0,04169	-0,16392	0,02727
α-МКОГ(F4-F8)	0,26962	-0,11021	0,00942	0,70746	0,01974	0,02641
α-МКОГ(C3-C4)	0,18535	-0,00310	0,83366	0,14030	0,00568	-0,05341
α-МКОГ(C3-P4)	0,91271	0,04622	0,08481	0,18743	0,04176	0,01617
α-МКОГ(C4-F8)	0,12554	0,04828	0,02818	0,85895	0,07770	-0,02777
α-МКОГ(P4-F7)	0,92468	0,06045	0,05351	0,09696	0,04836	0,04782
α-МКОГ(P4-F8)	0,82894	0,04299	0,02237	0,16280	-0,01326	-0,10154
β1-МКОГ(C3-F8)	-0,15439	0,05083	0,00626	0,22610	-0,06695	0,79965
β2-МКОГ(F3-F4)	0,03856	0,74505	-0,06536	0,09487	-0,16860	0,01669
β2-МКОГ(F3-C4)	0,02907	0,78491	0,19506	0,01070	-0,07527	0,07961
β2-МКОГ(C3-C4)	0,07117	0,82241	0,04594	0,03037	0,09469	-0,08300
γ-МКОГ(F3-P3)	0,02351	0,15274	0,04431	-0,16890	-0,71805	0,05768
γ-МКОГ(C3-O1)	0,03399	0,11479	-0,17336	-0,00404	-0,80015	0,04850
Expl. var	2,59280	2,10894	1,90796	1,71594	1,71574	1,44243
Prp. Totl	0,14404	0,11716	0,10600	0,09533	0,09532	0,08014

Примечание. Жирным шрифтом выделены факторные нагрузки более 0,7.



аффективной патологии, дисгармонией воспитания по типу гиперопеки, ранними тяжелыми инфекциями и интоксикациями в анамнезе; наоборот, более высокие значения параметра зарегистрированы у лиц с гипоопекой, излишней строгостью в воспитании и множественными (чаще 5 раз в неделю) конфликтами с микроокружением (табл. 5).

При **варианте 2** величина β -2-МКОГ(F3–F4) напрямую коррелировала с интенсивностью суици-

дальных намерений (по HDRS, пункт 3), обратно с выраженностью когнитивных нарушений (HARS, пункт 5). Интенсивность данных дисфункциональных взаимодействий была выше у пациентов с наследственной отягощенностью по расстройствам личности, курящих и лиц, употребляющих психоактивные вещества, у больных с атипичной депрессией, депрессией со смешанными чертами и наличием коморбидного депрессии пограничного расстройства личности.

Таблица 5. Клинические, социальные и анамнестические характеристики варианта 1
Table 5. Clinical, social and anamnestic characteristics of option-1

Клинические показатели	α -МКОГ(C3–P4)	α -МКОГ(P4–F7)	α -МКОГ(P4–F8)
Инсомния (HARS, пункт 4)	$p > 0,05$	$R = -0,154$ $p = 0,00643$	$R = -0,114$ $p = 0,04472$
Мышечные симптомы (HARS, пункт 7)	$R = -0,132$ $p = 0,01999$	$R = -0,121$ $p = 0,03287$	$R = -0,263$ $p = 0,00000^*$
Тревога (суммарный балл HARS)	$p > 0,05$	$R = -0,119$ $p = 0,03566$	$p > 0,05$
Ранняя бессонница (HDRS, пункт 4)	$R = -0,133$ $p = 0,01899$	$R = -0,151$ $p = 0,00764$	$R = -0,140$ $p = 0,01375$
Поздняя бессонница (HDRS, пункт 6)	$R = -0,128$ $p = 0,02361$	$R = -0,166$ $p = 0,00334$	$p > 0,05$
Ангедония (суммарный балл SHAPS)	$p > 0,05$	$R = -0,128$ $p = 0,04525$	$p > 0,05$
Наследственность по аффективной патологии (1-я и 2-я линия родства)	$U = 9463$ $Z = -3,098$ $p = 0,00195$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Патология беременности	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$U = 5591$ $Z = -3,099$ $p = 0,00194$

Клинические показатели	α -МКОГ(С3–P4)	α -МКОГ(P4–F7)	α -МКОГ(P4–F8)
Гиперопека	$U = 1481$ $Z = -2,824$ $p = 0,00474$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Гипоопека	$U = 2398$ $Z = 3,216$ $p = 0,00132$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Излишняя строгость в воспитании	$U = 5651$ $Z = 4,517$ $p = 0,00001^{**}$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Ранние (до 6 лет) тяжелые инфекции и интоксикации	$U = 883$ $Z = -2,223$ $p = 0,02619$	$U = 715$ $Z = -2,824$ $p = 0,00474$	$p > 0,05$
Безработица	$p > 0,05$	$U = 6561$ $Z = -3,476$ $p = 0,00051^{**}$	$U = 7586$ $Z = -1,972$ $p = 0,04858$
Множественные (чаще 5 раз в неделю) конфликты с микроокружением	$U = 2760$ $Z = 3,939$ $p = 0,00008^*$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Посттравматическое стрессовое р-во в анамнезе	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$U = 505$ $Z = -2,816$ $p = 0,00486$

* При корреляционном анализе Спирмена критическому уровню значимости (согласно поправке Бонферрони) соответствует $p < 0,00031$.

** При сравнениях по U -критерию критическому уровню значимости (согласно поправке Бонферрони) соответствует $p < 0,00056$.

Гиперинтегративные β -2-взаимодействия (F3–C4) отрицательно коррелировали с поздней бессонницей (HDRS, пункт 6), заторможенностью (HDRS, пункт 8) и ангедонией (SHAPS). β -2-МКОГ(F3–C4) была выше у пациентов с наследственной отягощенностью по расстройству личности и алкоголизму, курящих, больных с множественными конфликтами с микроокружением, пациентов с БАП II типа, клиникой атипичной депрессии и депрессии со смешанными чертами (по DSM-5). β -2-МКОГ(C3–C4) отрицательно коррелировала с тяжестью депрессии (по HDRS) и тревоги (по HARS), выраженностью психоэмоционального напряжения (HARS, пункт 2) и соматических симптомов (HDRS, пункт 11) (табл. 6).

При варианте 3 значения α -МКОГ(F3–F4) положительно коррелировали с интенсивностью тревоги и напряженности (IDS-C, пункт 7), страхов (HARS, пункт 3), депрессивных руминаций (IDS-C, пункт 16), а отрицательно – с выраженностью заторможенности (HDRS, пункт 8) и интеллектуальных нарушений (HARS, пункт 5), общей длительностью заболевания и числом перенесенных эпизодов. Выраженность описываемого дисфункционального взаимодействия была выше у лиц с дисгармонией воспитания по типу гиперопеки и пациентов с навязчивостями в когнитивной сфере. Напротив, более низкие значения параметра зарегистрированы у лиц с суицидальной попыткой в анамнезе и наличием коморбидного депрессии расстройства личности. α -МКОГ(C3–C4) обратно коррелировала с нерешительностью (IDS-C, пункт 15). Более низкие значения α -МКОГ(C3–C4)

зарегистрированы у лиц с ранней потерей одного из родителей, росших в условиях неполной семьи, с дисгармонией воспитания по типу гипоопеки. Больные с депрессиями с клиникой «душевной боли», суицидальными попытками в анамнезе отличались более высокими значениями показателя (табл. 7).

При варианте 4 α -МКОГ(F4–F8) положительно коррелировала с раздражительностью (CARS-M, пункт 2) и повышением самооценки (CARS-M, пункт 7), а отрицательно – с ажитацией (HARS, пункт 14), снижением критики по отношению к болезни (HDRS, пункт 17), продолжительностью заболевания. Выраженность признака (снижения α -МКОГ) была выше у больных с тревожным ведущим аффектом и пациентов с коморбидным депрессивным расстройством личности по типу избегания, а меньше – у лиц с родительской гипоопекой, излишней строгостью в воспитании, пограничным расстройством личности, наличием в структуре депрессивного симптомокомплекса раздражительности и повышенной гневливости. Альфа-связь (C4–F8) положительно коррелировала с повышением самооценки (CARS-M, пункт 7) и снижением потребности во сне (CARS-M, пункт 8), а отрицательно – с интенсивностью тревоги (HARS, пункт 1), напряжения (HARS, пункт 2), вегетативных (HARS, пункт 13) и ипохондрических (HDRS, пункт 15) нарушений, снижения работоспособности/активности (HDRS, пункт 7) и критики к заболеванию (HDRS, пункт 17). Более низкие значения параметра зарегистрированы у больных с физическим ощущением «душевной боли», наличием развернутого

Таблица 6. Клинические, социальные и анамнестические характеристики варианта 2
Table 6. Clinical, social and anamnestic characteristics of option-2

Клинические показатели	β2-МКОГ(F3-F4)	β2-МКОГ(F3-C4)	β2-МКОГ(C3-C4)
Напряжение (HARS, пункт 2)	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$R = -0,183$ $p = 0,00120$
Интеллектуальные нарушения (HARS, пункт 5)	$R = -0,144$ $p = 0,01096$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Тревога (суммарный балл HARS)	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$R = -0,151$ $p = 0,00760$
Суицидальные намерения (HDRS, пункт 3)	$R = 0,118$ $p = 0,03798$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Поздняя бессонница (HDRS, пункт 6)	$p > 0,05$	$R = -0,121$ $p = 0,03279$	$p > 0,05$
Заторможенность (HDRS, пункт 8)	$p > 0,05$	$R = -0,115$ $p = 0,04218$	$p > 0,05$
Соматическая тревога (HDRS, пункт 11)	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$R = -0,195$ $p = 0,00053$
Суммарный балл по HDRS-17	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$R = -0,179$ $p = 0,00154$
Ангедония (SHAPS)	$p > 0,05$	$R = -0,168$ $p = 0,00800$	$p > 0,05$
Депрессия с атипичными чертами (DSM-5)	$U = 8667$ $Z = 4,015$ $p = 0,00006^{**}$	$U = 8368$ $Z = 4,397$ $p = 0,00001^{**}$	$p > 0,05$
Депрессия со смешанными чертами (DSM-5)	$U = 4418$ $Z = 3,326$ $p = 0,00088$	$U = 4084$ $Z = 3,992$ $p = 0,00007^{**}$	$p > 0,05$
Биполярное аффективное расстройство, тип II	$p > 0,05$	$U = 9694$ $Z = 2,648$ $p = 0,0081$	$p > 0,05$
Пограничное расстройство личности (DSM-5)	$U = 8050,0$ $Z = 2,951$ $p = 0,00317$	$U = 8618$ $Z = 2,171$ $p = 0,02994$	$p > 0,05$
Психомоторное возбуждение	$p > 0,05$	$U = 9157$ $Z = 2,610$ $p = 0,0090$	$p > 0,05$
Наследственная отягощенность по алкоголизму (со стороны родственников 1-й и 2-й линий родства)	$p > 0,05$	$U = 7202$ $Z = 2,742$ $p = 0,00610$	$p > 0,05$
Наследственная отягощенность по расстройствам личности (1-я и 2-я линии родства)	$U = 5835$ $Z = 2,288$ $p = 0,02212$	$U = 5173$ $Z = 3,367$ $p = 0,00076$	$p > 0,05$
Множественные конфликты (чаще 5 раз в неделю)	$p > 0,05$	$U = 3004$ $Z = 3,446$ $p = 0,00057$	$p > 0,05$
Тобакокурение	$U = 5584$ $Z = 2,406$ $p = 0,01611$	$U = 5390$ $Z = 2,727$ $p = 0,00639$	$p > 0,05$
Употребление ПАВ (DSM-5) (отличных от табака и алкоголя) без признаков абстинентного синдрома	$U = 399$ $Z = 3,238$ $p = 0,00120$	$U = 670$ $Z = 2,159$ $p = 0,03085$	$p > 0,05$

Примечание. См. примечание к табл. 5.

Таблица 7. Клинические, социальные и анамнестические характеристики варианта 3
Table 7. Clinical, social and anamnestic characteristics of option-3

Показатели	α -МКОГ(F3-F4)	α -МКОГ(C3-C4)
Тревога и напряженность (IDS-C, пункт 7)	$R = 0,180$ $p = 0,00145$	$p > 0,05$
Страхи (HARS, пункт 3)	$R = 0,129$ $p = 0,02264$	$p > 0,05$
Руминации (IDS-C, пункт 16)	$R = 0,280$ $p = 0,00000^*$	$p > 0,05$
Интеллектуальные нарушения (HARS, пункт 5)	$R = -0,293$ $p = 0,00000^*$	$p > 0,05$
Заторможенность (HDRS, пункт 8)	$R = -0,166$ $p = 0,00328$	$p > 0,05$
Трудность принятия решений (IDS-C, пункт 15)	$p > 0,05$	$R = -0,136$ $p = 0,01677$
Продолжительность болезни	$R = -0,268$ $p = 0,00000^*$	$p > 0,05$
Число перенесенных эпизодов	$R = -0,147$ $p = 0,00956$	$p > 0,05$
Ранняя (до 6 лет) потеря родителя	$p > 0,05$	$U = 5992$ $Z = -2,458$ $p = 0,01398$
Воспитание в условиях неполной семьи	$p > 0,05$	$U = 5992$ $Z = -2,458$ $p = 0,01398$
Гиперопека	$U = 1328$ $Z = 3,248$ $p = 0,00116$	$p > 0,05$
Гипоопека	$p > 0,05$	$U = 2732$ $Z = -2,468$ $p = 0,01359$
Расстройства личности	$U = 5575$ $Z = -2,853$ $p = 0,00434$	$p > 0,05$
Навязчивости в когнитивной сфере	$U = 6333$ $Z = 2,172$ $p = 0,02988$	$p > 0,05$
Суицидальные попытки в анамнезе	$U = 4376$ $Z = -2,532$ $p = 0,01134$	$U = 3663$ $Z = 3,835$ $p = 0,00013^{**}$
Физическое ощущение «душевной боли»	$p > 0,05$	$U = 10009$ $Z = 2,573$ $p = 0,01009$

* При корреляционном анализе Спирмена критическому уровню значимости (согласно поправке Бонферрони) соответствует $p < 0,00046$.

** При сравнениях по U -критерию критическому уровню значимости (согласно поправке Бонферрони) соответствует $p < 0,00083$.

соматовегетативного комплекса Протопопова – Осипова; напротив, более высокие значения параметра выявлялись у лиц с гипоопекой в воспитании и пограничным расстройством личности (табл. 8).

При варианте 5 величина γ -МКОГ(F3-P3) отрицательно коррелировала с интенсивностью фобических нарушений (HARS, пункт 3), ажитации (HARS, пункт 14), соматических проявлений тревоги (HDRS, пункт 11; HARS, пункты 8 и 9), ипохондрии (HDRS, пункт 15), внешне-ориентированного утилитарного стиля мышления (TAS-20-R, шкала BOM). Более

явное снижение γ -МКОГ(F3-P3) было зарегистрировано у лиц с гипоопекой; у мужчин по сравнению с женщинами; у одиноких; лиц, употребляющих спиртное с повышенным риском (по DSM-5); больных с суточными колебаниями выраженности аффекта с ухудшением состояния в утренние часы. Величина γ -МКОГ(C3-O1) положительно коррелировала с раздражительностью (CARS-M, пункт 2), отрицательно – с числом эпизодов заболевания, выраженностью бессонницы, снижения критичности к болезни, трудностью описания чувств (TAS-20-R,

Таблица 8. Клинические, социальные и анамнестические характеристики варианта 4
Table 8. *Clinical, social and anamnestic characteristics of option-4*

Показатели	α -МКОГ(F4-F8)	α -МКОГ(C4-F8)
Тревожное настроение (HARS, пункт 1)	$p > 0,05$	$R = -0,134$ $p = 0,01794$
Напряжение (HARS, пункт 2)	$p > 0,05$	$R = -0,114$ $p = 0,04390$
Вегетативные симптомы (HARS, пункт 13)	$p > 0,05$	$R = -0,131$ $p = 0,02052$
Поведение при осмотре (HARS, пункт 14)	$R = -0,122$ $p = 0,03130$	$p > 0,05$
Работоспособность и активность (HDRS, пункт 7)	$p > 0,05$	$R = -0,118$ $p = 0,03832$
Ипохондрия (HDRS, пункт 15)	$p > 0,05$	$R = -0,133$ $p = 0,01919$
Критичность к болезни (HDRS, пункт 17)	$R = -0,126$ $p = 0,02632$	$R = -0,113$ $p = 0,04657$
Раздражительность (CARS-M, пункт 2)	$R = 0,157$ $p = 0,00565$	$p > 0,05$
Повышение самооценки (CARS-M, пункт 7)	$R = 0,125$ $p = 0,02725$	$R = 0,176$ $p = 0,00181$
Снижение потребности во сне (CARS-M, пункт 8)	$p > 0,05$	$R = 0,164$ $p = 0,00384$
Продолжительность заболевания	$R = -0,141$ $p = 0,01272$	$p > 0,05$
Гипоопека	$U = 1319$ $Z = 5,633$ $p = 0,00000^{**}$	$U = 2245$ $Z = 3,559$ $p = 0,00037^{**}$
Излишняя строгость в воспитании	$U = 5605$ $Z = 4,586$ $p = 0,00001^{**}$	$U = 7176$ $Z = 2,248$ $p = 0,02457$
Расстройство во личности по типу избегания (DSM-5)	$U = 6666$ $Z = -3,007$ $p = 0,00264$	$p > 0,05$
Пограничное расстройство личности (DSM-5)	$U = 7868$ $Z = 3,201$ $p = 0,00137$	$U = 8538$ $Z = 2,281$ $p = 0,02256$
Раздражительность	$U = 8021$ $Z = 2,757$ $p = 0,00584$	$p > 0,05$
Тревожный ведущий аффект	$U = 2824$ $Z = -2,007$ $p = 0,04473$	$p > 0,05$
Тоскливый ведущий аффект	$U = 9826$ $Z = 2,159$ $p = 0,03087$	$p > 0,05$
Физическое ощущение «душевной боли»	$p > 0,05$	$U = 10403$ $Z = -2,075$ $p = 0,03801$
Вегетативный комплекс Протопопова – Осипова (сухость слизистых, запоры, сердцебиение, мидриаз, аменорея)	$p > 0,05$	$U = 4415$ $Z = -2,088$ $p = 0,03683$

Примечание. См. примечание к табл. 7.

шкала ТОЧ), внешне-ориентированным утилитарным стилем мышления (TAS-20-R, шкала BOM). γ -МКОГ(C3-O1) была ниже у мужчин, чем у женщин; а выше у лиц с гиперопекой в воспитании, наличием в структуре депрессивного симптомокомплекса повышенной раздражительности и безработных (табл. 9).

При варианте 6 β -1-МКОГ(C3-F8) отрицательно коррелировала с интенсивностью тревоги (по HARS и HARS, пункт 1), фобических (HARS, пункт 3), гастроинтестинальных (HARS, пункт 11) и вегетативных (HARS, пункт 13) нарушений, продолжительностью текущего эпизода. Положительные корреляции

показателя обнаружены с полетом идей (CARS-M, пункт 5) и выраженностью тяжести в конечностях, спине или голове, мышечных болей, чувства утраты энергии или упадка сил (HDRS, пункт 13). Выраженность признака (снижения β -1-МКОГ) была выше у лиц с РДР, относительно пациентов с БАР II, у больных с тревожным ведущим аффектом, лиц с полиморфной факультативной симптоматикой, включая ипохондрические нарушения. У больных БАР с тоскиво-апатическим ведущим аффектом и полетом идей значения β -1-МКОГ(C3-F8) были выше по сравнению с пациентами без подобных клинических особенностей (табл. 10).

Таблица 9. Клинические, социальные и анамнестические характеристики варианта 5

Table 9. Clinical, social and anamnestic characteristics of option-5

Показатель	γ -МКОГ(F3-P3)	γ -МКОГ(C3-O1)
Страхи (HARS, пункт 3)	$R = -0,113$ $p = 0,04589$	$p > 0,05$
Сенсорные симптомы (HARS, пункт 8)	$R = -0,138$ $p = 0,01486$	$p > 0,05$
Сердечно-сосудистые симптомы (HARS, пункт 9)	$R = -0,119$ $p = 0,03630$	$p > 0,05$
Поведение при осмотре (HARS, пункт 14)	$R = -0,123$ $p = 0,03063$	$p > 0,05$
Средняя бессонница (HDRS, пункт 5)	$p > 0,05$	$R = -0,132$ $p = 0,02031$
Соматическая тревога (HDRS, пункт 11)	$R = -0,121$ $p = 0,03273$	$p > 0,05$
Ипохондрия (HDRS, пункт 15)	$R = -0,176$ $p = 0,00179$	$p > 0,05$
Критичность к болезни (HDRS, пункт 17)	$p > 0,05$	$R = -0,126$ $p = 0,02614$
Внешне-ориентированный утилитарный стиль мышления (TAS-20-R шкала BOM)	$R = -0,167$ $p = 0,00317$	$R = -0,151$ $p = 0,00778$
Трудности описания чувств (TAS-20-R шкала ТОЧ)	$p > 0,05$	$R = -0,163$ $p = 0,00389$
Раздражительность (CARS-M, пункт 2)	$p > 0,05$	$R = 0,190$ $p = 0,00074$
Число эпизодов	$p > 0,05$	$R = -0,127$ $p = 0,02508$
Раздражительность	$p > 0,05$	$U = 7592$ $Z = 3,351$ $p = 0,00080$
Гипоопека	$U = 2396$ $Z = -3,221$ $p = 0,00128$	$p > 0,05$
Гиперопека	$p > 0,05$	$U = 1461$ $Z = 2,879$ $p = 0,00398$
Мужской пол	$U = 7953$ $Z = -2,770$ $p = 0,00561$	$U = 8031$ $Z = -2,662$ $p = 0,00778$
Одиночество	$U = 6523$ $Z = -2,154$ $p = 0,03123$	$p > 0,05$
Алкоголизация с повышенным риском, без абстинентного синдрома (DSM-5)	$U = 2535$ $Z = -2,412$ $p = 0,01586$	$U = 2720$ $Z = -1,983$ $p = 0,04737$

Окончание таблицы 9

Показатель	γ -МКОГ(F3-P3)	γ -МКОГ(C3-O1)
Безработица	$p > 0,05$	$U = 5619$ $Z = 4,859$ $p = 0,00000^*$
Суточные колебания выраженности аффекта с ухудшением состояния в утренние часы	$U = 9606$ $Z = -2,173$ $p = 0,02973$	$p > 0,05$

Примечание. См. примечание к табл. 7.

Таблица 10. Клинические, социальные и анамнестические характеристики варианта 6

Table 10. Clinical, social and anamnestic characteristics of option-6

Показатель	$\beta 1$ -МКОГ(C3-F8)
Тревожное настроение (HARS, пункт 1)	$R = -0,165$ $p = 0,00345$
Страхи (HARS, пункт 3)	$R = -0,262$ $p = 0,00000^*$
Гастроинтестинальные симптомы (HARS, пункт 11)	$R = -0,116$ $p = 0,04093$
Вегетативные симптомы (HARS, пункт 13)	$R = -0,127$ $p = 0,02498$
Тревога (HARS суммарный балл)	$R = -0,189$ $p = 0,0008^{0*}$
Общие соматические симптомы (HDRS, пункт 13)	$R = 0,163$ $p = 0,00390$
Полет идей (CARS-M, пункт 5)	$R = 0,158$ $p = 0,00515$
Число эпизодов	$R = 0,155$ $p = 0,00604$
Продолжительность эпизода	$R = -0,125$ $p = 0,02751$
РДР/ БАР II	$U = 9371$ $Z = -3,061$ $p = 0,00221$
Тревожный ведущий аффект	$U = 2794$ $Z = -2,07550$ $p = 0,03794$
Тосливо-апатический ведущий аффект	$U = 2087$ $Z = 2,952$ $p = 0,00316$
Ипохондрия	$U = 5147$ $Z = -2,301$ $p = 0,02138$
Полет идей	$U = 9308$ $Z = 3,492$ $p = 0,00048^{**}$
Полиморфная факультативная симптоматика	$U = 8864$ $Z = -3,363$ $p = 0,00077^{**}$

* При корреляционном анализе Спирмена критическому уровню значимости (согласно поправке Бонферрони) соответствует $p < 0,00093$.** При сравнениях по U -критерию критическому уровню значимости (согласно поправке Бонферрони) соответствует $p < 0,00167$.

Обсуждение

Сопоставление результатов исследования с имеющимися литературными данными функциональной нейровизуализации позволяет соотнести вариант 1 с частью депрессивных состояний, в патогенезе которых ведущую роль играли нарушения продвижения позитивного и подавления негативного аффекта. Поскольку в многочисленных фМРТ-исследованиях регуляции аффекта у здоровых испытуемых утверждается, что произвольное усиление положительных эмоций вызывает регионально-специфическую активацию левой префронтальной коры (ПФК), в то время как попытка подавления отрицательных активирует двусторонние латеральные области ПФК и правую теменную кору [15, 16]. Более поздние работы связывают данные нарушения с дисфункцией контура «когнитивного контроля» [17–19]. Вариант 1 имеет важное прогностическое и терапевтическое значение, обуславливая хроническое и/или часто рецидивирующее течение депрессии, малочувствительное к фармакотерапии, поскольку гиподисфункция дорсолатеральной ПФК является устойчивой возраст-независимой чертой, регистрируемой как у подростков, так и у пожилых людей с депрессиями, во время аффективного эпизода и интермиссии [19]. Более низкая исходная связь в пределах нейросети «когнитивного контроля» коррелирует с худшими результатами медикаментозного лечения (низкой частотой ремиссии при терапии эсциталопрамом) [20]. Лекарственная резистентность объясняется снижением функциональной активности дорсолатеральной ПФК, неспособной действовать ингибирующим образом по отношению к лимбическим структурам во время регуляции аффекта. Эти же изменения являются предиктором эффективности ТМС [21], что позволяет использовать ТМС в терапии фармакорезистентных состояний. Вариантом выбора при варианте 1, видимо, является дулоксетин, поскольку терапевтический ответ на последний выражается в восстановлении функциональной активности правой теменной коры [22].

При варианте 2 ключевым является повышение межполушарной β -2-связанности левой ПФК, отвечающей за продвижение позитивного аффекта [23]. Доказано, что β -когерентность сильнее, если прогнозируется стабильность системы (сохранение статус кво), если же в нейрональной сети предполагается изменение сенсомоторного и когнитивного набора – β -связанность снижается [24]. Гиперреактивность (но гипосвязь) центральных корковых зон при депрессиях наблюдается при переживании пациентом грусти и отвращения [25], данные изменения напрямую коррелируют с тяжестью депрессии и могут указывать на предвзятость по отношению к конгруэнтным настроению стимулам [26–28]. Повышение β -2-МКОГ(C4–F3) согласуется с результатами фМРТ-исследований [29], по которым β -2-активность в задней поясной извилине и прекунеусе, положительно коррелировала с сигналом нейросети покоя в левой ПФК, а также сонливостью и слабостью при депрессиях [28] и социальном тревожном расстройстве [30]. Наконец, повышение β -2-МКОГ(F3–F4) согласу-

ется с данными нейровизуализационных исследований, выделяющими дорсомедиально-гипоактивный тип депрессии, отличающийся фармакорезистентностью, но чувствительный к прицельной ТМС (DMPFC-RTMS) [31, 32]. Гипореактивность ПФК – одна из черт фармакорезистентных депрессий [33]. Исторически атипичная депрессия была описана E.D. West, P.J. Dally [34] как состояние, не чувствительное к трициклическим антидепрессантам (имипрамин). В свою очередь, назначение антидепрессанта в случае депрессии со смешанными чертами (по DSM-5) чревато инверсией аффекта, повышением суицидального риска, формированием быстроциклического течения и фармакорезистентностью, в том числе снижением ответа на возможное соответствующее подключение стабилизаторов настроения [35–39]. Известно, что резистентные к антидепрессантам состояния отличаются от фармакочувствительных более ригидными взаимодействиями в пределах нейросети покоя [40], хотя в ряде случаев в ходе успешного лечения связанность ПФК снижается [20, 41]. В это же время гиперсвязь в передней подсети контура покоя – предиктор эффективности ТМС [4, 21], в том числе и при фармакорезистентных состояниях [40].

Вариант 3 согласуется с результатами фМРТ-исследований [42, 43], в которых авторы описали гиперконнективные изменения медиальной лобной коры, напрямую связав их с выраженностью депрессивных руминаций. Гипосвязь центральных корковых зон также может лежать в основе депрессивных руминаций, поскольку передней части островковых долей в настоящее время отводят ведущую роль в переключении коры с модуса работы по умолчанию на активные процессы [44, 45]. Тимоаналептическая терапия снижает связанность медиальной ПФК [20, 41]. Так, результатом 10-недельного проспективного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования J. Posner с соавт. [22] явилась констатация факта ослабления двусторонних гиперконнективных изменений медиальной лобной коры с поясной извилиной у респондеров на дулоксетин, в то время как неотъемлемой чертой фармакорезистентных к ТСА, SSRI или SNRI депрессий, по W.B. Guo с соавт. [40], являлась ригидность гиперинтегративных изменений в указанных отделах. Как уже указывалось, эти же нарушения служат предиктором чувствительности к ТМС.

Патогенетическую сущность варианта 4 раскрывают фМРТ-исследования H. Garavan [46] и S. Konishi [47], выявившие у здоровых испытуемых стабильный фокус активации в задней части нижней лобной борозды правого полушария, при подавлении двигательной реакции в тесте “go / no go” и прохождении Висконсинского теста сортировки карт (WCST), направленного на пересмотр сформированного набора представлений. По другим литературным источникам, нейрональная активность в данном регионе связана с обновлением содержимого рабочей памяти [48, 49] и произвольным подавлением негативного аффекта [50]. Суммируя все вышеизложенное, выявленный нейрофизиологический паттерн может отражать беспомощность перед невзгодами с ригидностью сформированных дисфункциональных

когнитивных и моторных установок («выученную беспомощность»). Как уже указывалось, гипоактивация дорсолатеральной ПФК может рассматриваться как статус на протяжении всей жизни индивида и коррелирует с худшими результатами медикаментозного лечения, но чувствительна к ТМС.

Вариант 5 объяснял часть депрессий, в патогенезе которых ведущее место занимало ослабление способности переживания положительных эмоций, поскольку регионально специфическая активация левого полушария наблюдается при произвольном усилении положительных эмоций [15, 16]. Исследования с фМРТ-идентификацией сетевого взаимодействия [51–53] согласуют вариант-5 с дисфункцией нейросети «лобно-теменного внимания». Наряду с вышеописанным снижением γ -связанности затылочных и центральных корковых зон перекликается с работой W.B. Guo с соавт. [40] и позволяет заподозрить нарушения сети «визуального распознавания». Отмечено, что дисфункция нейросети «визуального распознавания» – один из признаков фармакорезистентных депрессий [40]. В отличие от всех ранее описанных вариантов, больные с вариантом 5 могут плохо реагировать как на терапию антидепрессантами, так на ТМС. Последнее становится очевидным из исследований J. Downar с соавт. [54], показавших, что пациентов с депрессиями, не ответившими на ТМС, характеризует более низкая функциональная связность большинства кортикальных структур левого полушария, включая вентромедиальную и дорсомедиальную ПФК, нижнюю теменную и островковую кору.

Вариант 6 характеризовал часть больных с РДР с фобическими и ипохондрическими нарушениями, отличая их от пациентов с БАР. Полученные данные согласуются со сравнительным фМРТ-исследованием РДР и БАР, выполненным T. Johnstone с соавт. [55], показавшим, что депрессия в рамках БАР характеризуется более тесной связью широкого набора кортикальных областей как на уровне всего мозга, так и на уровне нейросетей в дорсолатеральной, вентролатеральной ПФК и передней части цингулярной извилины. У пациентов с РДР коннективность между этими областями снижена, что отражает снижение подключений дорсолатеральной ПФК во фронто-

амигдалярных сетях. Последние регулируют поведение и переоценку негативных эмоциональных стимулов, особенно если те связаны со страхом и тревогой [56]. Важно, что корреляции варианта 6 с фобическими и ипохондрическими нарушениями были выявлены и в данном исследовании. Заинтересованность левой центральной коры может отражать вовлеченность амигдалярных структур, поскольку значительная асимметрия объемов миндалины ($S > D$) фиксировалась в нескольких исследованиях [57, 58]. Таким образом, вариант 6 имеет клинко-дифференциальное значение и потенциально отражает нарушенный контроль правой дорсолатеральной ПФК над левой миндалиной, с ослаблением регуляции негативной аффективности. Данный тип дисфункциональных взаимодействий может сохраняться на протяжении всей жизни индивида [19]. Более низкая исходная связь между дорсолатеральной ПФК и прецентральной извилиной коррелирует с более плохими результатами тимоаналептической терапии [20], хотя известно, что фронто-амигдалярные взаимодействия могут восстанавливаться под влиянием фармакотерапии (сертралин) [59], обратные паттерну изменения с повышением β -1-МКОГ(C3–F8) указывают на БАР и требуют подключения стабилизаторов настроения.

Заключение

Таким образом, в результате исследования обозначен новый подход к типологии аффективных расстройств, который не опирается на описательную феноменологию, а основан на более объективных нейробиологических характеристиках заболевания. Выделены нейрофизиологические варианты депрессивных расстройств, характеризующие различные ветви патогенеза аффективной патологии и позволяющие объяснить клинический полиморфизм депрессивного симптомокомплекса. Описанные варианты дисфункциональных взаимодействий можно использовать для построения дифференцированных терапевтических программ, а также в качестве объективной меры оценки эффективности терапии при динамическом наблюдении.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Nolte G., Bai O., Wheaton L., Mari Z., Vorbach S., Hallett M. Identifying true brain interaction from EEG data using the imaginary part of coherence // *Clinical Neurophysiology*. – 2004. – Vol. 115. – Pp. 2292–2307. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.04.029>
- Drysdale A., Grosenick L., Downar J., Dunlop K., Mansouri F., Meng Y., Fetcho R.N., Zebley B., Oathes D.J., Etkin A., Schatzberg A.F., Sudheimer K., Keller J., Mayberg H.S., Gunning F.M., Alexopoulos G.S., Fox M.D., Pascual-Leone A., Voss H.U., Casey B.J., Dubin M.J., Liston C. Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression // *Nat Med*. – 2017. – Vol. 23. – Pp. 28–38. – DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.4246>
- Williams L.M. Defining biotypes for depression and anxiety based on large-scale circuit dysfunction: a theoretical review of the evidence and future directions for clinical translation // *Depress Anxiety*. – 2017. – Vol. 34 (1). – Pp. 9–24. – DOI: <https://doi.org/10.1002/da.22556>
- Антонович Б.А., Майорова Л.А., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Нейронные сети состояния покоя при депрессиях и перспективы применения персонализированной магнитной стимуляции // *Современная терапия психических расстройств*. – 2019. – № 3. – С. 2–11. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.49.35967>
- Nolte G., Bai O., Wheaton L., Mari Z., Vorbach S., Hallett M. Identifying true brain interaction from EEG data using the imaginary part of coherence // *Clinical Neurophysiology*. – 2004. – Vol. 115. – Pp. 2292–2307. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.04.029>
- Drysdale A., Grosenick L., Downar J., Dunlop K., Mansouri F., Meng Y., Fetcho R.N., Zebley B., Oathes D.J., Etkin A., Schatzberg A.F., Sudheimer K., Keller J., Mayberg H.S., Gunning F.M., Alexopoulos G.S., Fox M.D., Pascual-Leone A., Voss H.U., Casey B.J., Dubin M.J., Liston C. Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression // *Nat Med*. – 2017. – Vol. 23. – Pp. 28–38. – DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.4246>
- Williams L.M. Defining biotypes for depression and anxiety based on large-scale circuit dysfunction: a theoretical review of the evidence and future directions for clinical translation // *Depress Anxiety*. – 2017. – Vol. 34 (1). – Pp. 9–24. – DOI: <https://doi.org/10.1002/da.22556>
- Antonovich B.A., Maiorova L.A., Tsukarzi E.E., Mosolov S.N. Neironnye seti sostoyaniya pokoya pri depressiyakh i perspektivy primeneniya personifitsirovannoi magnitnoi stimulyatsii // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv*. – 2019. – № 3. – С. 2–11. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.49.35967>

5. Annett M. A classification of hand preference by association analysis // *British J of Psychol.* – 1970. – Vol. 61 (3). – Pp. 303–323. – DOI: <https://doi.org/10.1111/j.2044-8295.1970.tb01248.x>
6. Sheehan D.V., Lecrubier Y., Sheehan K.H., Amorim P., Janavs J., Weiller E., Hergueta T., Baker R., Dunbar G.C. The mini-international neuropsychiatric interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10 // *J Clin Psychiatry.* – 1998. – Vol. 59 (20). – Pp. 22–33. – PMID: 9881538
7. Spearing M.K., Post R.M., Leverich G.S., Brandt D., Nolen W. Modification of the Clinical Global Impressions (CGI) Scale for use in bipolar illness (BP): the CGI-BP // *Psychiatry Res.* – 1997, Dec. – Vol. 5, no. 73 (3). – Pp. 159–171. – DOI: [https://doi.org/10.1016/s0165-1781\(97\)00123-6](https://doi.org/10.1016/s0165-1781(97)00123-6)
8. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating // *Br J Med Psychol.* – 1959. – Vol. 32. – Pp. 50–55. – DOI: <https://doi.org/10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x>
9. Hamilton M. A rating scale for depression // *Neurol Neurosurg Psychiatr.* – 1960. – Vol. 23 (1). – Pp. 56–62. – DOI: <http://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>
10. Corruble E., Legrand J.M., Duret C., Charles G., Guelfi J.D. IDS-C and IDS-sr: psychometric properties in depressed in-patients // *J Affect Disord.* – 1999, Dec. – Vol. 56 (2–3). – Pp. 95–101. – DOI: [http://doi.org/10.1016/s0165-0327\(99\)00055-5](http://doi.org/10.1016/s0165-0327(99)00055-5)
11. Altman E.G., Hedeker D.R., Janicak P.G., Peterson J.L., Davis J.M. The clinician-administered rating scale for mania (CARS-M): development, reliability, and validity // *Biol Psychiatry.* – 1994. – Vol. 36 (2). – Pp. 124–134. – DOI: [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(94\)91193-2](https://doi.org/10.1016/0006-3223(94)91193-2)
12. Nakonezny P.A., Carmody T.J., Morris D.W., Kurian B.T., Trivedi M.H. Psychometric evaluation of the Snaith-Hamilton pleasure scale in adult outpatients with major depressive disorder // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2010, Nov. – Vol. 25 (6). – Pp. 328–333. – DOI: <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e32833eb5ee>
13. Juckel G., Schaub D., Fuchs N., Naumann U., Uhl I., Witthaus H., Hargarter L., Bierhoff H., Brune M. Validation of the personal and social performance (PSP) scale in a German sample of acutely ill patients with schizophrenia // *Schizophrenia Research.* – 2008. – Vol. 104 (1–3). – Pp. 287–293. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.04.037>
14. Bressi C., Taylor G., Parker J., Bressi S., Brambilla V., Aguglia E., Allegranti I., Bongiorno A., Giberti F., Bucca M., Todarello O., Callegari C., Vender S., Gala C., Invernizzi G. Cross validation of the factor structure of the 20-item Toronto alexithymia scale: an Italian multicenter study // *J Psychosom Res.* – 1996, Dec. – Vol. 41 (6). – Pp. 551–559. – DOI: [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(96\)00228-0](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(96)00228-0)
15. Ochsner K.N., Ray R.D., Cooper J., Robertson E.R., Chopra S., Gabrieli J.D.E., James J.G. For better or for worse: Neural systems supporting the cognitive down- and up-regulation of negative emotion // *Neuroimage.* – 2004. – Vol. 23. – Pp. 483–499. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.06.030>
16. Kim S.H., Hamann S. Neural correlates of positive and negative emotion regulation // *Journal of Cognitive Neuroscience.* – 2007. – Vol. 19 (5). – Pp. 776–798. – DOI: <https://doi.org/10.1162/jocn.2007.19.5.776>
17. Niendam T.A., Laird A.R., Ray K.L., Dean M.Y., Glahn D.C., Carter C.S. Meta-analytic evidence for a superordinate cognitive control network subserving diverse executive function // *Cogn Affect Behav Neurosci.* – 2012. – Vol. 12 (2). – Pp. 241–268. – DOI: <https://doi.org/10.3758/s13415-011-0083-5>
18. Roalf D.R., Ruparel K., Gur R.E., Bilker W., Gerraty R., Elliott M.A., Gallagher R.S., Almsay L., Pogue-Geile M.F., Prasad K., Wood J., Nimgaonkar V.L., Gur R.C. Neuroimaging predictors of cognitive performance across a standardized neurocognitive battery // *Neuropsychology.* – 2014. – Vol. 28 (2). – Pp. 161–176. – DOI: <https://doi.org/10.1037/neu0000011>
19. Elliott R., Baker S.C., Rogers R.D., O'Leary D.A., Paykel E.S., Frith C.D., Dolan R.J., Sahakian B.J. Prefrontal dysfunction in depressed patients performing a complex planning task: a study using positron emission tomography // *Psychol Med.* – 1997. – Vol. 27 (4). – Pp. 931–942. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S0033291797005187>
20. Alexopoulos G.S., Hoptman M.J., Kanellopoulos D., Murphy C.F., Lim K.O., Gunning F.M. Functional connectivity in the cognitive control network and the default mode network in late-life depression // *J Affect Disord.* – 2012. – Vol. 139 (1). – Pp. 56–65. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.12.002>
21. Shelton RC, Tomarken AJ. Can recovery from depression be achieved? // *Psychiatr Serv.* – 2001. – Vol. 52 (11). – Pp. 1469–1478. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ps.52.11.1469>
22. Posner J., Hellerstein D.J., Gat I., Mechling A., Klahr K., Wang Z., Peterson B.S. Antidepressants normalize the default mode network in patients with dysthymia // *JAMA Psychiatry.* – 2013. – Vol. 70 (4). – Pp. 373–382. – DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.455>
23. Davidson R.J., Pizzagalli D., Nitschke J.B., Putnam K. Depression: perspectives from affective neuroscience // *Annu Rev Psychol.* – 2002. – Vol. 53. – Pp. 545–574. – DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.53.100901.135148>
24. Engel A.K., Fries P. Beta-band oscillations—signalling the status quo? // *Curr Opin Neurobiol.* – 2010. – Vol. 20 (2). – Pp. 156–165. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.conb.2010.02.015>
25. Sprengelmeyer R., Steele J.D., Mwangi B., Kumar P., Christmas D., Milders M., Matthews K. The insular cortex and the neuroanatomy of major depression // *Affect Disord.* – 2011. – Vol. 133 (1–2). – Pp. 120–127. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.04.004>
5. Annett M. A classification of hand preference by association analysis // *British J of Psychol.* – 1970. – Vol. 61 (3). – Pp. 303–323. – DOI: <https://doi.org/10.1111/j.2044-8295.1970.tb01248.x>
6. Sheehan D.V., Lecrubier Y., Sheehan K.H., Amorim P., Janavs J., Weiller E., Hergueta T., Baker R., Dunbar G.C. The mini-international neuropsychiatric interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10 // *J Clin Psychiatry.* – 1998. – Vol. 59 (20). – Pp. 22–33. – PMID: 9881538
7. Spearing M.K., Post R.M., Leverich G.S., Brandt D., Nolen W. Modification of the Clinical Global Impressions (CGI) Scale for use in bipolar illness (BP): the CGI-BP // *Psychiatry Res.* – 1997, Dec. – Vol. 5, no. 73 (3). – Pp. 159–171. – DOI: [https://doi.org/10.1016/s0165-1781\(97\)00123-6](https://doi.org/10.1016/s0165-1781(97)00123-6)
8. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating // *Br J Med Psychol.* – 1959. – Vol. 32. – Pp. 50–55. – DOI: <https://doi.org/10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x>
9. Hamilton M. A rating scale for depression // *Neurol Neurosurg Psychiatr.* – 1960. – Vol. 23 (1). – Pp. 56–62. – DOI: <http://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>
10. Corruble E., Legrand J.M., Duret C., Charles G., Guelfi J.D. IDS-C and IDS-sr: psychometric properties in depressed in-patients // *J Affect Disord.* – 1999, Dec. – Vol. 56 (2–3). – Pp. 95–101. – DOI: [http://doi.org/10.1016/s0165-0327\(99\)00055-5](http://doi.org/10.1016/s0165-0327(99)00055-5)
11. Altman E.G., Hedeker D.R., Janicak P.G., Peterson J.L., Davis J.M. The clinician-administered rating scale for mania (CARS-M): development, reliability, and validity // *Biol Psychiatry.* – 1994. – Vol. 36 (2). – Pp. 124–134. – DOI: [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(94\)91193-2](https://doi.org/10.1016/0006-3223(94)91193-2)
12. Nakonezny P.A., Carmody T.J., Morris D.W., Kurian B.T., Trivedi M.H. Psychometric evaluation of the Snaith-Hamilton pleasure scale in adult outpatients with major depressive disorder // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2010, Nov. – Vol. 25 (6). – Pp. 328–333. – DOI: <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e32833eb5ee>
13. Juckel G., Schaub D., Fuchs N., Naumann U., Uhl I., Witthaus H., Hargarter L., Bierhoff H., Brune M. Validation of the personal and social performance (PSP) scale in a German sample of acutely ill patients with schizophrenia // *Schizophrenia Research.* – 2008. – Vol. 104 (1–3). – Pp. 287–293. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.04.037>
14. Bressi C., Taylor G., Parker J., Bressi S., Brambilla V., Aguglia E., Allegranti I., Bongiorno A., Giberti F., Bucca M., Todarello O., Callegari C., Vender S., Gala C., Invernizzi G. Cross validation of the factor structure of the 20-item Toronto alexithymia scale: an Italian multicenter study // *J Psychosom Res.* – 1996, Dec. – Vol. 41 (6). – Pp. 551–559. – DOI: [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(96\)00228-0](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(96)00228-0)
15. Ochsner K.N., Ray R.D., Cooper J., Robertson E.R., Chopra S., Gabrieli J.D.E., James J.G. For better or for worse: Neural systems supporting the cognitive down- and up-regulation of negative emotion // *Neuroimage.* – 2004. – Vol. 23. – Pp. 483–499. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.06.030>
16. Kim S.H., Hamann S. Neural correlates of positive and negative emotion regulation // *Journal of Cognitive Neuroscience.* – 2007. – Vol. 19 (5). – Pp. 776–798. – DOI: <https://doi.org/10.1162/jocn.2007.19.5.776>
17. Niendam T.A., Laird A.R., Ray K.L., Dean M.Y., Glahn D.C., Carter C.S. Meta-analytic evidence for a superordinate cognitive control network subserving diverse executive function // *Cogn Affect Behav Neurosci.* – 2012. – Vol. 12 (2). – Pp. 241–268. – DOI: <https://doi.org/10.3758/s13415-011-0083-5>
18. Roalf D.R., Ruparel K., Gur R.E., Bilker W., Gerraty R., Elliott M.A., Gallagher R.S., Almsay L., Pogue-Geile M.F., Prasad K., Wood J., Nimgaonkar V.L., Gur R.C. Neuroimaging predictors of cognitive performance across a standardized neurocognitive battery // *Neuropsychology.* – 2014. – Vol. 28 (2). – Pp. 161–176. – DOI: <https://doi.org/10.1037/neu0000011>
19. Elliott R., Baker S.C., Rogers R.D., O'Leary D.A., Paykel E.S., Frith C.D., Dolan R.J., Sahakian B.J. Prefrontal dysfunction in depressed patients performing a complex planning task: a study using positron emission tomography // *Psychol Med.* – 1997. – Vol. 27 (4). – Pp. 931–942. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S0033291797005187>
20. Alexopoulos G.S., Hoptman M.J., Kanellopoulos D., Murphy C.F., Lim K.O., Gunning F.M. Functional connectivity in the cognitive control network and the default mode network in late-life depression // *J Affect Disord.* – 2012. – Vol. 139 (1). – Pp. 56–65. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.12.002>
21. Shelton RC, Tomarken AJ. Can recovery from depression be achieved? // *Psychiatr Serv.* – 2001. – Vol. 52 (11). – Pp. 1469–1478. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ps.52.11.1469>
22. Posner J., Hellerstein D.J., Gat I., Mechling A., Klahr K., Wang Z., Peterson B.S. Antidepressants normalize the default mode network in patients with dysthymia // *JAMA Psychiatry.* – 2013. – Vol. 70 (4). – Pp. 373–382. – DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.455>
23. Davidson R.J., Pizzagalli D., Nitschke J.B., Putnam K. Depression: perspectives from affective neuroscience // *Annu Rev Psychol.* – 2002. – Vol. 53. – Pp. 545–574. – DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.53.100901.135148>
24. Engel A.K., Fries P. Beta-band oscillations—signalling the status quo? // *Curr Opin Neurobiol.* – 2010. – Vol. 20 (2). – Pp. 156–165. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.conb.2010.02.015>
25. Sprengelmeyer R., Steele J.D., Mwangi B., Kumar P., Christmas D., Milders M., Matthews K. The insular cortex and the neuroanatomy of major depression // *Affect Disord.* – 2011. – Vol. 133 (1–2). – Pp. 120–127. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.04.004>

26. Williams L.M. Defining biotypes for depression and anxiety based on large-scale circuit dysfunction: a theoretical review of the evidence and future directions for clinical translation // *Depress Anxiety*. – 2017. – Vol. 34 (1). – Pp. 9–24. – DOI: <https://doi.org/10.1002/da.22556>
27. Lee B.T., Seong W.C., Hyung S.K., Lee B.C., Choi I.G., Lyoo I.K., Ham B.J. The neural substrates of affective processing toward positive and negative affective pictures in patients with major depressive disorder // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2007. – Vol. 31 (7). – Pp. 1487–1492. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2007.06.030>
28. Mulders P.C., van Eijndhoven P.F., Schene A.H., Beckmann C.F., Tendolker I. Resting-state functional connectivity in major depressive disorder: a review // *Neurosci Biobehav Rev*. – 2015. – Vol. 56. – Pp. 330–344. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.07.014>
29. Neuner I., Arrubla J., Werner C.J., Hitz K., Boers F., Kawohl W. The default mode network and EEG regional spectral power: a simultaneous fMRI-EEG study // *PLoS ONE*. – 2014. – Vol. 9 (2). – e88214. – DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088214>
30. Peterson A., Thome J., Frewen P., Lanius R.A. Resting-state neuroimaging studies: a new way of identifying differences and similarities among the anxiety disorders? // *Can J Psychiatry*. – 2014. – Vol. 59 (6). – Pp. 294–300. – DOI: <https://doi.org/10.1177/070674371405900602>
31. Seminowicz D.A., Mayberg H.S., McIntosh A.R., Goldapple K., Kennedy S., Segal Z., Rafi-Tari S. Limbic-frontal circuitry in major depression: a path modeling metanalysis // *Neuroimage*. – 2004. – Vol. 22 (1). – Pp. 409–418. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.01.015>
32. Li C.T., Wang S.J., Hirvonen J., Hsieh J.C., Bai Y.M., Hong C.J., Liou Y.J., Su T.P. Antidepressant mechanism of add-on repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant depression using cerebral glucose metabolism // *J Affect Disord*. – 2010. – Vol. 127 (1–3). – Pp. 219–229. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.05.028>
33. Wu Q.Z., Li D.M., Kuang W.H., Zhang T.J., Lui S., Huang X.G., Gong Q.Y. Abnormal regional spontaneous neural activity in treatment-refractory depression revealed by resting-state fMRI // *Hum Brain Mapp*. – 2011. – Vol. 32 (8). – Pp. 1290–1299. – DOI: <https://doi.org/10.1002/hbm.21108>
34. West E.D., Dally P.J. Effects of iproniazid in depressive syndromes // *Br Med J*. – 1959. – Vol. 1 (5136). – Pp. 1491–1494. – DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.1.5136.1491>
35. Rosenberg J. The Effects of Misdiagnosing Depression with Mixed Features as Unipolar Depression. Conferences > Neuroscience Education Institute (NEI) 2017. Congress – Published on: November 12, 2017. Available at: <https://www.ajmc.com/view/emerging-nonepidemic-kaposi-sarcoma-subtype-shows-favorable-outcomes-according-to-study> (accessed June 10, 2022).
36. Akiskal H.S., Mallya G. Criteria for the "soft" bipolar spectrum: treatment implications // *Psychopharmacol Bull*. – 1987. – Vol. 23 (1). – Pp. 68–73. – PMID: 3602332
37. McIntyre R., Ng-Mak D., Chuang C.-C., Halpern R., Patel P.A., Rajagopalan K., Loebel A. Major depressive disorder with subthreshold hypomanic (mixed) features: a real-world assessment of treatment patterns and economic burden // *J Affect Disord*. – 2016. – Vol. 210 (2017). – Pp. 332–337. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.12.033>
38. Faedda G., Marangoni C. What is the role of conventional antidepressants in the treatment of major depressive episodes with Mixed Features Specifier? // *CNS Spectrums*. – 2017. – Vol. 22 (2). – Pp. 120–125. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S1092852916000493>
39. Stahl S.M., Morrisette D.A., Faedda G., Fava M., Goldberg J.F., Keck P.E., Lee Y., Malhi G., Marangoni C., McElroy S.L., Ostacher M., Rosenblat J.D., Solé E., Suppes T., Takeshima M., Thase M.E., Vieta E., Young A., Zimmerman M., McIntyre R.S. Guidelines for the recognition and management of mixed depression // *CNS Spectrums*. – 2017. – Vol. 22 (2). – Pp. 203–219. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S1092852917000165>
40. Guo W.B., Liu F., Xue Z.M., Xu X.J., Wu R.R., Ma C.Q., Zhao J.P. Alterations of the amplitude of low-frequency fluctuations in treatment-resistant and treatment-response depression: a resting-state fMRI study // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2012. – Vol. 37 (1). – Pp. 153–160. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.01.011>
41. Lui S., Wu Q., Qiu L., Yang X., Kuang W., Chan R.C., Gong Q. Resting-state functional connectivity in treatment-resistant depression // *Am J Psychiatry*. – 2011. – Vol. 168 (6). – Pp. 642–648. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10101419>
42. Laufs H., Krakow K., Sterzer P., Eger E., Beyerle A., Salek-Haddadi A., Kleinschmidt A. Electroencephalographic signatures of attentional and cognitive default modes in spontaneous brain activity fluctuations at rest // *PNAS*. – 2003. – Vol. 19 (100). – Pp. 11053–11058. – DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1831638100>
43. Sheline Y.I., Priced J.L., Yanb Z., Mintun M.A. Resting-state functional MRI in depression unmasks increased connectivity between networks via the dorsal nexus // *PNAS*. – 2010. – Vol. 24 (107). – Pp. 11020–11025. – DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1000446107>
44. Horn D.I., Yu Ch., Steiner J., Buchmann J., Kaufmann J., Osoba A.M., Eckert U., Zierhut K.C., Schiltz K., He H., Biswal B., Bogerts B., Walter M. Glutamatergic and resting-state functional connectivity correlates of severity in major depression – the role of pregenual anterior cingulate cortex and anterior insula // *Frontiers in Systems Neuroscience*. – 2010. – Vol. 4. – P. 33. – DOI: <https://doi.org/10.3389/fnsys.2010.00033>
45. Seeley W.W., Menon V., Schatzberg A.F., Keller J., Glover G.H., Kenna H., Reiss A.L., Greicius M.D. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control // *The Journal of Neuroscience*. – 2007. – Vol. 27 (9). – Pp. 2349–2356. – DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5587-06.2007>
26. Williams L.M. Defining biotypes for depression and anxiety based on large-scale circuit dysfunction: a theoretical review of the evidence and future directions for clinical translation // *Depress Anxiety*. – 2017. – Vol. 34 (1). – Pp. 9–24. – DOI: <https://doi.org/10.1002/da.22556>
27. Lee B.T., Seong W.C., Hyung S.K., Lee B.C., Choi I.G., Lyoo I.K., Ham B.J. The neural substrates of affective processing toward positive and negative affective pictures in patients with major depressive disorder // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2007. – Vol. 31 (7). – Pp. 1487–1492. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2007.06.030>
28. Mulders P.C., van Eijndhoven P.F., Schene A.H., Beckmann C.F., Tendolker I. Resting-state functional connectivity in major depressive disorder: a review // *Neurosci Biobehav Rev*. – 2015. – Vol. 56. – Pp. 330–344. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.07.014>
29. Neuner I., Arrubla J., Werner C.J., Hitz K., Boers F., Kawohl W. The default mode network and EEG regional spectral power: a simultaneous fMRI-EEG study // *PLoS ONE*. – 2014. – Vol. 9 (2). – e88214. – DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088214>
30. Peterson A., Thome J., Frewen P., Lanius R.A. Resting-state neuroimaging studies: a new way of identifying differences and similarities among the anxiety disorders? // *Can J Psychiatry*. – 2014. – Vol. 59 (6). – Pp. 294–300. – DOI: <https://doi.org/10.1177/070674371405900602>
31. Seminowicz D.A., Mayberg H.S., McIntosh A.R., Goldapple K., Kennedy S., Segal Z., Rafi-Tari S. Limbic-frontal circuitry in major depression: a path modeling metanalysis // *Neuroimage*. – 2004. – Vol. 22 (1). – Pp. 409–418. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.01.015>
32. Li C.T., Wang S.J., Hirvonen J., Hsieh J.C., Bai Y.M., Hong C.J., Liou Y.J., Su T.P. Antidepressant mechanism of add-on repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant depression using cerebral glucose metabolism // *J Affect Disord*. – 2010. – Vol. 127 (1–3). – Pp. 219–229. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.05.028>
33. Wu Q.Z., Li D.M., Kuang W.H., Zhang T.J., Lui S., Huang X.G., Gong Q.Y. Abnormal regional spontaneous neural activity in treatment-refractory depression revealed by resting-state fMRI // *Hum Brain Mapp*. – 2011. – Vol. 32 (8). – Pp. 1290–1299. – DOI: <https://doi.org/10.1002/hbm.21108>
34. West E.D., Dally P.J. Effects of iproniazid in depressive syndromes // *Br Med J*. – 1959. – Vol. 1 (5136). – Pp. 1491–1494. – DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.1.5136.1491>
35. Rosenberg J. The Effects of Misdiagnosing Depression with Mixed Features as Unipolar Depression. Conferences > Neuroscience Education Institute (NEI) 2017. Congress – Published on: November 12, 2017. Available at: <https://www.ajmc.com/view/emerging-nonepidemic-kaposi-sarcoma-subtype-shows-favorable-outcomes-according-to-study> (accessed June 10, 2022).
36. Akiskal H.S., Mallya G. Criteria for the "soft" bipolar spectrum: treatment implications // *Psychopharmacol Bull*. – 1987. – Vol. 23 (1). – Pp. 68–73. – PMID: 3602332
37. McIntyre R., Ng-Mak D., Chuang C.-C., Halpern R., Patel P.A., Rajagopalan K., Loebel A. Major depressive disorder with subthreshold hypomanic (mixed) features: a real-world assessment of treatment patterns and economic burden // *J Affect Disord*. – 2016. – Vol. 210 (2017). – Pp. 332–337. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.12.033>
38. Faedda G., Marangoni C. What is the role of conventional antidepressants in the treatment of major depressive episodes with Mixed Features Specifier? // *CNS Spectrums*. – 2017. – Vol. 22 (2). – Pp. 120–125. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S1092852916000493>
39. Stahl S.M., Morrisette D.A., Faedda G., Fava M., Goldberg J.F., Keck P.E., Lee Y., Malhi G., Marangoni C., McElroy S.L., Ostacher M., Rosenblat J.D., Solé E., Suppes T., Takeshima M., Thase M.E., Vieta E., Young A., Zimmerman M., McIntyre R.S. Guidelines for the recognition and management of mixed depression // *CNS Spectrums*. – 2017. – Vol. 22 (2). – Pp. 203–219. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S1092852917000165>
40. Guo W.B., Liu F., Xue Z.M., Xu X.J., Wu R.R., Ma C.Q., Zhao J.P. Alterations of the amplitude of low-frequency fluctuations in treatment-resistant and treatment-response depression: a resting-state fMRI study // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2012. – Vol. 37 (1). – Pp. 153–160. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.01.011>
41. Lui S., Wu Q., Qiu L., Yang X., Kuang W., Chan R.C., Gong Q. Resting-state functional connectivity in treatment-resistant depression // *Am J Psychiatry*. – 2011. – Vol. 168 (6). – Pp. 642–648. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10101419>
42. Laufs H., Krakow K., Sterzer P., Eger E., Beyerle A., Salek-Haddadi A., Kleinschmidt A. Electroencephalographic signatures of attentional and cognitive default modes in spontaneous brain activity fluctuations at rest // *PNAS*. – 2003. – Vol. 19 (100). – Pp. 11053–11058. – DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1831638100>
43. Sheline Y.I., Priced J.L., Yanb Z., Mintun M.A. Resting-state functional MRI in depression unmasks increased connectivity between networks via the dorsal nexus // *PNAS*. – 2010. – Vol. 24 (107). – Pp. 11020–11025. – DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1000446107>
44. Horn D.I., Yu Ch., Steiner J., Buchmann J., Kaufmann J., Osoba A.M., Eckert U., Zierhut K.C., Schiltz K., He H., Biswal B., Bogerts B., Walter M. Glutamatergic and resting-state functional connectivity correlates of severity in major depression – the role of pregenual anterior cingulate cortex and anterior insula // *Frontiers in Systems Neuroscience*. – 2010. – Vol. 4. – P. 33. – DOI: <https://doi.org/10.3389/fnsys.2010.00033>
45. Seeley W.W., Menon V., Schatzberg A.F., Keller J., Glover G.H., Kenna H., Reiss A.L., Greicius M.D. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control // *The Journal of Neuroscience*. – 2007. – Vol. 27 (9). – Pp. 2349–2356. – DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5587-06.2007>

46. Garavan H., Ross R.H., Stein E.A. Righthemispheric dominance of inhibitory control: an event-related functional MRI study // *Proc Natl Acad Sci. USA.* – 1999. – Vol. 96 (14). – Pp. 8301–8306. – DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.96.14.8301>
47. Konishi S., Nakajima K., Uchida I., Kikyo H., Kameyama M., Miyashita Y. Common inhibitory mechanism in human inferior prefrontal cortex revealed by eventrelated functional MRI // *Brain.* – 1999. – Vol. 122. – Pp. 981–991. – DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/122.5.981>
48. Funahashi S., Kubota K. Working memory and prefrontal cortex // *Neurosci Res.* – 1994. – Vol. 21 (1). – Pp. 1–11. – DOI: [https://doi.org/10.1016/0168-0102\(94\)90063-9](https://doi.org/10.1016/0168-0102(94)90063-9)
49. Goldman-Rakic P.S. Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behavior by representational memory // Mountcastle V.B., Plum F., Geiger S.R., eds. *Handbook of physiology*, Bethesda (MD): American Physiological Society, 1987. – Vol. 1 (5). – Pp. 373–417. – DOI: <https://doi.org/10.1002/cphy.cp010509>
50. Levesque J., Eugene F., Joanette Y., Paquette V., Mensour B., Beaudoin G., Leroux J.M., Bourgoin P., Beauregard M. Neural circuitry underlying voluntary suppression of sadness // *Biol Psychiatry.* – 2003. – Vol. 53 (6). – Pp. 502–510. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S0002-3223\(03\)01817-6](https://doi.org/10.1016/S0002-3223(03)01817-6)
51. Manoliu A., Meng C., Brandl F., Doll A., Tahmasian M., Scherr M., Scherthöffer D., Zimmer C., Förstl H., Bäuml J., Riedl V., Wohlschläger A.M., Sorg C. Insular dysfunction within the salience network is associated with severity of symptoms and aberrant inter-network connectivity in major depressive disorder // *Frontiers in Human Neuroscience.* – 2014. – Vol. 7. – P. 930. – DOI: <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00930>
52. Gordon E.M., Laumann T.O., Adeyemo B., Huckins J.F., Kelley W.M., Petersen S.E. Generation and evaluation of a cortical area parcellation from resting-state correlations // *Cereb Cortex.* – 2016. – Vol. 26 (1). – Pp. 288–303. – DOI: <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu239>
53. Peterson B.S., Weissman M.M. A brain-based endophenotype for major depressive disorder // *Annu Rev Med.* – 2011. – Vol. 62. – Pp. 461–474. – DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-med-010510-095632>
54. Downar J., Geraci J., Salomons T.V., Dunlop K., Wheeler S., McAndrews M.P., Giacobbe P. Anhedonia and Reward-Circuit Connectivity Distinguish Nonresponders from Responders to Dorsomedial Prefrontal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Major Depression // *Biol Psychiatry.* – 2014. – Vol. 76 (3). – Pp. 176–185. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.10.026>
55. Johnstone T., van Reekum C.M., Urry H.L., Kalin N.H., Davidson R.J. Failure to regulate: counterproductive recruitment of top-down prefrontal-subcortical circuitry in major depression // *J Neurosci.* – 2007. – Vol. 27 (33). – Pp. 8877–8884. – DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2063-07.2007>
56. Wager T.D., Davidson M.L., Hughes B.L., Lindquist M.A., Ochsner K.N. Prefrontal-subcortical pathways mediating successful emotion regulation // *Neuron.* – 2008. – Vol. 59 (6). – Pp. 1037–1050. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.09.006>
57. Mervaala E., Fohr J., Kononen M., Valkonen-Korhonen M., Vainio P., Partanen K., Partanen J., Tiihonen J., Viinamäki H., Karjalainen A.K., Lehtonen J. Quantitative MRI of the hippocampus and amygdala in severe depression // *Psychol Med.* – 2000. – Vol. 30 (1). – Pp. 117–125. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S0033291799001567>
58. Tebartz van Elst L., Woermann F.G., Lemieux L., Trimble M.R. Amygdala enlargement in dysthymia: a volumetric study of patients with temporal lobe epilepsy // *Biol Psychiatry.* – 1999. – Vol. 46 (12). – Pp. 1614–1623. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00212-7](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00212-7)
59. Cardinal R.N., Parkinson J.A., Hall J., Everitt B.J. Emotion and motivation: the role of the amygdala, ventral striatum, and prefrontal cortex // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2002. – Vol. 26 (3). – Pp. 321–352. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(02\)00007-6](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(02)00007-6)
46. Garavan H., Ross R.H., Stein E.A. Righthemispheric dominance of inhibitory control: an event-related functional MRI study // *Proc Natl Acad Sci. USA.* – 1999. – Vol. 96 (14). – Pp. 8301–8306. – DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.96.14.8301>
47. Konishi S., Nakajima K., Uchida I., Kikyo H., Kameyama M., Miyashita Y. Common inhibitory mechanism in human inferior prefrontal cortex revealed by eventrelated functional MRI // *Brain.* – 1999. – Vol. 122. – Pp. 981–991. – DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/122.5.981>
48. Funahashi S., Kubota K. Working memory and prefrontal cortex // *Neurosci Res.* – 1994. – Vol. 21 (1). – Pp. 1–11. – DOI: [https://doi.org/10.1016/0168-0102\(94\)90063-9](https://doi.org/10.1016/0168-0102(94)90063-9)
49. Goldman-Rakic P.S. Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behavior by representational memory // Mountcastle V.B., Plum F., Geiger S.R., eds. *Handbook of physiology*, Bethesda (MD): American Physiological Society, 1987. – Vol. 1 (5). – Pp. 373–417. – DOI: <https://doi.org/10.1002/cphy.cp010509>
50. Levesque J., Eugene F., Joanette Y., Paquette V., Mensour B., Beaudoin G., Leroux J.M., Bourgoin P., Beauregard M. Neural circuitry underlying voluntary suppression of sadness // *Biol Psychiatry.* – 2003. – Vol. 53 (6). – Pp. 502–510. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S0002-3223\(03\)01817-6](https://doi.org/10.1016/S0002-3223(03)01817-6)
51. Manoliu A., Meng C., Brandl F., Doll A., Tahmasian M., Scherr M., Scherthöffer D., Zimmer C., Förstl H., Bäuml J., Riedl V., Wohlschläger A.M., Sorg C. Insular dysfunction within the salience network is associated with severity of symptoms and aberrant inter-network connectivity in major depressive disorder // *Frontiers in Human Neuroscience.* – 2014. – Vol. 7. – P. 930. – DOI: <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00930>
52. Gordon E.M., Laumann T.O., Adeyemo B., Huckins J.F., Kelley W.M., Petersen S.E. Generation and evaluation of a cortical area parcellation from resting-state correlations // *Cereb Cortex.* – 2016. – Vol. 26 (1). – Pp. 288–303. – DOI: <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu239>
53. Peterson B.S., Weissman M.M. A brain-based endophenotype for major depressive disorder // *Annu Rev Med.* – 2011. – Vol. 62. – Pp. 461–474. – DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-med-010510-095632>
54. Downar J., Geraci J., Salomons T.V., Dunlop K., Wheeler S., McAndrews M.P., Giacobbe P. Anhedonia and Reward-Circuit Connectivity Distinguish Nonresponders from Responders to Dorsomedial Prefrontal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Major Depression // *Biol Psychiatry.* – 2014. – Vol. 76 (3). – Pp. 176–185. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.10.026>
55. Johnstone T., van Reekum C.M., Urry H.L., Kalin N.H., Davidson R.J. Failure to regulate: counterproductive recruitment of top-down prefrontal-subcortical circuitry in major depression // *J Neurosci.* – 2007. – Vol. 27 (33). – Pp. 8877–8884. – DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2063-07.2007>
56. Wager T.D., Davidson M.L., Hughes B.L., Lindquist M.A., Ochsner K.N. Prefrontal-subcortical pathways mediating successful emotion regulation // *Neuron.* – 2008. – Vol. 59 (6). – Pp. 1037–1050. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.09.006>
57. Mervaala E., Fohr J., Kononen M., Valkonen-Korhonen M., Vainio P., Partanen K., Partanen J., Tiihonen J., Viinamäki H., Karjalainen A.K., Lehtonen J. Quantitative MRI of the hippocampus and amygdala in severe depression // *Psychol Med.* – 2000. – Vol. 30 (1). – Pp. 117–125. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S0033291799001567>
58. Tebartz van Elst L., Woermann F.G., Lemieux L., Trimble M.R. Amygdala enlargement in dysthymia: a volumetric study of patients with temporal lobe epilepsy // *Biol Psychiatry.* – 1999. – Vol. 46 (12). – Pp. 1614–1623. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00212-7](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00212-7)
59. Cardinal R.N., Parkinson J.A., Hall J., Everitt B.J. Emotion and motivation: the role of the amygdala, ventral striatum, and prefrontal cortex // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2002. – Vol. 26 (3). – Pp. 321–352. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(02\)00007-6](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(02)00007-6)