

Нейронные сети состояния покоя при депрессиях и перспективы применения персонифицированной транскраниальной магнитной стимуляции

Б.А. Антонович¹, Л.А. Майорова², Э.Э. Цукарзи¹, С.Н. Мосолов¹

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

² ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности» Российской академии наук, Москва, Россия; ГБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ.

Ограниченная эффективность стандартной методики транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) в лечении расстройств депрессивного спектра, индивидуальные различия, с одной стороны, в клинических проявлениях депрессии, с другой – в работе нейросетей, диктуют необходимость персонифицированного подхода. Данный обзор посвящен исследованиям функциональной связности мозга при депрессии. В статье представлено описание трех основных нейросетей и отмечены обнаруженные в ряде исследований особенности их работы и взаимодействия при депрессии. Также приведены данные исследований об эндотипах депрессии, посвященных нахождению корреляций между клиническими проявлениями депрессивных расстройств и особенностями работы нейронных сетей. Представлены результаты исследований, в которых описано воздействие ТМС на данные нейросети, показаны исследовательские варианты персонификации терапии. На основе обзора сделаны выводы о перспективах персонификации, предложены несколько новых методик ТМС с использованием нейронавигации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: депрессия, функциональная связность, нейрональная сеть, транскраниальная магнитная стимуляция, нейронавигация

КОНТАКТ: profmosolov@mail.ru (Мосолов С.Н.) <https://orcid.org/0000-0002-5749-3964>

Депрессия является одним из наиболее распространенных психических расстройств. По оценке Всемирной организации здравоохранения, от нее страдает более 300 миллионов человек всех возрастных групп. Депрессия является основной причиной инвалидности в мире и вносит значительный вклад в глобальное бремя болезней [1].

При рекуррентной депрессии наблюдаются не только стойкое сниженное настроение, ангедония, выраженная утомляемость, но также дезадаптивные стили мышления и специфические нарушения интеграции информации (депрессивные руминации; «теория беспомощности»; депрессогенные атрибутивные стили и др.) [2–4]. Когнитивная уязвимость, предрасполагающая к развитию депрессии, была выделена во множестве исследований [5–7]. Модель когнитивной уязвимости (*cognitive vulnerability*) подразумевает тенденцию образовывать негативную интерпретацию происходящих в жизни событий с пессимистичной картиной своего будущего и снижением самооценки. Согласно этой модели, выделяют два режима обработки информации: ассоциативный (пассивный) режим, который характеризуется быстрой, простой обработкой на основе хорошо усвоенных человеком ассоциаций, и рефлексивный (активный) режим, при котором происходит медленная, трудоемкая обработка информации, протекающая осознанно и намеренно. Когнитивная уязвимость возникает как следствие преобладания ассоциативного (пассивного) режима над рефлексивным (активным) [8, 9]. Методы нейровизуализации, прежде всего функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ), все чаще используются для исследования факторов когнитивной уязвимости [10–13].

Целью данного обзора является анализ работы функциональных нейрональных сетей при депрессии, а также выявление возможных способов оптимизации транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) для достижения наибольшего терапевтического эффекта по сравнению с эффектом применения стандартной методики.

Функциональный коннектом при депрессиях

Известно, что характеристики функциональных связей мозга изменяются при многих неврологических и психических расстройствах [14]. Развитие нейровизуализационных технологий, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и фМРТ, позволило лучше понять особенности работы функциональных нейросетей при депрессиях.

Функциональная нейрональная сеть представляет собой систему нейронов, объединенных общей функцией. В рамках тройной сетевой модели (*triple network model*) выделяют три основные функциональные нейросети:

1) сеть пассивного режима работы мозга, или сеть по умолчанию (*default mode network, DMN*). Данная сеть включает в себя медиальную префронтальную кору, поясную извилину, нижнюю теменную кору и среднюю височную долю. Она активна в состоянии, когда человек не занят выполнением какой-либо задачи, связанной с внешним миром (при бездействии, отдыхе, когда человек «погружен в себя», участвует в обработке внутренне направленной информации), и обычно деактивируется при наличии внешнего раздражителя;

2) сеть управляющих функций, или центральная исполнительная сеть (*central executive network, CEN*). Она включает в себя дорсолатеральную префронтальную кору, заднюю теменную кору; отвечает за когнитивные функции, активна во время выполнения внешне ориентированных задач и участвует в осознанном регулировании эмоциональных реакций;

3) сеть салиентности, или салиенная сеть (*salience network, SN*). Анатомически локализуется в передней островковой коре, передней поясной извилине, а также включает в себя две подкорковые структуры – миндалину и черную субстанцию. Эта нейросеть задействована как в активном, так и в пассивном режиме; участвуя в обработке информации, она является своеобразным «переключателем» между двумя вышеописанными нейросетями.

Wang X. et al. (2016) в своем обзоре описывают факторы когнитивной уязвимости при рекуррентной депрессии и соответствующие им нейронные механизмы во внутренних функциональных сетях (*intrinsic networks*) [15]. У пациентов с депрессией отмечалась повышенная активность сети пассивного режима работы мозга (СПРРМ) в состоянии покоя. Кроме того, были выявлены три основных вида aberrantных сетевых взаимодействий, которые расценивались как факторы, инициирующие развитие и поддержание симптомов депрессии, каждый из которых имеет свой собственный когнитивный механизм (см. рисунок):

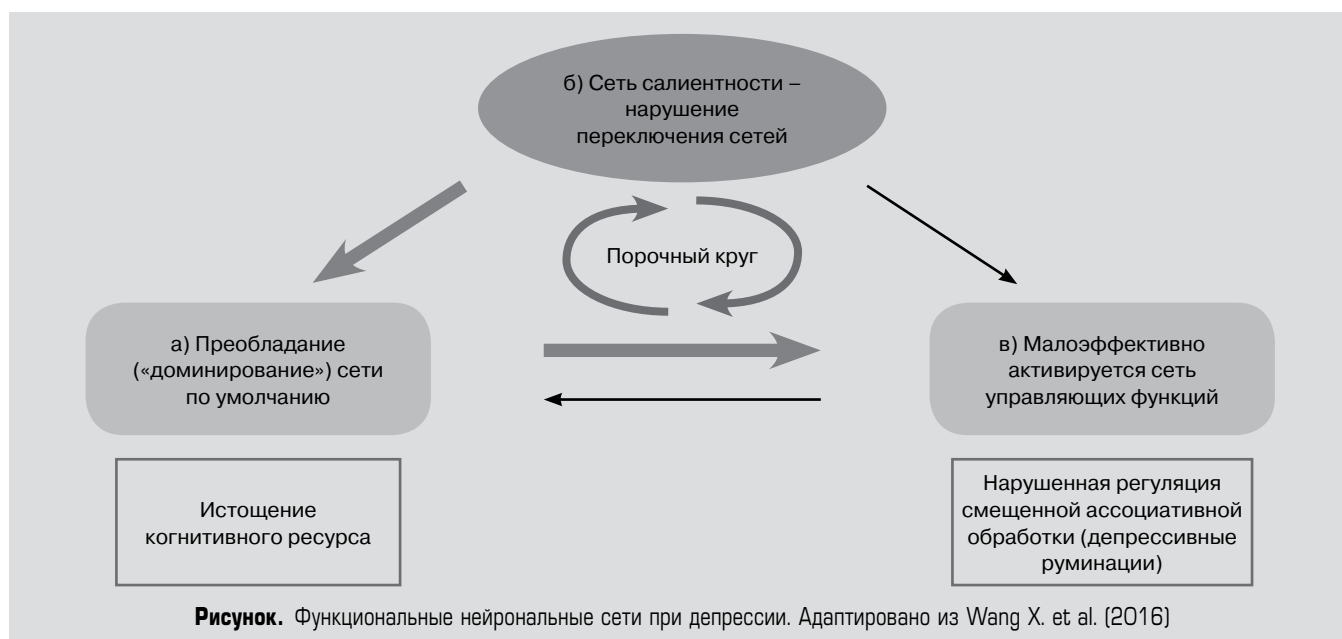
а) доминирование СПРРМ над сетью управляющих функций, что приводит к истощению когнитивного ресурса, так как это не позволяет эффективно включаться центральной исполнительной сети (сети управляющих функций);

б) дезорганизация в работе сети салиентности, которая является «переключателем» между СПРРМ и сетью управляющих функций при переходе из состояния отдыха к выполнению задачи – при депрессии происходит нарушение переключения сетей, даже несмотря на то, что зачастую эта сеть компенсаторно начинает работать активнее;

в) неспособность эффективно активировать сеть управляющих функций при когнитивной нагрузке – пассивный режим работы мозга преобладает при депрессии, а салиенная сеть не может эффективно переключать работу нейросетей, как это должно происходить в норме.

Постоянная гиперактивность СПРРМ в состоянии покоя и наличие выраженных руминаций являются основными признаками когнитивной уязвимости при депрессии, но повышение активности СПРРМ также может встречаться у здоровых лиц. Однако в норме это состояние, как правило, временное, и дезактивация сети при переходе из состояния отдыха (покоя) к целенаправленной деятельности происходит своевременно. Другими словами, в норме дисбаланс в состоянии покоя в нейрональных сетях развивается обычно на непродолжительный период, таким образом, когнитивная уязвимость и снижение настроения не развиваются [16]. В одном из исследований, посвященных изучению функциональной коннективности СПРРМ при депрессии, было продемонстрировано увеличение ее активности у пациентов с депрессией по сравнению с представителями группы контроля [17]. Ряд последующих исследований показал, что активность данной сети при депрессии повышена как в состоянии покоя, так и при внешнеориентированном мышлении [18–20]. При этом при достижении состояния ремиссии после курса психофармакотерапии активность СПРРМ уменьшалась [21–24].

У пациентов с депрессией постоянно отмечается как отсутствие подавления СПРРМ, так и снижение производительности во время выполнения когнитивных задач. Это указывает на то, что доминирование СПРРМ сохраняется. Подобная гиперактивность данной сети мешает последующей обработке информации, переключению внимания и выполнению когнитивных операций. В исследовании Johnson et al. [25] были представлены доказательства того, что у пациентов с депрессией происходит меньшая дезактивация СПРРМ по сравнению с представителями груп-



пы здоровых лиц во время внешнеориентированной когнитивной обработки – эффект, который имеет положительную корреляцию с руминацией. Роль руминаций в патогенезе депрессивных расстройств описана во множестве отечественных и зарубежных исследований [26–30]. Исследование Grimm et al. посвящено изучению уровня активности СПРРМ по данным фМРТ у пациентов с депрессией во время выполнения заданий с провокацией различных эмоций: было отмечено повышение активности в нескольких участках СПРРМ – в передней поясной коре (*anterior cingulate cortex, ACC*), *вентромедиальной префронтальной коре (VMPFC)* и задней поясной коре (*PCC*) [31]. Повышение активности в этих регионах СПРРМ прямо коррелировало с тяжестью депрессии. В ряде исследований было показано, что гиперактивация СПРРМ приводит к ухудшению выполнения заданий, связанных с рабочей памятью [32–34].

На основании вышеупомянутых нейровизуализационных исследований можно утверждать, что повышенная активность СПРРМ как в состоянии покоя, так и во время выполнения определенных задач играет важную роль в патогенезе расстройств депрессивного спектра. Последнее утверждение является центральным в первом сценарии формирования когнитивной уязвимости (см. рисунок): обработка информации в результате мыслительных операций может не брать верх над отрицательно смещенной ассоциативной обработкой, в результате чего формируется когнитивная уязвимость. Большая часть когнитивных ресурсов направлена на патологически повышенную активацию работы СПРРМ. Этот факт был подтвержден в исследовании Rude et al. с использованием ряда поведенческих задач у лиц, находящихся в состоянии депрессии или ремиссии [35]. В частности, несмотря на то что у пациентов, находящихся в ремиссии, не было отрицательного смещения ассоциативной обработки на исходном уровне, в состоянии покоя, чрезмерная активность СПРРМ в условиях когнитивной нагрузки была предиктором будущих депрессивных симптомов. Кроме того, поведенческие [36] и электрофизиологические [37] данные подтверждают идею о том, что пациенты, страдающие депрессией, занимаются усиленной внутренней обработкой информации (например, фокусируются на негативных автоматических мыслях или размышлениях), используя ресурсы мозга, которые в противном случае были бы использованы более продуктивно для решения когнитивных задач и адекватной реакции на внешние стимулы. Nixon et al. (2014) в своем исследовании сообщили о первых прямых свидетельствах постоянной чрезмерной активности СПРРМ во время выполнения внешнеориентированных заданий у пациентов с депрессией в стадии ремиссии [38]. Это позволяет предположить, что повышенная активность СПРРМ при выполнении внешнеориентированных задач может привести к смещению внимания и когнитивным расстройствам, что, в свою очередь, повышает вероятность развития депрессии. Таким образом, доминирование СПРРМ может играть ключевую роль в истощении когнитивных ресурсов и последующем развитии депрессии.

В другом сценарии этой модели, которая включает нарушение активации сети управляющих функций (СУФ), предполагается, что когнитивная уязвимость при депрессии усиливается, когда в процессе размышлений не происходит корректной переоценки выходных данных ассоциативной обработки. Другими словами, когда человек пытается регулировать эмоции, заново оценить ситуацию посредством мыслительной обработки информации, он терпит неудачу; ассоциативное предубеждение сохраняется или даже усиливается. Вероятно, это происходит в результате того, что в идеаторных процессах, связанных с регуляцией эмоций, участвуют два фактора когнитивной уязвимости: рефлексивное мышление [39] и депрессогенные атрибутивные стили (в отношении личности, причин и последствий негативных событий) [3]. Когда уязвимые лица сталкиваются с негативными событиями, оба эти фактора непроизвольно побуждают их к использованию стратегий регуляции эмоций, которые должны быть направлены против усиления негативных эмоций, возникающих в результате уточнения значения неприятных событий. Однако сбой в регуляции эмоций приведет человека к еще более негативным выводам, депрессивным размышлениям и снижению настроения.

Нарушения регуляции эмоций характерны для пациентов с депрессией. Различные механизмы регуляции эмоций (автоматическая / сознательная, отвлечение внимания / переоценка) связаны с различными нейрональными механизмами, однако обе стратегии реализуются через сеть управляющих функций (особенно в узле, находящемся в дорсолатеральной префронтальной коре) для эффективного ответа на внешние раздражители [40, 41]. Многочисленные исследования показывают, что отклоняющаяся от нормы сознательная регуляция эмоций при депрессии связана с гипоактивностью в узлах СУФ [42–44]. В других исследованиях также было обнаружено, что пациенты с депрессией демонстрируют значительно сниженную активность центральной исполнительной сети в дорсолатеральной префронтальной коре, но повышенную активацию в сети по умолчанию, когда выполняют сложную задачу переоценки негативных эмоций [45, 46]. В результате проведения исследования, включавшего 12 пациентов, страдающих депрессией, Dillon et al. сообщили, что активность в области дорсолатеральной префронтальной коры обратно коррелирует с тяжестью депрессии [47]. В исследовании с использованием негативных стимулов было показано, что обширная компенсаторная активация медиальной префронтальной коры может являться предиктором последующего депрессивного рецидива в течение 18-месячного периода наблюдения [48]. Авторы данной работы связывают активацию медиальной префронтальной коры у лиц, находящихся в ремиссии, с недостаточно эффективной работой префронтальной коры в попытках рационализировать негативные эмоции. В еще двух работах об исследованиях пациентов, находящихся в ремиссии, сообщалось о сходном снижении активности префронтальной коры во время получения негативного опыта, что было связано с наличием руминаций и, возможно, нарушало

адаптивную переоценку негативного опыта [49, 50]. Таким образом, имеются данные, согласно которым во время когнитивной переработки негативных событий образование уязвимости связано не только с гиперактивностью в системе СПРРМ, но также и со снижением активации в СУФ.

В зарубежной литературе широко освещена гипотеза об антикорреляции нейрональных сетей. Под ней подразумевается фундаментальное свойство крупных нейросетей находиться в реципрокных взаимоотношениях, иными словами, между ними выявляется обратно пропорциональная связь в зависимости от той функции, которую выполняет головной мозг в определенный промежуток времени [51]. Недавняя работа об антикорреляции СПРРМ – СУФ предоставляет потенциальные доказательства этого механизма. Считается, что оптимальное взаимодействие между СПРРМ и СУФ отражает эффективную внутреннюю организацию мозга [52, 53]. Во время обработки внешних направленных стимулов деактивация СПРРМ и усиление активности в СУФ происходят одновременно для обеспечения надлежащего ответа [54, 55]. В то же время в период перехода из состояния покоя к выполнению задач у пациентов, страдающих депрессией, а также у лиц с повышенным риском развития депрессии наблюдается аномальное доминирование СПРРМ, которое истощает когнитивные ресурсы [51]. Это явление может возникнуть двумя путями. Во-первых, преувеличенная спонтанная активность СПРРМ может сохраняться после перехода из состояния покоя, тем самым мешая переключению внимания от руминаций и сокращая набор ресурсов когнитивной обработки информации [56, 57]. Во-вторых, сохранение прежней активности СПРРМ ассоциируется с отсутствием подавления СПРРМ, из-за чего сохраняется руминативное мышление при выполнении внешне ориентированных задач [58]. Используя новый количественный метод для вычисления степени, в которой уровень активности сети по умолчанию повышен по сравнению с центральной исполнительной сетью, Hamilton et al. [59] показали, что повышенная активность СПРРМ была связана с более высоким уровнем тягостных размышлений (*brooding*), дезадаптивных депрессивных руминаций и более низким уровнем высокоадаптивных типов мышления и рефлексии (*reflection*) при депрессии. Кроме того, Davey et al. [60] обнаружили, что коннективность в медиальной префронтальной коре при депрессиях увеличена в состоянии покоя, что коррелирует со снижением активности СУФ. Таким образом, ослабленная антикорреляция СПРРМ – СУФ, обусловленная аномально повышенной активностью СПРРМ при переходе из состояния покоя к выполнению задачи, может вызвать истощение когнитивных ресурсов, что в последующем приводит к когнитивной уязвимости и депрессии.

Сеть салиентности принимает непосредственное участие в переключении [61, 62] функциональных сетей (СПРРМ и СУФ). Это подтверждает исследование, в котором описано влияние одиночного импульса ТМС на зону активации сети салиентности: в результате данного воздействия повышалась

активность как салиентной сети, так и сети управляющих функций. В мета-анализе, посвященном функциональным нейровизуализационным данным при депрессии, была продемонстрирована повышенная активность в миндалине, островковой доле (узлы сети салиентности) и сниженная активность в дорсолатеральной префронтальной коре (узлы СУФ) при воздействии негативных эмоциональных стимулов. Исследователи предположили, что при депрессии негативная информация может вызывать повышенный нейрональный ответ в сети салиентности, однако это не оказывает достаточно влияния на центральную исполнительную сеть, как должно быть в норме.

Таким образом, описанные выше исследования демонстрируют, что неспособность эффективно активировать СУФ и снижение обратно пропорционального влияния на СПРРМ способствуют неудачной произвольной регуляции негативных эмоций, тем самым позволяя негативным когнитивным и аффективным реакциям сохраняться, приводя к развитию депрессии. В одном из последних нейровизуализационных исследований Dong et al. [63] рассматривают нарушение работы функциональных сетей как потенциальный биомаркер депрессии. Они отмечают гипоактивность СУФ в левой дорсолатеральной префронтальной коре, увеличение функциональной связности между сетью салиентности и сетью управляющих функций справа, а также снижение функциональной коннективности между передними узлами СПРРМ и СУФ справа при депрессии.

Перспективы персонифицированной ТМС на основе нейровизуализационных данных о работе нейрональных сетей

ТМС представляет собой один из методов терапии, активно применяющихся при различных неврологических и психических заболеваниях [64–70]. ТМС является зарегистрированным во многих странах методом лечения депрессии, в том числе резистентной, и может применяться уже после первого неэффективного курса терапии [71]. Эффективность ТМС оценивалась в большом числе рандомизированных контролируемых исследований (РКИ); имеются данные нескольких мета-анализов, касающихся применения ТМС при депрессиях [64, 71, 72]. В одном из первых крупных мультицентровых РКИ была продемонстрирована безопасность и эффективность ТМС в лечении резистентной депрессии [74]. В мета-анализе по резистентным депрессиям Berlim et al. показана статистически значимая разница при использовании стандартной методики ТМС – 29,3% респондеров по сравнению с псевдоТМС – 10,4% респондеров [75]. Тем не менее эффективность стандартной методики ТМС в лечении депрессивных расстройств ограничена. Уровень ремиссий составляет, по различным данным, от 18 до 27% [71, 75]. Одной из возможных

причин ограниченного клинического ответа на терапию может являться недостаточно оптимизированный таргетинг – выбор точки для стимуляции [76]. Стандартный метод определения положения катушки для проведения ТМС (5 см роstralно от точки максимального моторного ответа *abductor pollicis brevis*) может являться недостаточно точным ввиду индивидуальных особенностей пациента. С помощью структурной МРТ было продемонстрировано, что использование стандартной методики часто приводило к значительному расхождению положения катушки по сравнению с действительным положением дорсолатеральной префронтальной коры. Использование структурной МРТ для позиционирования катушки над дорсолатеральной префронтальной корой при проведении ТМС приводило к уровню ремиссии до 30% [77].

Использование методов нейровизуализации позволяет перейти от анатомического позиционирования к таргетингу на основе функциональной визуализации. В этом случае зоны активации, обнаруженные при фМРТ, могут совмещаться со структурной МРТ и с помощью навигационной системы использоваться при проведении ТМС. В исследовании Sack et al. [78] продемонстрировано значимое увеличение эффективности ТМС в модуляции корковой функции, когда применялась нейронавигация с использованием МРТ.

В недавнем исследовании, объединяющем ТМС и фМРТ, Chen et al. сообщили о прямых доказательствах причинно-следственной регуляторной связи, прежде всего от СУФ к СПРРМ [79]. В частности, однократная возбуждающая стимуляция узла СУФ (высокочастотная, 10 Гц) в задней средней лобной извилине индуцировала обратно пропорциональную связь между СПРРМ и СУФ, тогда как ингибирующая (низкочастотная, 1 Гц) циклическая ТМС в том же месте стимуляции вызывала растормаживание активности СПРРМ на медиальной префронтальной коре. В двух других исследованиях ТМС было представлено еще одно доказательство того, что циклическая ТМС в области дорсолатеральной префронтальной коры может модулировать взаимодействия между СПРРМ и СУФ путем нормализации гиперконнективности СПРРМ, связанной с депрессией [80, 81]. На основе данных фМРТ по мере усиления антикорреляции между двумя сетями клиническая эффективность ТМС увеличивалась. Более того, в одном из последних исследований, касающихся роли СУФ при депрессии, сделан вывод о том, что нарушение структурной целостности центральной исполнительной сети (а именно нарушение во взаимодействии передних узлов сети, находящихся преимущественно в дорсолатеральной префронтальной коре, и задних узлов, анатомически расположенных в задней теменной коре) связано с терапевтическим эффектом ТМС при лечении резистентной депрессии [82].

В еще одном из последних исследований, посвященных влиянию низкочастотной и высокочастотной ТМС на функциональные сети мозга, предлагалось рассматривать три гипотезы относительно нейронавигации [83]:

1) навигационная ТМС позволяет воздействовать на индивидуально выбранные целевые регионы на основе активности нейронных сетей;

2) навигационная ТМС, применяемая на область дорсолатеральной префронтальной коры в зависимости от частоты стимуляции может иметь разный эффект на функциональную коннективность как внутри определенной сети, так и на межсетевом уровне;

3) навигационная ТМС оказывает частотно-зависимый длительный эффект на функциональный коннект по данным фМРТ.

В этом исследовании были отобраны здоровые лица, не страдающие неврологическими и психическими заболеваниями. Перед первым сеансом ТМС была проведена фМРТ для определения координат стимуляции. Была построена карта на основе анализа независимых компонентов (*ICA – independent component analysis*) с наиболее высокой корреляцией с дорсолатеральной префронтальной корой и сетью салиентности. Первая процедура ТМС была низкочастотной (1 Гц). После процедуры проводилась повторная фМРТ для оценки изменений активности нейронных сетей. Корреляционный анализ показал статистически значимые различия в передних компонентах сети по умолчанию (внутрисетевые), а также между сетью салиентности и СУФ, сетью салиентности и задними компонентами СПРРМ, СУФ и задними компонентами СПРРМ, однако изменений во взаимодействии передних компонентов СПРРМ и других сетей не отмечалось. Вторая процедура ТМС была высокочастотной (10 Гц). По результатам последующей фМРТ было выявлено статистически значимое увеличение активности сети салиентности, СУФ, задних компонентов СПРРМ и уменьшение активности передних компонентов СПРРМ. Корреляционный анализ после высокочастотной ТМС выявил статистически значимые изменения корреляции между салиентной сетью и СУФ, сетью салиентности и передними компонентами СПРРМ, сетью салиентности и задними компонентами СПРРМ, СУФ и передними компонентами СПРРМ, СУФ и задними компонентами СПРРМ. Таким образом, исследователи пришли к выводу, что стимуляция наиболее доступного для ТМС узла СУФ в ДЛПФК не только увеличивает функциональную коннективность внутри СУФ, но также вызывает явные изменения коннективности в сети салиентности и СПРРМ. Кроме того, при сравнении трех представляющих интерес сетей отмечается увеличение активности сети салиентности и СУФ, однако сеть СПРРМ становится менее активной. В обоих сеансах стимуляции активность салиентной сети и СУФ сильно коррелируют друг с другом, что также было продемонстрировано в предыдущих исследованиях [84, 85].

Перспективным представляется изучение эндотипов депрессии на основе данных фМРТ. Исследование Drysdale et al. (2016) является одной из первых работ на большой выборке пациентов (в анализ были включены более 1000 пациентов), которая позволила выявить корреляции между симптомами и изменениями функциональной коннективности;

в нем было выделено четыре основных биотипа депрессии, два из которых могут являться прогностическим биомаркером эффективности ТМС на дорсомедиальную префронтальную кору (область активности СПРРМ) [86]. Терапевтический ответ на ТМС у пациентов, имеющих первый и третий биотипы, составил 82,5 и 61% соответственно, в то время как у лиц со вторым и четвертым биотипами – 25 и 29,6%. Также были найдены корреляции между симптоматикой и биотипами: тревога была наиболее выражена и пациентов с первым и четвертым биотипами, в то время как психомоторная заторможенность, анергия, утомляемость чаще встречались у лиц с первым и вторым биотипами, а ангедония – при третьем и четвертом биотипах [86]. Вместе с тем данные, полученные в других исследованиях, оказались неоднозначными [87]. Тем не менее выявление эндотипов депрессии, реагирующих на терапию ТМС, с помощью фМРТ покоя является перспективным для дальнейшего изучения направлением.

Исходя из обзора исследований, посвященных изучению функциональных связей крупнейших нейрональных сетей при депрессии, представляется перспективным применение персонифицированной ТМС. Предметом специальных исследований могут быть:

1) стимуляция зон повышенной активности сети по умолчанию. Показано, что высокочастотная ТМС приводит к нормализации ее аномально повышенной при депрессии функциональной связности [15, 63, 81];

2) воздействие на участки сети управляющих функций. Активность данной сети понижена при депрессии [42–44], также отмечается нарушение активации данной сети при переходе от состояния покоя к выполнению задачи [45–47];

3) воздействие на те области, которые одновременно приближены как к сети по умолчанию, так и к центральной исполнительной сети (анатомически – наиболее близкие к медиальной и дорсолатеральной префронтальной коре). Воздействие ТМС распространяется на несколько сантиметров от непосредственной точки приложения катушки [88], таким образом, можно воздействовать одновременно на обе нейрональные сети, что согласуется с данными о повышении нейропластичности в результате ТМС [89–91]. Подобный способ нейронавигации, вероятнее всего, может позволить увеличить обратно пропорциональную взаимосвязь между этими сетями, которая снижена при депрессии, за счет воздействия ТМС одновременно как на СПРРМ, так и на СУФ [45–48].

Заключение

Таким образом, на основе обзора фундаментальных исследований функциональной связности при расстройствах депрессивного спектра были выделены основные наиболее часто встречающиеся абберантные сетевые взаимодействия: повышение активности СПРРМ по сравнению со средними показателями как в состоянии покоя, так и при выполнении внешне ориентированных задач, снижение активности СУФ в активном состоянии, нарушение реципрокных отношений между СПРРМ и СУФ, вследствие чего могут формироваться когнитивная уязвимость и депрессия. ТМС оказывает влияние на функциональную связность в зависимости от локализации и режима воздействия, что открывает перед исследователями перспективы повышения эффективности терапии как в результате индивидуального таргетинга на основе данных фМРТ о работе нейросетей, так и благодаря выбору подходящего режима стимуляции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Депрессия [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/depression> (дата обращения 14.02.2019).
2. Beck A.T. Cognitive therapy. A 30-year retrospective // A Psychol. – 1991. – Vol. 46, No. 4. – P. 368–375.
3. Abramson L.Y., Metalsky G.I., Alloy L.B. Hopelessness depression: A theory-based subtype of depression // Psychol Rev. – 1989. – Vol. 96, No. 2. – P. 358–372.
4. Nolen-Hoeksema S. Responses to depression and their effects on the duration of depressive episodes // J Abnorm Psychol. – 1991. – Vol. 100, No. 4. – P. 569–582.
5. Carver C.S., Johnson S.L., Joormann J. Major depressive disorder and impulsive reactivity to emotion: toward a dual-process view of depression // Br J Clin Psychol. – 2013. – Vol. 52, No. 3. – P. 285–299.
6. Phillips W.J., Hine D.W. Exploring the factor structure of implicit and explicit cognitions associated with depression // Assessment. – 2013. – Vol. 20, No. 4. – P. 474–483.
7. Elgersma H.J., Glashouwer K.A., Bockting C.L.H. et al. Hidden scars in depression? Implicit and explicit self-associations following recurrent depressive episodes // J Abnorm Psychol. – 2013. – Vol. 122, No. 4. – P. 951–960.
8. Haefel G.J., Abramson L.Y., Brazy P.C. et al. Explicit and implicit cognition: a preliminary test of a dual-process theory of cognitive vulnerability to depression // Behav Res Ther. – 2007. – Vol. 45, No. 6. – P. 1155–1167.
9. Beevers C.G. Cognitive vulnerability to depression: a dual process model // Clin Psychol Rev. – 2005. – Vol. 25, No. 7. – P. 975–1002.
10. Cole M.W., Bassett D.S., Power J.D. et al. Intrinsic and task-evoked network architectures of the human brain // Neuron. – 2014. – Vol. 83, No. 1. – P. 238–251.
11. Hutchison R.M., Womelsdorf T., Allen E.A. et al. Dynamic functional connectivity: promise, issues, and interpretations // NeuroImage. – 2013. – Vol. 80. – P. 360–378.
12. Northoff G., Qin P., Nakao T. Rest-stimulus interaction in the brain: a review // Trends Neurosci. – 2010. – Vol. 33, No. 6. – P. 277–284.

REFERENCES

1. Depressiya [E'lektronny'j resurs]. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/depression> (data obrashheniya 14.02.2019).
2. Beck A.T. Cognitive therapy. A 30-year retrospective // A Psychol. – 1991. – Vol. 46, No. 4. – P. 368–375.
3. Abramson L.Y., Metalsky G.I., Alloy L.B. Hopelessness depression: A theory-based subtype of depression // Psychol Rev. – 1989. – Vol. 96, No. 2. – P. 358–372.
4. Nolen-Hoeksema S. Responses to depression and their effects on the duration of depressive episodes // J Abnorm Psychol. – 1991. – Vol. 100, No. 4. – P. 569–582.
5. Carver C.S., Johnson S.L., Joormann J. Major depressive disorder and impulsive reactivity to emotion: toward a dual-process view of depression // Br J Clin Psychol. – 2013. – Vol. 52, No. 3. – P. 285–299.
6. Phillips W.J., Hine D.W. Exploring the factor structure of implicit and explicit cognitions associated with depression // Assessment. – 2013. – Vol. 20, No. 4. – P. 474–483.
7. Elgersma H.J., Glashouwer K.A., Bockting C.L.H. et al. Hidden scars in depression? Implicit and explicit self-associations following recurrent depressive episodes // J Abnorm Psychol. – 2013. – Vol. 122, No. 4. – P. 951–960.
8. Haefel G.J., Abramson L.Y., Brazy P.C. et al. Explicit and implicit cognition: a preliminary test of a dual-process theory of cognitive vulnerability to depression // Behav Res Ther. – 2007. – Vol. 45, No. 6. – P. 1155–1167.
9. Beevers C.G. Cognitive vulnerability to depression: a dual process model // Clin Psychol Rev. – 2005. – Vol. 25, No. 7. – P. 975–1002.
10. Cole M.W., Bassett D.S., Power J.D. et al. Intrinsic and task-evoked network architectures of the human brain // Neuron. – 2014. – Vol. 83, No. 1. – P. 238–251.
11. Hutchison R.M., Womelsdorf T., Allen E.A. et al. Dynamic functional connectivity: promise, issues, and interpretations // NeuroImage. – 2013. – Vol. 80. – P. 360–378.
12. Northoff G., Qin P., Nakao T. Rest-stimulus interaction in the brain: a review // Trends Neurosci. – 2010. – Vol. 33, No. 6. – P. 277–284.

13. Wang L., Hermens D.F., Hickie I.B. et al. A systematic review of resting-state functional-MRI studies in major depression // *J Affect Disord.* – 2012. – Vol. 142, No. 1–3. – P. 6–12.
14. Лебедева Н.Н., Майорова Л.А., Самотаева И.С. Функциональный коннектом: сети покоя (resting state networks) при некоторых неврологических и психиатрических состояниях // *Успехи физиологических наук.* – 2017. – №. 3. – С. 29–44.
15. Wang X., Öngür D., Auerbach R.P. et al. Cognitive vulnerability to major depression: view from the intrinsic network and cross-network interactions // *Harv Rev Psychiatry.* – 2016. – Vol. 24, No. 3. – P. 188–201.
16. Andrews-Hanna J.R. The brain's default network and its adaptive role in internal mentation // *Neurosci Rev J Bringing Neurobiol Neurol Psychiatry.* – 2012. – Vol. 18, No. 3. – P. 251–270.
17. Greicius M.D., Flores B.H., Menon V. et al. Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus // *Biol Psychiatry.* – 2007. – Vol. 62, No. 5. – P. 429–437.
18. Belleau E.L., Taubitz L.E., Larson C.L. Imbalance of default mode and regulatory networks during externally focused processing in depression // *Soc Cogn Affect Neurosci.* – 2015. – Vol. 10, No. 5. – P. 744–751.
19. Gaffrey M.S., Luby J.L., Botteron K. et al. Default mode network connectivity in children with a history of preschool onset depression // *J Child Psychol Psychiatry.* – 2012. – Vol. 53, No. 9. – P. 964–972.
20. Ho T.C., Connolly C.G., Henje Blom E. et al. Emotion-dependent functional connectivity of the default mode network in adolescent depression // *Biol Psychiatry.* – 2015. – Vol. 78, No. 9. – P. 635–646.
21. Wang L., Xia M., Li K. et al. The effects of antidepressant treatment on resting-state functional brain networks in patients with major depressive disorder // *Hum Brain Mapp.* – 2015. – Vol. 36, No. 2. – P. 768–778.
22. Spies M., Kraus C., Geissberger N. et al. Default mode network deactivation during emotion processing predicts early antidepressant response // *Transl Psychiatry.* – 2017. – Vol. 7, No. 1. – e1008.
23. Arnone D., Wise T., Walker C. et al. The effects of serotonin modulation on medial prefrontal connectivity strength and stability: A pharmacological fMRI study with citalopram // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* – 2018. – Vol. 84, Pt. A. – P. 152–159.
24. Shen Y., Yao J., Jiang X. et al. Sub-hubs of baseline functional brain networks are related to early improvement following two-week pharmacological therapy for major depressive disorder // *Hum Brain Mapp.* – 2015. – Vol. 36, No. 8. – P. 2915–2927.
25. Johnson M.K., Nolen-Hoeksema S., Mitchell K.J. et al. Medial cortex activity, self-reflection and depression // *Soc Cogn Affect Neurosci.* – 2009. – Vol. 4, No. 4. – P. 313–327.
26. Крылов В.И. Психопатологические особенности и диагностическое значение феномена руминаций // *Психиатрия и психофармакотерапия.* – 2015. – №. 5–6. – С. 9–12.
27. Мельников М.Е., Безматерных Д.Д., Шубина О.С. и др. Визуализация активности головного мозга при депрессии с помощью функциональной магнитнорезонансной томографии: методики и результаты // *Успехи физиологических наук.* – 2017. – №. 2. – С. 43–71.
28. Пуговкина О.Д. Глобализация автобиографической памяти – когнитивный фактор риска возникновения и хронификации депрессивных расстройств // *Современная терапия психических расстройств.* – 2017. – №. 4. – С. 30–35.
29. Schwert C., Aschenbrenner S., Weisbrod M. et al. Cognitive impairments in unipolar depression: The impact of rumination // *Psychopathology.* – 2017. – Vol. 50, No. 5. – P. 347–354.
30. Kertz S.J., Petersen D.R., Stevens K.T. Cognitive and attentional vulnerability to depression in youth: A review // *Clin Psychol Rev.* – 2019. – Vol. 71. – P. 63–77.
31. Grimm S., Boesiger P., Beck J. et al. Altered negative BOLD responses in the default-mode network during emotion processing in depressed subjects // *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* – 2009. – Vol. 34, No. 4. – P. 932–943.
32. Kaiser R.H., Andrews-Hanna J.R., Spielberg J.M. et al. Distracted and down: neural mechanisms of affective interference in subclinical depression // *Soc Cogn Affect Neurosci.* – 2015. – Vol. 10, No. 5. – P. 654–663.
33. Vasic N., Walter H., Sambataro F. et al. Aberrant functional connectivity of dorsolateral prefrontal and cingulate networks in patients with major depression during working memory processing // *Psychol Med.* – 2009. – Vol. 39, No. 6. – P. 977–987.
34. Ho T.C., Yang G., Wu J. et al. Functional connectivity of negative emotional processing in adolescent depression // *J Affect Disord.* – 2014. – Vol. 155. – P. 65–74.
35. Rude S.S., Wenzlaff R.M., Gibbs B. et al. Negative processing biases predict subsequent depressive symptoms // *Cogn Emot.* – 2002. – Vol. 16, No. 3. – P. 423–440.
36. Joormann J., Gotlib I.H. Updating the contents of working memory in depression: interference from irrelevant negative material // *J Abnorm Psychol.* – 2008. – Vol. 117, No. 1. – P. 182–192.
37. Holmes A.J., Pizzagalli D.A. Spatiotemporal dynamics of error processing dysfunctions in major depressive disorder // *Arch Gen Psychiatry.* – 2008. – Vol. 65, No. 2. – P. 179–188.
38. Nixon N.L., Liddle P.F., Nixon E. et al. Biological vulnerability to depression: linked structural and functional brain network findings // *Br J Psychiatry J Ment Sci.* – 2014. – Vol. 204. – P. 283–289.
13. Wang L., Hermens D.F., Hickie I.B. et al. A systematic review of resting-state functional-MRI studies in major depression // *J Affect Disord.* – 2012. – Vol. 142, No. 1–3. – P. 6–12.
14. Lebedeva N.N., Majorova L.A., Samotaeva I.S. Funkcional'ny'j konnektom: seti pokoya (resting state networks) pri nekotoryx'x neurologicheskix i psixiatricheskix sostoyaniyax // *Uspexi fiziologicheskix nauk.* – 2017. – No. 3. – S. 29–44.
15. Wang X., Öngür D., Auerbach R.P. et al. Cognitive vulnerability to major depression: view from the intrinsic network and cross-network interactions // *Harv Rev Psychiatry.* – 2016. – Vol. 24, No. 3. – P. 188–201.
16. Andrews-Hanna J.R. The brain's default network and its adaptive role in internal mentation // *Neurosci Rev J Bringing Neurobiol Neurol Psychiatry.* – 2012. – Vol. 18, No. 3. – P. 251–270.
17. Greicius M.D., Flores B.H., Menon V. et al. Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus // *Biol Psychiatry.* – 2007. – Vol. 62, No. 5. – P. 429–437.
18. Belleau E.L., Taubitz L.E., Larson C.L. Imbalance of default mode and regulatory networks during externally focused processing in depression // *Soc Cogn Affect Neurosci.* – 2015. – Vol. 10, No. 5. – P. 744–751.
19. Gaffrey M.S., Luby J.L., Botteron K. et al. Default mode network connectivity in children with a history of preschool onset depression // *J Child Psychol Psychiatry.* – 2012. – Vol. 53, No. 9. – P. 964–972.
20. Ho T.C., Connolly C.G., Henje Blom E. et al. Emotion-dependent functional connectivity of the default mode network in adolescent depression // *Biol Psychiatry.* – 2015. – Vol. 78, No. 9. – P. 635–646.
21. Wang L., Xia M., Li K. et al. The effects of antidepressant treatment on resting-state functional brain networks in patients with major depressive disorder // *Hum Brain Mapp.* – 2015. – Vol. 36, No. 2. – P. 768–778.
22. Spies M., Kraus C., Geissberger N. et al. Default mode network deactivation during emotion processing predicts early antidepressant response // *Transl Psychiatry.* – 2017. – Vol. 7, No. 1. – e1008.
23. Arnone D., Wise T., Walker C. et al. The effects of serotonin modulation on medial prefrontal connectivity strength and stability: A pharmacological fMRI study with citalopram // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* – 2018. – Vol. 84, Pt. A. – P. 152–159.
24. Shen Y., Yao J., Jiang X. et al. Sub-hubs of baseline functional brain networks are related to early improvement following two-week pharmacological therapy for major depressive disorder // *Hum Brain Mapp.* – 2015. – Vol. 36, No. 8. – P. 2915–2927.
25. Johnson M.K., Nolen-Hoeksema S., Mitchell K.J. et al. Medial cortex activity, self-reflection and depression // *Soc Cogn Affect Neurosci.* – 2009. – Vol. 4, No. 4. – P. 313–327.
26. Kry'lov V.I. Psixopatologicheskie osobennosti i diagnosticheskoe znachenie fenomena ruminiacij // *Psixiatriya i psixofarmakoterapiya.* – 2015. – No. 5–6. – S. 9–12.
27. Mel'nikov M.E., Bezmaterny'x D.D., Shubina O.S. i dr. Vizualizaciya aktivnosti golovnogogo mozga pri depressii s pomoshh'yu funkcional'noj magnitnorezonansnoj tomografii: metodiki i rezul'taty // *Uspexi fiziologicheskix nauk.* – 2017. – No. 2. – S. 43–71.
28. Pugovkina O.D. Globalizaciya avtobiograficheskoy pamyati – kognitivny'j faktor riska vozniknoveniya i xronifikacii depressivny'x rasstrojstv // *Sovremennaya terapiya psixicheskix rasstrojstv.* – 2017. – No. 4. – S. 30–35.
29. Schwert C., Aschenbrenner S., Weisbrod M. et al. Cognitive impairments in unipolar depression: The impact of rumination // *Psychopathology.* – 2017. – Vol. 50, No. 5. – P. 347–354.
30. Kertz S.J., Petersen D.R., Stevens K.T. Cognitive and attentional vulnerability to depression in youth: A review // *Clin Psychol Rev.* – 2019. – Vol. 71. – P. 63–77.
31. Grimm S., Boesiger P., Beck J. et al. Altered negative BOLD responses in the default-mode network during emotion processing in depressed subjects // *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* – 2009. – Vol. 34, No. 4. – P. 932–943.
32. Kaiser R.H., Andrews-Hanna J.R., Spielberg J.M. et al. Distracted and down: neural mechanisms of affective interference in subclinical depression // *Soc Cogn Affect Neurosci.* – 2015. – Vol. 10, No. 5. – P. 654–663.
33. Vasic N., Walter H., Sambataro F. et al. Aberrant functional connectivity of dorsolateral prefrontal and cingulate networks in patients with major depression during working memory processing // *Psychol Med.* – 2009. – Vol. 39, No. 6. – P. 977–987.
34. Ho T.C., Yang G., Wu J. et al. Functional connectivity of negative emotional processing in adolescent depression // *J Affect Disord.* – 2014. – Vol. 155. – P. 65–74.
35. Rude S.S., Wenzlaff R.M., Gibbs B. et al. Negative processing biases predict subsequent depressive symptoms // *Cogn Emot.* – 2002. – Vol. 16, No. 3. – P. 423–440.
36. Joormann J., Gotlib I.H. Updating the contents of working memory in depression: interference from irrelevant negative material // *J Abnorm Psychol.* – 2008. – Vol. 117, No. 1. – P. 182–192.
37. Holmes A.J., Pizzagalli D.A. Spatiotemporal dynamics of error processing dysfunctions in major depressive disorder // *Arch Gen Psychiatry.* – 2008. – Vol. 65, No. 2. – P. 179–188.
38. Nixon N.L., Liddle P.F., Nixon E. et al. Biological vulnerability to depression: linked structural and functional brain network findings // *Br J Psychiatry J Ment Sci.* – 2014. – Vol. 204. – P. 283–289.

39. Bush null, Luu null, Posner null. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex // *Trends Cogn Sci.* – 2000. – Vol. 4, No. 6. – P. 215–222.
40. Ma Y. Neuropsychological mechanism underlying antidepressant effect: a systematic meta-analysis // *Mol Psychiatry.* – 2015. – Vol. 20, No. 3. – P. 311–319.
41. Kanske P., Heissler J., Schönfelder S. et al. How to regulate emotion? Neural networks for reappraisal and distraction // *Cereb Cortex.* – 2011. – Vol. 21, No. 6. – P. 1379–1388.
42. Rive M.M., van Rooijen G., Veltman D.J. et al. Neural correlates of dysfunctional emotion regulation in major depressive disorder. A systematic review of neuroimaging studies // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2013. – Vol. 37, No. 10, Pt. 2. – P. 2529–2553.
43. Ochsner K.N., Silvers J.A., Buhle J.T. Functional imaging studies of emotion regulation: a synthetic review and evolving model of the cognitive control of emotion // *Ann NY Acad Sci.* – 2012. – Vol. 1251. – P. E1–24.
44. Smoski M.J., Keng S.-L., Schiller C.E. et al. Neural mechanisms of cognitive reappraisal in remitted major depressive disorder // *J Affect Disord.* – 2013. – Vol. 151, No. 1. – P. 171–177.
45. Erk S., Mikschl A., Stier S. et al. Acute and sustained effects of cognitive emotion regulation in major depression // *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* – 2010. – Vol. 30, No. 47. – P. 15726–15734.
46. Johnstone T., van Reekum C.M., Urry H.L. et al. Failure to regulate: counterproductive recruitment of top-down prefrontal-subcortical circuitry in major depression // *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* – 2007. – Vol. 27, No. 33. – P. 8877–8884.
47. Dillon D.G., Pizzagalli D.A. Evidence of successful modulation of brain activation and subjective experience during reappraisal of negative emotion in unmedicated depression // *Psychiatry Res.* – 2013. – Vol. 212, No. 2. – P. 99–107.
48. Farb N.A.S., Anderson A.K., Bloch R.T. et al. Mood-linked responses in medial prefrontal cortex predict relapse in patients with recurrent unipolar depression // *Biol Psychiatry.* – 2011. – Vol. 70, No. 4. – P. 366–372.
49. Schiller C.E., Minkel J., Smoski M.J. et al. Remitted major depression is characterized by reduced prefrontal cortex reactivity to reward loss // *J Affect Disord.* – 2013. – Vol. 151, No. 2. – P. 756–762.
50. Nixon N.L., Liddle P.F., Worwood G. et al. Prefrontal cortex function in remitted major depressive disorder // *Psychol Med.* – 2013. – Vol. 43, No. 6. – P. 1219–1230.
51. Anticevic A., Cole M.W., Murray J.D. et al. The role of default network deactivation in cognition and disease // *Trends Cogn Sci.* – 2012. – Vol. 16, No. 12. – P. 584–592.
52. Fox M.D., Snyder A.Z., Vincent J.L. et al. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2005. – Vol. 102, No. 27. – P. 9673–9678.
53. Chai X.J., Ofen N., Gabrieli J.D.E. et al. Selective development of anticorrelated networks in the intrinsic functional organization of the human brain // *J Cogn Neurosci.* – 2014. – Vol. 26, No. 3. – P. 501–513.
54. Seeley W.W., Menon V., Schatzberg A.F. et al. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control // *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* – 2007. – Vol. 27, No. 9. – P. 2349–2356.
55. Greicius M.D., Srivastava G., Reiss A.L., et al. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2004. – Vol. 101, No. 13. – P. 4637–4642.
56. Connolly C.G., Wu J., Ho T.C., et al. Resting-state functional connectivity of subgenual anterior cingulate cortex in depressed adolescents // *Biol Psychiatry.* – 2013. – Vol. 74, No. 12. – P. 898–907.
57. Disner S.G., Beevers C.G., Haigh E.A.P., et al. Neural mechanisms of the cognitive model of depression // *Nat Rev Neurosci.* – 2011. – Vol. 12, No. 8. – P. 467–477.
58. Johnson M.K., Nolen-Hoeksema S., Mitchell K.J., et al. Medial cortex activity, self-reflection and depression // *Soc Cogn Affect Neurosci.* – 2009. – Vol. 4, No. 4. – P. 313–327.
59. Hamilton J.P., Furman D.J., Chang C. et al. Default-mode and task-positive network activity in major depressive disorder: implications for adaptive and maladaptive rumination // *Biol Psychiatry.* – 2011. – Vol. 70, No. 4. – P. 327–333.
60. Davey C.G., Yücel M., Allen N.B. et al. Task-related deactivation and functional connectivity of the subgenual cingulate cortex in major depressive disorder // *Front Psychiatry.* – 2012. – Vol. 3. – P. 14.
61. Sridharan D., Levitin D.J., Menon V. A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2008. – Vol. 105, No. 34. – P. 12569–12574.
62. Goulden N., Khusnulina A., Davis N.J., et al. The salience network is responsible for switching between the default mode network and the central executive network: replication from DCM // *NeuroImage.* – 2014. – Vol. 99. – P. 180–190.
63. Dong D., Ming Q., Zhong X., et al. State-independent alterations of intrinsic brain network in current and remitted depression // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* – 2019. – Vol. 89. – P. 475–480.
64. Berlim M.T., Van den Eynde F., Daskalakis Z.J. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation accelerates and enhances the clinical response to antidepressants in major depression: a meta-analysis of randomized, double-blind, and sham-controlled trials // *J Clin Psychiatry.* – 2013. – Vol. 74, No. 2. – P. e122–129.

65. Dunner D.L., Aaronson S.T., Sackeim H.A., et al. A multisite, naturalistic, observational study of transcranial magnetic stimulation for patients with pharmacoresistant major depressive disorder: durability of benefit over a 1-year follow-up period // *J Clin Psychiatry*. – 2014. – Vol. 75, No. 12. – P. 1394–1401.
66. Потапов И.В., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Применение транскраниальной магнитной стимуляции при резистентном вербальном галлюцинозе // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. – 2014. – № 1. – С. 23–33.
67. Капилетти С.Г., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Транскраниальная магнитная стимуляция в терапии обсессивно-компульсивного расстройства // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2008. – № 1. – С. 42–46.
68. Масленников Н.В., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Депрессии при шизофрении: оценка когнитивных функций в динамике при лечении транскраниальной магнитной стимуляцией // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2013. – № 1. – С. 5–11.
69. Масленников Н.В., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Эффективность транскраниальной магнитной стимуляции при депрессиях у больных шизофренией // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. – 2010. – № 2. – С. 14–18.
70. Манасевич А.Г., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Расстройства сна как возможный биологический маркер депрессии и эффективности ее терапии посредством транскраниальной магнитной стимуляции // *Современная терапия психических расстройств*. – 2018. – № 2. – С. 2–13.
71. Ильин С.А., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Сравнительная эффективность и переносимость циклической транскраниальной магнитной стимуляции и электросудорожной терапии при затяжных, терапевтически резистентных депрессиях // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2008. – № 2. – С. 73–79.
72. Schutter D.J.L.G. Quantitative review of the efficacy of slow-frequency magnetic brain stimulation in major depressive disorder // *Psychol Med*. – 2010. – Vol. 40, No. 11. – P. 1789–1795.
73. Slotema C.W., Blom J.D., van Lutterveld R. et al. Review of the efficacy of transcranial magnetic stimulation for auditory verbal hallucinations // *Biol. Psychiatry*. – 2014. – Vol. 76, No. 2. – P. 101–110.
74. O'Reardon J.P., Solvason H.B., Janicak P.G. et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial // *Biol Psychiatry*. – 2007. – Vol. 62, No. 11. – P. 1208–1216.
75. Berlím M.T., van den Eynde F., Tovar-Perdomo S., et al. Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials // *Psychol Med*. – 2014. – Vol. 44, No. 2. – P. 225–239.
76. Downar J., Daskalakis Z.J. New targets for rTMS in depression: a review of convergent evidence // *Brain Stimulat*. – 2013. – Vol. 6, No. 3. – P. 231–240.
77. Fitzgerald P.B., Hoy K., McQueen S. et al. A randomized trial of rTMS targeted with MRI based neuro-navigation in treatment-resistant depression // *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. – 2009. – Vol. 34, No. 5. – P. 1255–1262.
78. Sack A.T., Cohen Kadosh R., Schuhmann T. et al. Optimizing functional accuracy of TMS in cognitive studies: a comparison of methods // *J Cogn Neurosci*. – 2009. – Vol. 21, No. 2. – P. 207–221.
79. Chen A.C., Oathes D.J., Chang C. et al. Causal interactions between fronto-parietal central executive and default-mode networks in humans // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2013. – Vol. 110, No. 49. – P. 19944–19949.
80. Fox M.D., Buckner R.L., White M.P. et al. Efficacy of transcranial magnetic stimulation targets for depression is related to intrinsic functional connectivity with the subgenual cingulate // *Biol Psychiatry*. – 2012. – Vol. 72, No. 7. – P. 595–603.
81. Liston C., Chen A.C., Zebley B.D. et al. Default mode network mechanisms of transcranial magnetic stimulation in depression // *Biol Psychiatry*. – 2014. – Vol. 76, No. 7. – P. 517–526.
82. Ge R., Downar J., Blumberger D.M. et al. Structural network integrity of the central executive network is associated with the therapeutic effect of rTMS in treatment resistant depression // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2019. – Vol. 92. – P. 217–225.
83. Sollmann N., Zhang H., Castrillón G. et al. Intra- and inter-network effects of navigated transcranial magnetic stimulation using low- and high-frequency pulse application to the dorso-lateral prefrontal cortex – a combined rTMS-fMRI approach // *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*. – 2019. – Vol. 12, No. 2. – P. 467.
84. Chand G.B., Wu J., Hajjar I., et al. Interactions of the Salience Network and Its Subsystems with the Default-Mode and the Central-Executive Networks in Normal Aging and Mild Cognitive Impairment // *Brain Connect*. – 2017. – Vol. 7, No. 7. – P. 401–412.
85. Sridharan D., Levitin D.J., Menon V. A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2008. – Vol. 105, No. 34. – P. 12569–12574.
86. Dinga R., Schmaal L., Penninx B.W.J.H. et al. Evaluating the evidence for biotypes of depression: Methodological replication and extension of Drysdale et al. (2017) // *Neuro Image Clin*. – 2019. – Vol. 22. – P. 1–11.
87. Drysdale A.T., Grosenick L., Downar J. et al. Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression // *Nat Med*. – 2017. – Vol. 23, No. 1. – P. 28–38.
65. Dunner D.L., Aaronson S.T., Sackeim H.A., et al. A multisite, naturalistic, observational study of transcranial magnetic stimulation for patients with pharmacoresistant major depressive disorder: durability of benefit over a 1-year follow-up period // *J Clin Psychiatry*. – 2014. – Vol. 75, No. 12. – P. 1394–1401.
66. Potapov I.V., Czukarzi E. E., Mosolov S.N. Primenenie transkranal'noj magnitnoj stimulyacii pri rezistentnom verbal'nom gallyucinoze // *Obozrenie psixiatrii i medicinskoj psixologii imeni V.M. Bextereva*. – 2014. – № 1. – S. 23–33.
67. Kapiletti S.G., Czukarzi E. E., Mosolov S.N. Transkranal'naya magnitnaya stimulyaciya v terapii obsessivno-kompul'sivnogo rasstrojstva // *Social'naya i klinicheskaya psixiatriya*. – 2008. – № 1. – S. 42–46.
68. Maslenikov N.V., Czukarzi E. E., Mosolov S.N. Depressii pri shizofrenii: ocenka kognitivny'x funkcij v dinamike pri lechenii transkranal'noj magnitnoj stimulyacii // *Social'naya i klinicheskaya psixiatriya*. – 2013. – № 1. – S. 5–11.
69. Maslenikov N.V., Czukarzi E. E., Mosolov S.N. Effektivnost' transkranal'noj magnitnoj stimulyacii pri depressiyax u bol'ny'x shizofreniej // *Obozrenie psixiatrii i medicinskoj psixologii imeni V.M. Bextereva*. – 2010. – № 2. – S. 14–18.
70. Manasevich A.G., Czukarzi E. E., Mosolov S.N. Rasstrojstva sna kak vozmozhny' biologicheskij marker depressii i e'ffektivnosti ee terapii posredstvom transkranal'noj magnitnoj stimulyacii // *Sovremennaya terapiya psixicheskix rasstrojstv*. – 2018. – № 2. – S. 2–13.
71. Il'in S.A., Czukarzi E. E., Mosolov S.N. Sravnitel'naya effektivnost' i perenosimost' ciklicheskogo transkranal'noj magnitnoj stimulyacii i e'lektrosudorozhnoj terapii pri zatyazhny'x, terapevicheskii rezistentny'x depressiyax // *Social'naya i klinicheskaya psixiatriya*. – 2008. – № 2. – S. 73–79.
72. Schutter D.J.L.G. Quantitative review of the efficacy of slow-frequency magnetic brain stimulation in major depressive disorder // *Psychol Med*. – 2010. – Vol. 40, No. 11. – P. 1789–1795.
73. Slotema C.W., Blom J.D., van Lutterveld R. et al. Review of the efficacy of transcranial magnetic stimulation for auditory verbal hallucinations // *Biol. Psychiatry*. – 2014. – Vol. 76, No. 2. – P. 101–110.
74. O'Reardon J.P., Solvason H.B., Janicak P.G. et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial // *Biol Psychiatry*. – 2007. – Vol. 62, No. 11. – P. 1208–1216.
75. Berlím M.T., van den Eynde F., Tovar-Perdomo S., et al. Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials // *Psychol Med*. – 2014. – Vol. 44, No. 2. – P. 225–239.
76. Downar J., Daskalakis Z.J. New targets for rTMS in depression: a review of convergent evidence // *Brain Stimulat*. – 2013. – Vol. 6, No. 3. – P. 231–240.
77. Fitzgerald P.B., Hoy K., McQueen S. et al. A randomized trial of rTMS targeted with MRI based neuro-navigation in treatment-resistant depression // *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. – 2009. – Vol. 34, No. 5. – P. 1255–1262.
78. Sack A.T., Cohen Kadosh R., Schuhmann T. et al. Optimizing functional accuracy of TMS in cognitive studies: a comparison of methods // *J Cogn Neurosci*. – 2009. – Vol. 21, No. 2. – P. 207–221.
79. Chen A.C., Oathes D.J., Chang C. et al. Causal interactions between fronto-parietal central executive and default-mode networks in humans // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2013. – Vol. 110, No. 49. – P. 19944–19949.
80. Fox M.D., Buckner R.L., White M.P. et al. Efficacy of transcranial magnetic stimulation targets for depression is related to intrinsic functional connectivity with the subgenual cingulate // *Biol Psychiatry*. – 2012. – Vol. 72, No. 7. – P. 595–603.
81. Liston C., Chen A.C., Zebley B.D. et al. Default mode network mechanisms of transcranial magnetic stimulation in depression // *Biol Psychiatry*. – 2014. – Vol. 76, No. 7. – P. 517–526.
82. Ge R., Downar J., Blumberger D.M. et al. Structural network integrity of the central executive network is associated with the therapeutic effect of rTMS in treatment resistant depression // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2019. – Vol. 92. – P. 217–225.
83. Sollmann N., Zhang H., Castrillón G. et al. Intra- and inter-network effects of navigated transcranial magnetic stimulation using low- and high-frequency pulse application to the dorso-lateral prefrontal cortex – a combined rTMS-fMRI approach // *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*. – 2019. – Vol. 12, No. 2. – P. 467.
84. Chand G.B., Wu J., Hajjar I., et al. Interactions of the Salience Network and Its Subsystems with the Default-Mode and the Central-Executive Networks in Normal Aging and Mild Cognitive Impairment // *Brain Connect*. – 2017. – Vol. 7, No. 7. – P. 401–412.
85. Sridharan D., Levitin D.J., Menon V. A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2008. – Vol. 105, No. 34. – P. 12569–12574.
86. Dinga R., Schmaal L., Penninx B.W.J.H. et al. Evaluating the evidence for biotypes of depression: Methodological replication and extension of Drysdale et al. (2017) // *Neuro Image Clin*. – 2019. – Vol. 22. – P. 1–11.
87. Drysdale A.T., Grosenick L., Downar J. et al. Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression // *Nat Med*. – 2017. – Vol. 23, No. 1. – P. 28–38.

88. Sliwinska M.W., Vitello S., Devlin J.T. Transcranial magnetic stimulation for investigating causal brain-behavioral relationships and their time course // J Vis Exp JoVE. – 2014. No. 89. – e51735.
89. Schilberg L., Schuhmann T., Sack A.T. Interindividual variability and intraindividual reliability of intermittent theta burst stimulation-induced neuroplasticity mechanisms in the healthy brain // J Cogn Neurosci. – 2017. – Vol. 29, No. 6. – P. 1022–1032.
90. Cantone M., Bramanti A., Lanza G. et al. Cortical Plasticity in Depression // ASN Neuro. – 2017. – Vol. 9, No. 3. – P. 1–15.
91. Huang Y.-J., Lane H.-Y., Lin C.-H. New treatment strategies of depression: Based on mechanisms related to neuroplasticity // Neural Plast. – 2017. – Vol. 2017. – P. 1–11.
88. Sliwinska M.W., Vitello S., Devlin J.T. Transcranial magnetic stimulation for investigating causal brain-behavioral relationships and their time course // J Vis Exp JoVE. – 2014. No. 89. – e51735.
89. Schilberg L., Schuhmann T., Sack A.T. Interindividual variability and intraindividual reliability of intermittent theta burst stimulation-induced neuroplasticity mechanisms in the healthy brain // J Cogn Neurosci. – 2017. – Vol. 29, No. 6. – P. 1022–1032.
90. Cantone M., Bramanti A., Lanza G. et al. Cortical Plasticity in Depression // ASN Neuro. – 2017. – Vol. 9, No. 3. – P. 1–15.
91. Huang Y.-J., Lane H.-Y., Lin C.-H. New treatment strategies of depression: Based on mechanisms related to neuroplasticity // Neural Plast. – 2017. – Vol. 2017. – P. 1–11.

Resting State Networks in Depression and Perspectives for Personalized Transcranial Magnetic Stimulation

B.A. Antonovich¹, L.A. Mayorova², E.E. Tsukarz¹, S.N. Mosolov¹

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

² Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; Speech Pathology and Neurorehabilitation Center, Moscow, Russia

SUMMARY:

The limited effectiveness of the standard TMS technique in the treatment of depressive spectrum disorders, individual differences, on the one hand, in the clinical manifestations of depression, and on the other, in the work of brain networks, dictate the need for a personalized approach. This review focuses on functional brain connectivity in depression. The article presents a description of the three intrinsic brain networks, as well as features of their work and interaction found in depression in a number of studies. Research data on endophenotypes of depression are also presented as one attempt to find correlations between the clinical manifestations of depressive disorders and the peculiarities of the work of brain networks. Presents research data that describes the effect of TMS on these neural networks, as well as research options for the personification of therapy. Based on the review, conclusions were made about the prospects for personalization, several new TMS techniques using neuronavigation were proposed.

KEY WORDS: depression, functional connectivity, neural / brain networks, transcranial magnetic stimulation, neuronavigation

CONTACT: profmosolov@mail.ru