

# Структурные и функциональные биомаркеры эффекта навигационной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции у пациентов с фармакорезистентной депрессией

Пойдашева А.Г., Синицын Д.О., Бакулин И.С., Супонева Н.А., Пирадов М.А.

Институт нейрореабилитации и восстановительных технологий ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва  
Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

Применение высокочастотной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (рТМС) у пациентов с фармакорезистентным депрессивным эпизодом ассоциировано с высокой вариабельностью эффекта, что определяет актуальность поиска предиктивных биомаркеров эффекта.

**Цель** исследования — поиск нейровизуализационных биомаркеров клинической эффективности навигационной рТМС у пациентов с фармакорезистентным депрессивным эпизодом.

**Пациенты и методы.** В исследование было включено 30 пациентов с фармакорезистентным депрессивным эпизодом, которым проводилось 20 сессий навигационной высокочастотной рТМС дорсолатеральной префронтальной коры (ДЛПФК) левого полушария. Проводился анализ корреляций функциональной коннективности и объема серого вещества головного мозга (СВГМ) в заданных зонах (до рТМС) со степенью редукции балла по шкале Бэка для оценки депрессии и наличием клинически значимого ответа на терапию.

**Результаты и обсуждение.** Показана связь между клиническим эффектом и низкими значениями функциональной коннективности между субгенуальной поясной корой и ДЛПФК правого полушария. Выявлена связь между снижением выраженности симптомов депрессии и объемом СВГМ в области островка, нижней лобной извилины, височного полюса, верхней височной извилины и срединной поясной коры левого полушария, а также связь между наличием значимого ответа на терапию и объемом СВГМ в области островка, нижней лобной извилины, височного полюса и верхней височной извилины слева.

**Заключение.** Полученные результаты могут стать предпосылкой к разработке индивидуальных предиктивных биомаркеров эффективности рТМС у пациентов с резистентным депрессивным эпизодом.

**Ключевые слова:** фармакорезистентная депрессия; ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция; биомаркеры; предикторы.

**Контакты:** Александра Георгиевна Пойдашева; [alexandra.poydasheva@gmail.com](mailto:alexandra.poydasheva@gmail.com)

**Для ссылки:** Пойдашева АГ, Синицын ДО, Бакулин ИС и др. Структурные и функциональные биомаркеры эффекта навигационной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции у пациентов с фармакорезистентной депрессией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(4):12–19. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-4-12-19

## Structural and functional biomarkers of the effect of navigational repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with drug-resistant depression

Poydasheva A.G., Sinitsyn D.O., Bakulin I.S., Suponeva N.A., Piradov M.A.

Institute of Neurorehabilitation and Restorative Technologies, Scientific Center of Neurology, Moscow  
80, Volokolamskoe Sh., Moscow 125367, Russia

The use of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in patients with a drug-resistant depressive episode is associated with a high variability of its effect, which determines the relevance of the search for predictive biomarkers of the effect.

**Objective:** to search for neuroimaging biomarkers of the clinical effectiveness of navigational rTMS in patients with a drug-resistant depressive episode.

**Patients and methods.** The study included 30 patients with a drug resistant depressive episode who underwent 20 sessions of navigational high-frequency rTMS of the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) of the left hemisphere. We performed an analysis of correlations between functional connectivity and gray matter volume (GMV) in given areas (before rTMS) with the degree of reduction in the Beck score for assessment of depression and the presence of a clinically significant response to therapy.

**Results and discussion.** A relationship was shown between the clinical effect and low values of functional connectivity between the subgenual cingulate cortex and DLPFC of the right hemisphere. A relationship was found between a decrease in the severity of symptoms of depression and the volume of GMV in the insula, inferior frontal gyrus, temporal pole, superior temporal gyrus, and median cingulate cortex of the left hemisphere, as well as a relationship between the presence of a significant response to therapy and the volume of GMV in the insula, inferior frontal gyrus, temporal pole and superior temporal gyrus on the left.

**Conclusion.** The obtained results may become a prerequisite for the development of individual predictive biomarkers of the effectiveness of rTMS in patients with a resistant depressive episode.

**Keywords:** drug-resistant depression; repetitive transcranial magnetic stimulation; biomarkers; predictors.

**Contact:** Alexandra Georgievna Poydasheva; alexandra.poydasheva@gmail.com

**For reference:** Poydasheva AG, Sinitsyn DO, Bakulin IS, et al. Structural and functional biomarkers of the effect of navigational repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with drug-resistant depression. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(4):12–19. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-4-12-19

Депрессивное расстройство — одно из наиболее распространенных психических расстройств, характеризующееся высокой долей инвалидизации пациентов молодого возраста [1, 2]. На долю депрессии приходится 4,3% утраченных лет жизни с поправкой на длительность нетрудоспособности (disability-adjusted life year, DALY) от общего количества таких лет [3]. Несмотря на определенные успехи фармакологической терапии, до половины случаев депрессии остаются резистентными при лечении пациентов двумя и более препаратами [4, 5]. Одним из подходов, рекомендованных для лечения резистентной депрессии, является использование методов неинвазивной нейромодуляции, и в частности ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (рТМС) [6, 7].

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) — метод неинвазивной стимуляции мозга, предложенный Э. Баркером в 1985 г. и основанный на явлении электромагнитной индукции [8]. Ее вариант — рТМС — состоит в последовательном нанесении с заданной частотой большого количества магнитных стимулов (как правило, более 1000). В качестве потенциальных механизмов воздействия рТМС наиболее часто обсуждается индукция феноменов, подобных долговременной потенциации или депрессии (long-term potentiation, LTP; long-term depression, LTD), а также влияние на синтез нейротрансмиттеров и экспрессию генов [9, 10]. Считается, что модальность оказываемого эффекта определяется частотой или паттерном предъявления стимулов: низкочастотная рТМС, или стимуляция постоянными тета-вспышками, индуцирует процессы, сходные с долговременным ингибированием, и, таким образом, снижают возбудимость стимулируемого участка коры, тогда как высокочастотная рТМС, или стимуляция интермиттирующими тета-вспышками, индуцирует процессы, сходные с долговременной потенциацией, и, соответственно, увеличивают возбудимость стимулируемой зоны [11].

Использование высокочастотной рТМС дорсолатеральной префронтальной коры левого полушария, согласно рекомендациям международной группы экспертов, обладает наивысшим уровнем (А) доказанности эффекта и рекомендовано Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) для применения у пациентов с фармакорезистентной депрессией [12, 13]. Однако, несмотря на достаточно веские доказательства, основным фактором, ограничивающим более широкое использование рТМС в клинической практике, является выраженная вариабельность эффекта [14, 15]. Так, доля пациентов с фармакорезистентной депрессией, отвечающих на рТМС-терапию, составляет, по разным данным, от 25 до 55%, а достичь клинической ремиссии удается лишь в 16–30% случаев [16, 17]. Высокая вариабельность клинического эффекта обуславливает необходимость поиска предикторов ответа на рТМС-терапию, которые позволили бы осуществлять рациональный отбор пациентов.

В контексте рекуррентной депрессии изучались предикторы эффекта рТМС следующих модальностей:

- *клинические*: длительность, тяжесть депрессивного эпизода, выраженность когнитивно-аффективных симптомов [18];
- *генетические*: полиморфизм генов, кодирующих белки — переносчики серотонина (5-HTTLPR) или мозговой нейротрофический фактор (BDNF) [19];
- *электрофизиологические*, например нелинейные параметры электроэнцефалограммы [20], и др.

Принимая во внимание неинвазивность, а также достаточную доступность, перспективным выглядит применение для прогнозирования эффекта рТМС различных нейровизуализационных подходов, которые позволяют регистрировать структурные и функциональные характеристики головного мозга. Наиболее разработанным направлением в контексте поиска предикторов является анализ функциональной коннективности, отражающей корреляции низкочастотных (0,01–0,08 Гц) колебаний BOLD-сигналов от определенных областей в отсутствие выполнения какой-либо целенаправленной деятельности, т. е. в состоянии покоя [21]. Несмотря на большое количество публикаций с применением функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) покоя, полученные результаты крайне разнородны, а точная концепция анализа определенных связей с целью отбора пациентов с ожидаемым высоким эффектом рТМС не сформирована [22, 23]. Другим современным неинвазивным нейровизуализационным методом является воксель-ориентированная морфометрия (ВОМ), исследующая структурные особенности головного мозга. Метод ВОМ позволяет воксельно сравнивать объем серого и белого вещества как всего мозга в целом, так и отдельных его регионов. Согласно результатам недавнего систематического обзора, хороший ответ на фармакологическую терапию ассоциирован с увеличением объема серого вещества головного мозга (СВГМ) в области гиппокампа, передней и задней поясной извилины, дорсолатеральной префронтальной коры и орбитофронтальной коры, а также снижения объема СВГМ в области миндалины [24]. Исследований морфометрических предикторов ответа на нефармакологическую терапию, в частности на неинвазивную стимуляцию мозга, ранее никем не проводилось.

Таким образом, **целью** настоящего исследования был поиск нейровизуализационных биомаркеров клинической эффективности навигационной рТМС у пациентов с фармакорезистентным депрессивным эпизодом.

**Пациенты и методы.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Научного центра неврологии (протокол № 9-4/16 от 05.10.2016) и соответствовал принципам Хельсинкской декларации. Перед включением в исследование все пациенты подписывали форму добровольного информированного согласия.

В исследование включались пациенты в возрасте от 18 до 70 лет с диагностированным фармакорезистентным депрессивным эпизодом (коды F33.2 и F33.3 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра) умеренной или тяжелой степени выраженности. При этом критерием фармакорезистентности считалось отсутствие клинического эффекта от применения двух или более курсов антидепрессантов разных фармакологических групп в адекватных дозах и длительностью не менее 4 нед [6]. Часть пациентов получали фармакологические препараты из группы антидепрессантов, анксиолитиков и нейролептиков. Доза препаратов не менялась в течение не менее чем 1 мес до начала исследования. *Критериями не включения* являлись: необходимость быстрого достижения клинического ответа (например, высокий риск суицида), определяемая психиатром; наличие противопоказаний к проведению МРТ и ТМС; тяжелые соматические заболевания, требующие поддержания жизненно важных функций аппаратными методами (проведение искусственной вентиляции легких, продленное введение препаратов); наличие у пациента грубых когнитивных нарушений; другие заболевания нервной системы; отказ пациента участвовать в исследовании. *Критериями исключения* из исследования являлись: развитие при проведении рТМС серьезных нежелательных явлений, таких как эпилептический приступ, синкопальное состояние, головная боль высокой интенсивности, не купируемая приемом нестероидных противовоспалительных препаратов; развитие после включения в исследование тяжелой соматической, психической патологии, заболеваний нервной системы; установка электрокардиостимулятора, внутрисердечных катетеров или проведение операций на головном мозге, требующих оставления металлических предметов в полости черепа; наступление беременности.

**Нейровизуализационное обследование.** Всем пациентам до проведения сеансов рТМС выполнялось нейровизуализационное исследование на магнитно-резонансном томографе Siemens Magnetom Verio (Erlangen, Siemens) с величиной магнитной индукции 3 Тл.

Для получения данных фМРТ покоя с целью проведения анализа функциональной связности был использован режим «мультипланарное градиентное эхо» (ep2d\_bold\_moco: TR 2400 мс, TE 30 мс; flip angle 90°, matrix 64×64; FoV 192×192 мм<sup>2</sup>, 36 срезов в аксиальной проекции). Препроцессинг полученных нейровизуализационных данных проводился с помощью программного обеспечения CONN functional connectivity toolbox, версия 17f, и SPM12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) и состоял из ряда последовательных шагов: сегментация структурных изображений, выравнивание функциональных изображений (коррекция движений головы в томографе во время проведения исследования), коррекция времени срезов, корегистрация структурных и функциональных изображений, нормализация в стандартное пространство MNI (Montreal Neurological Institute), обнаружение/удаление выбросов с помощью инструмента для обнаружения артефактов (ART) и пространственное

сглаживание с гауссовым ядром шириной 8 мм. При этом для каждого пациента проводился контроль общего количества сканов-выбросов (менее половины). Для уменьшения влияния шумов с помощью линейной регрессии из сигнала был удален вклад следующих ковариат: BOLD-сигналы от белого вещества и цереброспинальной жидкости (пять главных компонент каждого сигнала); регрессоры для удаления артефактов (по одному регрессору на каждый обнаруженный некорректный скан); регрессоры параметров движения (12 регрессоров: шесть параметров движений и шесть их производных первого порядка по времени). Полученный в результате вышеописанной обработки сигнал был отфильтрован по частоте в интервале 0,008–0,09 Гц.

С целью поиска биомаркеров клинического эффекта рТМС проводился анализ корреляций функциональной связности в заданных зонах с клинической эффективностью рТМС (анализ seed-to-voxel). Зоны (seed; табл. 1) определялись по данным литературы: были использованы сферы радиусов 6 мм с центрами в зонах из работы R. Ge и соавт. [25] (функциональная связность в этих зонах была предиктивным биомаркером ответа на рТМС на выборке из 50 пациентов с резистентным депрессивным эпизодом): субгенуальная область и передняя поясная кора, — а в качестве клинического параметра использовалась редукция баллов по Опроснику Бэка для оценки депрессии (Beck Depression Inventory, BDI).

Анализировались корреляции среднего сигнала в каждой зоне интереса со всеми вокселями мозга. Значимость эффектов в полученных статистических параметрических картах оценивалась на основе теории гауссовых случайных полей. Применялся воксельный порог, соответствующий уровню значимости 0,001 (без коррекции), с последующим отбором значимых кластеров с контролем групповой вероятности ошибки первого рода (FWER) на уровне 0,05 (двусторонний тест).

Для получения структурных данных был использован режим T1-взвешенных изображений с изотропным вокселем с возможностью реконструкции изображений в любых проекциях (MPR) (TR 1900 мс, TE 2,47 мс, толщина среза 1 мм, количество срезов 176, время сканирования 4 мин 18 с). Полученные структурные данные были использованы как для анализа методом BOM, так и для нейронавигации и ориентирования катушки при рТМС. Для анализа BOM предобработка структурных изображений проводилась с ис-

Таблица 1.

*Зоны интереса (по [25]), использованные для анализа корреляций между выраженностью клинического эффекта рТМС и функциональными особенностями головного мозга у пациентов с фармакорезистентной депрессией*

Table 1.

*Areas of interest (according to [25]) used to analyze correlations between the severity of the clinical effect of rTMS and the functional features of the brain in patients with recurrent drug-resistant depression*

| Кластер | Извилина/<br>область  | Объем<br>кластера, мм <sup>3</sup> | Координаты кластера (MNI), мм |    |    |
|---------|-----------------------|------------------------------------|-------------------------------|----|----|
|         |                       |                                    | x                             | y  | z  |
| 1       | Субгенуальная область | 905                                | 2                             | 18 | -8 |
| 2       | Передняя поясная кора | 905                                | -3                            | 39 | -2 |

пользованием программного пакета SPM 12 по методу Dartel для ВОМ и включала следующие шаги: сегментация изображений на компоненты, соответствующие различным тканям; создание общего шаблона для группы испытуемых (пациентов с невралгией тройничного нерва) и определение нелинейных преобразований, приводящих изображения в соответствие с шаблоном, с помощью алгоритма Dartel; нормализация к шаблону MNI с модуляцией, сохраняющей количество, и сглаживание с гауссовским ядром (FWHM = 10 мм). Статистический анализ полученных изображений проводился с помощью пакета SPM 12. Анализировались относительные объемы СВГМ, для чего изображение для каждого испытуемого нормировалось на объем мозга.

С целью поиска структурных биомаркеров клинического эффекта рТМС проводился также регрессионный анализ связи объема серого вещества с редукцией баллов по BDI, а также качественному критерию наличия значимого ответа на терапию. В качестве регионов интереса были смоделированы четыре сферы с центрами в зонах из метаанализа T. Wise и соавт. [26] (первая сфера — островок, нижняя лобная и верхняя височная извилины левого полушария; вторая сфера — верхняя височная извилина, островок, нижняя лобная извилина правого полушария; третья сфера — прямая извилина, медиальная орбитофронтальная кора и передняя поясная извилина левого полушария; четвертая сфера — срединная поясная кора левого полушария) с радиусами 9, 7, 6 и 5 мм соответственно (табл. 2). Радиусы сфер были выбраны согласно объему кластеров, полученных в вышеуказанном метаанализе.

Данный анализ проводился с использованием инструмента MarsBaR для пакета SPM с порогом значимости 0,05 без коррекции на множественные сравнения.

**Навигационная рТМС.** Навигационная рТМС проводилась на аппарате Magstim Rapid2 (The Magstim Company Ltd, Великобритания), калиброванном под навигационную систему NBS Eximia Nexstim (Nexstim Plc., Финляндия). Всем пациентам проводилось 20 сессий (по пять сессий в неделю, ежедневно с перерывом на два выходных дня) высокочастотной рТМС дорсолатеральной префронтальной коры ле-

вого полушария (частота стимуляции — 20 Гц, интенсивность стимуляции — 120% моторного порога покоя, длительность пачки импульсов — 2 с, интервал между пачками — 28 с, 3200 стимулов за сессию). Моторный порог покоя определялся однократно перед началом первой сессии стимуляции при регистрации вызванного моторного ответа с мышцы, отводящей большой палец кисти, согласно алгоритму Rossini–Rothwell [27]. В течение сессии, а также в последующие дни стимуляции с помощью системы нейронавигации проводился контроль постоянства локализации катушки в пределах заданной мишени.

Информированное согласие подписали и были включены в исследование 45 пациентов. Три пациента были исключены из исследования в связи с наличием генерализованной эпилептиформной активности при проведении скрининговой электроэнцефалографии; 11 пациентов досрочно завершили участие в исследовании по собственному желанию из-за логистических трудностей. Наконец, одна пациентка завершила участие в исследовании в связи с развитием после 6-й сессии рТМС интенсивной головной боли. Таким образом, в общий анализ были включены данные 30 пациентов (медиана возраста — 39 [29; 44] лет), из них 11 — мужчины.

Для клинической оценки пациентов использовался BDI [28]. Критерием наличия ответа на терапию являлась редукция суммарного балла по BDI более чем на 50% от исходного [29]. Оценка проводилась до и непосредственно после завершения 20 сеансов рТМС. Статистический анализ эффекта проводился с помощью ПО MATLAB R2017a (<https://www.mathworks.com>): использовался критерий Вилкоксона. Порог статистической значимости был установлен на уровне  $p=0,05$ .

**Результаты.** Навигационная рТМС дорсолатеральной префронтальной коры оказывает значимый антидепрессивный эффект у пациентов с резистентным депрессивным эпизодом ( $p<0,0001$ ; рис. 1). Доля респондеров составила 43%, т. е. практически у половины пациентов редукция баллов по BDI составила  $\geq 50\%$ .

При анализе корреляций между клиническим эффектом рТМС (редукция баллов по BDI) и функциональной

Таблица 2. Зоны интереса (по [26]), использованные для анализа клинко-нейровизуализационных корреляций между выраженностью клинического эффекта рТМС и структурными особенностями головного мозга у пациентов с фармакорезистентной депрессией

Table 2. Areas of interest (according to [26]) used to analyze clinical and neuroimaging correlations between the severity of the clinical effect of rTMS and the structural features of the brain in patients with recurrent drug-resistant depression

| Кластер | Извилины/<br>область  | Зона<br>по Бродману | Полушарие | Объем<br>кластера, мм <sup>3</sup> | Координаты кластера (MNI), мм |    |     |
|---------|---|---------------------|-----------|------------------------------------|-------------------------------|----|-----|
|         |   |                     |           |                                    | x                             | y  | z   |
| 1       | Островок, нижняя лобная и верхняя височная извилины                           | 22, 38, 48          | Л         | 3053                               | -42                           | 8  | -2  |
| 2       | Верхняя височная извилина, островок, нижняя лобная извилина                   | 21, 22, 48          | П         | 1437                               | 54                            | -8 | -14 |
| 3       | Прямая извилина, медиальная орбитофронтальная кора, передняя поясная извилина | 11                  | Л         | 905                                | -2                            | 40 | -18 |
| 4       | Срединная поясная кора  | 23, 24              | Л         | 524                                | 0                             | 4  | 42  |

**Примечание.** П — правое полушарие; Л — левое полушарие.



коннективностью в регионах интереса, использованных в работе [25], было показано, что более высокий клинический эффект наблюдался у пациентов с более низкими значениями коннективности между субгенуальной поясной корой и средней лобной извилиной (дорсолатеральная префронтальная кора — ДЛПФК) правого полушария ( $r_{FWE}=0,08$ ; рис. 2). При исследовании связей коннективности передней поясной коры и эффективности рТМС значимых корреляций показано не было.

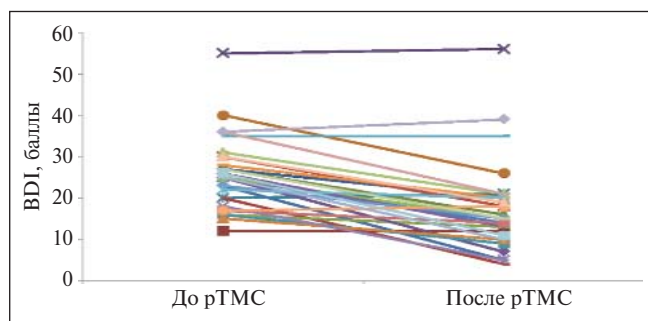
При поиске взаимосвязи между изменением объема СВГМ в заданных кластерах, описанных в метаанализе [26], и клиническим эффектом рТМС (исследовалось два параметра: редукция баллов по BDI и качественное наличие клинически значимого эффекта — не-респондер/респондер) была выявлена связь между снижением выраженности симптомов депрессии и объемом СВГМ в области островка и нижней и верхней височных извилин, срединной поясной коры левого полушария, а также связь между наличием клинически значимого ответа на терапию и объемом СВГМ в области островка и нижней и верхней височных извилин (табл. 3).

**Обсуждение.** В ходе проведенного неконтролируемого исследования продемонстрировано, что у пациентов с фармакорезистентным депрессивным эпизодом после проведения навигационной рТМС зоны ДЛПФК левого полушария отмечается статистически значимое уменьшение выраженности симптомов депрессии, причем доля респондеров составляет 43%, что, в целом, соответствует данным литературы [14, 15, 30] и определяет клиническую значимость применения метода. Кроме того, получены данные, свидетельствующие в пользу возможной ассоциации антидепрессивного эффекта с рядом исходных анатомических и функциональных изменений структур центральной нервной системы, регистрируемых до начала стимуляции. Например, в исследованной выборке пациентов выявлена отрицательная корреляционная связь эффекта рТМС с функциональной коннективностью зон лимбической системы (субгенуальной поясной коры) и лобной коры, осуществляющих регуляцию эмоционально-волевой активности. Кроме того, при исследовании структурных биомаркеров были показаны корреляции эффекта рТМС с объемом СВГМ в височных долях и коре островка билатерально, а также в поясной коре левого полушария.

У пациентов с резистентной депрессией были получены данные в пользу наличия отрицательной связи между выраженностью антидепрессивного эффекта рТМС и функциональной коннективностью между субгенуальной поясной корой и ДЛПФК правого полушария. Принято считать, что активность ДЛПФК связана с контролем целенаправленного поведения и процессами рабочей памяти [31]. Роль префронтальной коры в патогенезе развития депрессивного расстройства активно изучается с конца 80-х годов прошлого века, когда несколькими научными группами с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) было продемонстрировано снижение метаболизма в этой области у пациентов с депрессией, что легло в основу так называемой «гипофронтальной» гипотезы развития депрессии [32–34]. В многочисленных исследованиях у этой когорты пациентов продемонстрировано изменение функциональной коннективности и объема СВГМ в префронтальной коре [26, 35]. Помимо изменений метаболизма в ряде исследований у пациентов с депрессией показаны нарушения в префронтальной коре и на клеточном и молеку-

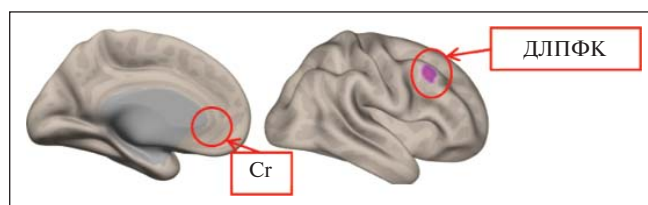
лярно-генетическом уровнях: например, продемонстрировано уменьшение экспрессии ряда синаптических генов, включая *CALM2*, *SYN1*, *RAB3A*, *RAB4B* и *TUBB4*, aberrантное метилирование гена NMDA-рецептора, а также снижение плотности дендритных шипиков во II/III слоях ДЛПФК [36, 37]. Необходимо отметить, однако, что все описанные данные отражают корреляции, которые, в свою очередь, не обязательно соответствуют наличию причинно-следственных связей. Подтверждением каузальной роли префронтальной коры в патогенезе депрессии является увеличение риска ее развития при повреждении ДЛПФК в результате травмы или инсульта [38, 39]. Полученные в ходе настоящего исследования результаты соотносятся с имеющимися немногочисленными данными литературы о возможной значимости коннективности ДЛПФК в прогнозировании эффекта рТМС [25, 40].

Считается, что субгенуальная область играет роль в оценке социального поведения, а также ее активность ассоциирована с чрезмерной самокритикой и пессимистическими руминациями, характерными для депрессии [41]. Получены многочисленные подтверждения роли субгенуальной поясной коры в патогенезе депрессии: в исследовании с применением ПЭТ продемонстрированы увеличение кровотока в области субгенуальной коры, ассоциированное с развитием депрессии, а также положительная корреляци-



**Рис. 1.** Изменение выраженности симптомов депрессии после проведения курса рТМС. Индивидуальные данные<sup>1</sup>

**Fig. 1.** Changes in the severity of symptoms of depression after a course of rTMS. Individual data



**Рис. 2.** Зона в области ДЛПФК правого полушария, коннективность которой с субгенуальной поясной корой ( $C_g$ ) отрицательно коррелирует с выраженностью антидепрессивного эффекта рТМС

**Fig. 2.** Zone in the DLPFC region of the right hemisphere, the connectivity of which with the subgenual cingulate cortex negatively correlates with the severity of the antidepressant effect of rTMS

<sup>1</sup>Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: [nnp.ima-press.net](http://nnp.ima-press.net)

Таблица 3. *Корреляции изменения объема СВГМ и эффекта фМРТ-направленной (по функциональной коннективности) рТМС у пациентов с рекуррентной фармакорезистентной депрессией*

Table 3. *Correlations between changes in GMV and the effect of functional MRI-directed (by functional connectivity) rTMS in patients with recurrent drug-resistant depression*

| Клинический параметр    | Зона снижения объема СВГМ                | ROI (координаты, по [26]) |   |    | P (unc) | Знак корреляции |
|-------------------------|--|---------------------------|---|----|---------|-----------------|
|                         |  | x                         | y | z  |         |                 |
| Редукция баллов по BDI  | Островок слева                           | -42                       | 8 | -2 | 0,015   | -               |
|                         | Нижняя и верхняя височные извилины слева |                           |   |    |         |                 |
| Редукция баллов по BDI  | Срединная поясная кора слева             | 0                         | 4 | 42 | 0,042   | —               |
| Нон-респондер/респондер | Островок слева                           | -42                       | 8 | -2 | 0,038   | +               |
|                         | Нижняя и верхняя височные извилины слева |                           |   |    |         |                 |

онная связь между метаболизмом этой зоны и ответом на фармакотерапию и рТМС; кроме того, показаны уменьшение объема СВГМ, ассоциированное с потерей преимущественно глиальных клеток, и изменения функциональной коннективности данной области с лобно-теменными областями [42–44]. Наконец, в ряде исследований показан антидепрессивный эффект, достигаемый при модуляции активности субгенуальной поясной коры при помощи глубинной стимуляции мозга, что является подтверждением ее каузальной роли в патогенезе депрессии [45]. Таким образом, полученные в ходе работы данные соответствуют представлениям о ключевой роли рассматриваемых регионов как в патогенезе депрессии, так и в развитии ответа на терапию.

При исследовании структурных биомаркеров эффекта рТМС у пациентов с фармакорезистентным депрессивным эпизодом выявлена связь между снижением выраженности симптомов депрессии и объемом СВГМ в уже упомянутой поясной коре, а также в островке и нижних и верхних височных извилинах. По данным литературы, активность островковой коры ассоциирована с процессами interoception посредством связей островка с миндалевидным телом и ядрами таламуса [46]. В то же время interoception является базовой основой эмоционального процессинга и принятия решений, и ее нарушение может быть связано с эмоциональной диссоциацией, характерной для депрессивного расстройства [47]. Согласно данным метаанализа, включившего более 500 пациентов, активность островковой коры в состоянии покоя может быть использована в качестве дифференциально-диагностического признака у пациентов с монополярной и биполярной депрессией [48]. Кроме того, в метаанализе T. Wise и соавт. [26] было показано, что меньший объем СВГМ у пациентов с депрессией по сравнению со здоровыми добровольцами отмечается в двух обширных кластерах, включающих островок, нижнюю лобную и верхнюю височную извилины. В единственной опубликованной работе, в которой изучались структурные предикторы ответа на рТМС у пациентов с резистентной депрессией, показано, что пациенты с исходно малой толщиной коры в области ростральной части поясной извилины лучше отвечали на терапию [49]. Однако сопоставление этих результатов с полученными в ходе настоящего исследования данными затруднено ввиду методологических отличий. При сопоставлении с морфометрическими предикторами эффекта фармакологической терапии совпадений зон не выявлено [24],

что, вероятно, отражает различные механизмы воздействия и точки приложения фармакологических и нефармакологических методов.

Таким образом, с учетом высокой вариабельности клинического эффекта рТМС у пациентов с резистентным депрессивным эпизодом, крайне актуальной задачей является оптимизация маршрутизации и отбора пациентов для проведения того или иного вида терапии, которая позволит в максимально быстрые сроки улучшить состояние и повысить качество жизни пациента и при этом сократить финансовые затраты. Полученные в ходе настоящего исследования результаты могут стать предпосылкой к разработке и внедрению в широкую клиническую практику алгоритмов прогнозирования эффективности рТМС на основе анализа нейровизуализационных данных у пациентов с резистентным депрессивным эпизодом.

**Ограничения исследования.** Основным ограничением проведенного исследования является отсутствие коррекции уровней значимости на множественные сравнения, связанные с использованием двух регионов интереса при построении карт seed-коннективности, а также четырех регионов при анализе объема СВГМ. С учетом этого ограничения полученные результаты носят вероятностный характер и определяют зоны мозга с наибольшей вероятностью нахождения корреляций с клинической эффективностью рТМС, однако эти данные требуют верификации в дальнейших исследованиях. Другим важным ограничением исследования, затрудняющим обобщение полученных результатов, является малый размер выборки. Кроме того, в рамках данного исследования не проводилась имитация ТМС; это не позволяет с полной уверенностью утверждать, что выявленные биомаркеры являются специфичными именно для активной, а не для плацебо-рТМС или спонтанной ремиссии.

**Заключение.** В ходе проведенного исследования выявлены наиболее вероятные зоны, структурная и функциональная организация которых может быть ассоциирована с эффективностью навигационной ТМС ДЛПФК левого полушария у пациентов с фармакорезистентным депрессивным эпизодом. Получены данные в пользу наличия отрицательной корреляции эффекта рТМС с функциональной коннективностью субгенуальной поясной коры и ДЛПФК правого полушария, а также наличия положительных корреляций эффекта с объемом СВГМ островковой коры, нижней и верхней височных извилин билатераль-

но, поясной коры левого полушария. Таким образом, описаны наиболее вероятные структурные и функциональные биомаркеры эффекта навигационной рТМС. Полученные результаты могут послужить предпосылкой для разработки

предикторов индивидуального эффекта рТМС у пациентов с фармакорезистентным депрессивным эпизодом с целью оптимизации экономических затрат на терапию путем эффективного отбора пациентов на стимуляцию.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet*. 2018 Nov 24;392(10161):2299-312. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31948-2
2. Gutierrez-Rojas L, Porras-Segovia A, Dunne H, et al. Prevalence and correlates of major depressive disorder: a systematic review. *Braz J Psychiatry*. 2020;42(6):657-72. doi: 10.1590/1516-4446-2020-0650
3. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15;380(9859):2163-96. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2
4. Kverno KS, Mangano E. Treatment-Resistant Depression: Approaches to Treatment. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*. 2021 Sep;59(9):7-11. doi: 10.3928/02793695-20210816-01
5. Максимова НМ, Русаев ВЮ, Узбеков МГ. Нейробиологические основы развития резистентных депрессий. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2021;31(4):71-9. [Maximova NM, Rusaev VYu, Uzbekov MG. Neurobiological mechanisms of development of resistant depressions. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhatriya*. 2021;31(4):71-9 (In Russ.)].
6. Ахапкин РВ, Букреева НД, Вазагаева ТИ и др. Депрессивный эпизод, рекуррентное депрессивное расстройство. Клинические рекомендации. Взрослые. Электронное издание. 2021. Доступно по ссылке: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/301\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/301_2) [Ahapkin RV, Bukreeva ND, Vazagaeva TI, et al. *Depressivnyy epizod, rekurrentnoye depressivnoye rasstroystvo. Klinicheskiye rekomendatsii. Vzroslyye*. 2021 [Depressive episode, recurrent depressive disorder. Clinical guidelines. Adults. 2021]. Available from: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/301\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/301_2) (In Russ.)].
7. Тумова МА, Муслимова ЛМ, Становая ВВ и др. Современные методы нелекарственной терапии депрессий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2021;121(5-2):91-8. doi: 10.17116/jnevro202112105291 [Tumova MA, Muslimova LM, Stanovaya VV, et al. Contemporary methods of non-drug therapy for depression. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(5-2):91-8 (In Russ.)].
8. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*. 1985 May 11;1(8437):1106-7. doi: 10.1016/s0140-6736(85)92413-4
9. Klomjai W, Katz R, Lackmy-Vallee A. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Ann Phys Rehabil Med*. 2015 Sep;58(4):208-13. doi: 10.1016/j.rehab.2015.05.005
10. Chervyakov AV, Chernyavsky AY, Sinitsyn DO, Piradov MA. Possible Mechanisms Underlying the Therapeutic Effects of Transcranial Magnetic Stimulation. *Front Hum Neurosci*. 2015 Jun 16;9:303. doi: 10.3389/fnhum.2015.00303
11. Valero-Cabre A, Amengual JL, Stengel C, et al. Transcranial magnetic stimulation in basic and clinical neuroscience: A comprehensive review of fundamental principles and novel insights. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017 Dec;83:381-404. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.10.006
12. McClintock SM, Reti IM, Carpenter LL, et al. Consensus Recommendations for the Clinical Application of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in the Treatment of Depression. *J Clin Psychiatry*. 2018 Jan/Feb;79(1):16cs10905. doi: 10.4088/JCP.16cs10905
13. Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clin Neurophysiol*. 2020 Feb;131(2):474-528. doi: 10.1016/j.clinph.2019.11.002
14. Mutz J, Edgumbe DR, Brunoni AR, Fu CHY. Efficacy and acceptability of non-invasive brain stimulation for the treatment of adult unipolar and bipolar depression: A systematic review and meta-analysis of randomised sham-controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018 Sep;92:291-303. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.05.015
15. Guerra A, Lopez-Alonso V, Cheeran B, Suppa A. Variability in non-invasive brain stimulation studies: Reasons and results. *Neurosci Lett*. 2020 Feb 6;719:133330. doi: 10.1016/j.neulet.2017.12.058
16. Berlim MT, van den Eynde F, Daskalakis ZJ. 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 Feb;74(2):e122-9. doi: 10.4088/JCP.12r07996
17. Sehatzadeh S, Daskalakis ZJ, Yap B, et al. Unilateral and bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a meta-analysis of randomized controlled trials over 2 decades. *J Psychiatry Neurosci*. 2019 May 1;44(3):151-63. doi: 10.1503/jpn.180056
18. Rostami R, Kazemi R, Nitsche MA, et al. Clinical and demographic predictors of response to rTMS treatment in unipolar and bipolar depressive disorders. *Clin Neurophysiol*. 2017 Oct;128(10):1961-70. doi: 10.1016/j.clinph.2017.07.395
19. Bocchio-Chiavetto L, Miniussi C, Zanardini R, et al. 5-HTTLPR and BDNF Val66Met polymorphisms and response to rTMS treatment in drug resistant depression. *Neurosci Lett*. 2008 May 30;437(2):130-4. doi: 10.1016/j.neulet.2008.04.005
20. Hasanazadeh F, Mohebbi M, Rostami R. Prediction of rTMS treatment response in major depressive disorder using machine learning techniques and nonlinear features of EEG signal. *J Affect Disord*. 2019 Sep 1;256:132-42. doi: 10.1016/j.jad.2019.05.070
21. Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med*. 1995 Oct;34(4):537-41. doi: 10.1002/mrm.1910340409
22. Long Z, Du L, Zhao J, et al. Prediction on treatment improvement in depression with resting state connectivity: A coordinate-based meta-analysis. *J Affect Disord*. 2020 Nov 1;276:62-8. doi: 10.1016/j.jad.2020.06.072
23. Ge R, Downar J, Blumberger DM, 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 Jun 8;92:217-25. doi: 10.1016/j.pnpbp.2019.01.012
24. Fonseka TM, MacQueen GM, Kennedy SH. Neuroimaging biomarkers as predictors of treatment outcome in Major Depressive Disorder. *J Affect Disord*. 2018 Jun;233:21-35. doi: 10.1016/j.jad.2017.10.049
25. Ge R, Downar J, Blumberger DM, et al. Functional connectivity of the anterior cingulate cortex predicts treatment outcome for rTMS in treatment-resistant depression at 3-month follow-up. *Brain Stimul*. 2020;13(1):206-14. doi: 10.1016/j.brs.2019.10.012
26. Wise T, Radua J, Via E, et al. Common and distinct patterns of grey-matter volume alteration in major depression and bipolar disorder: evidence from voxel-based meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2017 Oct;22(10):1455-63. doi: 10.1038/mp.2016.72
27. Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1994 Aug;91(2):79-92. doi: 10.1016/0013-4694(94)90029-9



28. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961 Jun;4:561-71. doi: 10.1001/archpsyc.1961.01710120031004
29. Riedel M, Müller HJ, Obermeier M, et al. Response and remission criteria in major depression — a validation of current practice. *J Psychiatr Res*. 2010 Nov;44(15):1063-8. doi: 10.1016/j.jpsychires.2010.03.006
30. Пойдашева АГ, Синицын ДО, Бакулин ИС и др. Определение мишени для транскраниальной магнитной стимуляции у пациентов с резистентным к фармакотерапии депрессивным эпизодом на основе индивидуальных параметров функциональной магнитно-резонансной томографии покоя (пилотное слепое контролируемое исследование). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(4):44-50. doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-44-50 [Poydasheva AG, Sinitsyn DO, Bakulin IS, et al. Target determination for transcranial magnetic stimulation in patients with a pharmacotherapy-resistant depressive episode based on the individual parameters of resting-state functional magnetic resonance imaging (a pilot blind controlled trial). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):44-50. doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-44-50 (In Russ.)].
31. Javaheripour N, Li M, Chand T, et al. Altered resting-state functional connectome in major depressive disorder: a mega-analysis from the PsyMRI consortium. *Transl Psychiatry*. 2021 Oct 7;11(1):511. doi: 10.1038/s41398-021-01619-w
32. Buchsbaum MS, Wu J, DeLisi LE, et al. Frontal cortex and basal ganglia metabolic rates assessed by positron emission tomography with [<sup>18</sup>F]2-deoxyglucose in affective illness. *J Affect Disord*. 1986 Mar-Apr;10(2):137-52. doi: 10.1016/0165-0327(86)90036-4
33. Kimbrell TA, Ketter TA, George MS, et al. Regional cerebral glucose utilization in patients with a range of severities of unipolar depression. *Biol Psychiatry*. 2002 Feb 1;51(3):237-52. doi: 10.1016/s0006-3223(01)01216-1
34. Fitzgerald PB, Laird AR, Maller J, Daskalakis ZJ. A meta-analytic study of changes in brain activation in depression. *Hum Brain Mapp*. 2008 Jun;29(6):683-95. doi: 10.1002/hbm.20426
35. Li J, Chen J, Kong W, et al. Abnormal core functional connectivity on the pathology of MDD and antidepressant treatment: A systematic review. *J Affect Disord*. 2022 Jan 1;296:622-34. doi: 10.1016/j.jad.2021.09.074
36. Yan Z, Rein B. Mechanisms of synaptic transmission dysregulation in the prefrontal cortex: pathophysiological implications. *Mol Psychiatry*. 2022 Jan;27(1):445-65. doi: 10.1038/s41380-021-01092-3
37. Kaut O, Schmitt I, Hofmann A, et al. Aberrant NMDA receptor DNA methylation detected by epigenome-wide analysis of hippocampus and prefrontal cortex in major depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2015 Jun;265(4):331-41. doi: 10.1007/s00406-014-0572-y
38. Ellenbogen JM, Hurford MO, Liebeskind DS, et al. Ventromedial frontal lobe trauma. *Neurology*. 2005 Feb 22;64(4):757. doi: 10.1212/wnl.64.4.757
39. Klingbeil J, Brandt ML, Wawrzyniak M, et al. Association of Lesion Location and Depressive Symptoms Poststroke. *Stroke*. 2021 Mar;52(3):830-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.031889
40. Lai CH. Fronto-limbic neuroimaging biomarkers for diagnosis and prediction of treatment responses in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021 Apr 20;107:110234. doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.110234
41. Coryell W, Nopoulos P, Drevets W, et al. Subgenual prefrontal cortex volumes in major depressive disorder and schizophrenia: diagnostic specificity and prognostic implications. *Am J Psychiatry*. 2005 Sep;162(9):1706-12. doi: 10.1176/appi.ajp.162.9.1706
42. Baeken C, Marinazzo D, Everaert H, et al. The Impact of Accelerated HF-rTMS on the Subgenual Anterior Cingulate Cortex in Refractory Unipolar Major Depression: Insights From 18FDG PET Brain Imaging. *Brain Stimul*. 2015 Jul-Aug;8(4):808-15. doi: 10.1016/j.brs.2015.01.415
43. Drevets WC, Savitz J, Trimble M. The subgenual anterior cingulate cortex in mood disorders. *CNS Spectr*. 2008 Aug;13(8):663-81. doi: 10.1017/s1092852900013754
44. Mayberg HS, Brannan SK, Mahurin RK, et al. Cingulate function in depression: a potential predictor of treatment response. *Neuroreport*. 1997 Mar 3;8(4):1057-61. doi: 10.1097/00001756-199703030-00048
45. Drobisz D, Damborska A. Deep brain stimulation targets for treating depression. *Behav Brain Res*. 2019 Feb 1;359:266-73. doi: 10.1016/j.bbr.2018.11.004
46. Khalsa SS, Rudrauf D, Feinstein JS, Tranel D. The pathways of interoceptive awareness. *Nat Neurosci*. 2009 Dec;12(12):1494-6. doi: 10.1038/nn.2411
47. Honkalampi K, Hintikka J, Laukkanen E, et al. Alexithymia and depression: a prospective study of patients with major depressive disorder. *Psychosomatics*. 2001 May-Jun;42(3):229-34. doi: 10.1176/appi.psy.42.3.229
48. Pasternak M, Simkova E, Novak T. Insula activity in resting-state differentiates bipolar from unipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021 Aug 20;11(1):16930. doi: 10.1038/s41598-021-96319-2
49. Boes AD, Uitermarkt BD, Albazon FM, et al. Rostral anterior cingulate cortex is a structural correlate of repetitive TMS treatment response in depression. *Brain Stimul*. 2018 May-Jun;11(3):575-81. doi: 10.1016/j.brs.2018.01.029

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

07.04.2022/22.06.2022/26.06.2022

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Пойдашева А.Г. <https://orcid.org/0000-0003-1841-1177>

Синицын Д.О. <https://orcid.org/0000-0001-9951-9803>

Бакулин И.С. <https://orcid.org/0000-0003-0716-3737>

Супонева Н.А. <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>

Пирадов М.А. <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>