

## Нейрофизиологические подтипы депрессивных расстройств

Лапин И.А., Рогачева Т.А., Митрофанов А.А.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

ОРИГИНАЛЬНОЕ  
ИССЛЕДОВАНИЕ

### Резюме

**Обоснование:** клинический полиморфизм депрессивных расстройств в совокупности с имеющимися данными о различной реакции пациентов на терапию мотивируют современную нейронауку на поиск моделей, позволяющих объяснить подобную гетерогенность. **Цель исследования:** выделить нейрофизиологические подтипы депрессивных расстройств. **Пациенты и методы:** 189 больных с депрессией умеренной тяжести в рамках депрессивного эпизода ( $n = 42$ ), рекуррентного депрессивного ( $n = 102$ ) и биполярного аффективного расстройств ( $n = 45$ ); 56 здоровых испытуемых. В работе использовались клинико-психопатологический, психометрический, нейрофизиологический и статистический методы исследования. **Результаты:** факторная структура отклонений от нормы мнимой когерентности позволила выделить шесть подтипов расстройства. Выделенные подтипы определялись профилями дисфункционального взаимодействия различных корковых зон в альфа-, бета- и гамма-диапазонах ЭЭГ. Первый подтип характеризовался снижением относительно нормы мнимой альфа-когерентности между правым теменным и левым центральным, правым теменным и левым передним височным, а также правым теменным и правым передним височным отведениями ЭЭГ (P4-C3, P4-F7, P4-F8) и объяснял часть депрессий нарушением продвижения позитивного и подавления негативного аффекта. При 2-м подтипе повышение мнимой бета-2-когерентности между лобными отведениями левого и правого полушария, между левой лобной и правой центральной корой (F3-F4; F3-C4) и ее снижение между центральными корковыми зонами (C4-C3) было ассоциировано с клиникой атипичной депрессии. При 3-м подтипе повышение мнимой альфа-когерентности между лобными (F4-F3) и ее снижение между центральными отведениями левой и правой гемисферы (C4-C3) коррелировало с выраженностью депрессивных руминаций. Для 4-го подтипа оказалось характерным снижение мнимой альфа-когерентности между передней височной и лобной, а также передней височной и центральной корой правого полушария (F8-F4 и F8-C4), что объясняло часть депрессий при расстройстве личности по типу избегания. При 5-м подтипе снижение мнимой гамма-когерентности между лобной и теменной, а также центральной и затылочной корковыми зонами левой гемисферы (F3-P3 и C3-O1) было связано с внешне ориентированным утилитарным стилем мышления (алекситимией). Шестой подтип характеризовался снижением мнимой бета-1-когерентности между левой центральной и правой передней височной корой (C3-F8) наблюдался отчасти при депрессиях с фобическими и ипохондрическими нарушениями в рамках рекуррентного депрессивного расстройства. **Вывод:** подобная клинико-биологическая типология представляется перспективной в плане поиска специфических нейрофизиологических нарушений при разных вариантах депрессий и, соответственно, выхода на дифференцированные терапевтические рекомендации.

**Ключевые слова:** депрессия; ЭЭГ; подтип; биотип; когерентность.

**Для цитирования:** Лапин И.А., Рогачева Т.А., Митрофанов А.А. Нейрофизиологические подтипы депрессивных расстройств. *Психиатрия*. 2021;19(2):63–76. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-2-63-76>

Конфликт интересов отсутствует

## Neurophysiological Subtypes of Depressive Disorders

Lapin I.A., Rogacheva T.A., Mitrofanov A.A.

FSBI "National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology" Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation

RESEARCH

### Summary

**Background:** the clinical polymorphism of depressive disorders, together with the available data on the different responses of patients to treatment, motivate modern neuroscience to search for models that can explain such heterogeneity. **Objective:** to identify neurophysiological subtypes of depressive disorders. **Patients and methods:** 189 patients with moderate depression in the structure of a depressive episode ( $n = 42$ ), recurrent depressive ( $n = 102$ ) and bipolar affective disorders ( $n = 45$ ); 56 healthy subjects. Clinical-psychopathological, psychometric, neurophysiological and statistical research methods were used in the work. **The results:** with the help of coherent EEG analysis, it is possible to identify at least 6 subtypes of the disorder, which characterize various branches of the pathogenesis of affective pathology, which go beyond the currently accepted nomenclature. The selected subtypes were determined by the profiles of dysfunctional interaction of various cortical zones in the alpha, beta and gamma ranges of the EEG. Subtype 1 was characterized by a decrease relative to the norm of imaginary alpha-coherence between the right

parietal and left central, right parietal and left anterior temporal, as well as the right parietal and right anterior temporal EEG leads (P4-C3, P4-F7, P4-F8) and explained part of depressions, in the pathogenesis of which the leading role was played by violations of the promotion of positive and suppression of negative affect. Subtype 2 — an increase in beta-2-imaginary-coherence between the frontal leads of the left and right hemispheres, between the left frontal and right central cortex (F3-F4; F3-C4) and its decrease between the central cortical zones (C4-C3), in clinical terms this subtype was characterized by a persistent hedonic response and was associated with the clinical picture of atypical depression. Subtype 3 — an increase in imaginary alpha-coherence between the frontal (F4-F3) and its decrease between the central leads of the left and right hemisphere (C4-C3), correlated with the severity of depressive rumination. Subtype 4 — a decrease in imaginary alpha-coherence between the anterior temporal and frontal, as well as the anterior temporal and central cortex of the right hemisphere (F8-F4 and F8-C4), explained part of the depressions that developed against the background of avoidance personality disorder. Subtype 5 — a decrease in imaginary gamma coherence between the frontal and parietal, as well as the central and occipital cortical zones of the left hemisphere (F3-P3 and C3-O1), was associated with an outwardly oriented utilitarian style of thinking (alexithymia). Subtype 6 — a decrease in imaginary beta-1 coherence between the left central and right anterior temporal cortex (C3-F8), explained part of the depression with phobic and hypochondriacal disorders in the structure of recurrent depressive disorder. Such a clinical and biological typology seems new and promising in terms of searching for specific neurophysiological disorders in different types of depression and, accordingly, reaching differentiated therapeutic recommendations.

**Keywords:** depression; EEG; subtype, biotype; coherence.

**For citation:** Lapin I.A., Rogacheva T.A., Mitrofanov A.A. Neurophysiological Subtypes of Depressive Disorders. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2021;19(2):63–76. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-2-63-76>

*There is no conflict of interest*

## ВВЕДЕНИЕ

Клинический полиморфизм депрессивных расстройств в совокупности с имеющимися данными о разной реакции пациентов на лечение различными классами препаратов мотивируют современную нейронауку на поиск моделей, позволяющих объяснить подобную гетерогенность. По мнению R.J. Davidson и соавт. [1], современное развитие технологий обеспечивает новый и потенциально очень плодотворный подход к типологии аффективных расстройств, который опирается не на описательную феноменологию, а основан на более объективных — нейробиологических характеристиках заболевания. Уже предприняты попытки типологии депрессий, основанные на данных фМРТ [2, 3]. Однако последняя имеет низкое временное разрешение, в то время как депрессия может и должна рассматриваться как состояние, связанное с дезорганизацией локальных и глобальных колебательных состояний коры и может интерпретироваться в контексте динамических качеств реорганизованной широко представленной системы [4–7]. Описанное диктует необходимость типологии аффективных расстройств с помощью средств, позволяющих оценить пространственно-временные соотношения работы различных отделов корковых систем обработки информации. К подобным методам, в частности, относится когерентный анализ ЭЭГ. Причем информативнее использовать не комплексную функцию когерентности, а только ее «мнимую» часть [8], учитывающую синаптическую задержку и время, необходимое для передачи возбуждения по проводящим путям (так называемый «фазовый сдвиг»), исключив из расчетов мгновенное проведение, связанное с электропроводностью межклеточного вещества («объемную проводимость»).

**Целью** настоящей работы было выделение нейрофизиологических подтипов депрессивных расстройств.

**Пациенты и методы:** обследованы 189 больных (57 муж., 132 жен.; ср. возраст  $28,6 \pm 11,3$  года; средний

балл по HDRS-17 =  $17,8 \pm 5,3$ ; по HARS =  $20,9 \pm 7,4$ ) с депрессиями средней и тяжелой степени тяжести в структуре:

- депрессивного эпизода ( $n = 42$ ; средний балл по HDRS-17 =  $17,43 \pm 4,95$ ; по HARS =  $20,24 \pm 7,94$ ; F32.00, F32.01, F32.10, F32.11, F32.2 по МКБ-10);
- рекуррентного депрессивного расстройства ( $n = 102$ ; HDRS-17 =  $18,17 \pm 5,6$ ; HARS =  $21,61 \pm 7,57$ ; F33.00, F33.01, F33.10, F33.11, F33.2 по МКБ-10);
- биполярного аффективного расстройства ( $n = 45$ ; HDRS =  $17,36 \pm 5,1$ ; HARS =  $20,02 \pm 6,67$ ; F31.30, F31.31, F31.4 по МКБ-10).

Группу контроля составили сопоставимые по полу и возрасту 56 здоровых испытуемых без наследственной отягощенности по психической патологии.

Все обследованные дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование соответствовало Хельсинкской декларации 1975 г., ее пересмотренному варианту 2000 г. и было одобрено Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России.

**Критерии включения в исследование:** наличие депрессивного расстройства умеренной степени тяжести в структуре депрессивного эпизода, рекуррентного депрессивного и биполярного аффективного расстройств, суммарный балл 14–22 баллов по HDRS-17, праворукость оцениваемая от +24 до +9 баллов по опроснику латеральных признаков М. Annett, отсутствие терапии психотропными препаратами.

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

**Методы исследования:** клинико-психопатологический, психометрический, нейрофизиологический, статистический.

Клинико-психопатологическая оценка состояния дополнялась использованием краткого

**Таблица 1.** Факторный анализ отклонений от нормы ICoh у больных с депрессией**Table 1.** Factor analysis of deviations from the norm of imaginary part of coherency (ICoh) in patients with depression

Отклонения/ Deviations	Фактор-1/ Factor-1	Фактор-2/ Factor-2	Фактор-3/ Factor-3	Фактор-4/ Factor-4	Фактор-5/ Factor-5	Фактор-6/ Factor-6
$\alpha$ -ICoh(F3-F4)	0,035390	0,017011	<b>0,831654</b>	-0,041687	-0,163919	0,027266
$\alpha$ -ICoh(F4-F8)	0,269624	-0,110211	0,009423	<b>0,707463</b>	0,019740	0,026411
$\alpha$ -ICoh(C3-C4)	0,185349	-0,003099	<b>0,833664</b>	0,140296	0,005681	-0,053410
$\alpha$ -ICoh(C3-P4)	<b>0,912713</b>	0,046217	0,084806	0,187425	0,041764	0,016174
$\alpha$ -ICoh(C4-F8)	0,125542	0,048282	0,028176	<b>0,858954</b>	0,077704	-0,027768
$\alpha$ -ICoh(P4-F7)	<b>0,924683</b>	0,060452	0,053512	0,096964	0,048356	0,047822
$\alpha$ -ICoh(P4-F8)	<b>0,828940</b>	0,042987	0,022365	0,162798	-0,013259	-0,101544
$\beta$ -1-ICoh(C3-F8)	-0,154387	0,050825	0,006255	0,226102	-0,066949	<b>0,799651</b>
$\beta$ -2-ICoh(F3-F4)	0,038559	<b>0,745046</b>	-0,065359	0,094872	-0,168604	0,016688
$\beta$ -2-ICoh(F3-C4)	0,029071	<b>0,784910</b>	0,195063	0,010699	-0,075274	0,079606
$\beta$ -2-ICoh(C3-C4)	0,071167	<b>0,822410</b>	0,045935	0,030372	0,094693	-0,083002
$\gamma$ -ICoh(F3-P3)	0,023505	0,152735	0,044306	-0,168897	<b>-0,718054</b>	0,057677
$\gamma$ -ICoh(C3-O1)	0,033987	0,114786	-0,173359	-0,004039	<b>-0,800150</b>	0,048498
Expl. Var	2,592798	2,108935	1,907960	1,715941	1,715726	1,442432
Prp. Totl	0,144044	0,117163	0,105998	0,095330	0,095318	0,080135

Примечание: в таблице отражены только переменные с факторными нагрузками ( $> 0,7$ ).

структурированного диагностического интервью (MINI 7.0.2), психометрических шкал депрессии (HDRS-17) и тревоги (HARS) Гамильтона. Выраженность атипичных депрессивных симптомов оценивалась также по опроснику симптомов депрессии (IDS-C); алекситимии — по русскоязычной версии Торонтской алекситимической шкалы (TAS-20-R). Личностные особенности больных определяли по MMPI в русскоязычной адаптации Л.Н. Собчик (СМИЛ 566). Характер суицидального мышления отмечали в разделе «интенсивность суицидальных идей» Колумбийской шкалы серьезности суицидальных намерений (C-SSRS).

Регистрацию ЭЭГ проводили в состоянии спокойного бодрствования в течении 5 мин с помощью аппаратно-программного комплекса «НЕЙРО-КМ» (производства ООО НМФ «Статокин», Россия). Запись ЭЭГ осуществляли монополярно, от 14 стандартных отведений системы «10–20»: от симметричных лобных (F3, F4), центральных (C3, C4), теменных (P3, P4), затылочных (O1, O2), передних височных (F7, F8), средних височных (T3, T4) и задних височных (T5, T6) корковых зон (четные каналы соответствуют отведениям от корковых зон правого полушария, нечетные — левого). Референт — объединенные ушные клипсы.

Математический анализ ЭЭГ и последующую статистическую обработку полученных данных осуществляли при помощи системы «Brainsys». Для всех испытуемых по каждой паре из 14 отведений в стандартных частотных диапазонах (дельта ( $\delta$ ) — 0,5–4 Гц, тета ( $\theta$ ) — 4–8 Гц, альфа ( $\alpha$ ) — 8–13 Гц, бета-1 ( $\beta$ -1) — 13–20 Гц, бета-2 ( $\beta$ -2) — 20–30 Гц, гамма ( $\gamma$ ) — 30–45 Гц) и полосы 0,5–45 Гц были рассчитаны показатели мнимой когерентности (ICoh). Последние были приведены к распределению Гаусса при помощи

z-преобразования Фишера. Из анализа исключались переменные, не удовлетворяющие критерию равенства дисперсий (порог  $p < 0,01$ ). Далее путем процедуры пошагового включения предикторов проводили дискриминантный анализ. В результате был получен ряд наиболее информативных переменных для различения больных с депрессиями и нормы, в соответствии с которыми для каждого больного были рассчитаны отклонения квадрата ICoh от соответствующего усредненного показателя по группе здоровых испытуемых. Квадрат ICoh брался по причине того, что мнимая когерентность измеряется от  $-1$  до  $1$  и значения, близкие к  $-1$ , по сути, отражают высокую функциональную связанность, с той лишь разницей, что сигнал из одной корковой зоны пришел в другую в противофазе. С результатами вычислений проводили факторный анализ (по методу главных компонент с применением вращения, максимизирующего дисперсию), в результате были выделены кластеры нейрофизиологических нарушений. Для выявления клинических соответствий полученных подтипов использовали U-критерий Манна-Уитни и корреляционный анализ Спирмена.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Наиболее информативными ЭЭГ-переменными для различения больных с депрессией и нормы (по результатам дискриминантного анализа) оказались снижение, относительно соответствующих нормативных данных, квадрата  $\alpha$ -ICoh между отведениями (C3-P4), (P4-F7), (P4-F8), (C3-C4), (F4-F8), (C4-F8),  $\beta$ -1-ICoh(C3-F8),  $\beta$ -2-ICoh(C3-C4),  $\gamma$ -ICoh(F3-P3), (C3-O1); повышение квадрата  $\alpha$ -ICoh(F3-F4) и  $\beta$ -2-ICoh(F3-F4), (F3-C4).

**Таблица 2.** Клинические соответствия подтипа-1  
**Table 2.** Clinical correspondences subtype-1

Клинические показатели/Clinical data	$\alpha$ -ICoh(C3-P4)	$\alpha$ -ICoh(P4-F7)	$\alpha$ -ICoh(P4-F8)
HARS-2	$R = -0,20 — p < 0,05$	$R = -0,38 — p < 0,05$	$R = -0,49 — p < 0,05$
HARS-7	$R = -0,20 — p < 0,05$	$R = -0,19 — p < 0,05$	$R = -0,28 — p < 0,05$
Патология беременности/Pathology of pregnancy	NS	NS	$U = 1330 — p = 0,048$
Гиперопека/Hyper-care	$U = 385 — p = 0,04$	NS	NS
Безработица/Unemployment	NS	$U = 1533 — p = 0,03$	NS

Факторный анализ позволил выделить шесть кластеров нейрофизиологических нарушений (табл. 1).

Согласно факторной структуре дисфункциональных взаимодействий было выделено шесть подтипов депрессии (рис. 1).

#### Клинические соответствия выделенных нейрофизиологических подтипов депрессии

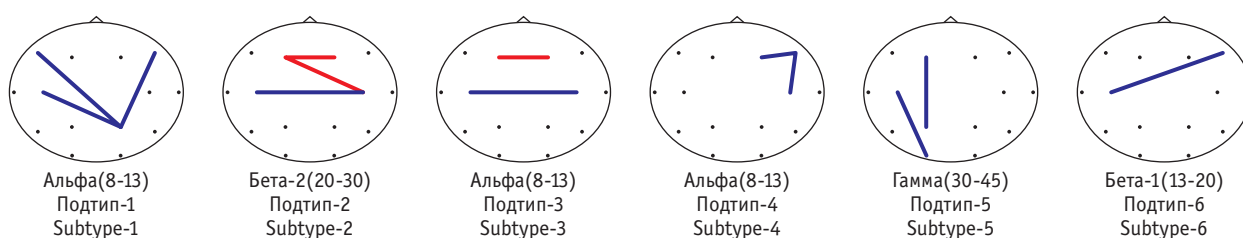
Переменные, вошедшие в подтип-1, были связаны с психоэмоциональным (по HARS — пункт 2) и мышечным (HARS-7) напряжением больного, неблагополучием во время внутриутробного развития, дисгармонией воспитания по типу гиперопеки, безработицей (табл. 2).

Подтип-2 был ассоциирован с клиникой атипичной депрессии (по DSM-5). Найдены положительные корреляции составляющих паттерна как с количеством, так и с выраженностью отдельных атипичных симптомов (по IDS-C); подтип-2 оказался связан с интенсивностью суицидального мышления (по C-SSRS), суицидальных намерений (по HDRS-3), ассоциативного ускорения, полиморфизмом клинической симптоматики, сравнительно более легкой тяжестью состояния (по HDRS и MMPI-F), наличием коморбидной депрессии пограничного расстройства личности.  $\beta$ -2-ICoh(C3-C4) отрицательно коррелировала с соматической тревогой (HDRS-11), т.е. чем больше снижение параметра, тем интенсивнее физиологические проявления тревоги (табл. 3).

Подтип-3 оказался связан с частью депрессивных состояний, клиника которых характеризовалась высокой интенсивностью депрессивных руминаций, тревоги (IDS-C), страхов (HARS-3), волевым обеднением Эго (MMPI-Sc2A) с относительно меньшей выраженностью интеллектуальных нарушений (HARS-5), душевной боли, симптомов «свинцового паралича» (IDS-C) и сравнительно небольшой продолжительностью заболевания (табл. 4).

Подтип-4 объяснял депрессию, развившуюся на фоне высокой личностной тревожности, у лиц с дисгармонией воспитания по типу гиперопеки. Для данного нейрофизиологического паттерна были характерны относительно короткие предыдущие эпизоды заболевания, сравнительно легкая субъективная тяжесть текущего депрессивного состояния (MMPI-D1), редкое включение в депрессивный симптомокомплекс симптомов раздражительности, слабая интенсивность вялости/недомогания (MMPI-Hy3) и более высокая критика к заболеванию (HDRS-17) (табл. 5).

Паттерн-5 был ассоциирован с частью депрессивных состояний с ипохондрическими переживаниями (HDRS-15), развивающихся преимущественно у работающих с высокой социальной ответственностью (MMPI-Re) мужчин, без психомоторного ускорения (MMPI-Ma2) и раздражительности (IDS-C), но с высоким уровнем



**Рис. 1.** Нейрофизиологические подтипы депрессии

**Пояснения:** на данном рисунке отражены выделенные согласно факторной структуре шесть подтипов депрессии, на отдельной для каждого подтипа карте отображены отклонения модуля мнимой когерентности от соответствующих нормативных данных. Основу для типологии составили наиболее информативные переменные для различения больных с депрессиями и нормы, полученные при дискриминантном анализе. Связи, выраженность которых у больных с депрессией относительно группы контроля больше, отмечены красным, меньше — синим цветом. Проведенное дополнительно межгрупповое сравнение по t-критерию (осуществлялось после приведения мнимой когерентности к нормальному распределению при помощи z-преобразования Фишера) показало, что выраженность различий между группами сравнения по визуализированным связям соответствует ( $t > 2,1 — p < 0,05$ )

#### Fig. 1. Neurophysiological subtypes of depression

**Notes:** this figure shows, identified according to the factor structure, six subtypes of depression, a separate map for each subtype shows the deviations of the modulus of imaginary coherence from the corresponding normative data. The basis for subtyping was formed by the most informative variables for distinguishing between patients with depression and norms obtained in discriminant analysis. Associations, the severity of which in patients with depression, relative to the control group, are more marked in red, less — in blue. An additional intergroup comparison by the t-test (carried out after bringing the imaginary coherence to a normal distribution using the Fisher z-transform) showed that the severity of differences between the comparison groups in terms of visualized connections corresponds to ( $t > 2.1 — p < 0.05$ )

**Таблица 3.** Клинические соответствия подтипа-2**Table 3.** Clinical correspondences subtype-2

Клинические показатели/Clinical data	$\beta 2\text{-ICoh(F3-F4)}$	$\beta 2\text{-ICoh(F3-C4)}$	$\beta 2\text{-ICoh(C3-C4)}$
C-SSRS	$R = 0,25 — p < 0,05$	NS	NS
HDRS-3	$R = 0,18 — p < 0,05$	NS	NS
Количество факультативных симптомов/Number of optional symptoms	$R = 0,19 — p < 0,05$	NS	NS
Количество атипичных черт/Number of atypical features	$R = 0,23 — p < 0,05$	NS	NS
Гиперсомния/Hypersomnia	$R = 0,17 — p < 0,05$	$R = 0,18 — p < 0,05$	NS
Реактивность настроения/Mood reactivity	$R = 0,18 — p < 0,05$		NS
Повышение аппетита/Increased appetite	$R = 0,25 — p < 0,05$	$R = 0,18 — p < 0,05$	NS
Увеличение веса/Weight gain	$R = 0,18 — p < 0,05$	NS	NS
«Свинцовый паралич»/Lead paralysis	$R = 0,16 — p < 0,05$	$R = 0,20 — p < 0,05$	NS
Чувствительность к отторжению/Rejection sensitivity	$R = 0,21 — p < 0,05$	$R = 0,16 — p < 0,05$	NS
Атипичная депрессия (DSM-5)/Atypical depression	$U = 2101 — p = 0,006$	$U = 2141 — p = 0,009$	NS
Пограничное расстройство личности/Borderline personality disorder	$U = 1848 — p = 0,048$		NS
HDRS	NS	$R = -0,21 — p < 0,05$	NS
MMPI-F	NS	$R = -0,71 — p < 0,01$	NS
Ассоциативное ускорение/Associative acceleration	NS	$R = 0,18 — p < 0,05$	NS
Отягощена наследственность по алкоголизму/Complicated heredity for alcoholism	NS	$U = 1677 — p = 0,046$	NS
Множественные конфликты с микроокружением/Multiple conflicts with the microenvironment	NS	$U = 691 — p = 0,035$	NS
HDRS-11	NS	NS	$R = -0,19 — p < 0,05$

**Таблица 4.** Клинические соответствия подтипа-3**Table 4.** Clinical correspondences subtype-3

Клинические показатели/Clinical data	$\alpha\text{-ICoh(F3-F4)}$	$\alpha\text{-ICoh(C3-C4)}$
Тревога (IDS-C)/Anxiety	$R = 0,17 — p < 0,05$	NS
HARS-3	$R = 0,21 — p < 0,05$	NS
Депрессивные руминации/Rumination	$R = 0,28 — p < 0,05$	NS
MMPI-Sc2A	$R = 0,707 — p < 0,01$	NS
HARS-5	$R = -0,26 — p < 0,05$	NS
Продолжительность болезни/Duration of illness	$R = -0,21 — p < 0,05$	NS
Душевная боль/Heartache	NS	$R = 0,17 — p < 0,05$
«Свинцовый паралич» (IDS-C)/Lead paralysis	NS	$R = 0,19 — p < 0,05$

внешне ориентированного утилитарного стиля мышления (алекситимии) (TAS-20-R — BOM) (табл. 6).

Подтип-6 объяснял часть депрессий с клиникой снижения работоспособности и активности (HDRS-7), фобическими (HARS-3) и ипохондрическими (HARS-15) нарушениями в структуре рекуррентного депрессивного расстройства. Паттерн имел дифференциально диагностическое значение, поскольку величина  $\beta 1\text{-ICoh(C3-F8)}$  была ниже у пациентов с рекуррентным депрессивным, чем у больных с биполярным аффективным расстройством (табл. 7).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, депрессия представляет собой группу различных по своим нейробиологическим

основам состояний. При помощи когерентного анализа ЭЭГ удастся выделить по меньшей мере шесть подтипов расстройства, гипотетически характеризующих различные ветви патогенеза аффективной патологии и (как будет показано далее) выходящих за рамки принятой сегодня номенклатуры. Выделенные подтипы определялись профилями дисфункционального взаимодействия различных корковых зон в альфа-, бета- и гамма-диапазонах, нарушения кортикальной интеграции в тета- и дельта-частотах оказались менее информативными и не вошли в модель. По современным представлениям, колебания альфа-диапазона, не имеющие фазовой синхронизации, играют функциональную роль «холостого хода» или торможения, в то время как высокая когерентность в альфа-полосе обнаруживается в корковых зонах при обеспечении процессов внимания, кратковременной и долговременной

**Таблица 5.** Клинические соответствия подтипа-4**Table 5.** Clinical correspondences subtype-4

Клинические показатели/Clinical data	$\alpha$ -ICoh(F4-F8)	$\alpha$ -ICoh(C4-F8)
Средняя продолжительность эпизодов/Average length of episodes	$R = 0,19 — p < 0,05$	NS
Количество факультативных нарушений/Number of optional violations	$R = -0,17 — p < 0,05$	NS
Гипоопека/Нуро-care	$U = 420 — p = 0,001$	NS
Расстройство личности по типу избегания/Avoidance personality disorder	$U = 1668 — p = 0,042$	NS
Наличие раздражительности/Having irritability	$U = 1939 — p = 0,049$	NS
MMPI-D1	NS	$R = 0,707 — p < 0,01$
MMPI-Нуз	NS	$R = 0,71 — p < 0,01$
HDRS-17	NS	$R = -0,16 — p < 0,05$

**Таблица 6.** Клинические соответствия подтипа-5**Table 6.** Clinical correspondences subtype-5

Клинические показатели/Clinical data	$\gamma$ -ICoh(F3-P3)	$\gamma$ -ICoh(C3-01)
MMPI-Ma2	$R = 0,707 — p < 0,01$	NS
HDRS-15	$R = -0,18 — p < 0,05$	NS
MMPI-Re	$R = -0,707 — p < 0,01$	NS
TAS-20-R — BOM/Externally-oriented thinking	$R = -0,44 — p < 0,05$	$R = -0,33 — p < 0,05$
Ассоциативное ускорение (CARS-M)/Associative acceleration	NS	$R = 0,20 — p < 0,05$
Раздражительность (IDS-C)/Irritability	NS	$R = 0,19 — p < 0,05$
Наличие раздражительности/Having irritability	NS	$U = 1767 — p = 0,008$
MMPI-F	NS	$R = 0,707 — p < 0,01$
Мужской пол/Male gender	NS	$U = 1805 — p = 0,032$
Безработица/Unemployment	NS	$U = 1340 — p = 0,003$

**Таблица 7.** Клинические соответствия подтипа-6**Table 7.** Clinical correspondences subtype-6

Клинические показатели/Clinical data	$\beta$ -1-ICoh(C3-F8)
HARS-3	$R = -0,19 — p < 0,05$
HDRS-15	$R = -0,20 — p < 0,05$
HDRS-7	$R = -0,413 — p < 0,05$
Рекуррентное депрессивное/биполярное аффективное расстройство/Recurrent depressive/bipolar affective disorder	$U = 2286 — p = 0,047$
Ассоциативное ускорение/Associative acceleration	$U = 2240 — p = 0,018$

памяти, а также во время сознательного восприятия и выполнении когнитивных задач [9]. Синхронизированные по фазе альфа-колебания могут участвовать в нисходящей модуляции, влияя на активность вовлеченных в обработку информации корковых зон и подкорковых образований [10]. Что касается бета-полосы, то, согласно гипотезе А.К. Engel и Р. Fries [11], она связана с поддержанием текущего устойчивого сенсомоторного и когнитивного состояния. По мнению авторов, бета-когерентность сильнее, если прогнозируется сохранение «статус-кво», если же в нейрональной системе предполагается изменение, то бета-когерентность снижается; патологическое усиление бета-когерентности может привести к аномально сильному торможению моторных и когнитивных функций. Противоположную динамику имеет когерентность в гамма-диапазоне, которая, наоборот,

усиливается, если ожидаются изменения, и снижается при стабильности системы [11].

В контексте данного исследования представляется интересным сопоставление полученных данных с профилями дисфункции, выявляемыми современными методами нейровизуализации (имеющими в противоположность электроэнцефалографии высокое пространственное, но низкое временное разрешение).

Так, электроэнцефалографические характеристики подтипа-1 согласуются с результатами многочисленных фМРТ-исследований, посвященных изучению регуляции аффекта у здоровых испытуемых, по которым добровольное усиление положительных эмоций вызывает регионально-специфическую активацию префронтальной коры (ПФК) левого полушария, в то время как попытка подавления отрицательных активировало двусторонние латеральные области ПФК и правую

теменную кору [12, 13]. Таким образом, подтип-1 может характеризовать часть депрессивных состояний, в патогенезе которых ведущую роль играют нарушения продвижения позитивного и подавления негативного аффекта. Приверженцы оценочной теории эмоций указывают, что инактивация вышеуказанных областей может приводить к нарушению неосознанного переосмысления событий [12]. Переоценка, как способ регуляции аффекта, позволяет нам адаптивно справляться с неблагоприятными событиями, сводя к минимуму негативные и/или к максимуму позитивные аспекты ситуаций. По сравнению с другими типами стратегий регуляции эмоций переоценка считается более эффективной, потому что ее влияние начинается на ранней стадии генерации эмоций, до того, как эмоциональные реакции полностью разворачиваются [12]. Исследования нейронных коррелятов переоценки показали, что она может модулировать активность в миндалине, подкорковой структуре, играющей ведущую роль в обнаружении и оценке эмоциональной значимости стимулов [12]. Исследования с использованием независимого компонентного анализа, разделяющего фМРТ-сигнал на относительно независимые функциональные сети, позволяют соотнести подтип-1 с дисфункцией контура «когнитивного контроля», включающего дорсолатеральную ПФК, переднюю часть поясной извилины, дорсальную теменную кору и прецентральный извилину. Эти регионы вовлечены в поддержку когнитивных функций, таких как рабочая память и избирательное внимание [14]. Считается, что нейросеть «когнитивного контроля» обеспечивает когнитивную гибкость при обработке ситуативных задач, направленных на удовлетворение потребности [15]. Гипоактивация отдельных элементов данной сети — частая находка у пациентов с депрессией и социальным тревожным расстройством [16]. A. Drysdale и соавт. [2] в своей недавней попытке описать фМРТ-подтипы депрессивных расстройств указали на значимость дисфункции вышеперечисленных кортикальных областей в патогенезе депрессии и отметили корреляции с высокой ангедонией и психомоторной заторможенностью. Подтип-1 может иметь важное прогностическое и терапевтическое значение, поскольку гиподисфункция дорсолатеральной ПФК может быть устойчивой возраст-независимой чертой, регистрируемой как у подростков, так и у пожилых людей с депрессиями — как во время приступа, так и в ремиссии [16]. Существуют также исследования, позволяющие связать активность отдельных компонентов паттерна с эффективностью терапевтической интервенции. Так, по J. Posner и соавт. [17], терапевтический ответ на дулоксетин выражается в восстановлении функциональной активности правой теменной коры, а именно в нормализации взаимодействий данной области с задней поясной извилиной. G.S. Alexopoulos и соавт. [18] показали, что более низкая исходная связь в пределах нейросети когнитивного контроля коррелирует с худшими результатами медикаментозного лечения. Оказалось, что снижение функциональной

активности лобно-теменной сети связано с низкой частотой ремиссии на терапии эсциталопрамом с сохранением симптомов апатии, снижением работоспособности и активности. Авторы интерпретировали полученные находки снижением функциональной активности дорсолатеральной ПФК, неспособной действовать ингибирующим образом по отношению к лимбическим структурам во время регуляции аффекта. В то же время эта слабая связь оказалась предиктором эффективности транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) [19]. Возможно, ТМС имеет противоположный антидепрессантам профиль чувствительности, позволяющий использовать ее в терапии фармакорезистентных состояний.

Исходя из гипотезы A.K. Engel, P. Fries [11], выявленная при подтипе-2 у части больных с депрессиями бета-2-гиперсвязанность медиальных отделов ПФК отражает их гипореактивность, а гипосвязанность центральных — их гиперреактивность. По литературным данным, гиперреактивность инсулярных областей (проекция С3-С4) при депрессиях наблюдается при переживании грусти и отвращения [20]. L.M. Williams [3] и B.T. Lee и соавт. [21] считают, что данные изменения могут указывать на предвзятость по отношению к конгруэнтным настроению стимулам и напрямую коррелируют с тяжестью депрессии. Как и все выделенные подтипы, данный паттерн имеет трансдиагностический характер. Накопленные данные позволяют говорить, что гипосвязь инсулярных областей наблюдается при депрессиях, социальном тревожном и паническом расстройствах и обратно связана с выраженностью нарушений [22].

Повышение бета-2-ICoh между правыми центральными и левыми лобными корковыми зонами, согласуется с результатами исследования I. Neuner и соавт. [23], по которым бета-2-активность в задней поясной извилине и прекунеусе положительно коррелировала с сигналом DMN (Default Mode Network — сеть режима по умолчанию) в левой ПФК. По современным представлениям патологическое включение различных регионов коры в систему покоя ведет к нарушениям настроения и когнитивного функционирования, наблюдаемым при депрессиях [24]. Гиперсвязь между островковой долей и передней медиальной ПФК (узлами контура DMN, проекция С4 и F3) положительно коррелирует с сонливостью и слабостью при депрессиях [22] и социальном тревожном расстройстве [25].

Наконец, повышение бета-2-ICoh между лобными отведениями правого и левого полушарий, отражающее гиперсвязанность, но гиподисфункцию данных отделов, согласуется с предыдущими нейровизуализационными исследованиями D.A. Seminowicz и соавт. [26] и C.T. Li и соавт. [27], выделяющими дорсомедиально-гипоактивный тип депрессии, чувствительный к прицельной ТМС и характеризующийся сохраненным гедонистическим ответом. В свою очередь, исследование A. Drysdale и соавт. [2] показало, что снижение функциональной связанности в передних поясных

и орбитофронтальных областях (участвующих в обеспечении мотивации и оценки значимости стимула [28]) коррелирует с повышенной анергией и усталостью, что прекрасно согласуется с результатами данного исследования, позволившими соотнести регионально специфические изменения биотипа-2 с клиникой атипичной депрессии.

Гипофункция ПФК — черта фармакорезистентных (TCA, SNRI и SSRI) депрессий [29]. В свое время атипичная депрессия была выделена [30] как раз как состояние, не отвечающее на TCA (имипрамин). По W.B. Guo и соавт. [31], резистентные к антидепрессантам состояния отличаются от фармакочувствительных более ригидными взаимодействиями в пределах DMN, показано также, что в ходе успешного лечения у ряда больных связанность ПФК снижается [18, 32]. В то же время гиперсвязь в DMN является предиктором эффективности TMC [19], в том числе и при фармакорезистентных состояниях [31].

Подтип-3 согласуется с результатами исследований H. Laufs и соавт. [33], описавшими изменения фМРТ-сигнала у части депрессивных больных, состояние которых характеризовалось депрессивными руминациями и повышенной рефлексией с негативной окраской. Подобный фокус психической активности позволил авторам предположить нарушение связей внутри системы покоя и ее отношений с системами когнитивной и аффективной обработки информации. Действительно, последующие исследования Y.I. Sheline и соавт. [34] выявили у депрессивных больных усиление связей дорсомедиальной ПФК («дорзального узла») с другими структурами, которые принадлежат системам покоя, когнитивной и аффективной. Исследователи предположили, что подобные взаимодействия могут лежать в основе повышенной рефлексии, мешая переключению внимания на когнитивные задачи. Ряд исследователей [35] напрямую связали гиперконнективность медиальной лобной коры с выраженностью депрессивных руминаций. Исследование, выполненное D.I. Horn и соавт. [36], задокументировало нарушение глутаматергической нейротрансмиссии между прегенуальной частью цингулярной коры и передним островком, указав на гипофункцию островковых долей, что, видимо, может находить свое отражение и в межполушарных взаимодействиях указанных областей (связь C3-C4). Гипосвязь инсулярной коры обратно коррелирует с выраженностью депрессивных симптомов [22] и может обуславливать частоту депрессивных руминаций, поскольку передней части островка в настоящее время отводят ведущую роль в переключении мозга с модуса работы по умолчанию на активные процессы, обеспечивающие внимание к текущей задаче [37]. Важно, что корреляции данного паттерна с интенсивностью депрессивных руминаций были выявлены и в нашем исследовании.

Наряду с руминациями данный паттерн может быть связан с высоким уровнем ангедонии. Поскольку фронтальная гиперактивация часто развивается

компенсаторно в ответ на гипоактивацию стриатума [3] — структуры, отвечающей за обработку вознаграждения [38].

Антидепрессанты снижают активность [39] или связность [18, 32] ПФК. Так, результатом 10-недельного проспективного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, выполненного J. Posner и соавт. [13], стала констатация факта ослабления двусторонних гиперконнективных изменений медиальной лобной коры с поясной извилиной у респондеров на дулоксетин. В то время как неотъемлемой чертой фармакорезистентных к TCA, SSRI или SNRI депрессий, по W.B. Guo [31], была ригидность гиперинтегративных изменений в указанных отделах. Более позднее исследование B. Li [40] уточнило, что после приема антидепрессанта нормализуется повышенная связанность в задней подсети DMN, в то время как в передней подсети аномальная связанность может сохраняться. По мнению авторов, постоянная гиперконнективность в передней подсети DMN может представлять собой биомаркер стертых депрессивных состояний и указывать на вероятность рецидива. Что касается TMC, то эти же гиперинтегративные изменения, наоборот, являются предиктором чувствительности [19].

Патогенетическую сущность подтипа-4 раскрывают работы H. Garavan [41] и S. Konishi и соавт. [42]. Оказалось, что у здоровых испытуемых фМРТ, связанная с событиями, выявляет стабильный фокус активации в задней части нижней лобной борозды правого полушария при подавлении двигательной реакции в тесте «go/no go» и прохождении Висконсинского теста сортировки карт (WCST), направленном на пересмотр сформированного набора представлений. Ряд других исследователей [43, 44] связали нейрональную активность в этом регионе с обновлением содержимого рабочей памяти. Таким образом, нейрональные взаимодействия в правой нижней лобной борозде вовлечены в обновление временно поддерживаемых внутренних состояний, таких как содержание рабочей памяти, когнитивный и моторный набор. Имеются также свидетельства, указывающие на заинтересованность данной области в регуляции настроения. Так, J. Lévesque и соавт. [45] исследовали способность к саморегуляции печали у здоровых женщин. Испытуемым показывали печальный фильм и либо разрешали переживать естественные эмоции, вызываемые фильмом, либо давали инструкцию подавлять их. При подавлении печали наблюдалась правосторонняя активность дорсомедиальной и орбитальной ПФК. По S.H. Kim и S. Namann [13], активность правой латеральной орбитофронтальной коры коррелирует с изменениями эмоциональной напряженности при добровольной регуляции эмоций. В свою очередь, R.J. Davidson и соавт. [1] связали активность фронтальных отделов правого полушария с мотивационной системой избегания. Суммируя все вышеизложенное, выявленный нейрофизиологический паттерн может отражать ослабление данной мотивационной составляющей, беспомощность перед

невзгодами с ригидностью сформированных когнитивных установок, слабостью подавления печали. Депрессивные лица с гипоактивацией правой дорсолатеральной и орбитальной ПФК могут быть неэффективными в реализации целенаправленного поведения и в подавлении более автоматических реакций, включая сохранение негативного аффекта и дисфункциональных установок. Что согласуется с нашими данными о связи данного паттерна с гипоопекой и патологией личности по типу избегания. Как уже указывалось, гипоактивация дорсолатеральной ПФК рядом авторов [16] рассматривается как статус на протяжении всей жизни индивида. Хотя в то же время показано, что ТМС может восстанавливать взаимосвязи между медиальной и дорсолатеральной ПФК [46], а успешное фармакотерапевтическое воздействие на депрессию с коморбидным паническим расстройством приводит к увеличению связанности правой верхней лобной и правой медиальной лобной коры [39]. Более низкая исходная связь в пределах медиальной и дорсолатеральной ПФК (F4-F8) коррелирует с худшими результатами лечения [18]. Как уже указывалось, дорсолатеральная ПФК действует ингибирующим образом по отношению к лимбическим структурам во время эмоциональной регуляции [12], поэтому повышение ее активности, видимо, имеет немаловажное значение в ответе на терапевтическую интервенцию.

Подтип-5 согласуется с предыдущими исследованиями K.N. Ochsner и соавт. [12] и S.H. Kim и S. Hamann [13] и, видимо, объясняет часть депрессий, в патогенезе которых ведущее место занимает ослабление способности переживания положительных эмоций. Процитированные работы указывают на регионально специфическую активацию левого полушария при добровольном усилении положительных эмоций. Результаты данного исследования также согласуются с предполагаемой асимметрией полушарий в обеспечении эмоций, которая отводит ведущую роль левому полушарию при обработке позитивных, а правому — негативных эмоций [1]. Снижение активации левополушарных структур может отражать ослабление саморегуляционной обработки, по S.H. Kim и S. Hamann [13], мы усиливаем положительные эмоции, представляя сцены более личностно значимыми. В то же время подтип-5 может отражать и ослабление подавления отрицательных эмоций, поскольку активность в островковой доле (C3) коррелирует с негативной регуляцией негативного эффекта [13]. Исследования с фМРТ-идентификацией сетевого взаимодействия [47] указывают на возможную дисфункцию нейросети «внимания» как часть патогенеза депрессии и тревоги. Контур «внимания» представлен узлами медиальной верхней ПФК, переднего островка, передней нижней теменной корой и предклинем [49], что полностью соответствует выделенному нами паттерну. Наряду с дисфункцией лобно-теменной сети, снижение  $\gamma$ -связанности затылочных и центральных корковых зон перекликается с работой W.B. Guo и соавт. [31] и позволяет заподозрить

нарушения взаимодействия в нейросети «визуального распознавания». Отклонения визуального распознавания (неустойчивость внимания, затруднения идентификации мимических проявлений эмоций) у пациентов с депрессиями и у здоровых лиц с наследственной отягощенностью по аффективной патологии описаны B.S. Peterson и M.M. Weissman [49] и согласуются с выявленными нами корреляциями подтипа-5 с высокой алекситимией. Снижение функциональной активности сети «визуального распознавания» — один из признаков фармакорезистентных депрессий [31]. Пациентов, продемонстрировавших ранний ответ на СИОЗС, характеризуют противоположные изменения с увеличением активности в язычной извилине [50]. В отличие от всех ранее описанных подтипов, больные с профилем-5 могут плохо реагировать как на терапию антидепрессантами, так и на ТМС. Последнее становится очевидным из исследования J. Downar и соавт. [51], показавших, что пациенты с депрессиями, не ответившие на ТМС, отличаются более низкой функциональной связанностью большинства кортикальных структур левого полушария, включая вентромедиальную и дорсомедиальную ПФК, нижнюю теменную и островковую кору.

Подтип-6 характеризовал часть больных с рекуррентной депрессией с фобическими и ипохондрическими нарушениями, отличая их от пациентов с биполярным аффективным расстройством. Полученные данные согласуются с фМРТ-исследованием T. Johnstone и соавт. [52], показавшими, что, в отличие от пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством, депрессия в рамках биполярного расстройства отличается более тесной связью широкого набора кортикальных областей как на уровне всего мозга, так и на уровне нейросетей в дорсолатеральной, вентролатеральной ПФК и передней части цингулярной извилины. У пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством коннективность между этими областями снижена, по мнению авторов, отражая нарушенный контроль неокортекса над миндалиной и неспособность подавлять негативный аффект. A. Drysdale и соавт. [2], исследовавшие только больных с рекуррентным депрессивным расстройством, указали, что по крайней мере у части пациентов, по сравнению со здоровыми, регистрируется снижение подключений дорсолатеральной ПФК во фронто-амигдаларных сетях. Последние регулируют поведение и переоценку негативных эмоциональных стимулов, особенно если те связаны со страхом и тревогой [53]. Представляется важным, что корреляции подтипа-6 с фобическими и ипохондрическими нарушениями были выявлены и в данном исследовании. Известно, что фронто-амигдаларные взаимодействия могут восстанавливаться под влиянием фармакотерапии (сертралина) [29]. Снижение  $\beta$ -когерентности с левой островковой долей (C3), согласно A.K. Engel, P. Fries [11], отражает гиперреактивность данного региона, коррелирующую, по S.H. Kim и S. Hamann [13], с подавлением отрицательных эмоций. Левосторонняя латерализация находки может

отражать заинтересованность амигдаларных структур, поскольку значительная асимметрия объемов миндалины ( $S > D$ ) фиксировалась в нескольких исследованиях [54, 55], причем объем левой амигдалы коррелировал с тяжестью депрессии [55]. Считается, что миндалина играет ключевую роль в координации процессов возбуждения коры, оптимизации обработки сенсорной и перцептивной информации, особенно в том, что касается стимулов, связанных с непредвиденными обстоятельствами, потенциальной угрозой, биологически значимыми эмоциями [1]. Гипосоединение между инсулой и миндалиной при депрессиях задокументировали I.M. Veer и соавт. [56], по данным A. Manoliu и соавт. [47], оно коррелирует с общей тяжестью состояния, по W. Liao и соавт. [57] — с симптомами избегания при социальном тревожном расстройстве. Таким образом, подтип-6 потенциально отражает нарушенный контроль правой дорсолатеральной ПФК над миндалиной с ослаблением регуляции негативной аффективности. Данный паттерн может носить характер статуса на протяжении всей жизни индивида [16]. Более низкая исходная связь между дорсолатеральной ПФК и прецентральной извилиной коррелирует с более плохими результатами тимоаналептической терапии [18].

**Ограничения работы** определяются ее методологией и выборкой участников. Реальное число подтипов может быть больше, поскольку математическая сущность факторного анализа — выделение наиболее значимых кластеров переменных. Результаты корреляционного анализа показывают, что в модель не вошла часть депрессий в структуре биполярного аффективного расстройства с повышением  $\beta$ -1-ICoh(C3-F8), часть депрессий с клиникой раздражительности с повышением  $\alpha$ -ICoh(F4-F8). Не исключено также, что для некоторых депрессивных состояний с более выраженной витализацией аффекта характерно более высокое значение  $\alpha$ -ICoh(C3-C4). Для проведения дискриминантного анализа нами был выбран алгоритм пошагового включения предикторов, при иной методике и/или другом составе изучаемой когорты больных набор нейрофизиологических переменных и их факторная структура могли быть несколько иными.

Несмотря на признаваемые ограничения, насколько нам известно, это первая попытка типологии депрессий на основе когерентных характеристик ЭЭГ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Факторная структура отклонений от нормы мнимой когерентности ЭЭГ позволила выделить шесть подтипов депрессии. Обоснованием этой типологии послужили наиболее информативные нейрофизиологические показатели для различения больных и здоровых, полученные при дискриминантном анализе. Первый подтип характеризовался снижением относительно нормы мнимой альфа-когерентности между правым теменным

и левым центральным, правым теменным и левым передним височным, а также правым теменным и правым передним височным отведениями ЭЭГ (P4-C3, P4-F7, P4-F8) и объяснял часть депрессий, в патогенезе которых ведущую роль играли нарушения продвижения позитивного и подавления негативного аффекта. Вторым отличался повышением мнимой бета-2-когерентности между лобными отведениями левого и правого полушария, между левой лобной и правой центральной корой (F3-F4; F3-C4) и ее снижением между центральными корковыми зонами (C4-C3). В клиническом плане данный подтип был ассоциирован с клиникой атипичной депрессии и сохранным гедонистическим ответом. Для третьего подтипа свойственно повышение мнимой альфа-когерентности между лобными (F4-F3) и ее снижение между центральными отведениями левой и правой гемисферы (C4-C3), что коррелировало с выраженностью депрессивных руминаций. Четвертый подтип со снижением мнимой альфа-когерентности между передней височной и лобной, а также передней височной и центральной корой правого полушария (F8-F4 и F8-C4) объяснял часть депрессий, развившихся на фоне расстройства личности по типу избегания. Пятый подтип со снижением мнимой гамма-когерентности между лобной и теменной, а также центральной и затылочной корковыми зонами левой гемисферы (F3-P3 и C3-O1) был связан с внешнеориентированным утилитарным стилем мышления (алекситимией). Шестой подтип со снижением мнимой бета-1-когерентности между левой центральной и правой передней височной корой (C3-F8) объяснял часть депрессий с фобическими и ипохондрическими нарушениями в структуре рекуррентного депрессивного расстройства. Подобная клинико-биологическая типология представляется новой и перспективной в плане поиска специфических нейрофизиологических нарушений при разных вариантах депрессий и, соответственно, выхода на дифференцированные терапевтические рекомендации.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Davidson RJ, Pizzagalli D, Nitschke JB, Putnam K. Depression: Perspectives from Affective Neuroscience. *Annu. Rev. Psychol.* 2002;53:545–574. doi: 10.1146/annurev.psych.53.100901.135148
- Drysdale A, Grosenick L, Downar J, Dunlop K, Mansouri F, Meng Y, Fetcho RN, Zebbley B, Oathes DJ, Etkin A, Schatzberg AF, Sudheimer K, Keller J, Mayberg HS, Gunning FM, Alexopoulos GS, Fox MD, Pascual-Leone A, Voss HU, Casey BJ, Dubin MJ, Liston C. Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression. *Nat Med.* 2017;23:28–38. doi:10.1038/nm.4246
- Williams LM. Defining biotypes for depression and anxiety based on large-scale circuit dysfunction: a theoretical review of the evidence and future directions for clinical translation. *Depress Anxiety.* 2017;34(1):9–24. doi: 10.1002/da.22556

4. Fingelkurts AA, Fingelkurts AA, Rytsälä H, Suominen K, Isometsä E, Kähkönen S. Impaired functional connectivity at EEG alpha and theta frequency bands in major depression. *Hum. Brain Mapp.* 2007;28(3):247–261. doi: 10.1002/hbm.20275
5. Григорьева ЕА, Дьяконов АЛ, Певзнер АА. Звуковые гармоник. Перспективы использования для преодоления устойчивого патологического состояния. Ярославль: Аверс плюс, 2017.  
Grigor'eva EA, D'jakonov AL, Pevzner AA. Zvukovye harmoniki. Perspektivy ispol'zovaniya dlja preodolenija ustojchivogo patologicheskogo sostojanija. Jaroslavl': Avers pljus, 2017. (In Russ.).
6. Изнак АФ. Современные представления о нейрофизиологических основах депрессивных расстройств. В кн.: Депрессия и коморбидные расстройства. Под ред. А.Б. Смулевича. М.: ПАМН НЦПЗ. 1997:166–179.  
Iznak AF. Sovremennye predstavlenija o nejrofiziologicheskikh osnovah depressivnyh rasstrojstv. In: Depressija i komorbidnye rasstrojstva. Pod red. A.B. Smulevicha. M.: RAMN NCPZ. 1997:166–179. (In Russ.).
7. Мельникова ТС, Никифоров АИ, Коптелов ЮМ, Пятницкий АН, Яковлева ОБ. Межполушарные корреляции электрической активности мозга при поздних депрессиях. *Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 1992;92(1):88–92.  
Melnikova TS, Nikiforov AI, Koptelov YM, Pyatnitsky AN, Yakovleva OB. Interhemispheric correlations of brain electric-activity in late depressions. *Zhurnal nevropatologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 1992;92(1):88–92. (In Russ.).
8. Nolte G, Bai O, Wheaton L, Mari Z, Vorbach S, Hallett M. Identifying true brain interaction from EEG data using the imaginary part of coherence. *Clinical Neurophysiology.* 2004;115:2292–2307. doi: 10.1016/j.clinph.2004.04.029
9. Palva S, Palva JM. New vistas for alpha-frequency band oscillations. *Trends Neurosci.* 2007;30(4):150–158. doi: 10.1016/j.tins.2007.02.001
10. Lamme VA. Towards a true neural stance on consciousness. *Trends Cogn. Sci.* 2006;10(11):494–501. doi: 10.1016/j.tics.2006.09.001
11. Engel AK, Fries P. Beta-band oscillations—signaling the status quo? *Curr. Opin. Neurobiol.* 2010;20(2):156–165. doi: 10.1016/j.conb.2010.02.015
12. Ochsner KN, Ray RD, Cooper J, Robertson ER, Chopra S, Gabrieli JDE, James JG. For better or for worse: Neural systems supporting the cognitive down- and up-regulation of negative emotion. *Neuroimage.* 2004;23:483–499. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.06.030
13. Kim SH, Hamann S. Neural correlates of positive and negative emotion regulation. *Journal of Cognitive Neuroscience.* 2007;19(5):776–798. doi: 10.1162/jocn.2007.19.5.776
14. Niendam TA, Laird AR, Ray KL, Dean MY, Glahn DC, Carter CS. Meta-analytic evidence for a superordinate cognitive control network subserving diverse executive function. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* 2012;12(2):241–268. doi: 10.3758/s13415-011-0083-5
15. Roalf DR, Ruparel K, Gur RE, Bilker W, Gerraty R, Elliott MA, Gallagher RS, Almasy L, Pogue-Geile MF, Prasad K, Wood J, Nimgaonkar VL, Gur RC. Neuroimaging predictors of cognitive performance across a standardized neurocognitive battery. *Neuropsychology.* 2014;28(2):161–176. doi: 10.1037/neu0000011
16. Elliott R, Baker SC, Rogers RD, O'Leary DA, Paykel ES, Frith CD, Dolan RJ, Sahakian BJ. Prefrontal dysfunction in depressed patients performing a complex planning task: a study using positron emission tomography. *Psychol. Med.* 1997;27(4):931–942.
17. Posner J, Hellerstein DJ, Gat I, Mechling A, Klahr K, Wang Z, Peterson BS. Antidepressants normalize the default mode network in patients with dysthymia. *JAMA Psychiatry.* 2013;70(4):373–382. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.455
18. Alexopoulos GS, Hoptman MJ, Kanellopoulos D, Murphy CF, Lim KO, Gunning FM. Functional connectivity in the cognitive control network and the default mode network in late-life depression. *J. Affect. Disord.* 2012;139(1):56–65. doi: 10.1016/j.jad.2011.12.002
19. Shelton RC, Tomarken AJ. Can recovery from depression be achieved? *Psychiatr Serv.* 2001;52(11):1469–1478. doi: 10.1176/appi.ps.52.11.1469
20. Sprengelmeyer R, Steele JD, Mwangi B, Kumar P, Christmas D, Milders M, Matthews K. The insular cortex and the neuroanatomy of major depression. *J. Affect. Disord.* 2011;133(1–2):120–127. doi: 10.1016/j.jad.2011.04.004
21. Lee BT, Seong WC, Hyung SK, Lee BC, Choi IG, Lyoo IK, Ham BJ. The neural substrates of affective processing toward positive and negative affective pictures in patients with major depressive disorder. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2007;31(7):1487–1492. doi: 10.1016/j.pnpbp.2007.06.030
22. Mulders PC, van Eijndhoven PF, Schene AH, Beckmann CF, Tendolkar I. Resting-state functional connectivity in major depressive disorder: A review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2015;56:330–344. doi: 10.1016/j.neubiorev.2015.07.014
23. Neuner I, Arrubla J, Werner CJ, Hitz K, Boers F, Kawohl W. The Default Mode Network and EEG Regional Spectral Power: A Simultaneous fMRI-EEG Study. *PLoS ONE.* 2014;9(2):e88214. doi: 10.1371/journal.pone.0088214
24. Rigucci S, Serafini G, Pompili M, Kotzalidis GD, Taretelli R. Anatomical and functional correlates in major depressive disorder: The contribution of neuroimaging studies. *The World Journal of Biological Psychiatry.* 2010;11(2):165–180. doi: 10.1080/15622970903131571
25. Peterson A, Thome J, Frewen P, Lanius RA. Resting-state neuroimaging studies: a new way of identifying differences and similarities among the anxiety

- disorders? *Can. J. Psychiatry*. 2014;59(6):294–300. doi: 10.1177/070674371405900602
26. Seminowicz DA, Mayberg HS, McIntosh AR, Goldapple K, Kennedy S, Segal Z, Rafi-Tari S. Limbic-frontal circuitry in major depression: A path modeling metanalysis. *Neuroimage*. 2004;22(1):409–418. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.01.015
  27. Li CT, Wang SJ, Hirvonen J, Hsieh JC, Bai YM, Hong CJ, Liou YJ, Su TP. Antidepressant mechanism of add-on repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant depression using cerebral glucose metabolism. *J. Affect. Disord*. 2010;127(1–3):219–229. doi: 10.1016/j.jad.2010.05.028
  28. Cardinal RN, Parkinson JA, Hall J, Everitt BJ. Emotion and motivation: the role of the amygdala, ventral striatum, and prefrontal cortex. *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2002;26(3):321–352. doi: 10.1016/s0149-7634(02) 00007-6
  29. Wu QZ, Li DM, Kuang WH, Zhang TJ, Lui S, Huang XQ, Gong QY. Abnormal regional spontaneous neural activity in treatment-refractory depression revealed by resting-state fMRI. *Hum. Brain Mapp*. 2011;32(8):1290–1299. doi: 10.1002/hbm.21108
  30. West ED, Dally PJ. Effects of iproniazid in depressive syndromes. *Br. Med. J*. 1959;1(5136):1491–1494. doi: 10.1136/bmj.1.5136.1491
  31. Guo WB, Liu F, Xue ZM, Xu XJ, Wu RR, Ma CQ, Zhao JP. Alterations of the amplitude of low-frequency fluctuations in treatment-resistant and treatment-response depression: a resting-state fMRI study. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2012;37(1):153–160. doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.01.011
  32. Lui S, Wu Q, Qiu L, Yang X, Kuang W, Chan RC, Gong Q. Resting-state functional connectivity in treatment-resistant depression. *Am. J. Psychiatry*. 2011;168(6):642–648. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.10101419
  33. Laufs H, Krakow K, Sterzer P, Eger E, Beyerle A, Salek-Haddadi A, Kleinschmidt A. Electroencephalographic signatures of attentional and cognitive default modes in spontaneous brain activity fluctuations at rest. *PNAS*. 2003;100(10):11053–11058. doi: 10.1073/pnas.1831638100
  34. Sheline YI, Price JL, Yanb Z, Mintun MA. Resting-state functional MRI in depression unmasks increased connectivity between networks via the dorsal nexus. *PNAS*. 2010;107(10):11020–11025. doi: 10.1073/pnas.1000446107
  35. Hamilton JP, Farmer M, Fogelman P, Gotlib IH. Depressive Rumination, the Default-Mode Network, and the Dark Matter of Clinical Neuroscience. *Biol. Psychiatry*. 2015;78(4):224–230. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.02.020
  36. Horn DI, Yu Ch, Steiner J, Buchmann J, Kaufmann J, Osoba AM, Eckert U, Zierhut KC, Schiltz K, He H, Biswal B, Bogerts B, Walter M. Glutamatergic and resting-state functional connectivity correlates of severity in major depression — the role of pregenual anterior cingulate cortex and anterior insula. *Frontiers in Systems Neuroscience*. 2010;4:33. doi: 10.3389/fnsys.2010.00033
  37. Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, Keller J, Glover GH, Kenna H, Reiss AL, Greicius MD. Dissociable Intrinsic Connectivity Networks for Salience Processing and Executive Control. *The Journal of Neuroscience*. 2007;27(9):2349–2356. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5587-06.2007
  38. Hamilton JP, Etkin A, Furman DJ, Lemus MG, Johnson RF, Gotlib IH. Functional neuroimaging of major depressive disorder: a meta-analysis and new integration of base line activation and neural response data. *Am. J. Psychiatry*. 2012;169(7):693–703. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.11071105
  39. Lai CH, Wu YT. Frontal regional homogeneity increased and temporal regional homogeneity decreased after remission of first-episode drug-naïve major depressive disorder with panic disorder patients under duloxetine therapy for 6 weeks. *J. Affect. Disord*. 2012;136(3):453–458. doi: 10.1016/j.jad.2011.11.004
  40. Li B, Liu L, Friston KJ, Shen H, Wang L, Zeng LL, Hu D. A treatment-resistant default mode subnetwork in major depression. *Biol. Psychiatry*. 2013;74(1):48–54. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.11.007
  41. Garavan H, Ross RH, Stein EA. Righthemispheric dominance of inhibitory control: an event-related functional MRI study. *Proc Natl. Acad. Sci. USA*. 1999;96(14):8301–8306. doi: 10.1073/pnas.96.14.8301
  42. Konishi S, Nakajima K, Uchida I, Kikyo H, Kameyama M, Miyashita Y. Common inhibitory mechanism in human inferior prefrontal cortex revealed by event-related functional MRI. *Brain*. 1999;122:981–991. doi: 10.1093/brain/122.5.981
  43. Funahashi S, Kubota K. Working memory and prefrontal cortex. *Neurosci. Res*. 1994;21(1):1–11. doi: 10.1016/0168-0102(94)90063-9
  44. Goldman-Rakic PS. Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behavior by representational memory. In: Mountcastle VB, Plum F, Geiger SR, editors. *Handbook of physiology*, Bethesda (MD): American Physiological Society. 1987;1(5):373–417. doi: 10.1002/cphy.cp010509
  45. Lévesque J, Eugène F, Joannette Y, Paquette V, Mensour B, Beaudoin G, Leroux JM, Bourgouin P, Beauregard M. Neural circuitry underlying voluntary suppression of sadness. *Biol. Psychiatry*. 2003;53(6):502–510. doi: 10.1016/S0002-3223(03)01817-6
  46. Liston C, Chen AC, Zebly BD, Drysdale AT, Gordon R, Leuchter B, Dubin MJ. Default Mode Network Mechanisms of Transcranial Magnetic Stimulation in Depression. *Biol. Psychiatry*. 2014;76(7):517–526. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.01.023
  47. Manoliu A, Meng C, Brandl F, Doll A, Tahmasian M, Scherr M, Schwerthöffer D, Zimmer C, Förstl H, Bäuml J, Riedl V, Wohlschläger AM, Sorg C. Insular

- dysfunction within the salience network is associated with severity of symptoms and aberrant inter-network connectivity in major depressive disorder. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2014;7:930. doi: 10.3389/fnhum.2013.00930
48. Gordon EM, Laumann TO, Adeyemo B, Huckins JF, Kelley WM, Petersen SE. Generation and Evaluation of a Cortical Area Parcellation from Resting-State Correlations. *Cereb. Cortex*. 2016;26(1):288–303. doi: 10.1093/cercor/bhu239
  49. Peterson BS, Weissman MM. A brain-based endophenotype for major depressive disorder. *Annu. Rev. Med.* 2011;62:461–474. doi: 10.1146/annurev-med-010510-095632
  50. Wang L, Kuang WH, Xu JJ, Lei D, Yang YC. Resting-state brain activation correlates with short-time antidepressant treatment outcome in drug-naïve patients with major depressive disorder. *J. Int. Med. Res.* 2014;42(4):966–975. doi: 10.1177/0300060514533524
  51. Downar J, Geraci J, Salomons TV, Dunlop K, Wheeler S, McAndrews MP, Giacobbe P. Anhedonia and Reward-Circuit Connectivity Distinguish Nonresponders from Responders to Dorsomedial Prefrontal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Major Depression. *Biol. Psychiatry*. 2014;76(3):176–185. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.10.026
  52. Johnstone T, van Reekum CM, Urry HL, Kalin NH, Davidson RJ. Failure to regulate: counterproductive recruitment of top-down prefrontal-subcortical circuitry in major depression. *J. Neurosci*. 2007;27(33):8877–8884. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2063-07.2007
  53. Wager TD, Davidson ML, Hughes BL, Lindquist MA, Ochsner KN. Prefrontal-subcortical pathways mediating successful emotion regulation. *Neuron*. 2008;59(6):1037–1050. doi: 10.1016/j.neuron.2008.09.006
  54. Mervaala E, Fohr J, Kononen M, Valkonen-Korhonen M, Vainio P, Partanen K, Partanen J, Tiihonen J, Viinamäki H, Karjalainen AK, Lehtonen J. Quantitative MRI of the hippocampus and amygdala in severe depression. *Psychol. Med.* 2000;30(1):117–125. doi: 10.1017/S0033291799001567
  55. Tebartz van Elst L, Woermann FG, Lemieux L, Trimble MR. Amygdala enlargement in dysthymia: a volumetric study of patients with temporal lobe epilepsy. *Biol. Psychiatry*. 1999;46(12):1614–1623. doi: 10.1016/S0006-3223(99)00212-7
  56. Veer IM, Beckmann CF, van Tol MJ, Ferrarini L, Milles J, Veltman DJ, Aleman A, van Buchem MA, van der Wee NJ, Rombouts SA. Whole brain resting-state analysis reveals decreased functional connectivity in major depression. *Front Syst. Neurosci.* 2010;4:41. doi: 10.3389/fnsys.2010.00041
  57. Liao W, Qiu C, Gentili C, Walter M, Pan Z, Ding J, Zhang W, Gong Q, Chen H. Altered effective connectivity network of the amygdala in social anxiety disorder: a resting-state fMRI study. *PLoS One*. 2010;5(12):e15238. doi: 10.1371/journal.pone.0015238

#### Сведения об авторах

**Лапин Игорь Александрович**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, лаборатория патологии мозга, ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, заведующий отделением инструментальной диагностики ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0002-6023-8542>

E-mail: igor\_lapin@mail.ru

**Рогачева Татьяна Анатольевна**, доктор медицинских наук, заведующая отделением экзогенно-органических расстройств и эпилепсии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0003-3101-0650>

E-mail: 32316@mail.ru

**Митрофанов Андрей Алексеевич**, научный сотрудник, лаборатория патологии мозга, ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0002-8431-0107>

E-mail: Brainsys@yandex.ru

**Information about the authors**

*Igor A. Lapin*, MD, PhD, Cand. of Sci. (Med.), Laboratory of Brain Pathology, FSBI "National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology" Ministry of Health of Russia; Head of the Department of Instrumental Diagnostics of the FSBI "National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology" Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-6023-8542>

E-mail: [igor\\_lapin@mail.ru](mailto:igor_lapin@mail.ru)

*Tatyana A. Rogacheva*, MD, PhD, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Exogenous Organic Disorders and Epilepsy of the FSBI "National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology" Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-3101-0650>

E-mail: [32316@mail.ru](mailto:32316@mail.ru)

*Andrew A. Mitrofanov*, Researcher of Laboratory of Brain Pathology, FSBI "National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology" Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-8431-0107>

E-mail: [Brainsys@yandex.ru](mailto:Brainsys@yandex.ru)

**Автор для корреспонденции/Corresponding author**

*Лопин Игорь Александрович/Igor A. Lapin*

E-mail: [igor\\_lapin@mail.ru](mailto:igor_lapin@mail.ru)

Дата поступления 26.10.2020  
Received 26.10.2020

Дата рецензии 15.01.2021  
Revised 15.01.2021

Дата принятия 16.03.2021  
Accepted for publication 16.03.2021