

Возможности применения транскраниальной электрической стимуляции постоянным током у пациентов с депрессией

А.Г. Пойдашева¹, И.С. Бакулин¹, Е.Л. Павлова¹, С.Н. Мосолов^{2, 3}, Н.А. Супонева¹, М.А. Пирадов¹

¹ ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

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

РЕЗЮМЕ

Депрессия – распространенное психическое заболевание, затрагивающее преимущественно работоспособное население и являющееся одной из основных причин «глобального бремени болезней». Недостаточная эффективность существующих фармако- и психотерапевтических подходов обуславливает высокую актуальность разработки и внедрения новых эффективных и безопасных методов лечения этого заболевания, в частности, с использованием технологий неинвазивной стимуляции мозга. Транскраниальная электрическая стимуляция (ТЭС) постоянным током – один из методов неинвазивной нейромодуляции, который может быть использован для терапии депрессии. В обзоре рассмотрены современные представления о патогенезе депрессии и обоснование применения ТЭС. Подробно освещены основные публикации, обзоры и метаанализы, затрагивающие как использование ТЭС в качестве монотерапии, так и возможные комбинации ТЭС с фармако-, психотерапией и другими методами. Отдельно рассмотрены вопросы методологии и безопасности применения метода.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: транскраниальная электрическая стимуляция постоянным током, нелекарственная терапия, эндогенная рекуррентная депрессия

КОНТАКТ: А.Г. Пойдашева, e-mail: alexandra.poydasheva@gmail.com
Пойдашева А.Г. <https://orcid.org/0000-0003-1841-1177>
Бакулин И. А. <https://orcid.org/0000-0003-0716-3737>
Павлова Е.Л. <https://orcid.org/0000-0003-4710-2146>
Супонева Н.А. <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>
Пирадов М.А. <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Пойдашева А.Г., Бакулин И.С., Павлова Е.Л., Мосолов С.Н., Супонева Н.А., Пирадов М.А. Возможности применения транскраниальной электрической стимуляции постоянным током у пациентов с депрессией // Современная терапия психических расстройств. – 2020. – № 3. – С. 44–56. – DOI: 10.21265/PSYPH.2020.75.89.006

Введение

Депрессия является распространенным психическим заболеванием, которое во всем мире занимает лидирующие позиции среди причин нетрудоспособности населения. Распространенность депрессивных расстройств (включая рекуррентную депрессию и биполярное расстройство) составляет 6,7 % в общей популяции [1]. Депрессия приводит к значительному снижению качества жизни, непосредственно связанному с нарушением настроения и пропорциональному тяжести симптомов депрессии [2–4]. Несмотря на прогресс в области фармакотерапии, до трети пациентов с депрессией остаются резистентными при лечении тремя и более антидепрессантами [5]. Немедикаментозные методы терапии, такие как когнитивная поведенческая, изменение физической активности и биологические методы, в ряде случаев также могут уменьшать выраженность симптомов депрессии [6]. При отсутствии достаточного эффекта терапии депрессия может приводить не только к снижению качества жизни, но и к гибели пациентов в результате суицида [7–9].

По оценкам Всемирной Организации Здравоохранения, частота суицидов во всем мире составляет 11,4 на 100 тыс. населения, что приводит к ежегод-

ной преждевременной смерти около 804 тыс. человек [10]. Недостаточная эффективность существующих фармако- и психотерапевтических подходов обуславливает высокую актуальность разработки и внедрения новых эффективных и безопасных методов лечения этого заболевания, в частности, с использованием технологий неинвазивной стимуляции мозга [11]. Целью публикации, таким образом, является рассмотрение современных представлений о патогенезе депрессии и обоснование применения транскраниальной электрической стимуляции, обзор основных публикаций, обзоров и метаанализов по данной тематике, а также обобщение имеющейся доказательной базы применения метода при депрессии.

Неинвазивная стимуляция мозга

Одними из перспективных методов являются неинвазивные технологии, направленные на модуляцию нейронной возбудимости и активности. К ним относятся транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) и транскраниальная электрическая стимуляция (ТЭС). Эти технологии широко применяются в терапии психиатрических заболеваний, в частности, депрессии [12, 13]. Высокочастотная ритмическая ТМС дорсолатеральной префронтальной коры

(ДЛПФК) левого полушария, согласно рекомендациям международной группы экспертов, обладает наивысшим уровнем доказанности эффекта и рекомендована для применения Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration — FDA) у пациентов с фармакорезистентной депрессией [14–16]. Оказывая схожее воздействие на корковую возбудимость, ТЭС обладает рядом преимуществ по сравнению с ТМС. К этим преимуществам можно отнести, в первую очередь, стоимость и компактность прибора, а также профиль безопасности [17, 18]. Вышеперечисленные факторы позволяют проводить ТЭС не только в лечебных, но и в домашних условиях, что значительно увеличивает число потенциальных пациентов и их приверженность терапии [19].

Одной из наиболее широко распространенных разновидностей ТЭС является ТЭС постоянным током (transcranial Direct Current Stimulation, tDCS). Считается, что физиологический эффект ТЭС обусловлен смещением мембранного потенциала покоя в сторону гиперполяризации (при катодной стимуляции) или деполяризации (при анодной стимуляции), что, в свою очередь, влияет на вероятность формирования спайков [20, 21]. Таким образом, условно считается, что анодная стимуляция обладает активирующим, в то время как катодная – ингибирующим влиянием на возбудимость коры, и большинство клинических исследований основаны именно на таком дихотомическом подходе [22, 23].

Обоснование применения неинвазивной стимуляции мозга при депрессии

Несмотря на развитие в последние десятилетия биотехнологий, интенсивное изучение с применением различных нейровизуализационных и нейрофизиологических методов, в том числе на моделях у животных, исследований метаболизма, вопрос нейробиологических основ развития и патофизиологии депрессии до сих пор остается недостаточно изученным [24, 25]. В настоящее время наиболее признанной считается «моноаминовая» гипотеза, постулирующая ведущую роль дисбаланса серотонинергической и норадренергической нейротрансмиссии в определенных регионах центральной нервной системы [26, 27]. Однако наличие депрессивных расстройств, резистентных к препаратам, влияющим на обмен моноаминов, а также отсроченный эффект этих препаратов свидетельствуют о недостаточности этих представлений о природе депрессии и необходимости поиска и других факторов, потенциально играющих роль в развитии депрессии [28].

Ключевым звеном другого подхода лежит представление о депрессии как о нейросетевом заболевании, в патогенезе которого большую роль играет нарушение взаимодействия между различными регионами головного мозга [24, 29–32]. В число основных регионов, изменение активности которых ассоци-

ировано с развитием депрессии, входят префронтальная кора (ПФК), элементы лимбической системы (гиппокамп, поясная извилина, миндалина), а также островковая кора и таламус [26, 33–37]. История исследования роли ПФК в патогенезе депрессии берет свое начало в конце 1980-х годов, когда несколькими группами с помощью позитронно-эмиссионной томографии была показана ассоциация депрессии и сниженного метаболизма в ПФК, что легло в основу «гипофронтальной» гипотезы развития депрессии [38, 39].

С учетом структурных анатомических связей и функциональной специализации префронтальную кору можно разделить на два субрегиона: дорсолатеральную префронтальную кору (ДЛПФК) и вентромедиальную префронтальную кору (ВМПФК) [40]. Считается, что активность ВМПФК связана с регуляцией аффекта, в том числе с генерацией отрицательных эмоций, тогда как ДЛПФК ассоциирована с когнитивными функциями, сознательным контролем и формированием намерений [41–45]. Согласно данным нейровизуализационных исследований, при развитии и прогрессировании депрессии отмечается разнонаправленное изменение активности этих регионов: увеличение активности ВМПФК и снижение активности ДЛПФК, тогда как в процессе выздоровления наблюдаются обратные закономерности [46–48]. Повреждение ДЛПФК в результате травмы или инсульта способствует увеличению риска развития депрессии, что также может свидетельствовать о роли снижения функции ДЛПФК в формировании депрессивного расстройства [49, 50].

В ряде исследований при депрессии продемонстрированы изменения в ПФК на клеточном и на молекулярно-генетическом уровнях. В работе Kaut и соавт. (2015) показано нарушение в ПФК экспрессии гена, кодирующего синтез одной из субъединиц NMDA-рецепторов, что подтверждает гипотезу о роли нарушения синаптической пластичности в патогенезе депрессии [51]. Другим подтверждением этой гипотезы является снижение в ПФК экспрессии мРНК и синтеза белков глутаматных транспортеров, а также белков синапсов, участвующих в ГАМК- и дофаминергической передаче, продемонстрированные в экспериментальных моделях на животных [52, 53]. Таким образом, ввиду своего поверхностного расположения ПФК является наиболее перспективной мишенью для применения различных технологий неинвазивной нейромодуляции [54].

Учитывая современные представления о «гипофункции» ДЛПФК при депрессии, большинство исследователей используют анодную стимуляцию ДЛПФК левого полушария, направленную на увеличение активности стимулируемой области [21, 55–61]. В ряде исследований с применением функциональной нейровизуализации показано, что эффекты ТЭС ассоциированы не только с локальным воздействием в зоне расположения электродов, но и с модуляцией функциональной коннективности между стимулируемым регионом и другими областями мозга [62–64]. Например, ТЭС ДЛПФК оказывает влияние на уже упомянутые ранее глубинно расположенные структуры, изменение активности которых играет важную

роль в патогенезе депрессии (гиппокамп, миндалина, поясная извилина и др.) [57, 64].

Интересны и результаты исследований глобальных нейрофизиологических эффектов анодной и катодной стимуляции задней теменной коры с помощью метода ТМС-ЭЭГ: анодная ТЭС вызывает увеличение корковой возбудимости билатерально в хабах фронто-париетальной контрольной сети (FPCN – Fronto-Parietal Control Network), тогда как катодная ТЭС подобного эффекта на отдаленные области не имеет [65, 66]. Одним из факторов, ограничивающих клиническое применение ТЭС, является вариабельность клинического эффекта, который зависит и от ряда других факторов, например, длительности и интенсивности стимуляции, предшествующей нейрональной активности, генетического полиморфизма и др. [18].

Активно развивающимся направлением исследований является моделирование распределения электрического поля в ткани мозга, в том числе с помощью различных программных пакетов [67–69]. С использованием этих методов DaSilva и соавт. (2015) показали, что применение ТЭС приводит к широкому распространению на различные участки головного мозга за пределами стимулируемых областей [68]. В настоящее время разрабатываются различные подходы к индивидуальному моделированию эффектов ТЭС на головной мозг в целом, которые в будущем позволят увеличить эффективность метода [18].

Эффективность ТЭС при рекуррентном депрессивном расстройстве

К настоящему времени применению tDCS при депрессии посвящено несколько десятков клинических исследований, в которых получены как положительные, так и отрицательные результаты. Отметим гетерогенность дизайна проведенных исследований, касающуюся параметров стимуляции, продолжительности курса терапии, критериев включения пациентов и сопутствующей терапии [57, 58].

Наибольшее значение имеют результаты нескольких крупных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), которые составляют основу доказательной базы применения tDCS при депрессии. Одним из первых РКИ в этой области является работа P.S. Voggio и соавт. (2008), в которой изучался антидепрессивный эффект анодной tDCS левой ДЛПФК (F3) или затылочной доли (Oz), (интенсивность стимуляции 2 мА, длительность стимуляции 20 мин, 10 сессий в течение двух недель, продолжительность наблюдения – 30 дней, катод в обеих группах располагался в правой орбитофронтальной области) по сравнению с имитацией стимуляции у 40 пациентов с большим депрессивным расстройством, не получавших ранее фармакотерапию. Статистически значимое улучшение по шкалам HDRS (Hamilton Depression Rating Scale, шкала депрессии Гамильтона) и BDI (Beck Depression Inventory, опросник депрессии Бека) было выявлено

только в группе пациентов, получавших анодную стимуляцию левой ДЛПФК [70].

В исследовании С.К. Loo и соавт. (2010) ($n = 34$) при использовании того же монтажа электродов не было выявлено статистически значимого антидепрессивного эффекта tDCS по шкалам HDRS-17 и MADRS (Montgomery–Asberg Depression Rating Scale – шкала для оценки депрессии Монтгомери – Асберга). Отметим, что использовалась меньшая сила тока, а протокол включал пять активных сессий или пять sham-сессий с последующим проведением пяти сессий активной стимуляции в обеих группах [71]. Однако этой же группой авторов в более крупном исследовании ($n = 60$) показан статистически значимо более выраженный ($p < 0,05$) по сравнению с имитацией стимуляции антидепрессивный эффект большего количества сессий (15 против 5 в предыдущем исследовании) анодной стимуляции (интенсивность стимуляции 2 мА, длительность стимуляции – 20 мин) левой ДЛПФК при оценке по шкале MADRS при отсутствии значимых различий между группами в доле респондеров [72].

В 2018 г. были опубликованы результаты первого мультицентрового исследования, направленного на изучения антидепрессивного эффекта tDCS у пациентов с биполярной ($n = 91$) и униполярной ($n = 39$) депрессией [73]. Параметры стимуляции: анод – левая ДЛПФК (F3), катод – правая лобная область (F8); интенсивность стимуляции 2,5 мА, длительность стимуляции 30 мин, 20 сессий. Во время проведения исследования все пациенты получали нормотимики, часть пациентов – антидепрессанты. Статистически значимого преимущества активной стимуляции над имитацией стимуляции показано не было. Интерпретация результатов этого исследования затруднена особенностями протокола (гетерогенность выборки пациентов; более высокая, чем в других работах, интенсивность стимуляции, которая может оказывать парадоксально более низкий эффект) [73].

Отдельно отметим исследования, в которые включались пациенты с фармакорезистентной депрессией. В двух исследованиях было показано отсутствие статистически значимого антидепрессивного эффекта анодной tDCS левой ДЛПФК [74, 75]. В более позднем контролируемом исследовании Sharafi и соавт. (2019), также включавшем пациентов с фармакорезистентной депрессией, напротив, показан статистически значимый эффект анодной tDCS левой ДЛПФК по сравнению с имитацией стимуляции, сохранявшийся в течение одного месяца после завершения терапии ($p < 0,001$ и $p = 0,003$ соответственно) [76].

Противоречивые данные об эффективности tDCS при депрессии получены и в нескольких метаанализах клинических исследований. В одном из первых метаанализов, включавшем шесть РКИ с 200 пациентами, не показано наличие статистически значимого антидепрессивного эффекта tDCS по сравнению с имитацией стимуляции [77], в то время как с накоплением данных последующие метаанализы показали наличие у tDCS статистически значимо более выраженного антидепрессивного эффекта [78–

80]. Метаанализ, включавший результаты семи РКИ у пациентов с биполярным расстройством, также показал статистически значимый умеренный эффект tDCS [58].

Moffa и соавт. (2020) опубликовали результаты метаанализа индивидуальных данных, что обеспечило более точную оценку по сравнению с метаанализом совокупных данных. Было показано, что активная tDCS не только оказывает статистически значимо более выраженный антидепрессивный эффект по сравнению с имитацией стимуляции, но в группе активной стимуляции значимо выше была доля респондеров и пациентов с ремиссией [81]. Схожие данные показаны в новейшем метаанализе, включавшем 23 РКИ и свыше 1000 пациентов [82]. Наличие статистически значимых отличий не только в величине антидепрессивного эффекта, но и в доле респондеров и ремиттеров свидетельствует о клинической значимости оказываемого эффекта. Полученные данные позволили международной группе экспертов рекомендовать анодную tDCS левой ДЛПФК для терапии нерезистентной депрессии (уровень В) [21]. Напротив, для фармакорезистентной депрессии уровень В присвоен рекомендации о неэффективности tDCS левой ДЛПФК [21].

Представляют интерес исследования, в которых проводилось сопоставление эффективности tDCS и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), а также исследовалась рациональность комбинации tDCS и фармакотерапии с целью аугментации эффекта. В двух исследованиях осуществлялось сопоставление эффективности tDCS и СИОЗС – сертралина (исследование SELECT-TDCS, $n = 103$) [83] и эсциталопрама (исследование ELECT-TDCS, $n = 245$) [84]. В эти исследования включались только пациенты, не получавшие ранее психотерапию. Применялся сходный протокол стимуляции: анод – левая ДЛПФК, катод – правая ДЛПФК, интенсивность 2 мА (0,8 А/м²); продолжительность одной сессии 30 мин. В исследовании SELECT-TDCS пациенты были разделены на четыре группы: активная стимуляция + сертралин, активная стимуляция + плацебо, имитация стимуляции + сертралин и имитация стимуляции + плацебо. Всего проводилось 10 сессий стимуляции в течение двух недель с последующим проведением двух дополнительных сессий. В исследовании показан статистически значимо более выраженный антидепрессивный эффект в группе комбинации активной стимуляции и приема сертралина по сравнению со всеми другими группами. Таким образом, авторы показали, что tDCS может быть использован для аугментации эффективности сертралина. Кроме того, было показано, что активная стимуляция обладает сопоставимым эффектом с сертралином ($p = 0,35$) и статистически значимо превосходит плацебо ($p = 0,03$) [83]. Основной целью исследования ELECT-TDCS являлось доказательство гипотезы, что tDCS не уступает эсциталопраму по выраженности антидепрессивного эффекта. В исследовании было включено 245 пациентов с рекуррентной депрессией, рандомизированных в три группы: терапия эсциталопрамом, активная tDCS (22 сессии) и пла-

цебо. Было показано, что как терапия эсциталопрамом, так и активная tDCS обладают статистически значимо более выраженным антидепрессивным эффектом (по HDRS-17) по сравнению с плацебо, однако эсциталопрам оказывает более выраженный антидепрессивный эффект [84].

В 2019 г. опубликованы результаты исследования ($n = 57$), где проводилось сопоставление эффекта tDCS (интенсивность стимуляции 2 мА, длительность стимуляции 30 мин, 20 сессий) и венлафаксина при оценке по MADRS [85]. При этом одна группа пациентов получала активную tDCS в сочетании с плацебо, а другая – имитацию tDCS в сочетании с венлафаксином. Статистически значимой разницы в выраженности антидепрессивного эффекта, а также в доле респондеров и ремиттеров между двумя группами показано не было [85].

В другом исследовании проводилось сопоставление эффективности 10 сессий анодной tDCS левой ДЛПФК различной длительности (20 или 30 мин) и имитации стимуляции в комбинации с терапией сертралином (50 мг/сут) у пациентов с легкой или умеренной депрессией ($n = 69$) [86]. Редукция симптоматики по HDRS была статистически более выражена при продолжительности стимуляции 30 мин (63,8 %) по сравнению с продолжительностью 20 мин (53,2 %), а также в обеих группах активной терапии (30 и 20 мин) по сравнению с имитацией стимуляции (43,4 %). Доля респондеров в группах tDCS – 20 мин, tDCS – 30 мин, имитация стимуляции составила 89, 68 и 50 %, частота наступления ремиссии – 70, 27 и 35 % соответственно. Статистически значимые различия по доле респондеров были выявлены при сравнении групп активной стимуляции (30 мин) и имитации стимуляции ($p = 0,001$), по частоте наступления ремиссии – при сравнении групп активной стимуляции (30 мин) с имитацией стимуляции ($p = 0,02$) и активной стимуляцией (20 мин, $p = 0,003$). Данная работа является единственным исследованием с прямым сравнением эффективности протоколов с различной продолжительностью одной сессии, однако отметим, что интерпретация его результатов затруднена более низкой интенсивностью стимуляции (0,5 мА), чем в других исследованиях [86].

Рациональность и безопасность комбинации tDCS и фармакотерапии исследовалась и при биполярном расстройстве. В. Sampaio-Junior и соавт. (2018), показали эффективность добавления tDCS (анод – левая ДЛПФК, катод – правая ДЛПФК, 2 мА, 30 мин, 10 дней, затем 1 сессия каждые 4 дня до 6-й недели) к фармакотерапии. В группе активной терапии был выявлен статистически значимо более выраженный антидепрессивный эффект (по HDRS-17, $p = 0,01$), а также большая доля респондеров (67,6 против 30,4 % в группе имитации стимуляции, $p = 0,01$) [87].

Помимо комбинации с фармакотерапией опубликованы исследования эффективности комбинации tDCS с различными методиками психотерапии. Khayyer и соавт. (2018) показали, что комбинация tDCS и позитивной психотерапии оказывает статистически более выраженный антидепрессивный

эффект, чем каждый из методов по отдельности. Отметим, что в данном исследовании анализ эффективности проводился как непосредственно после, так и через три месяца после завершения терапии [88]. В пилотном исследовании Monpart и соавт. (2019) у пациентов с фармакорезистентной депрессией показано, что комбинация tDCS (анод – левая ДЛПФК, интенсивность стимуляции 2 мА, длительность стимуляции 20 мин) и познавательной когнитивной терапии (mindfulness-based cognitive therapy) оказывают более длительный эффект на выраженность депрессии и когнитивные функции, чем сочетание tDCS с релаксацией [89]. Напротив, в исследовании Nord и соавт. (2019) эффект применения tDCS левой ДЛПФК перед началом сеанса когнитивной поведенческой терапии (cognitive behavioural therapy) в качестве своеобразного прайминга статистически значимо не отличался от эффекта применения только когнитивной терапии [90].

Перспективным подходом может быть и комбинация tDCS с другими методами стимуляции мозга. Показано, что комбинация tDCS и электросудорожной терапии (ЭСТ) не приводит к усилению или ускорению наступления антидепрессивного эффекта по сравнению с применением имитации стимуляции и ЭСТ [91]. Более того, в активной группе отмечена большая частота повторных стимуляций ЭСТ. Несмотря на описанную авторами удовлетворительную переносимость, вопросы безопасности подобных комбинаций к настоящему моменту не регламентированы какими-либо рекомендациями, что значительно усложняет организацию подобных исследований и набор пациентов.

Sarma Sreepada и соавт. (2020) опубликовали результаты опыта сочетанного применения tDCS и стимуляции интермиттирующими тета-вспышками (iTBS – intermittent Theta-Burst Stimulation). Использование электрической стимуляции в качестве прайминга стимуляции тета-вспышками может изменять эффекты последней согласно концепции гомеостатической метапластичности. Гомеостатическая метапластичность заключается в изменении активности возбуждающих и тормозных синапсов, противодействующих изменению средней частоты генерации спайков под действием долговременных изменений уровня активности нейронной сети и таким образом способствующих поддержанию сетевого гомеостаза [92]. Авторами показан эффект последовательного применения катодной стимуляции левой ДЛПФК и iTBS этой же области (использованный протокол iTBS одобрен FDA для лечения резистентной депрессии) у пожилой пациентки с рекуррентной фармакорезистентной депрессией, которая отказалась от проведения электросудорожной терапии, оказывавшей эффект в предыдущие эпизоды. Отметим, что применение iTBS без прайминга tDCS у этой пациентки эффекта не оказало. Серьезных нежелательных явлений зафиксировано не было [93]. Показанные эффекты позволяют предполагать перспективность возможного применения комбинации tDCS с iTBS и rTMS, однако для окончательного суждения о рациональности и безопасности подобных комбинаций необходимо проведение РКИ.

Важным клиническим аспектом является изучение влияния tDCS на когнитивные симптомы депрессии. Нарушение когнитивных функций при депрессии ассоциировано с низким качеством жизни и высоким риском суицида [94]. Эффект фармакологических препаратов на эти нарушения невелик [95]. При анализе данных исследования ELECT-TDCS было показано отсутствие нарастания когнитивного дефицита во всех группах [96]. Кроме того, в группе респондеров, получавших tDCS, отмечалось увеличение беглости речи по сравнению с имитацией стимуляции. Значимых различий между tDCS и эсциталопрамом показано не было [96]. В другом РКИ, включавшем 130 пациентов, были показаны значимые эффекты анодной tDCS левой ДЛПФК на рабочую память, скорость обработки информации, вербальное обучение и другие когнитивные функции, не зависящие от эффекта на гипотимию [97]. Однако у пациентов с биполярным расстройством, по данным контролируемого исследования BETTER (Bipolar Depression Electrical Treatment Trial), не было показано значимых эффектов на когнитивные функции [98]. Таким образом, полученные данные о наличии когнитивных эффектов tDCS противоречивы и требуют проведения дальнейших исследований.

Отдельного обсуждения заслуживает опыт применения tDCS у беременных пациенток с депрессией. С учетом возможных побочных эффектов антидепрессантов на развитие плода лечение этой когорты больных сопряжено с определенными сложностями. В 2019 г. опубликованы результаты пилотного РКИ применения tDCS левой ДЛПФК (15 сессий, анод – в области F3, катод – F4, интенсивность стимуляции 2 мА, длительность стимуляции 30 мин) у женщин на сроках гестации от 14 до 32 недель [99]. Серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было. Показатели артериального давления и частоты сердечных сокращений (ЧСС) матери, а также ЧСС плода на протяжении всех сессий tDCS оставались в пределах нормы у всех участниц исследования. Влияния на течение беременности в обеих группах зафиксировано также не было. Статистически значимой разницы в редукации баллов по шкале MADRS в двух группах сразу после окончания терапии и в послеродовом периоде показано не было, однако доля пациенток, у которых через 4 недели после родов сохранялась ремиссия, в активной группе была значимо больше, чем в контрольной. Результаты данного пилотного исследования могут стать предпосылками для проведения более крупного РКИ.

Протокол стимуляции

Основываясь на результатах проведенных РКИ при депрессии, отметим некоторые особенности практического применения tDCS и выбора протокола стимуляции.

1. *Монтаж электродов.* В настоящее время наиболее убедительные данные получены в отношении tDCS при расположении анода над левой ДЛПФК и катода над правой орбитофронтальной областью. Именно этот монтаж электродов, по мнению международной группы экспертов, обладает наиболее

доказанным антидепрессивным эффектом и может быть рекомендован к применению (уровень В) [21]. В ряде работ использовался монтаж электродов с расположением катода над правой ДЛПФК или экстрацефально, однако для уточнения эффективности этих вариантов монтажа электродов необходимы дополнительные исследования.

2. *Интенсивность стимуляции.* В подавляющем большинстве работ, в том числе в наиболее крупных исследованиях с положительными результатами, интенсивность стимуляции составляла 2 мА. Эффективность стимуляции при других значениях интенсивности тока нуждается в уточнении. Отметим, что в последние годы получены данные о возможности парадоксального уменьшения эффективности стимуляции при увеличении интенсивности тока, в связи с чем необходимо особо отметить негативные результаты большого многоцентрового исследования, в котором стимуляция проводилась с интенсивностью 2,5 мА [73].

3. *Продолжительность одной сессии* в большинстве исследований составляла 20 или 30 мин. Единственное исследование с прямым сравнением стимуляции разной продолжительности показало статистически значимо более выраженный эффект при продолжительности одной сессии 30 мин по сравнению с 20-минутной сессией. Этот вопрос также нуждается в уточнении в будущих исследованиях [86].

4. *Продолжительность курса терапии* в большинстве исследований составляла 10–20 сессий. В отсутствие прямых сравнительных исследований сделать выводы об оптимальной продолжительности курса терапии не представляется возможным. В настоящее время оптимальным можно считать проведение как минимум 10 сессий с рассмотрением вопроса о пролонгации курса терапии при недостаточной клинической эффективности [21].

Эффективность ТЭС при постинсультной депрессии

До настоящего времени возможности применения tDCS при вторичной депрессии остаются малоизученными, однако в нескольких исследованиях получены предварительные данные об эффективности этого метода при постинсультной депрессии. В крупном РКИ ($n = 48$), проведенном Valiengo и соавт. (2017), показано, что tDCS (анод – левая ДЛПФК, катод – правая ДЛПФК; интенсивность стимуляции 2 мА, продолжительность стимуляции 30 мин, 10 сессий в течение двух недель, затем еще 2 сессии через 2 и 4 недели) обладает статистически значимо более выраженным эффектом, чем имитация стимуляции у пациентов с постинсультной депрессией ($p < 0,001$). Кроме того, в группе активной терапии отмечалась статистически значимо большая доля респондеров (37,5 против 4,1 %) и более высокая частота наступления ремиссии (20,8 против 0 %). Также отметим, что в этом исследовании были показаны хорошая переносимость и благоприятный профиль безопасности этого протокола стимуляции у пациентов с инсультом [100].

Еще в одной работе показано, что у пациентов с постинсультной депрессией tDCS (анод – левая ДЛПФК, катод – правая ДЛПФК; 2 мА, 30 мин, 20 сессий в течение четырех недель) обладает не только статистически значимо более выраженным антидепрессивным эффектом по сравнению с имитацией стимуляции, но и улучшает качество жизни [101]. Положительные результаты применения tDCS при постинсультной депрессии описаны также в отдельных клинических наблюдениях [102, 103]. Отметим, что во всех работах у пациентов с постинсультной депрессией в отличие от эндогенных форм использовался билатеральный монтаж электродов (анод – левая ДЛПФК, катод – правая ДЛПФК) с интенсивностью стимуляции 2 мА, продолжительностью одной сессии 30 мин и суммарным проведением 10–20 сессий [104].

Перспективы научного и практического использования tDCS

Предикторы эффективности

С учетом неоднозначности полученных результатов актуальным является поиск предикторов эффективности терапии tDCS. В нескольких мета-анализах показано, что резистентность к фармакотерапии в анамнезе является предиктором низкой эффективности tDCS при депрессии [78, 79]. Martin и соавт. (2018) обнаружили, что скорость обработки внимания (attentional processing speed) и одновременный прием антидепрессантов являются предикторами хорошего эффекта tDCS, тогда как генетические факторы (полиморфизм Val66Met в гене BDNF и Val158Met в гене COMT) не связаны с выраженностью антидепрессивного эффекта [105]. В исследовании Nord и соавт. (2019) в качестве возможного предиктора также использована оценка когнитивных функций с помощью исследования фМРТ-активации в области левой ДЛПФК при выполнении задания на рабочую память (тест n-back). Большой объем фМРТ-активации в области левой ДЛПФК при выполнении задания на рабочую память (тест n-back) был ассоциирован с лучшим эффектом tDCS, при этом использование этого параметра позволяло предсказать клинический эффект с точностью 86 % [90]. При использовании для прогнозирования клинического эффекта компьютерного моделирования и расчета напряженности электрического поля в области ДЛПФК и передней поясной коры (ACC – anterior cingulate cortex) показана обратная зависимость между напряженностью электрического поля в левой ACC и выраженностью депрессии после окончания сессий tDCS, а также в ACC и ДЛПФК билатерально с уровнем негативного аффекта после окончания tDCS [106].

Перспективным является использование алгоритмов машинного обучения для прогнозирования эффектов. Kambeitz и соавт. (2020) показали, что применение алгоритмов машинного обучения

с включением в анализ 56 переменных (демографических, нейрофизиологических, клинических и др.) позволяет предсказывать клинический ответ на tDCS с точностью 65 % (95%-ный доверительный интервал: 61–68 %) [107]. Использование подобного подхода может быть применено в дальнейших исследованиях и в клинике для отбора пациентов и оптимизации использования метода.

Компьютерное моделирование

Говоря о персонификации терапии, необходимо также обсудить вопросы моделирования распределения электрического поля. В настоящее время коммерчески доступны несколько пакетов программного обеспечения, позволяющих индивидуально, на основе данных структурной магниторезонансной томограммы (МРТ) рассчитывать распределение электрического поля при определенном монтаже или наоборот, определять вид монтажа для заданных характеристик электрического поля [67, 69]. Вопросы моделирования крайне актуальны для применения tDCS с высоким разрешением (HD-tDCS) [108]. При наиболее часто используемом монтаже HD-tDCS 4x1 кольцевой электрод (анод или катод) расположен над целевой областью и окружен четырьмя референсными электродами противоположной полярности, при этом применяются электроды меньшего размера (контактная площадь, как правило, не превышает 5 см²) [109, 110]. Подобный подход позволяет увеличить фокальность стимуляции.

Исследования эффективности HD-tDCS у пациентов с рекуррентной депрессией на настоящий момент не проводилось, однако Wong и соавт. (2019) в открытом исследовании у пациентов с депрессией пожилого возраста показали эффект анодной HD-tDCS левой ДЛПФК (анод – F3, катоды – FC1, AF3, F7 и FC5) на когнитивные нарушения и симптомы депрессии [111]. Кроме того, использование кольцевых электродов малых размеров позволяет проводить мультифокусную стимуляцию мозга, при которой осуществляется одновременная стимуляция нескольких регионов мозга, объединенных в сеть, с подбором данных об оптимальном расположении электродов и интенсивности тока на основании индивидуальных данных [108, 112]. Получены данные, свидетельствующие о большей эффективности такого подхода по сравнению со стандартными монтажами [113].

Новые мишени стимуляции

Одним из перспективных исследовательских направлений является поиск новых мишеней для неинвазивной стимуляции мозга. В частности, показана эффективность rTMS дорсомедиальной префронтальной коры и обсуждается применение анализа нейровизуализационных (функциональная МРТ покоя) и нейрофизиологических (ЭЭГ покоя) данных для выбора оптимальной мишени [114]. Например, на основе анализа функциональной коннективности у пациентов с депрессией предлагается использовать в качестве мишеней другие области ПФК: меди-

альную ПФК и нижнюю лобную извилину билатерально, – а также регионы, лежащие за ее пределами, например, надкраевую извилину билатерально, ангулярную извилину левого полушария, среднюю височную извилину и др. [115]. Использование групповых данных фМРТ покоя для исследования функциональной коннективности позволяет избежать проблем с высокой меж- и внутри индивидуальной вариабельностью этого метода [116], тогда как использование анализа индивидуальных данных дает возможность персонифицировать выбор протокола и повысить его эффективность [117, 118].

Применение tDCS на дому

Высокая распространенность депрессии и благоприятный профиль безопасности tDCS позволяют обсуждать возможность применения метода не только в лечебных учреждениях, но и в домашних условиях. В одном исследовании эффективность стимуляции была сопоставима с проводимой в стационаре, при этом уровень приверженности терапии был выше (доля завершивших исследование пациентов составила 93 %) [19]. Авторы отмечают, что проведение процедур tDCS и дистанционного мониторинга требует определенной ловкости и компьютерной грамотности, так как контроль правильности наложения электродов осуществляется с помощью видеосвязи, что может ограничивать возможности домашнего применения у определенной когорты пациентов.

Безопасность и переносимость ТЭС при депрессии

В проведенных РКИ показаны хорошая переносимость и благоприятный профиль безопасности tDCS при депрессии, в том числе у беременных женщин и пациентов со структурным поражением головного мозга. Наиболее частыми нежелательными эффектами (более половины случаев) являются покалывание, покраснение кожи, зуд, жжение и жар в области расположения электродов, которые обычно имеют легкую выраженность. Другие нежелательные эффекты (головная боль, тошнота, шум в ушах, затуманивание зрения, снижение концентрации внимания, эйфория, усталость, нарушения сна и другие) встречаются не чаще, чем при использовании имитации стимуляции [78, 79]. По данным анализа индивидуальных данных пациентов, участвовавших в 6 РКИ, активная стимуляция статистически значимо не отличается от ее имитации по частоте прекращения терапии (8,8 против 12 %, $p = 0,38$) и по частоте нежелательных эффектов (73,5 против 68,3 %, $p = 0,23$) [60]. В то же время отмечается, что до настоящего времени нежелательные эффекты описываются не систематически. Для их более детальной характеристики необходимо использование специальных опросников [60, 119].

У пациентов с биполярным расстройством в редких случаях возможно развитие мании или гипомании [120]. В исследовании SELECT-TDCS в группе

комбинированной терапии (tDCS + сертралин) развитие мании зарегистрировано у двух пациентов (7 %) и гипомании у трех пациентов (10 %), в то время как в группах монотерапии tDCS и сертралином – по одному случаю гипомании [83]. По другим данным, частота развития мании/гипомании у пациентов с биполярным расстройством значимо не отличалась при проведении активной стимуляции и ее имитации [87]. Эти данные были подтверждены в систематическом обзоре литературы и мета-анализе РКИ (частота развития мании/гипомании в группе активной терапии – 3,5 %, в группе имитации стимуляции – 0,5 %) [121].

Заключение

Транскраниальная электрическая стимуляция постоянным током является многообещающим и перспективным методом неинвазивной стимуляции мозга и может применяться при депрессии, в том числе в фармакорезистентных случаях, биполярной и постинсультной депрессии, а также у особых когорт пациентов. На основании опубликованных результатов РКИ и метаанализов международной группой экспертов присвоен уровень В доказанности эффекта анодной стимуляции левой ДЛПФК

в терапии нерезистентной депрессии, что позволяет рекомендовать использование этого монтажа в клинической практике. Благоприятный профиль безопасности и относительная легкость использования позволяют обсуждать самостоятельное домашнее применение tDCS, разумеется, при четком дистанционном контроле со стороны медицинских работников.

Однако несмотря на наличие доказанности эффекта уровня В и рекомендации международной группы экспертов по применению метода в рутинной клинической практике многие вопросы, касающиеся прежде всего протокола стимуляции (монтаж электродов, сила тока, продолжительность одной сессии, кратность сессий), а также эффективности и рациональности комбинации tDCS с фармако- или психотерапией, остаются нерешенными и требуют проведения дальнейших исследований. Перспективными исследовательскими направлениями являются поиск предикторов эффективности терапии с использованием как клинической и нейропсихологической оценки, так и более сложных нейрофизиологических и нейровизуализационных методов, а также персонализация терапии с помощью индивидуального моделирования распределения электрического поля.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Wittchen H.U., Jacobi F., Rehm J. et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010 // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2011. – Vol. 21. – P. 655–679.
2. Berlim M.T., Fleck M.P. Quality of life and major depression // *Quality of life impairment in schizophrenia, mood and anxiety disorders.* – Dordrecht: Springer, 2007. – P. 241–252.
3. Zimmermann J.J., Tiellet Nunes M.L., Fleck M.P. How do depressed patients evaluate their quality of life? A qualitative study // *J Patient Rep Outcomes.* – 2018. – Vol. 2. – P. 52.
4. Cho Y., Lee J.K., Kim D.-H. et al. Factors associated with quality of life in patients with depression: A nationwide population-based study // *PLoS ONE.* – 2019. – Vol. 14, No. 7. – P. e0219455.
5. Rush A.J., Trivedi M.H., Wisniewski S.R. et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: A STAR*D report // *Am J Psychiatry.* – 2006. – Vol. 163. – P. 1905–1917.
6. Farah W.H., Alsawas M., Mainou M. et al. Non-pharmacological treatment of depression: A systematic review and evidence map // *Evid Based Med.* – 2016. – Vol. 21, No. 6. – P. 214–221.
7. Cash S.J., Bridge J.A. Epidemiology of youth suicide and suicidal behavior // *Current Opinion in Pediatrics.* – 2009. – Vol. 21, No. 5. – P. 613–619.
8. Turecki G., Brent D.A. Suicide and suicidal behaviour // *The Lancet.* – 2016. – Vol. 387, No. 10024. – P. 1227–1239.
9. Bachmann S. Epidemiology of suicide and the psychiatric perspective // *International Journal of Environmental Research and Public Health.* – 2018. – Vol. 15, No. 7. – P. 1425.
10. World Health Organization. Mental health: suicide prevention. 2014. Available at http://www.who.int/mental_health/suicide-prevention/en/ (accessed May, 12, 2020).
11. Singh A., Erwin-Grabner T., Goya-Maldonado R. et al. Transcranial magnetic and direct current stimulation in the treatment of depression: Basic mechanisms and challenges of two commonly used brain stimulation methods in interventional psychiatry // *Neuropsychobiology.* – 2019. – Vol. 5. – P. 1–11.
12. Zandvakili A., Berlow Y.A., Carpenter L.L. et al. Transcranial direct current stimulation in psychiatry: What psychiatrists need to know // *Focus (Am Psychiatr Publ).* – 2019. – Vol. 17, No. 1. – P. 44–49.
13. Ćukić M. The reason why rTMS and tDCS are efficient in treatments of depression // *Front Psychol.* – 2020. – Vol. 10. – P. 2923.
14. Perera T., George M.S., Grammer G. et al. The clinical TMS Society consensus review and treatment recommendations for TMS therapy for major depressive disorder // *Brain Stimul.* – 2016. – Vol. 9, No. 3. – P. 336–346.
15. Lefaucheur J.P., 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. – Vol. 131, No. 2. – P. 474–528.
1. Wittchen H.U., Jacobi F., Rehm J. et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010 // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2011. – Vol. 21. – P. 655–679.
2. Berlim M.T., Fleck M.P. Quality of life and major depression // *Quality of life impairment in schizophrenia, mood and anxiety disorders.* – Dordrecht: Springer, 2007. – P. 241–252.
3. Zimmermann J.J., Tiellet Nunes M.L., Fleck M.P. How do depressed patients evaluate their quality of life? A qualitative study // *J Patient Rep Outcomes.* – 2018. – Vol. 2. – P. 52.
4. Cho Y., Lee J.K., Kim D.-H. et al. Factors associated with quality of life in patients with depression: A nationwide population-based study // *PLoS ONE.* – 2019. – Vol. 14, No. 7. – P. e0219455.
5. Rush A.J., Trivedi M.H., Wisniewski S.R. et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: A STAR*D report // *Am J Psychiatry.* – 2006. – Vol. 163. – P. 1905–1917.
6. Farah W.H., Alsawas M., Mainou M. et al. Non-pharmacological treatment of depression: A systematic review and evidence map // *Evid Based Med.* – 2016. – Vol. 21, No. 6. – P. 214–221.
7. Cash S.J., Bridge J.A. Epidemiology of youth suicide and suicidal behavior // *Current Opinion in Pediatrics.* – 2009. – Vol. 21, No. 5. – P. 613–619.
8. Turecki G., Brent D.A. Suicide and suicidal behaviour // *The Lancet.* – 2016. – Vol. 387, No. 10024. – P. 1227–1239.
9. Bachmann S. Epidemiology of suicide and the psychiatric perspective // *International Journal of Environmental Research and Public Health.* – 2018. – Vol. 15, No. 7. – P. 1425.
10. World Health Organization. Mental health: suicide prevention. 2014. Available at http://www.who.int/mental_health/suicide-prevention/en/ (accessed May, 12, 2020).
11. Singh A., Erwin-Grabner T., Goya-Maldonado R. et al. Transcranial magnetic and direct current stimulation in the treatment of depression: Basic mechanisms and challenges of two commonly used brain stimulation methods in interventional psychiatry // *Neuropsychobiology.* – 2019. – Vol. 5. – P. 1–11.
12. Zandvakili A., Berlow Y.A., Carpenter L.L. et al. Transcranial direct current stimulation in psychiatry: What psychiatrists need to know // *Focus (Am Psychiatr Publ).* – 2019. – Vol. 17, No. 1. – P. 44–49.
13. Ćukić M. The reason why rTMS and tDCS are efficient in treatments of depression // *Front Psychol.* – 2020. – Vol. 10. – P. 2923.
14. Perera T., George M.S., Grammer G. et al. The clinical TMS Society consensus review and treatment recommendations for TMS therapy for major depressive disorder // *Brain Stimul.* – 2016. – Vol. 9, No. 3. – P. 336–346.
15. Lefaucheur J.P., 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. – Vol. 131, No. 2. – P. 474–528.

16. Lefaucheur J.P., André-Obadia N., Antal A. et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) // *Clin Neurophysiol.* – 2014. – Vol. 125, No. 11. – P. 2150–2206.
17. Woods A.J., Antal A., Bikson M. et al. A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools // *Clin Neurophysiol.* – 2016. – Vol. 127, No. 2. – P. 1031–1048.
18. Huang Y.Z., Lu M.K., Antal A. et al. Plasticity induced by non-invasive transcranial brain stimulation: A position paper // *Clin Neurophysiol.* – 2017. – Vol. 128, No. 11. – P. 2318–2329.
19. Alonzo A., Fong J., Ball N. et al. Pilot trial of home-administered transcranial direct current stimulation for the treatment of depression // *Journal of Affective Disorders.* – 2019. Vol. 252. – P. 475–83.
20. Giordano J., Bikson M., Kappenman E.S. et al. Mechanisms and Effects of Transcranial Direct Current Stimulation // *Dose Response.* – 2017. – Vol. 15, No. 1. – P. 15593258–16685467.
21. Lefaucheur J.P., Antal A., Ayache S.S. et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS) // *Clin Neurophysiol.* – 2017. – Vol. 128. – P. 56–92.
22. Herrera-Melendez A.L., Bajbouj M., Aust S. Application of Transcranial Direct Current Stimulation in Psychiatry // *Neuropsychobiology.* – 2019. – Vol. 24. – P. 1–12.
23. Chase H.W., Boudewyn M.A., Carter C.S. et al. Transcranial direct current stimulation: a roadmap for research, from mechanism of action to clinical implementation // *Mol Psychiatry.* – 2020. – Vol. 25, No. 2. – P. 397–407.
24. Liu W., Ge T., Leng Y. et al. The role of neural plasticity in depression: From hippocampus to prefrontal cortex // *Neural Plasticity.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 1–11.
25. Gururajan A., Reif A., Cryan J.F. et al. The future of rodent models in depression research // *Nat Rev Neurosci.* – 2019. – Vol. 20, No. 11. – P. 686–701.
26. Мосолов С.Н. Современные биологические гипотезы рекуррентной депрессии (обзор) // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* – 2012. – Т. 112, № 11. – С. 29–40.
27. Bernaras E., Jaureguizar J., Garaigordobil M. Child and adolescent depression: A review of theories, evaluation instruments, prevention programs, and treatments // *Frontiers in Psychology.* – 2019. – Vol. 10. – DOI: 10.3389/fpsyg.2019.00543
28. Blackburn T.P. Depressive disorders: Treatment failures and poor prognosis over the last 50 years // *Pharmacology Research & Perspectives.* – 2019. – Vol. 7, No. 3. – P. e00472.
29. Price J.L., Drevets W.C. Neurocircuitry of mood disorders // *Neuropsychopharmacology.* – 2010. – Vol. 35. – P. 192–216.
30. Fox M.D., Buckner R.L., White M.P. et al. Efficacy of transcranial magnetic stimulation targets for depression is related to intrinsic functional connectivity with the subgenual cingulate // *Biol Psychiatry.* – 2012. – Vol. 72, No. 7. – P. 595–603.
31. Dubin M.J., Liston C., Avissar M.A. et al. Network-guided transcranial magnetic stimulation for depression // *Current Behavioral Neuroscience Reports.* – 2017. – Vol. 4, No. 1. – P. 70–77.
32. Akil H., Gordon J., Hen R. et al. Treatment resistant depression: A multi-scale, systems biology approach // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2018. – Vol. 84. – P. 272–288.
33. Maletic V., Robinson M., Oakes T. et al. Neurobiology of depression: An integrated view of key findings // *Int J Clin Pract.* – 2007. – Vol. 61, No. 12. – P. 2030–2040.
34. Palazidou E. The neurobiology of depression // *Br Med Bull.* – 2012. – Vol. 101. – P. 127–145.
35. Gong Q., He Y. Depression, neuroimaging and connectomics: A selective overview // *Biol Psychiatry.* – 2015. – Vol. 77. – P. 223–235.
36. Chan S.W.Y., Harmer C.J., Norbury R. et al. Hippocampal volume in vulnerability and resilience to depression // *Journal of Affective Disorders.* – 2016. – Vol. 189. – P. 199–202.
37. Wang Y.L., Yang S.Z., Sun W.L. et al. Altered functional interaction hub between affective network and cognitive control network in patients with major depressive disorder // *Behav Brain Res.* – 2016. – Vol. 298, Pt. B – P. 301–309.
38. Buchsbaum M.S., Wu J., DeLisi L.E. et al. Frontal cortex and basal ganglia metabolic rates assessed by positron emission tomography with [18F]2-deoxyglucose in affective illness // *J Affect Disord.* – 1986. – Vol. 10. – P. 137–152.
39. Martinot J.L., Hardy P., Feline A. et al. Left prefrontal glucose hypometabolism in the depressed state: A confirmation // *Am J Psychiatr.* – 1990. – Vol. 147. – P. 1313–1337.
40. Koenigs M., Grafman J. The functional neuroanatomy of depression: distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex // *Behavioural Brain Research.* – 2009. – Vol. 201, No. 2. – P. 239–243.
41. Miller E.K., Cohen J.D. An integrative theory of prefrontal cortex function // *Annual Review of Neuroscience.* – 2001. – Vol. 24. – P. 167–202.
42. Dixon M.L., Thiruchselvam R., Todd R. et al. Emotion and the prefrontal cortex: An integrative review // *Psychological Bulletin.* – 2017. – Vol. 143, No. 10. – P. 1033–1081.
43. Yapple Z., Arsalidou M. Negative priming: A meta-analysis of fMRI studies // *Experimental Brain Research.* – 2017. – Vol. 235, No. 11. – P. 3367–3374.
44. Henri-Bhargava A., Stuss D.T., Freedman M. Clinical Assessment of Prefrontal Lobe Functions // *Continuum (Minneapolis, Minn.).* – 2018. – Vol. 24, No. 3 (Behavioral Neurology and Psychiatry). – P. 704–726.
45. Chick C.F., Rolle C., Trivedi H.M. et al. Transcranial magnetic stimulation demonstrates a role for the ventrolateral prefrontal cortex in emotion perception // *Psychiatry Research.* – 2020. – Vol. 284. – P. 112515.

46. Mayberg H.S., Liotti M., Brannan S.K. et al. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness // *American Journal of Psychiatry*. – 1999. – Vol. 156, No. 5. – P. 675–682.
47. Mayberg H.S., Lozano A.M., Voon V. et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression // *Neuron*. – 2005. – Vol. 45, No. 5. – P. 651–660.
48. Greicius M.D., Flores B.H., Menon V. et al. Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus // *Biological Psychiatry*. – 2007. – Vol. 62, No. 5. – P. 429–437.
49. Ellenbogen J.M., Hurford M.O., Liebeskind D.S. et al. Ventromedial frontal lobe trauma // *Neurology*. – 2005. – Vol. 64, No. 4. – P. 757.
50. Grajny K., Pyata H., Spiegel K. et al. Depression symptoms in chronic left hemisphere stroke are related to dorsolateral prefrontal cortex damage // *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. – 2016. – Vol. 28, No. 4. – P. 292–298.
51. 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. – Vol. 265, No. 4. – P. 331–341.
52. Ma K., Guo L., Xu A. et al. Molecular Mechanism for stress-induced depression assessed by sequencing miRNA and mRNA in medial prefrontal cortex // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, No. 7. – P. e0159093.
53. Wei Y.B., Melas P.A., Villaescusa J.C., Liu J.J., Xu N., Christiansen S.H., Elbrønd-Bek H., Woldbye D.P., Wegener G., Mathé A.A., Lavebratt C. MicroRNA 101b is downregulated in the prefrontal cortex of a genetic model of depression and targets the glutamate transporter SLC1A1 (EAAT3) in vitro // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2016. – Vol. 19, No. 12. – P. pyw069.
54. McClintock S.M., Martin D.M., Lisanby S.H. et al. Neurocognitive effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) in unipolar and bipolar depression: Findings from an international randomized controlled trial // *Depress Anxiety*. – 2020. – Vol. 37, No. 3. – P. 261–272.
55. Bennabi D., Haffen E. Transcranial direct current stimulation (tDCS): A promising treatment for major depressive disorder? // *Brain Sci*. – 2018. – Vol. 8, No. 5. – P. E81.
56. Borriero L., Bellini H., Razza L.B. et al. Precision non-implantable neuromodulation therapies: a perspective for the depressed brain // *Braz J Psychiatry*. – 2020. – P. S1516–44462020005006202.
57. Borriero L., Moffa A.H., Martin D. et al. Transcranial direct current stimulation in the acute depressive episode: A systematic review of current knowledge // *J ECT*. – 2018. – Vol. 34, No. 3. – P. 153–163.
58. Dondé C., Neufeld N.H., Geoffroy P.A. The Impact of transcranial direct current stimulation (tDCS) on bipolar depression, mania, and euthymia: A systematic review of preliminary data // *Psychiatr Q*. – 2018. – Vol. 89, No. 4. – P. 855–867.
59. Dondé C., Amad A., Nieto I. et al. Transcranial direct-current stimulation (tDCS) for bipolar depression: A systematic review and meta-analysis // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2017. – Vol. 78. – P. 123–131.
60. Moffa A.H., Brunoni A.R., Fregni F. et al. Safety and acceptability of transcranial direct current stimulation for the acute treatment of major depressive episodes: Analysis of individual patient data // *J Affect Disord*. – 2017. – Vol. 221. – P. 1–5.
61. Moffa A.H., Brunoni A.R., Nikolín S. et al. Transcranial direct current stimulation in psychiatric disorders: A comprehensive review // *Psychiatr Clin North Am*. – 2018. – Vol. 41, No. 3. – P. 447–463.
62. Meinzer M., Antonenko D., Lindenberg R. et al. Electrical brain stimulation improves cognitive performance by modulating functional connectivity and task-specific activation // *J Neurosci*. – 2012. – Vol. 32, No. 5. – P. 1859–1866.
63. Sehm B., Schäfer A., Kipping J. et al. Dynamic modulation of intrinsic functional connectivity by transcranial direct current stimulation // *J Neurophysiol*. – 2012. – Vol. 108, No. 12. – P. 3253–3263.
64. Chryssikou E.G., Wing E.K., van Dam W.O. Transcranial direct current stimulation over the prefrontal cortex in depression modulates cortical excitability in emotion regulation regions as measured by concurrent functional magnetic resonance imaging: An exploratory study // *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. – 2019. – P. S2451–9022 (19) 30344-1.
65. Romero Lauro L.J., Rosanova M., Mattavelli G. et al. TDCS increases cortical excitability: direct evidence from TMS-EEG // *Cortex*. – 2014. – Vol. 58. – P. 99–111.
66. Varoli E., Pisoni A., Mattavelli G.C. et al. Tracking the effect of cathodal transcranial direct current stimulation on cortical excitability and connectivity by means of TMS-EEG // *Front Neurosci*. – 2018. – Vol. 12. – P. 319.
67. Ruffini G., Fox M.D., Ripolles O. et al. Optimization of multifocal transcranial current stimulation for weighted cortical pattern targeting from realistic modeling of electric // *Neuroimage*. – 2014. – Vol. 89. – P. 216–225.
68. DaSilva A.F., Truong D.Q., DosSantos M.F. et al. State-of-art neuroanatomical target analysis of high-definition and conventional tDCS montages used for migraine and pain control // *Front Neuroanat*. – 2015. – Vol. 15, No. 9. – P. 89.
69. Ramaraju S., Roula M.A., McCarthy P.W. Modelling the effect of electrode displacement on transcranial direct current stimulation (tDCS) // *J Neural Eng*. – 2018. – Vol. 15, No. 1. – P. O16019.
70. Boggio P.S., Rigonatti S.P., Ribeiro R.B. et al. A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2008. – Vol. 11. – P. 249–254.

71. Loo C.K., Sachdev P., Martin D. et al. A double-blind, sham-controlled trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of depression // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2010. – Vol. 13. – P. 61–69.
72. Loo C.K., Alonzo A., Martin D. et al. Transcranial direct current stimulation for depression: 3-week, randomised, sham-controlled trial // *Br J Psychiatry.* – 2012. – Vol. 200. – P. 52–59.
43. Loo C.K., Husain M.M., McDonald W.M. et al. International randomized-controlled trial of transcranial direct current stimulation in depression // *Brain Stimul.* – 2018. – Vol. 11. – P. 125–133.
74. Palm U., Schiller C., Fintescu Z. et al. Transcranial direct current stimulation in treatment resistant depression: a randomized double-blind, placebo-controlled study // *Brain Stimul.* – 2012. – Vol. 5. – P. 242–251.
75. Bennabi D., Nicolier M., Monnin J. et al. Pilot study of feasibility of the effect of treatment with tDCS in patients suffering from treatment-resistant depression treated with escitalopram // *Clin Neurophysiol.* – 2015. – Vol. 126. – P. 1185–1189.
76. Sharafi E., Taghva A., Arbabi M. et al. Transcranial direct current stimulation for treatment-resistant major depression: A double-blind randomized sham-controlled trial // *Clinical EEG and Neuroscience.* – 2019. – Vol. 50, No. 6. – P. 375–382.
77. Berlim M.T., Van den Eynde F., Daskalakis Z.J. Clinical utility of transcranial direct current stimulation (tDCS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials // *J Psychiatr Res.* – 2013. – Vol. 47. – P. 1–7.
78. Shiozawa P., Fregni F., Bensenor I.M. et al. Transcranial direct current stimulation for major depression: an updated systematic review and meta-analysis // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2014. – Vol. 17. – P. 1443–1452.
79. Meron D., Hedger N., Garner M. et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) in the treatment of depression: systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2015. – Vol. 57. – P. 46–62.
80. Brunoni A.R., Moffa A.H., Fregni F. et al. Transcranial direct current stimulation for acute major depressive episodes: meta-analysis of individual patient data // *Br J Psychiatry.* – 2016. – Vol. 208, No. 6. – P. 522–531.
81. Moffa A.H., Martin D., Alonzo A. et al. Efficacy and acceptability of transcranial direct current stimulation (tDCS) for major depressive disorder: An individual patient data meta-analysis // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* – 2020. – Vol. 99. – P. 109836.
82. Razza L.B., Palumbo P., Moffa A.H. et al. A systematic review and meta-analysis on the effects of transcranial direct current stimulation in depressive episodes // *Depress Anxiety.* – 2020. – P. 10.1002/da.23004.
83. Brunoni A.R., Valiengo L., Baccaro A. et al. The sertraline vs. electrical current therapy for treating depression clinical study: results from a factorial, randomized, controlled trial // *JAMA Psychiat.* – 2013. – Vol. 70. – P. 383–391.
84. Brunoni A.R., Moffa A.H., Sampaio-Junior B. et al. Trial of electrical direct-current therapy versus escitalopram for depression // *N Engl J Med.* – 2017. – Vol. 376. – P. 2523–2533.
85. Bares M., Brunovsky M., Stopkova P. et al. Transcranial direct-current stimulation (tDCS) versus venlafaxine ER in the treatment of depression: A randomized, double-blind, single-center study with open-label, follow-up // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2019. – Vol. 15. – P. 3003–3014.
86. Pavlova E.L., Menshikova A.A., Semenov R.V. et al. Transcranial direct current stimulation of 20- and 30-minutes combined with sertraline for the treatment of depression // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* – 2018. – Vol. 82. – P. 31–38.
87. Sampaio-Junior B., Tortella G., Borriore L. et al. Efficacy and safety of transcranial direct current stimulation as an add-on treatment for bipolar depression: a randomized clinical trial // *JAMA Psychiat.* – 2018. – Vol. 75. – P. 158–166.
88. Khayyer Z., Ngoasuvan L., Sikström S. et al. Transcranial direct current stimulation based on quantitative electroencephalogram combining positive psychotherapy for major depression // *J Integr Neurosci.* – 2018. – Vol. 17, No. 2. – P. 89–96.
89. Monnart A., Vanderhasselt M.-A., Schroder E. et al. Treatment of resistant depression: A pilot study assessing the efficacy of a tDCS-mindfulness program compared with a tDCS-relaxation program // *Frontiers in Psychiatry Frontiers Media SA.* – 2019. – Vol. 10. – P. 730.
90. Nord C.L., Halahakoon D.C., Limbachya T. et al. Neural predictors of treatment response to brain stimulation and psychological therapy in depression: A double-blind randomized controlled trial // *Neuropsychopharmacology.* – 2019. – Vol. 44, No. 9. – P. 1613–1622.
91. Mayur P., Howari R., Byth K. et al. Concomitant transcranial direct current stimulation with ultrabrief electroconvulsive therapy: A 2-week double-blind randomized sham-controlled trial // *J ECT.* – 2018. – Vol. 34, No. 4. – P. 291–295.
92. Балашова А.Н., Дитяев А.Э., Мухина И.В. Формы и механизмы гомеостатической синаптической пластичности // *Современные технологии медицины.* – 2013. – Т. 5, № 2 – С. 98–107.
93. Sarma Sreepada S.S., Baliga S.P., Naik S.S. et al. Dual stimulation with tDCS-iTBS as add-on treatment in recurrent depressive disorder—a case report // *Brain Stimul.* – 2020. – Vol. 13, No. 3. – P. 625–626.
94. Bortolato B., Carvalho A.F., McIntyre R.S. Cognitive dysfunction in major depressive disorder: a state-of-the-art clinical review // *CNS Neurol Disord Drug Targets.* – 2014. – Vol. 13, No. 10. – P. 1804–1818.
95. Rosenblatt J.D., Kakar R., McIntyre R.S. The cognitive effects of antidepressants in major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2015. – Vol. 19, No. 2. – P. py082.
71. Loo C.K., Sachdev P., Martin D. et al. A double-blind, sham-controlled trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of depression // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2010. – Vol. 13. – P. 61–69.
72. Loo C.K., Alonzo A., Martin D. et al. Transcranial direct current stimulation for depression: 3-week, randomised, sham-controlled trial // *Br J Psychiatry.* – 2012. – Vol. 200. – P. 52–59.
43. Loo C.K., Husain M.M., McDonald W.M. et al. International randomized-controlled trial of transcranial direct current stimulation in depression // *Brain Stimul.* – 2018. – Vol. 11. – P. 125–133.
74. Palm U., Schiller C., Fintescu Z. et al. Transcranial direct current stimulation in treatment resistant depression: a randomized double-blind, placebo-controlled study // *Brain Stimul.* – 2012. – Vol. 5. – P. 242–251.
75. Bennabi D., Nicolier M., Monnin J. et al. Pilot study of feasibility of the effect of treatment with tDCS in patients suffering from treatment-resistant depression treated with escitalopram // *Clin Neurophysiol.* – 2015. – Vol. 126. – P. 1185–1189.
76. Sharafi E., Taghva A., Arbabi M. et al. Transcranial direct current stimulation for treatment-resistant major depression: A double-blind randomized sham-controlled trial // *Clinical EEG and Neuroscience.* – 2019. – Vol. 50, No. 6. – P. 375–382.
77. Berlim M.T., Van den Eynde F., Daskalakis Z.J. Clinical utility of transcranial direct current stimulation (tDCS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials // *J Psychiatr Res.* – 2013. – Vol. 47. – P. 1–7.
78. Shiozawa P., Fregni F., Bensenor I.M. et al. Transcranial direct current stimulation for major depression: an updated systematic review and meta-analysis // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2014. – Vol. 17. – P. 1443–1452.
79. Meron D., Hedger N., Garner M. et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) in the treatment of depression: systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2015. – Vol. 57. – P. 46–62.
80. Brunoni A.R., Moffa A.H., Fregni F. et al. Transcranial direct current stimulation for acute major depressive episodes: meta-analysis of individual patient data // *Br J Psychiatry.* – 2016. – Vol. 208, No. 6. – P. 522–531.
81. Moffa A.H., Martin D., Alonzo A. et al. Efficacy and acceptability of transcranial direct current stimulation (tDCS) for major depressive disorder: An individual patient data meta-analysis // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* – 2020. – Vol. 99. – P. 109836.
82. Razza L.B., Palumbo P., Moffa A.H. et al. A systematic review and meta-analysis on the effects of transcranial direct current stimulation in depressive episodes // *Depress Anxiety.* – 2020. – P. 10.1002/da.23004.
83. Brunoni A.R., Valiengo L., Baccaro A. et al. The sertraline vs. electrical current therapy for treating depression clinical study: results from a factorial, randomized, controlled trial // *JAMA Psychiat.* – 2013. – Vol. 70. – P. 383–391.
84. Brunoni A.R., Moffa A.H., Sampaio-Junior B. et al. Trial of electrical direct-current therapy versus escitalopram for depression // *N Engl J Med.* – 2017. – Vol. 376. – P. 2523–2533.
85. Bares M., Brunovsky M., Stopkova P. et al. Transcranial direct-current stimulation (tDCS) versus venlafaxine ER in the treatment of depression: A randomized, double-blind, single-center study with open-label, follow-up // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2019. – Vol. 15. – P. 3003–3014.
86. Pavlova E.L., Menshikova A.A., Semenov R.V. et al. Transcranial direct current stimulation of 20- and 30-minutes combined with sertraline for the treatment of depression // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* – 2018. – Vol. 82. – P. 31–38.
87. Sampaio-Junior B., Tortella G., Borriore L. et al. Efficacy and safety of transcranial direct current stimulation as an add-on treatment for bipolar depression: a randomized clinical trial // *JAMA Psychiat.* – 2018. – Vol. 75. – P. 158–166.
88. Khayyer Z., Ngoasuvan L., Sikström S. et al. Transcranial direct current stimulation based on quantitative electroencephalogram combining positive psychotherapy for major depression // *J Integr Neurosci.* – 2018. – Vol. 17, No. 2. – P. 89–96.
89. Monnart A., Vanderhasselt M.-A., Schroder E. et al. Treatment of resistant depression: A pilot study assessing the efficacy of a tDCS-mindfulness program compared with a tDCS-relaxation program // *Frontiers in Psychiatry Frontiers Media SA.* – 2019. – Vol. 10. – P. 730.
90. Nord C.L., Halahakoon D.C., Limbachya T. et al. Neural predictors of treatment response to brain stimulation and psychological therapy in depression: A double-blind randomized controlled trial // *Neuropsychopharmacology.* – 2019. – Vol. 44, No. 9. – P. 1613–1622.
91. Mayur P., Howari R., Byth K. et al. Concomitant transcranial direct current stimulation with ultrabrief electroconvulsive therapy: A 2-week double-blind randomized sham-controlled trial // *J ECT.* – 2018. – Vol. 34, No. 4. – P. 291–295.
92. Балашова А.Н., Дитяев А.Э., Мухина И.В. Формы и механизмы гомеостатической синаптической пластичности // *Современные технологии медицины.* – 2013. – Т. 5, № 2 – С. 98–107.
93. Sarma Sreepada S.S., Baliga S.P., Naik S.S. et al. Dual stimulation with tDCS-iTBS as add-on treatment in recurrent depressive disorder—a case report // *Brain Stimul.* – 2020. – Vol. 13, No. 3. – P. 625–626.
94. Bortolato B., Carvalho A.F., McIntyre R.S. Cognitive dysfunction in major depressive disorder: a state-of-the-art clinical review // *CNS Neurol Disord Drug Targets.* – 2014. – Vol. 13, No. 10. – P. 1804–1818.
95. Rosenblatt J.D., Kakar R., McIntyre R.S. The cognitive effects of antidepressants in major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2015. – Vol. 19, No. 2. – P. py082.

96. Moreno M.L., Goerigk S.A., Bertola L. et al. Cognitive changes after tDCS and escitalopram treatment in major depressive disorder: Results from the placebo-controlled ELECT-TDCS trial // *J Affect Disord.* – 2020. – Vol. 263. – P. 344–352.
97. McClintock S.M., Kallioniemi E., Martin D.M. et al. A critical review and synthesis of clinical and neurocognitive effects of noninvasive neuromodulation antidepressant therapies // *Focus (Am Psychiatr Publ).* – 2019. – Vol. 17, No. 1. – P. 18–29.
98. Tortella G., Sampaio-Junior B., Moreno M.L. et al. Cognitive outcomes of the bipolar depression electrical treatment trial (BETTER): A randomized, double-blind, sham-controlled study // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* – 2020. – P. 10.1007/s00406-020-01121-2.
99. Vigod S.N., Murphy K.E., Dennis C.-L. et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for depression in pregnancy: A pilot randomized controlled trial // *Brain Stim.* – 2019. – Vol. 12, No. 6. – P. 1475–1483.
100. Valiengo L.C., Goulart A.C., de Oliveira J.F. et al. Transcranial direct current stimulation for the treatment of poststroke depression: Results from a randomised, sham-controlled, double-blinded trial // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2017. – Vol. 88. – P.170–175.
101. An T.G., Kim S.H., Kim K.U. Effect of transcranial direct current stimulation of stroke patients on depression and quality of life // *J Phys Ther Sci.* – 2017. – Vol. 29. – P. 505–507.
102. Bueno V.F., Brunoni A.R., Boggio P.S. et al. Mood and cognitive effects of transcranial direct current stimulation in post-stroke depression // *Neurocase.* – 2011. – Vol. 17. – P. 318–322.
103. Valiengo L.C., Casati R., Bolognini N. et al. Transcranial direct current stimulation for the treatment of post-stroke depression in aphasic patients: a case series // *Neurocase.* – 2016. – Vol. 22. – P. 225–228.
104. Bucur M., Papagno C. A systematic review of noninvasive brain stimulation for post-stroke depression // *J Affect Disord.* – 2018. – Vol. 238. – P. 69–78.
105. Martin D.M., McClintock S.M., Aaronson S.T. Pre-treatment attentional processing speed and antidepressant response to transcranial direct current stimulation: Results from an international randomized controlled trial // *Brain Stim.* – 2018. – Vol. 11, No. 6. – P. 1282–1290.
106. Suen P.J.C., Doll S., Batistuzzo M.C. et al. Association between tDCS computational modeling and clinical outcomes in depression: data from the ELECT-TDCS trial // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* – 2020. – P. 10.1007/s00406-020-01127-w.
107. Kambertz J., Goerigk S., Gattaz W. et al. Clinical patterns differentially predict response to transcranial direct current stimulation (tDCS) and escitalopram in major depression: A machine learning analysis of the ELECT-TDCS study // *J Affect Disord.* – 2020. – Vol. 265. – P. 460–467.
108. Bikson M., Esmailpour Z., Adair D. et al. Transcranial electrical stimulation nomenclature // *Brain Stimul.* – 2019. – Vol. 12, No. 6. – P. 1349–1366.
109. Datta A., Elwassif M., Battaglia F. et al. Transcranial current stimulation focality using disc and ring electrode configurations: FEM analysis // *J Neural Eng.* – 2008. – Vol. 5, No. 2. – P. 163–174.
110. Datta A., Truong D., Minhas P. et al. Inter-individual variation during transcranial direct current stimulation and normalization of dose using MRI-derived computational models // *Front Psychiatry.* – 2012. – Vol. 3. – P. 91.
111. Wong H., Chan W.C., Wong Y. et al. High-definition transcranial direct current stimulation – An open-label pilot intervention in alleviating depressive symptoms and cognitive deficits in late-life depression // *CNS Neurosci Ther.* – 2019. – Vol. 25, No. 11. – P. 1244–1253.
112. Dmochowski J.P., Datta A., Bikson M. et al. Optimized multi-electrode stimulation increases focality and intensity at target // *J Neural Eng.* – 2011. – Vol. 8, No. 4. – P. 046011.
113. Fischer D.B., Fried P.J., Ruffini G. et al. Multifocal tDCS targeting the resting state motor network increases cortical excitability beyond traditional tDCS targeting unilateral motor cortex // *Neuroimage.* – 2017. – Vol. 157. – P. 34–44.
114. Salomons T.V., Dunlop K., Kennedy S.H. et al. Resting-state cortico-thalamic-striatal connectivity predicts response to dorsomedial prefrontal rTMS in major depressive disorder // *Neuropsychopharmacology.* – 2013. – Vol. 39, No. 2. – P. 488–498.
115. Zhang B., Liu J., Bao T. et al. Locations for noninvasive brain stimulation in treating depressive disorders: A combination of meta-analysis and resting-state functional connectivity analysis // *Aust N Z J Psychiatry.* – 2020. – Vol. 54, No. 6. – P. 582–590.
116. Ning L., Makris N., Camprodon J.A. et al. Limits and reproducibility of resting-state functional MRI definition of DLPFC targets for neuromodulation // *Brain Stimul.* – 2019. – Vol. 12, No. 1. – P. 129–138.
117. Пойдашева А.Г., Сеницын Д.О., Бакулин И.С. 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. – Т. 11, № 4. – С. 44–50.
118. Jog M.V., Wang D.J.J., Narr K.L. A review of transcranial direct current stimulation (tDCS) for the individualized treatment of depressive symptoms // *Pers Med Psychiatry* – 2019. – Vol. 17–18. – P. 17–22.
119. Aparicio L.V.M., Guarienti F., Razza L.B. et al. A systematic review on the acceptability and tolerability of transcranial direct current stimulation treatment in neuropsychiatry trials // *Brain Stimul.* – 2016. – Vol. 9, No. 5. – P. 671–681.
96. Moreno M.L., Goerigk S.A., Bertola L. et al. Cognitive changes after tDCS and escitalopram treatment in major depressive disorder: Results from the placebo-controlled ELECT-TDCS trial // *J Affect Disord.* – 2020. – Vol. 263. – P. 344–352.
97. McClintock S.M., Kallioniemi E., Martin D.M. et al. A critical review and synthesis of clinical and neurocognitive effects of noninvasive neuromodulation antidepressant therapies // *Focus (Am Psychiatr Publ).* – 2019. – Vol. 17, No. 1. – P. 18–29.
98. Tortella G., Sampaio-Junior B., Moreno M.L. et al. Cognitive outcomes of the bipolar depression electrical treatment trial (BETTER): A randomized, double-blind, sham-controlled study // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* – 2020. – P. 10.1007/s00406-020-01121-2.
99. Vigod S.N., Murphy K.E., Dennis C.-L. et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for depression in pregnancy: A pilot randomized controlled trial // *Brain Stim.* – 2019. – Vol. 12, No. 6. – P. 1475–1483.
100. Valiengo L.C., Goulart A.C., de Oliveira J.F. et al. Transcranial direct current stimulation for the treatment of poststroke depression: Results from a randomised, sham-controlled, double-blinded trial // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2017. – Vol. 88. – P.170–175.
101. An T.G., Kim S.H., Kim K.U. Effect of transcranial direct current stimulation of stroke patients on depression and quality of life // *J Phys Ther Sci.* – 2017. – Vol. 29. – P. 505–507.
102. Bueno V.F., Brunoni A.R., Boggio P.S. et al. Mood and cognitive effects of transcranial direct current stimulation in post-stroke depression // *Neurocase.* – 2011. – Vol. 17. – P. 318–322.
103. Valiengo L.C., Casati R., Bolognini N. et al. Transcranial direct current stimulation for the treatment of post-stroke depression in aphasic patients: a case series // *Neurocase.* – 2016. – Vol. 22. – P. 225–228.
104. Bucur M., Papagno C. A systematic review of noninvasive brain stimulation for post-stroke depression // *J Affect Disord.* – 2018. – Vol. 238. – P. 69–78.
105. Martin D.M., McClintock S.M., Aaronson S.T. Pre-treatment attentional processing speed and antidepressant response to transcranial direct current stimulation: Results from an international randomized controlled trial // *Brain Stim.* – 2018. – Vol. 11, No. 6. – P. 1282–1290.
106. Suen P.J.C., Doll S., Batistuzzo M.C. et al. Association between tDCS computational modeling and clinical outcomes in depression: data from the ELECT-TDCS trial // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* – 2020. – P. 10.1007/s00406-020-01127-w.
107. Kambertz J., Goerigk S., Gattaz W. et al. Clinical patterns differentially predict response to transcranial direct current stimulation (tDCS) and escitalopram in major depression: A machine learning analysis of the ELECT-TDCS study // *J Affect Disord.* – 2020. – Vol. 265. – P. 460–467.
108. Bikson M., Esmailpour Z., Adair D. et al. Transcranial electrical stimulation nomenclature // *Brain Stimul.* – 2019. – Vol. 12, No. 6. – P. 1349–1366.
109. Datta A., Elwassif M., Battaglia F. et al. Transcranial current stimulation focality using disc and ring electrode configurations: FEM analysis // *J Neural Eng.* – 2008. – Vol. 5, No. 2. – P. 163–174.
110. Datta A., Truong D., Minhas P. et al. Inter-individual variation during transcranial direct current stimulation and normalization of dose using MRI-derived computational models // *Front Psychiatry.* – 2012. – Vol. 3. – P. 91.
111. Wong H., Chan W.C., Wong Y. et al. High-definition transcranial direct current stimulation – An open-label pilot intervention in alleviating depressive symptoms and cognitive deficits in late-life depression // *CNS Neurosci Ther.* – 2019. – Vol. 25, No. 11. – P. 1244–1253.
112. Dmochowski J.P., Datta A., Bikson M. et al. Optimized multi-electrode stimulation increases focality and intensity at target // *J Neural Eng.* – 2011. – Vol. 8, No. 4. – P. 046011.
113. Fischer D.B., Fried P.J., Ruffini G. et al. Multifocal tDCS targeting the resting state motor network increases cortical excitability beyond traditional tDCS targeting unilateral motor cortex // *Neuroimage.* – 2017. – Vol. 157. – P. 34–44.
114. Salomons T.V., Dunlop K., Kennedy S.H. et al. Resting-state cortico-thalamic-striatal connectivity predicts response to dorsomedial prefrontal rTMS in major depressive disorder // *Neuropsychopharmacology.* – 2013. – Vol. 39, No. 2. – P. 488–498.
115. Zhang B., Liu J., Bao T. et al. Locations for noninvasive brain stimulation in treating depressive disorders: A combination of meta-analysis and resting-state functional connectivity analysis // *Aust N Z J Psychiatry.* – 2020. – Vol. 54, No. 6. – P. 582–590.
116. Ning L., Makris N., Camprodon J.A. et al. Limits and reproducibility of resting-state functional MRI definition of DLPFC targets for neuromodulation // *Brain Stimul.* – 2019. – Vol. 12, No. 1. – P. 129–138.
117. Пойдашева А.Г., Сеницын Д.О., Бакулин И.С. 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. – Т. 11, № 4. – С. 44–50.
118. Jog M.V., Wang D.J.J., Narr K.L. A review of transcranial direct current stimulation (tDCS) for the individualized treatment of depressive symptoms // *Pers Med Psychiatry* – 2019. – Vol. 17–18. – P. 17–22.
119. Aparicio L.V.M., Guarienti F., Razza L.B. et al. A systematic review on the acceptability and tolerability of transcranial direct current stimulation treatment in neuropsychiatry trials // *Brain Stimul.* – 2016. – Vol. 9, No. 5. – P. 671–681.

ПРАКТИКА

120. Antal A., Alekseichuk I., Bikson M. et al. Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines // *Clin Neurophysiol.* – 2017. – Vol. 128, No. 9. – P. 1774–1809.
121. Brunoni A.R., Moffa A.H., Sampaio-Júnior B. et al. Treatment-emergent mania/hypomania during antidepressant treatment with transcranial direct current stimulation (tDCS): A systematic review and meta-analysis // *Brain Stimul.* – 2017. – Vol. 10, No. 2. – P. 260–262.
120. Antal A., Alekseichuk I., Bikson M. et al. Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines // *Clin Neurophysiol.* – 2017. – Vol. 128, No. 9. – P. 1774–1809.
121. Brunoni A.R., Moffa A.H., Sampaio-Júnior B. et al. Treatment-emergent mania/hypomania during antidepressant treatment with transcranial direct current stimulation (tDCS): A systematic review and meta-analysis // *Brain Stimul.* – 2017. – Vol. 10, No. 2. – P. 260–262.

Transcranial direct current stimulation for major depression: a review

A.G. Poydasheva¹, I.S. Bakulin¹, E.L. Pavlova^{1*}, S.N. Mosolov^{2,3}, N.A. Suponeva¹, M.A. Piradov^{1*}

¹ *Research Center of Neurology, Moscow, Russia*

² *Moscow Research Institute of Psychiatry – a branch of V. Serbsky National Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology under the RF Ministry of Public Health, Moscow, Russia*

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

SUMMARY:

Major depression is a common mental disorder predominantly affecting working population and being one of the main causes of the "global burden of disease". The lack of effectiveness of existing pharmac- and psychotherapeutic approaches determines the high relevance of developing and implementing new effective and safe methods of treatment using non-invasive brain stimulation techniques. Transcranial direct current stimulation (tDCS) is one of the promising methods of non-invasive neuromodulation that might be used for major depression. The review discusses modern hypotheses on the pathogenesis of depression and the rationale for the tDCS application. The main publications, reviews and meta-analyses covering the use of tDCS both as a monotherapy and in possible combinations with pharmac-, psychotherapy and other methods are also described in detail. Finally, methodological features of tDCS studies and safety aspects of tDCS application are highlighted.

KEY WORDS: transcranial direct current stimulation, major depressive disorder, non-pharmacological therapies

CONTACTS: A.G. Poydasheva, e-mail: alexandra.poydasheva@gmail.com
Poydasheva A.G. <https://orcid.org/0000-0003-1841-1177>
Bakulin I.S. <https://orcid.org/0000-0003-0716-3737>
Pavlova E.L. <https://orcid.org/0000-0003-4710-2146>
Suponeva N.A. <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>
Piradov M.A. <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>

CITATION: Poydasheva A.G., Bakulin I.S., Pavlova E.L., Mosolov S.N., Suponeva N.A., Piradov M.A. Transcranial direct current stimulation for major depression: a review // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv.* – 2020. – No. 3. – P. 44–56. – DOI: 10.21265/PSYPH.2020.75.89.006