

БЕЗМАТЕРНЫХ ДМИТРИЙ ДМИТРИЕВИЧ

**ПОСТРОЕНИЕ СЕТЕВЫХ МОДЕЛЕЙ РЕГУЛЯЦИИ ПОЗИТИВНЫХ
СОЦИАЛЬНЫХ ЭМОЦИЙ ПРИ ДЕПРЕССИИ И ИХ АДАПТАЦИЯ
ДЛЯ НЕЙРОБИОУПРАВЛЕНИЯ: ФМРТ-ИССЛЕДОВАНИЕ**

5.12.4. – когнитивное моделирование

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата физико-математических наук



Новосибирск – 2025

Диссертация подготовлена в лаборатории компьютерных систем биоправления научно-исследовательского института молекулярной биологии и биофизики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (ФИЦ ФТМ), г. Новосибирск.

Научные руководители: доктор биологических наук, профессор, академик РАН
Штарк Маркс Борисович – руководитель научного направления научно-исследовательского института молекулярной биологии и биофизики ФГБУН ФИЦ ФТМ (г. Новосибирск)

кандидат медицинских наук (PhD)
Ковш Юрий Александрович – доцент центра нейробиологии и нейрореабилитации имени Владимира Зельмана АНОО ВО Сколковский институт науки и технологии (г. Москва)

Официальные оппоненты: доктор физико-математических наук, доцент
Стасенко Сергей Викторович – доцент кафедры нейротехнологий института биологии и биомедицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»

доктор биологических наук, доцент
Князев Геннадий Георгиевич – заведующий лабораторией дифференциальной психофизиологии ФГБУН «Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины» (г. Новосибирск)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» (г. Москва)

Защита диссертации состоится «25» сентября 2025 г. в 15-00 часов на заседании диссертационного совета № 24.2.340.15, созданного на базе ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» по адресу: 603022, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, д. 23, корп. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале фундаментальной библиотеки и на сайте ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» по адресу: 603022, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, д. 23, корп. 1, <https://diss.unn.ru>.

Автореферат разослан «___» _____ 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор социологических наук,
доцент



И.Э. Петрова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Депрессия представляет собой психическое расстройство, для которого характерны устойчивое снижение настроения, неспособность испытывать чувство удовольствия, низкая самооценка, навязчивые негативные размышления и психомоторная заторможенность. Рост заболеваемости депрессией является критической проблемой здравоохранения и влечет за собой значительные социально-экономические издержки для общества (Greenberg et al., 2021; Kessler, 2012). В частности, по последним оценкам распространенность большого депрессивного расстройства варьируется от 2 до 21% в зависимости от географического региона с наивысшими показателями в европейских странах (Gutierrez-Rojas, Porras-Segovia, Dunne, Andrade-Gonzalez, & Cervilla, 2020).

Основными методами лечения депрессивных расстройств являются психотерапия и фармакотерапия на основе антидепрессантов. При этом, эффективность последней относительно невысока: ремиссия депрессивной симптоматики происходит не более, чем в 40% случаев (Rush, 2007; Trivedi et al., 2006). Таким образом, две трети пациентов не реагируют на лечение, что требует разработки новаторских терапевтических подходов, а также применения высокоточных диагностических и продвинутых аналитических методов, нацеленных на выявление нейрофизиологических коррелятов заболевания и построение реалистичных биофизических моделей.

Для пациентов с депрессией характерно недостаточное владение навыком регуляции эмоций, позволяющим гибко реагировать на субъективно значимые события и поддерживать стабильность фона настроения, и нарушение баланса негативных и позитивных эмоций (Hill et al., 2023; Medeiros et al., 2020; Watson et al., 1995). Позитивные эмоции необходимы для поддержания индивидуального благополучия и устойчивых социальных отношений, а также способствуют развитию творческого мышления, принятию решений и разрешению личностных и коммуникативных проблем (E. Diener, Napa Scollon, & Lucas, 2009; Fredrickson, 2001; Kok et al., 2013). Дефицит системы регуляции положительных эмоций является одним из специфичных симптомов депрессии (Watson et al., 1995), проявляющимся в ослабленных реакциях на стимулы и ситуации соответствующей валентности, связанных в том числе с активным вовлечением, заинтересованностью, мотивированностью и чувством удовольствия. Компенсация этой недостаточности требует применения различных когнитивных стратегий, направленных на увеличение интенсивности позитивных эмоциональных состояний.

С появлением реалистичных биофизических моделей генерации гемодинамического ответа, развитием математического аппарата статистической обработки данных функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ), и адаптацией Байесовских методов для анализа фМРТ возник подход динамического причинно-следственного моделирования (DCM), позволяющий строить физиологически правдоподобные модели функциональных сетей головного мозга, вовлеченных в выполнение того или иного задания (К. J. Friston, Harrison, & Penny, 2003). Этот метод нацелен на исследование направленных взаимодействий (т. е., эффективной связности) внутри исследуемой сети, что делает его особенно полезным для изучения нейрофизиологических механизмов при выполнении когнитивных задач, характеризующихся разнонаправленными информационными процессами, и нарушений этих механизмов при различных заболеваниях. В контексте обработки эмоций основные информационные процессы могут быть описаны в терминах восходящего пути – преимущественно рефлекторной эмоциональной реакции на стимулы посредством вовлечения лимбической системы и сопутствующим возбуждением, и нисходящего пути, основанного на контекстуальном, зависимом от задачи подходе к оценке эмоционального содержания и последующей регуляции поведенческого ответа префронтальной корой (LeDuke, Borio, Miranda, & Tye, 2023; McRae, Misra, Prasad, Pereira, & Gross, 2012; Ochsner et al., 2009). С учетом того, что при депрессии наблюдается ослабление нисходящего когнитивного контроля (Disner, Beevers, Haigh, & Beck, 2011; Johnstone, van Reekum, Urry, Kalin, & Davidson, 2007), метод DCM может быть использован для уточнения механизмов этого явления при регуляции позитивных эмоций пациентами.

Степень разработанности проблемы

Несмотря на значимость положительных эмоций для нормального функционирования индивида, активность мозга при их регуляции изучена в существенно меньшей степени, чем для негативных эмоций (Carmen Morawetz et al., 2020; Ochsner, Silvers, & Buhle, 2012; Sokolowski, Morawetz, Folkierska-Zukowska, & Lukasz Dragan, 2022). Так, множество фМРТ-исследований показало эффективность стратегии когнитивной переоценки негативных эмоций, вызванных в том числе социальными изображениями (He et al., 2023; Koenigsberg et al., 2010; Kung et al., 2023; Vrticka, Sander, & Vuilleumier, 2011; Yu et al., 2023). Было установлено, что ключевой сетевой механизм эмоциональной регуляции состоит в нисходящем воздействии префронтальной коры на систему генерации эмоций, в том числе на миндалины (Banks, Eddy, Angstadt, Nathan, & Phan, 2007; Berboth & Morawetz, 2021; Wager, Davidson, Hughes, Lindquist, & Ochsner, 2008). Миндалины играют центральную роль в обработке эмоций и считывании значений социальных сигналов, таких как лицевая экспрессия (Fusar-Poli et al., 2009; Goossens et al., 2009; Phelps & LeDoux, 2005).

Субгенуальная передняя поясная кора участвует в интеграции и передаче эмоциональной информации от миндалины и других лимбических структур к областям когнитивного контроля (Benschop et al., 2022; Disner et al., 2011), и вовлекается в регуляцию позитивных социальных эмоций (Koush et al., 2019; Scharnowski et al., 2020). Другой ключевой регион эмоциональной регуляции – вентромедиальная префронтальная кора, являющаяся частью системы вознаграждения, а также аффективной и социальной систем (Hiser & Koenigs, 2018; Klimecki, 2015; Vetter, Weigelt, Dohnel, Smolka, & Kliegel, 2014), и вовлеченная в формирование и обновление оценок субъективной значимости стимулов (Braunstein, Gross, & Ochsner, 2017; Roy, Shohamy, & Wager, 2012; Winecoff et al., 2013). Наконец, дорсомедиальная и латеральная префронтальная кора непосредственно вовлечены в когнитивный контроль позитивных и негативных эмоций (Koush et al., 2019; Carmen Morawetz et al., 2020; Ochsner et al., 2012).

Пациенты с депрессией характеризуются избыточной активностью миндалины в ответ на негативные стимулы (Cusi, Nazarov, Holshausen, Macqueen, & McKinnon, 2012; Surguladze et al., 2005; Tassone et al., 2022; Мельников с соавт., 2017) и ее гипоактивностью на стимулы положительной валентности (Donofry, Roecklein, Wildes, Miller, & Erickson, 2016; Greening, Osuch, Williamson, & Mitchell, 2013; Groenewold, Opmeer, de Jonge, Aleman, & Costafreda, 2013). Кроме того, у них нарушена активность других регионов лимбической сети, в том числе субгенуальной поясной коры, избыточно вовлекающейся в эмоциональный процессинг позитивных и негативных изображений (Cusi et al., 2012; P. B. Fitzgerald, Laird, Maller, & Daskalakis, 2008). При депрессии также наблюдается дефект системы когнитивного контроля (Disner et al., 2011; Gao, Yan, & Yuan, 2022), что проявляется в том числе в гипоактивности дорсолатеральной и вентролатеральной коры (Cusi et al., 2012; Janiri et al., 2020; М. Е. Mel'nikov et al., 2018) и ослаблении префронтально-лимбических функциональных связей (J. M. Fitzgerald, Klumpp, Langenecker, & Phan, 2019; Kong et al., 2013; Perlman et al., 2012; Tang et al., 2013).

Анализ направленных взаимодействий с помощью DCM позволил выявить у пациентов нарушение сетевых механизмов в покое (Jamieson, Harrison, Razi, & Davey, 2022; Ray, Bezmaternykh, Mel'nikov, Friston, & Das, 2021), при обработке лицевой мимики (Sacu et al., 2023; Sheng et al., 2024; Willinger et al., 2022) и негативных изображений (Tak et al., 2021). Установлено, что неспособность регулировать негативные эмоции при депрессии обусловлена отсутствием ингибирования избыточного ответа миндалины левой вентролатеральной корой (Kung et al., 2023). До настоящего момента этот подход не применялся для построения сетевой модели регуляции позитивных эмоций при депрессии.

Одним из новаторских подходов к терапии депрессии является фМРТ-нейробиоуправление (НБУ), основанное на волевом изменении фМРТ-активности структур головного мозга с помощью обучения на основе сигнала биологической обратной связи (БОС). В частности, было выявлено снижение симптомов депрессии при эмоциональной регуляции с БОС по фМРТ-активности миндалины (Compere et al., 2023; Young, Siegle, et al., 2017), островковой и латеральной префронтальной коры (Micha Keller et al., 2021; Linden et al., 2012) и вентромедиальной префронтальной коры (М. У. Mel'nikov et al., 2023). Недавно для здоровых добровольцев была продемонстрирована эффективность НБУ на основе сетевых моделей для обучения нисходящему контролю активности миндалины дорсомедиальной префронтальной корой при усилении позитивных эмоций (Koush, Meskaldji, et al., 2017). С учетом нарушения когнитивного контроля эмоций при депрессии (Disner et al., 2011; Kung et al., 2023), этот подход может быть использован для улучшения навыка эмоциональной регуляции у пациентов.

Настоящее исследование направлено на построение модели эффективной связности при когнитивном контроле позитивных социальных эмоций и на выявление с помощью этой модели функциональных нарушений при депрессии. Для этого моделирования был определен оптимальный способ предобработки фМРТ-данных и выбран априорный параметр шума на основе критериев минимизации свободной энергии, физиологического правдоподобия апостериорных оценок параметров и максимизации соотношений контраст/шум для узлов модели. Кроме того, мы разработали упрощенные DCM-модели регуляции и осуществили валидацию БОС по их Байесовскому сравнению. Для пациентов в реальном времени производилась оценка этих моделей и предоставлялась БОС.

Цель и задачи исследования

Цель работы – построение биофизических сетевых моделей регуляции положительных социальных эмоций и формирование БОС на их основе для НБУ тренинга, направленного на развитие навыков когнитивного контроля эмоций при депрессии.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Исследовать фМРТ-активность здоровых женщин (контрольная группа) в задании регуляции положительных социальных эмоций и идентифицировать ключевые регионы мозга для включения в модель эффективной связности;
2. Выявить области изменения активации при регуляции положительных эмоций пациентками с депрессией в сравнении с контрольной группой и охарактеризовать межгрупповые отличия с точки зрения функциональных нарушений;
3. Определить оптимальный способ предобработки фМРТ-данных и выбрать значение гиперпараметра шума для построения моделей эффективной связности;

4. Разработать сетевую модель регуляции положительных эмоций с помощью динамического причинно-следственного моделирования и параметрического эмпирического Байесовского подхода;
5. Выявить значимые межгрупповые отличия параметров связности сетевой модели и провести кросс-валидацию для подтверждения их предсказательной силы;
6. Разработать альтернативные упрощенные сетевые модели регуляции положительных эмоций и методы формирования БОС на основе их Байесовского сравнения, а также осуществить проверку технической валидности НБУ по этим моделям;
7. Изучить эффекты обучения пациентов эффективной эмоциональной саморегуляции в рамках клинического протокола НБУ с БОС по сетевым моделям.

Научная новизна

1. Впервые у здоровых добровольцев была выявлена функциональная сепарация правой вентролатеральной префронтальной коры на задний активационный и передний деактивационный кластеры в задании регуляции положительных эмоций;
2. Впервые установлено, что при регуляции положительных эмоций у пациентов с депрессией гиперактивна передняя часть правой вентролатеральной коры по сравнению со здоровыми добровольцами;
3. Впервые разработаны биофизические сетевые модели регуляции положительных эмоций при депрессии, показавшие нарушение функциональных взаимодействий дорсомедиальной префронтальной коры и задней части вентролатеральной коры с правой передней вентролатеральной корой;
4. Для клинической группы были разработаны и применены алгоритмы формирования БОС на основе Байесовского сравнения 4-х узловых моделей эффективной связности регионов мозга, вовлеченных в регуляцию положительных эмоций, и показаны эффекты обучения в НБУ курсе.

Теоретическая значимость исследования состоит в построении физиологически правдоподобных моделей направленных взаимодействий областей головного мозга, вовлеченных в усиление положительных социальных эмоций. В рамках работы для пациентов с депрессией были выявлены особенности функционирования сети регуляции положительных эмоций, не обозначенные до настоящего момента в научной литературе. Полученные результаты расширяют современные представления о нейрофизиологических механизмах регуляции позитивных эмоций в целом, и об особенностях нарушения когнитивного контроля при депрессии в частности. Результаты настоящей работы послужат теоретической основой для дальнейших исследований сетевых моделей регуляции эмоций.

Практическая значимость исследования заключается в валидации БОС по Байесовскому сравнению биофизических моделей эффективной связности и использовании этой обратной связи в курсе НБУ, нацеленном на обучение пациентов с депрессией эффективной регуляции положительных социальных эмоций. В дальнейшем, для НБУ могут быть использованы и более сложные модели эмоциональной саморегуляции, в том числе на больших выборках пациентов. Алгоритмы, методы и нейрофизиологические результаты этой работы могут быть востребованы в когнитивной нейрореабилитации и для построения терапевтических протоколов на основе моделей эффективной связности для пациентов с депрессией или с другими аффективными расстройствами.

Методология и методы исследования

Исследование проведено в научно-исследовательском институте молекулярной биологии и биофизики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» и одобрено решением локального этического комитета. Сбор фМРТ-данных производился на базе международного томографического центра МТЦ СО РАН. Для решения поставленных задач использовалась технология фМРТ с последующим анализом статистических параметрических карт и построением моделей эффективной связности методом DCM и параметрическим эмпирическим Байесовским подходом (РЕВ). Предварительная обработка, статистический анализ активности и связности для фМРТ-изображений производились с помощью программной среды MATLAB и плагина SPM12. Для обработки фМРТ в реальном времени, расчета и предъявления обратной связи по моделям эффективной связности использовалось программное обеспечение OpenNFT.

Перечень основных используемых методов:

1. Регистрация структурных и функциональных изображений посредством 3 Т томографа Philips Ingenia;
2. Предварительная обработка фМРТ-изображений;
3. Построение индивидуальных и групповых моделей фМРТ-активности на основе статистического параметрического картирования;
4. Построение индивидуальных и групповых моделей эффективной связности с помощью DCM и РЕВ;
5. Анализ фМРТ-данных в реальном времени и расчет БОС по сетевым моделям.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. У здоровых женщин регуляция положительных социальных эмоций вовлекает распределенную сеть, включающую миндалины, субгenuальную переднюю поясную извилину, а также медиальные и вентролатеральные участки префронтальной коры, и

характеризуется функциональной сепарацией вентролатеральной коры на задние билатеральные кластеры активации и передний правый деактивационный кластер. При эмоциональной регуляции пациентками с депрессией наблюдается дефицит активности зон когнитивного контроля эмоций и гиперактивация передней правой вентролатеральной коры, ассоциированной с ингибирующими процессами.

2. Разработанная 6-узловая модель эффективной связности позволяет выявить ключевые сетевые механизмы регуляции положительных эмоций у здоровых женщин: усиление восходящих связей лимбических структур с медиальными префронтальными участками и подавление активности передней правой вентролатеральной коры посредством ослабляющего воздействия от дорсомедиальной коры;

3. Разработанная сетевая модель позволяет идентифицировать нарушение функциональных взаимодействий префронтальной коры при депрессии, а именно ослабление подавления правой передней вентролатеральной коры гипоактивными областями когнитивного контроля и ослабление связности между задними и передним правым участками вентролатеральной коры;

4. БОС на основе Байесовского сравнения альтернативных 4-х узловых моделей регуляции положительных эмоций валидна и может быть использована в НБУ тренинге;

5. Обучение пациентов когнитивному контролю положительных эмоций с БОС-подкреплением по 4-х узловым моделям способствует восстановлению фМРТ-активности в структурах сети эмоциональной регуляции.

Соответствие паспорту специальности

Результаты, выносимые на защиту, соответствуют паспорту специальности 5.12.4. «Когнитивное моделирование», в том числе пунктам «Математическое и компьютерное моделирование когнитивных процессов у человека» и «Решение задач в режиме, близком к реальному времени, и вычислительное моделирование для интерфейсов мозг-компьютер».

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов статистического параметрического картирования подтверждается использованием FWE-поправки на множественные сравнения. Значимость параметров эффективной связности подтверждается применением порога на апостериорную вероятность и результатами поэлементной кросс-валидации. Валидность основных результатов также подтверждается тем, что для расчетов использовались фМРТ-данные двух длительных сессий, что обеспечивало высокую статистическую мощность. Результаты работы были представлены на 6 международных и российских научных конференциях. Кроме того, основные положения диссертации были доложены и обсуждены на внутри- и межлабораторных семинарах НИИМББ ФИЦ ФТМ.

Публикации

Всего по теме диссертации опубликовано 8 статей, из них 8 статей в научных изданиях, индексируемых в базах данных Web of Science, Scopus и РИНЦ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 133 страницах текста, включает 32 рисунка и 9 таблиц, состоит из введения, обзора современной литературы, описания ключевых методов исследования, изложения результатов, обсуждения, заключения и списка использованной литературы из 315 наименований. Дополнительные материалы содержат 3 приложения общим объемом 5 страниц.

Личный вклад автора

Автором лично выполнены следующие задачи:

1. Предобработка и статистический параметрический анализ фМРТ-данных;
2. Построение индивидуальных и групповых моделей эффективной связности;
3. Статистический анализ поведенческих и психометрических данных;
4. Интерпретация результатов;
5. Написание статей по результатам исследования;
6. Участие в подготовке и реализации клинического протокола НБУ.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** формулируются цели, задачи и актуальность работы, обосновывается выбор темы, обозначается практическая значимость и научная новизна проведённых в рамках диссертационной работы исследований, и представляются основные положения, выносимые на защиту.

Первая глава содержит обзор существующих фМРТ-исследований регуляции эмоций у здоровых добровольцев и пациентов с депрессией, и исследований нейрофизиологических коррелятов воздействия антидепрессантов и терапевтического потенциала НБУ для депрессии. Показано, что задача эмоциональной саморегуляции сопряжена с вовлечением префронтальной коры, воздействующей на области лимбической системы в соответствии с механизмами нисходящего когнитивного контроля. При депрессии наблюдается дефицит этого контроля и нарушение баланса положительных и отрицательных эмоций с сопутствующим изменением активности областей их генерации. Лечение антидепрессантами позволяет частично восполнить эти дефициты, хотя сведения о их воздействии на префронтальную кору представлены в существенно меньшей степени. В ряде исследований был изучен терапевтический потенциал НБУ для депрессии с помощью обучения пациентов навыку волевого изменения фМРТ-активности

префронтальных и лимбических регионов, вовлеченных в генерацию и регуляцию эмоций. Предложенный ранее подход к саморегуляции позитивных эмоций с помощью НБУ по эффективной связности (Koush, Meskaldji, et al., 2017), в рамках настоящего исследования был расширен и адаптирован для пациентов с депрессией.

Во **второй главе** представлена схема эксперимента по саморегуляции положительных социальных эмоций, характеризуются выборки участников и описываются экспериментальные и вычислительные методы исследования, в том числе фМРТ, статистическое параметрическое картирование активности, DCM и РЕВ.

Для участия в эксперименте было приглашено 20 пациенток с депрессией (возраст 37.7 ± 11.1 лет) и 20 здоровых женщин (возраст 37.1 ± 8.4) в качестве контрольной группы. В соответствии с МКБ-10, выборка пациентов включала женщин с депрессивным эпизодом средней ($N=7$, F 32.1) и тяжелой ($N=11$, F 32.2) степеней, а также с рекуррентным депрессивным расстройством ($N=2$, F 33.1). Все пациентки принимали антидепрессанты; при этом получаемая ими доза лекарств оставалась постоянной на протяжении как минимум одного месяца до начала исследования. Все испытуемые дали письменное информированное согласие перед экспериментом и получили за участие финансовое вознаграждение. Для исследования терапевтического потенциала сетевых моделей регуляции эмоций пациентки были случайно распределены в экспериментальную группу ($N=9$) или группу плацебо-интервенции ($N=8$), и прошли курс НБУ.

В ходе фМРТ-регистрации участникам демонстрировались эмоционально нейтральные или позитивные фотографии, содержащие социальные сцены с участием одного или нескольких человек. От испытуемых требовалось пассивно наблюдать нейтральные стимулы (контрольное условие), либо представлять ситуацию взаимодействия или общения с изображёнными людьми при показе положительных социальных сцен, пытаясь при этом сделать образ максимально приятным и эмоционально насыщенным и усиливая тем самым позитивные эмоции (условие регуляции). Социальные сцены предъявлялись по 6 с каждая блоками по три нейтральных и три положительных поочередно (Рисунок 1). Тип изображения и задание отмечались разными цветами рамки. После пяти контрольных блоков и четырёх блоков регуляции в течение следующих 46 с участникам демонстрировался белый крест на чёрном фоне, что соответствовало условию покоя (фиксации). Эта последовательность повторялась 5 раз в течение одной сессии (17.6 мин). Всего испытуемые участвовали в двух таких сессиях, следовавших одна за другой после небольшого периода отдыха. Исследование также включало сбор индивидуальных психометрических данных и поведенческий тест, в котором требовалось оценить социальные изображения по шкалам валентности, возбуждения и социальности.

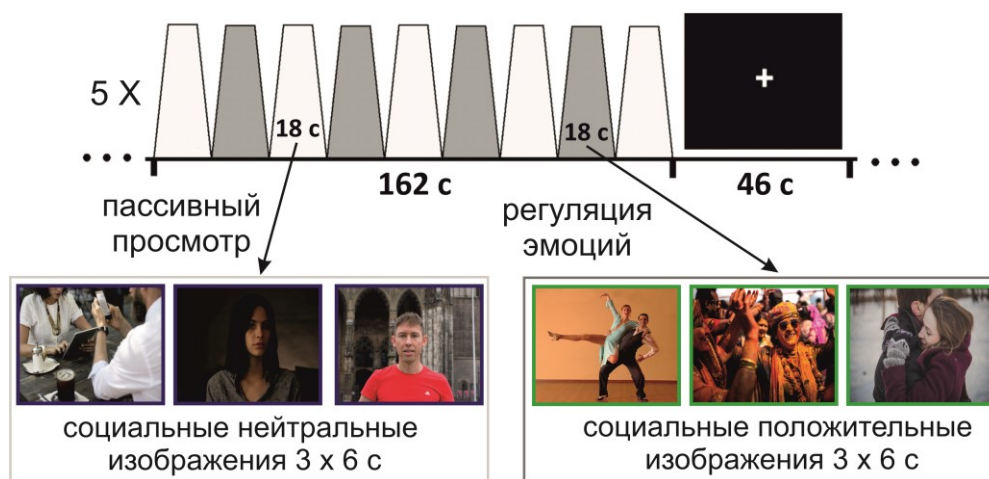


Рисунок 1 – Экспериментальный дизайн диагностической фМРТ-сессии

После первой диагностической (трансферной) сессии пациенты также участвовали в 3 НБУ сеансах с интервалом в 1 неделю (Рисунок 2А). Протокол дополнительно включал еще 2 трансферных сессии – сразу после окончания тренинга и через 1-1.5 месяца. НБУ-сессии по инструкции и процедуре повторяли трансферные за тем исключением, что после периодов фиксации участникам в течение 4 с дополнительно предъявлялась БОС на основе сравнения оценок обоснованностей F нисходящей и восходящей моделей сети регуляции эмоций (Рисунок 2Б), определяющих взаимодействие дорсальных регионов медиальной префронтальной коры (SFG+), а именно дорсомедиальной коры (dmPFC) и примыкающих участков верхней лобной извилины (SFG), с областями лимбической системы – миндалиной (AMY) и субгenuальной передней поясной извилиной (sgACC). Расчет моделей производился с помощью DCM. Для участников группы плацебо-интервенции (ПИ) предоставлялась ложная обратная связь.

Для реализации протокола использовались MATLAB скрипты и программное обеспечение OpenNFT (Koush, Ashburner, et al., 2017). В целевой нисходящей модели SFG+ возбуждалась в ответ на эмоциональные стимулы, а задание регуляции воздействовало на ее исходящие связи с остальными узлами. В восходящей модели стимульный вход подавался на миндалины, а задание регуляции воздействовало на входящие связи SFG+ от миндалин и sgACC. В первом случае ведущим механизмом выступал когнитивный контроль, а во втором – эмоциональное возбуждение. Оценка обеих моделей производилась параллельно в течение периодов фиксации между попытками регуляции, после чего в соответствии с выражением (1) рассчитывалось значение логарифмического Байесовского фактора. В случае большего правдоподобия нисходящей модели это число было положительным, в противном случае – отрицательным. Перед участниками ставилась задача добиться максимально положительного значения этого показателя. Научение

регуляции нисходящей модели призвано восполнить дефицит когнитивного контроля эмоций у пациентов.

$$\ln BF_{i,j} = \ln p(y|m_i) - \ln p(y|m_j) \approx F_i - F_j \quad (1)$$

где $BF_{i,j}$ – Байесовский фактор, $p(y|m_i)$ – обоснованность i -ой модели для фМРТ-данных y , F_i – отрицательная свободная энергия.

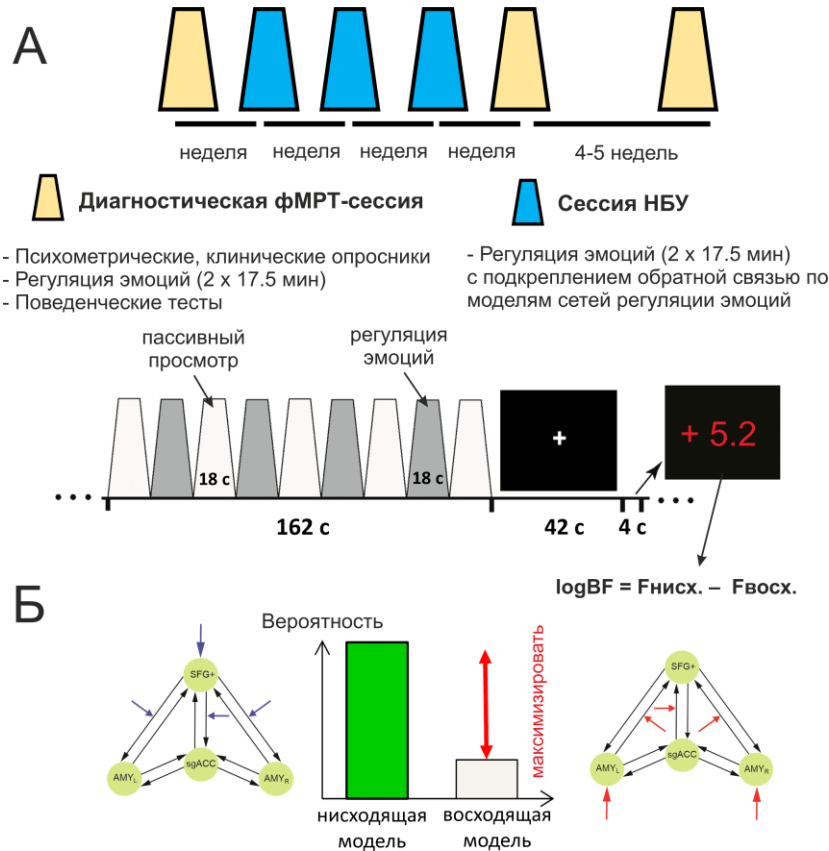


Рисунок 2 – (А) Клинический протокол для обучения пациентов эффективной регуляции эмоций с помощью НБУ по сравнению сетевых моделей фМРТ-данных (Б)

Регистрация МРТ-данных осуществлялась на МР-томографе Philips Ingenia (3 Тл) с 16-канальной головной катушкой. Для получения структурного T1-взвешенного изображения использовался метод 3D Turbo Field Echo с TR (время повторения) / TE (время эхо) = 7.7/3.8 мс, углом переворота 8°, матрицей 288*288 и размером вокселя 0.87×0.87×1 мм³. Функциональные T2*-взвешенные изображения были получены методом эхо-планарной томографии с TR/TE = 2000/35 мс, углом переворота 90°, объёмом 112×112×31, размером вокселя 2×2×3 мм³ и SENSE-фактором 3. Поле наблюдения (FOV) и параметры сканирования были оптимизированы для максимального покрытия головы, НБУ (короткое TR) и обеспечения оптимального качества фМРТ-сигнала в AMY и sgACC (Scharnowski et al., 2020). Для коррекции геометрических искажений фМРТ-изображений регистрировалась карта статического магнитного поля методом двойного градиентного эхо (TE₁ = 7 мс, TE₂ = 10 мс, угол переворота = 70°, размер вокселя = 2.5×2.5×2.5 мм³).

Оффлайн предобработка фМРТ-данных включала в себя согласование взаимного расположения объёмов, коррекцию геометрических искажений (Jenkinson, 2003) и времен получения срезов, корегистрацию к структурному изображению, а также нормализацию в стандартное MNI-пространство с размером вокселя $2 \times 2 \times 2$ мм³ посредством DARTEL-алгоритма (Ashburner, 2007) и сглаживание с изотропным ядром 6 мм. Для картирования фМРТ-активности при регуляции эмоций для каждого участника оценивалась общая линейная модель (GLM). Задания просмотра и регуляции моделировались отдельными регрессорами посредством свертки функции предъявления во времени с функцией гемодинамического отклика (ФГО), определяющей характерную динамику фМРТ-ответа (Рисунок 3). Модель также включала константу и ковариаты движений головы (Power et al., 2012; Krylova et al., 2021). Для устранения эффекта линейных трендов фМРТ-данные были отфильтрованы фильтром высоких частот (ФВЧ) 0.008 Гц. Обе сессии регуляции были смоделированы внутри одной модели фиксированного эффекта.

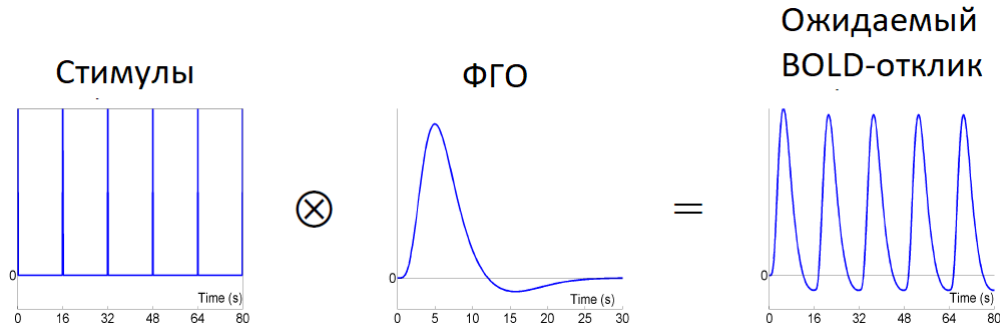


Рисунок 3 – Моделирование фМРТ-сигнала сверткой стимульной функции с ФГО

GLM-модель (К. J. Friston et al., 1994) позволяет смоделировать интенсивность фМРТ-сигнала в каждом из вокселей через взвешенную сумму объясняющих переменных (2). Оценка неизвестных коэффициентов осуществляется с помощью метода наименьших квадратов (3). Для построения параметрических карт вводится контрастный вектор $\vec{c}$, выбирающий эффекты для тестирования, и рассчитывается t-статистика (4), указывающая на разницу в фМРТ-активности между экспериментальными условиями.

$$Y_{ij} = x_{i1}\beta_{1j} + x_{i2}\beta_{2j} + \dots + x_{il}\beta_{lj} \dots + x_{iL}\beta_{Lj} + \varepsilon_{ij} \quad (2)$$

$$\tilde{\beta} = (X^T X)^{-1} X^T Y \quad (3)$$

$$t = \frac{\vec{c}^T \tilde{\beta}}{Std(\vec{c}^T \tilde{\beta})} = \frac{\vec{c}^T \tilde{\beta}}{\sqrt{\hat{\sigma}^2 \vec{c}^T (X^T X)^{-1} \vec{c}}} \quad (4)$$

где Y_{ij} – значение интенсивности j-го вокселя в i-м фМРТ-скане, x_{il} – значение регрессора l в i-м скане, взвешенное по коэффициенту β_{lj} , ε_{ij} – остаточная ошибка, $\tilde{\beta}$ – оценка параметра эффекта, $\hat{\sigma}^2$ – остаточная сумма квадратов, деленная на число степеней свободы.

Индивидуальные контрасты использовались в качестве входных данных для построения групповой гибкой ANOVA-модели. Рассчитывались контрасты «регуляция > фиксация», «регуляция > пассивный просмотр» и «пассивный просмотр > регуляция». К статистическим картам применялась FWE-поправка (family wise error) на уровне $p < 0.05$ по всем вокселям мозга. К областям априорной активации дополнительно применялась SVC-поправка (small volume correction). Для межгруппового сравнения была оценена модель с факторами субъекта, группы и условия, после чего построены контрасты для главных эффектов и взаимодействий. Сравнение активности в трансферных сессиях осуществлялось с помощью контраста «регуляция > пассивный просмотр» x «экспериментальная группа > ПИ группа» x «трансфер после > трансфер до» и аналогичного контраста без взаимодействия с фактором подгруппы.

Для моделирования сети регуляции положительных эмоций использовался DCM-подход (Friston et al., 2003), комбинирующий реалистичную гемодинамическую и нейронную модели, что позволяет выявить направленные взаимодействия между узлами сети и исследовать воздействие на них экспериментального задания. Билинейное разложение динамики скрытых состояний нейронной системы (5)-(9) позволяет выделить 3 вклада в активность и взаимодействия сети: 1) эндогенные взаимосвязи в отсутствие внешнего возмущения (матрица A); 2) модуляция связей контекстуальными факторами (матрица B); 3) воздействие задания напрямую на узлы модели (матрица C). Недиagonальные элементы матриц A и B указывают на скорость изменения фМРТ-ответа одного узла сети (в Гц), вызываемого активностью другого узла, а диагональные элементы моделируют самоторможение. Положительные и отрицательные значения параметров кодируют возбуждающее и ингибирующее влияние.

$$\dot{z} = G(z, u, \theta) \quad (5)$$

$$\dot{z} \approx (A + \sum_{j=1}^m u_j B^j)z + Cu \quad (6)$$

$$A = \frac{\partial G}{\partial z} = \frac{\partial \dot{z}}{\partial z} \quad (7)$$

$$B^j = \frac{\partial^2 G}{\partial z \partial u_j} = \frac{\partial}{\partial u_j} \frac{\partial \dot{z}}{\partial z} \quad (8)$$

$$C = \frac{\partial G}{\partial u} \quad (9)$$

где G – нелинейная функция от нейронной активности z, экспериментальных входов u и параметров θ .

В нашем случае матрица C описывает изменение активности узлов при предъявлении социальных стимулов, а B – модуляцию связей заданием регуляции. Для решения обратной задачи используется вариационный Байесовский подход с приближением

Лапласа (Friston et al., 2007). Для этого максимизируется отрицательная свободная энергия F , представляющая собой компромисс между сложностью и точностью модели, после чего посредством итеративного ЕМ-алгоритма определяются неизвестные параметры:

$$F = \langle \ln p(y|\lambda, m) \rangle_q - D_{KL}(q||p(\theta|y, \lambda, m)) \quad (10)$$

$$E - \text{стадия: } q(\theta) \leftarrow \arg \max_q F(q(\theta), \lambda) \quad (11)$$

$$M - \text{стадия: } \lambda \leftarrow \arg \max_{\lambda} F(q(\theta), \lambda) \quad (12)$$

где $p(y|\lambda, m)$ – правдоподобие, λ – гиперпараметр шума, D_{KL} – расстояние Кульбака-Лейблера, являющегося мерой удалённости двух вероятностных распределений, $p(\theta|y, m)$ – апостериорная плотность вероятности параметров связности, $q(\theta)$ – приближение апостериорного распределения нормальным.

Для построения групповых моделей связности использовался РЕВ-подход (Zeidman, Jafarian, Seghier, et al., 2019), позволяющий оценить «полные» индивидуальные DCM-модели со всеми априорно возможными связями, после чего на уровне группы устранить параметры, не вносящие значительного вклада в свободную энергию (Zeidman et al., 2019A; Zeidman et al., 2019B). Для этого использовался жадный алгоритм автоматического поиска по всему пространству возможных сокращенных моделей, рассчитанных с помощью Байесовского сокращения моделей (13). Параметры оптимальных 256 моделей после последней итерации поиска усреднялись с помощью Байесовского усреднения моделей (ВМА), что позволило выявить наиболее правдоподобные механизмы эндогенных и контекстуальных взаимодействий. ВМА осуществлялось посредством взвешенного по обоснованностям моделей суммирования апостериорных вероятностей (14).

$$F_R \approx F_F + \ln \int q(\theta) \frac{p(\theta|m_R)}{p(\theta|m_F)} d\theta \quad (13)$$

$$p(\theta|y) = \sum_m p(\theta|y, m_R) * p(m|y) \quad (14)$$

где F_R – отрицательная свободная энергия сокращенной модели m_R при отключении тех или иных связей, F_F – свободная энергия полной модели m_F , $p(\theta|m)$ – априорное распределение параметров модели, $p(\theta|y)$ – апостериорная вероятность групповых параметров.

В третьей главе были представлены основные результаты исследования, в том числе касательно валидации БОС по сравнению восходящей и нисходящей модели, определения оптимального препроцессинга временных серий и априорного параметра шума, фМРТ-активности пациентов с депрессией (MDD) и здоровых добровольцев (НС) при усилении положительных социальных эмоций, РЕВ-моделирования, а также нейрофизиологических эффектов НБУ тренинга по 4-х узловым моделям регуляции.

Перед стартом НБУ протокола на материале фМРТ-данных трех добровольцев была проведена проверка технической валидности БОС на основе Байесовского сравнения (1) 4-х узловых сетевых моделей (Bezmaternykh et al., 2023). Было показано доминирование нисходящей модели над восходящей ($P = 0.68$) и рассчитаны CNR-показатели (соотношение контраст/шум) регионов сети, согласующиеся с типовыми (Davydov et al., 2022; Koush et al., 2013). Было установлено оптимальное ограничение на количество итераций ЕМ-алгоритма ($n=30$), необходимое для корректного расчета моделей в реальном времени. Снижение количества итераций не влияло значимо на медианное значение Байесовского фактора (двусторонний критерий знаков и z статистика: $\text{sign}=17$, $z=1.4$, $p=0.17$). Полученная оценка времен расчеты использовалась для задания периода отдыха между попытками регуляции (42 с) экспериментального задания (Рисунок 2).

Для оптимизации входов и параметров оффлайн DCM-анализа, на фМРТ-данных НС-группы тестировались разные варианты расчета временных серий узлов сети (Рисунок 4) с варьированием математического ожидания hE априорного гиперпараметра шума λ . Исследовались 4 варианта предобработки серий после препроцессинга фМРТ-объемов: 1) референсный сырой сигнал (raw + HPF 0.008); 2) сигнал с вычетом GLM-вкладов от средних значений и главных компонент белого вещества и спинномозговой жидкости, параметров движения и их производных, и линейного тренда (glm + HPF 0.008); 3) сигнал с вычетом GLM-вкладов и отфильтрованный полосовым фильтром 0.008-0.15 Гц (glm + BP 0.008-0.15); 4) сигнал на основе сокращенной GLM, включающей параметры движения и линейный тренд (glm cut + HPF 0.008). Для всех вариантов применялся ФВЧ 0.008 Гц.

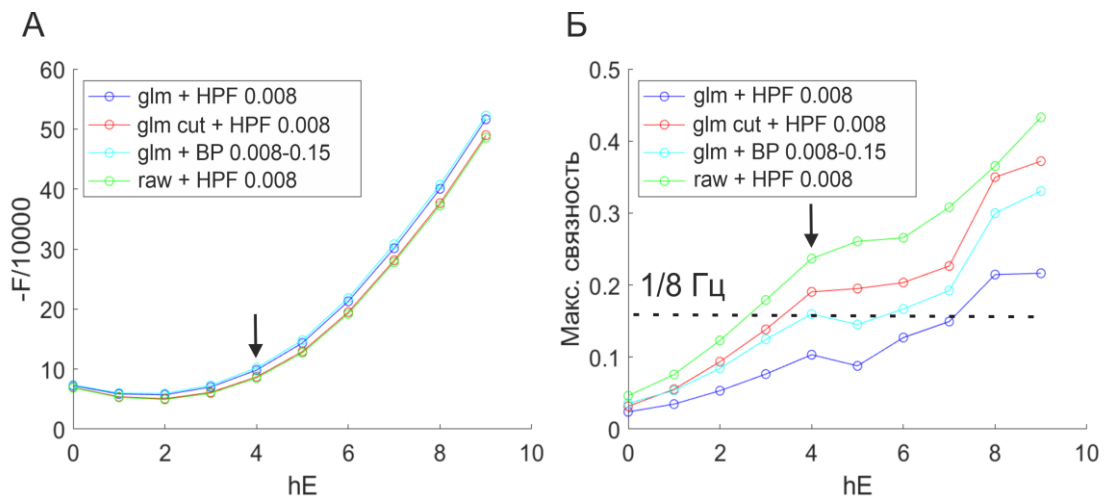


Рисунок 4 – Определение оптимального препроцессинга и априорного параметра шума по графику зависимости от hE значений А) отрицательных свободных энергий, Б) усредненного по субъектам максимума параметров эндогенной связности

Для всех случаев минимум суммированной свободной энергии соответствовал значению $hE = 2$. Для сокращенной GLM среднее значение максимального параметра связности линейно возрастает до $hE = 4$, превышает порог в 1/8 Гц (условие корректности решения обратной задачи), после чего остается практически неизменным до $hE = 6$. Таким образом, наиболее близким к минимуму свободной энергии и при этом соответствующим стабильной и достаточной оценке параметров является значение $hE = 4$. Ввиду наибольших значений CNR узлов для сокращенной GLM, именно этот способ формирования входных данных использовался в дальнейшем для оффлайн DCM-моделирования. Для улучшения чувствительности регионы интереса (ROI) каждого субъекта задавались на основе дифференциального контраста индивидуальных моделей.

В результате группового фМРТ-анализа НС было показано, что задание регуляции позитивных социальных эмоций вовлекает распределенную сеть, включающую зоны когнитивного контроля и генерации аффекта, а также поддерживающие системы, такие как мотивационная, моторная, зрительного восприятия и социального сознания (Рисунок 5). Так, была обнаружена билатеральная активация в SFG – основной регуляторной зоне (Koush et al., 2019), задней вентролатеральной (pvIPFC) и вентромедиальной (vmPFC) коре, АМУ, sgACC, и деактивация передней правой вентролатеральной коры (arvIPFC).

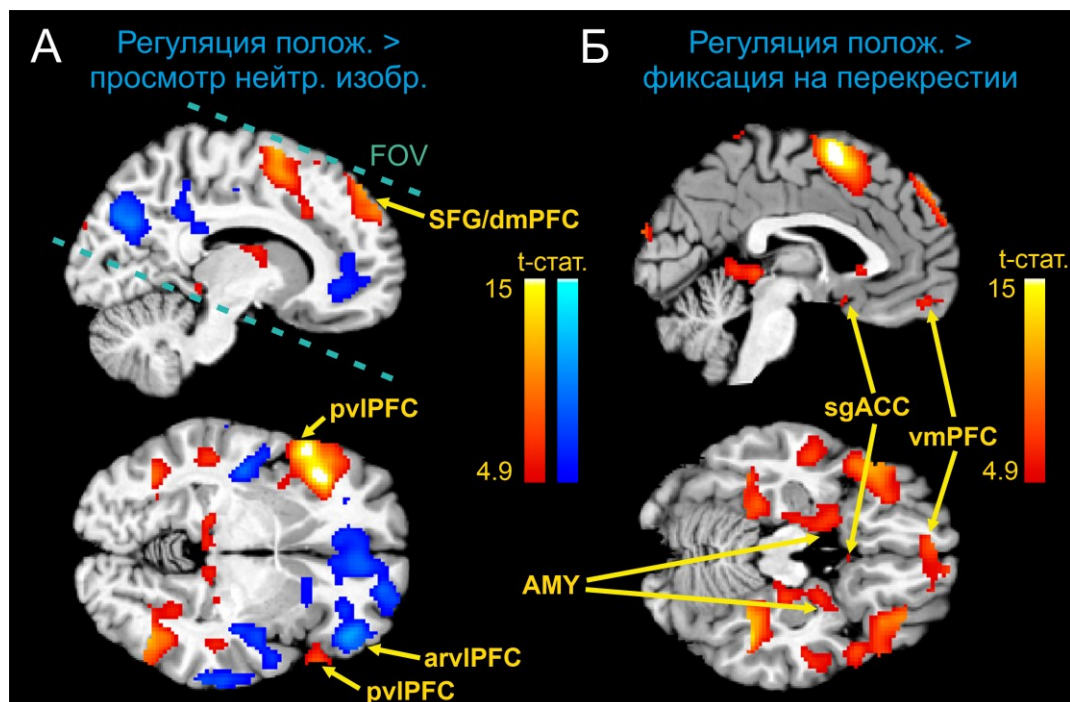


Рисунок 5 – ФМРТ-активность НС-группы при регуляции позитивных социальных эмоций (FWE, $p < 0.05$). А) При регуляции относительно просмотра увеличивалась активность (красная шкала) SFG, vmPFC, pvIPFC и АМУ, и уменьшалась активация (синяя шкала) arvIPFC. Б) Регуляция по сравнению с фиксацией также вовлекала sgACC.

В целом, при регуляции позитивных эмоций у пациенток с депрессией вовлекаются те же самые регионы мозга, что и у здоровых женщин (Рисунок 6А). Контраст взаимодействия факторов группы и задания межгрупповой ANOVA-модели выявил гипоактивность SFG+ и правой pvIPFC, а также гиперактивацию arvlPFC для MDD группы относительно HC (Рисунок 6В). При рассмотрении эффекта группы также было обнаружено снижение ответа sgACC у пациентов (Рисунок 6Б).

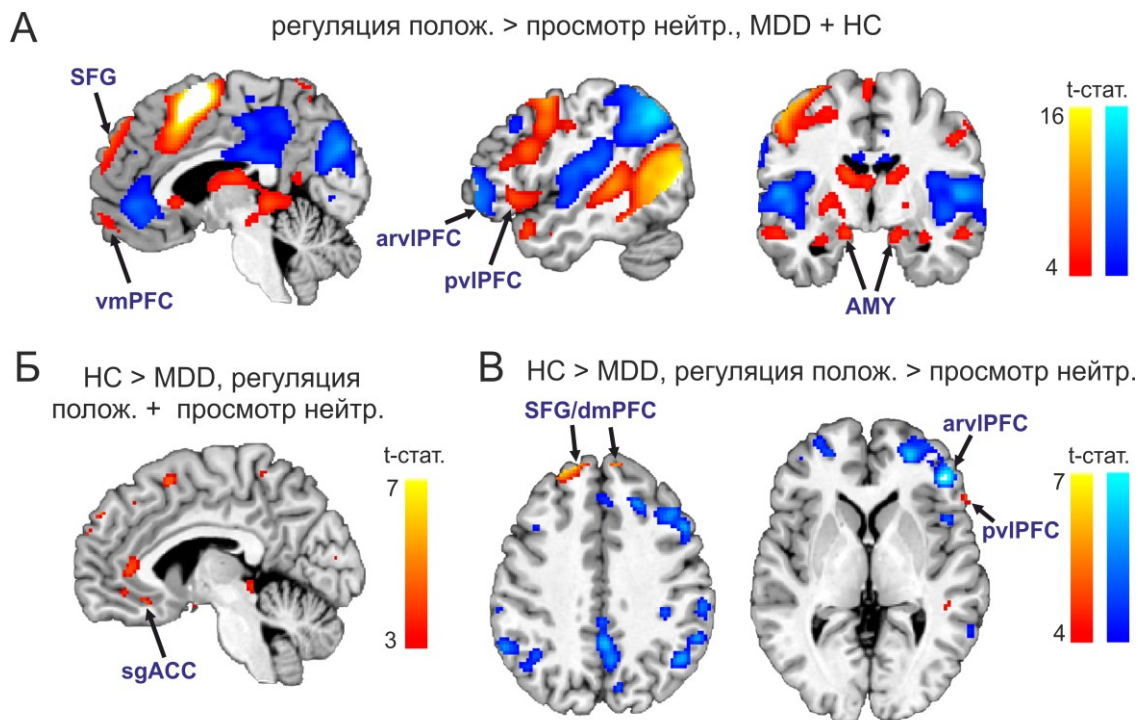


Рисунок 6 – фМРТ-активность для HC и MDD группы (FWE, $p < 0.05$). **(А)** Регуляция позитивных эмоций вызвала активацию (красная шкала) SFG+, vmPFC, pvIPFC и AMY, и деактивацию (синяя шкала) arvlPFC по сравнению с контрольным условием. **(Б)** HC характеризовались повышенной активностью в SFG и sgACC вне зависимости от экспериментальной задачи. **(В)** На дифференциальном контрасте у пациентов была обнаружена гипоактивность SFG+ и правой pvIPFC (красная шкала), и увеличение активности arvlPFC (синяя шкала) в сравнении с HC

Как было указано ранее, на основе Байесовского сравнения нисходящей и восходящей 4-узловой модели формировалась БОС для НБУ-эксперимента. Эти модели были оптимизированы для фМРТ в реальном времени и характеризовались простой априорно заданной архитектурой. Тем не менее, с учетом выявленных паттернов функциональной активности использование этих моделей может быть недостаточно эффективным с точки зрения выявления наиболее полных и правдоподобных механизмов функционирования сети. Поэтому, с использованием РЕВ-подхода была разработана более подробная модель регуляции положительных эмоций, включающая большее количество

узлов и учитывающие все априорно возможные взаимодействия. Ввиду предыдущих работ по эмоциональной саморегуляции (Wager et al., 2008; Vrticka et al., 2011; Koush et al., 2019; Scharnowski et al., 2020) и результатов этого исследования, в качестве узлов РЕВ-модели было выбрано 6 ROI: arvlPFC, pvlPFC, AMY, SFG+, sgACC и vmPFC. Каждый ROI задавался сферой радиусом 6 мм с центром в максимуме индивидуального контраста при условии отдаленности не более 8 мм от группового пика. Для sgACC в силу вытянутости этого региона использовался прямоугольник. Для билатеральных областей производилось усреднение активности по полушариям (Koush et al., 2019; Guedj & Vuilleumier, 2023).

С помощью РЕВ можно не только рассчитать групповые значения параметров связности, но также объяснить различия этих параметров у разных субъектов, обусловленных той или иной ковариатой интереса. Эта особенность метода использовалась для межгруппового сравнения. Для улучшения специфичности анализа параметры эндогенной связности (матрица А) и контекстуальной модуляции (матрица В) исследовались в отдельных РЕВ-моделях. РЕВ-анализ выявил множество эндогенных взаимодействий для НС и MDD группы со значимыми межгрупповыми отличиями в виде ослабления двунаправленного взаимодействия sgACC с pvlPFC (sgACC->pvlPFC: -0.23 ± 0.05 , pvlPFC->sgACC: -0.11 ± 0.03 Гц) и изменение возбуждающего влияния AMY->SFG+ на ингибирующее (-0.14 ± 0.04 Гц) для MDD группы (Рисунок 7А). Кроме того, у пациентов наблюдалось усиление самоторможения миндалины и vmPFC, и связей pvlPFC->arvlPFC (0.14 ± 0.04 Гц) и SFG+ с vmPFC (0.16 ± 0.04 Гц).

Согласно модели контекстуальной модуляции для НС группы, регуляция позитивных эмоций усиливала воздействие AMY и sgACC на vmPFC, которая в свою очередь модулировала увеличение активности pvlPFC и SFG+ (Рисунок 7Б). В то же время, SFG+ значительно подавляла arvlPFC, а arvlPFC оказывала возбуждающее действие на sgACC и pvlPFC. Для пациентов задание регуляции воздействовало на меньшее количество связей по сравнению с контролем. Сравнение параметров групп показало существенное ослабление ингибирующего воздействия SFG+ на arvlPFC (0.41 ± 0.24 Гц, $P > 0.75$) и положительной модуляции связи arvlPFC с pvlPFC (-0.48 ± 0.14 Гц, $P > 0.95$) при депрессии. С помощью поэлементной кросс-валидации для обнаруженных межгрупповых модуляционных эффектов была дополнительно проведена проверка их предсказательной силы, то есть возможности верной идентификации группы участника по значению эффективной связи. Для анализа качества предсказания по оцененным значениям ковариаты группы была построена ROC-кривая и рассчитана площадь под ней (AUC). Для контекстуальных связей SFG+->arvlPFC и arvlPFC->pvlPFC полученное значение AUC составило 0.76 в обоих случаях, что соответствует хорошей классификации (Рисунок 8).

Внутренние связи сети

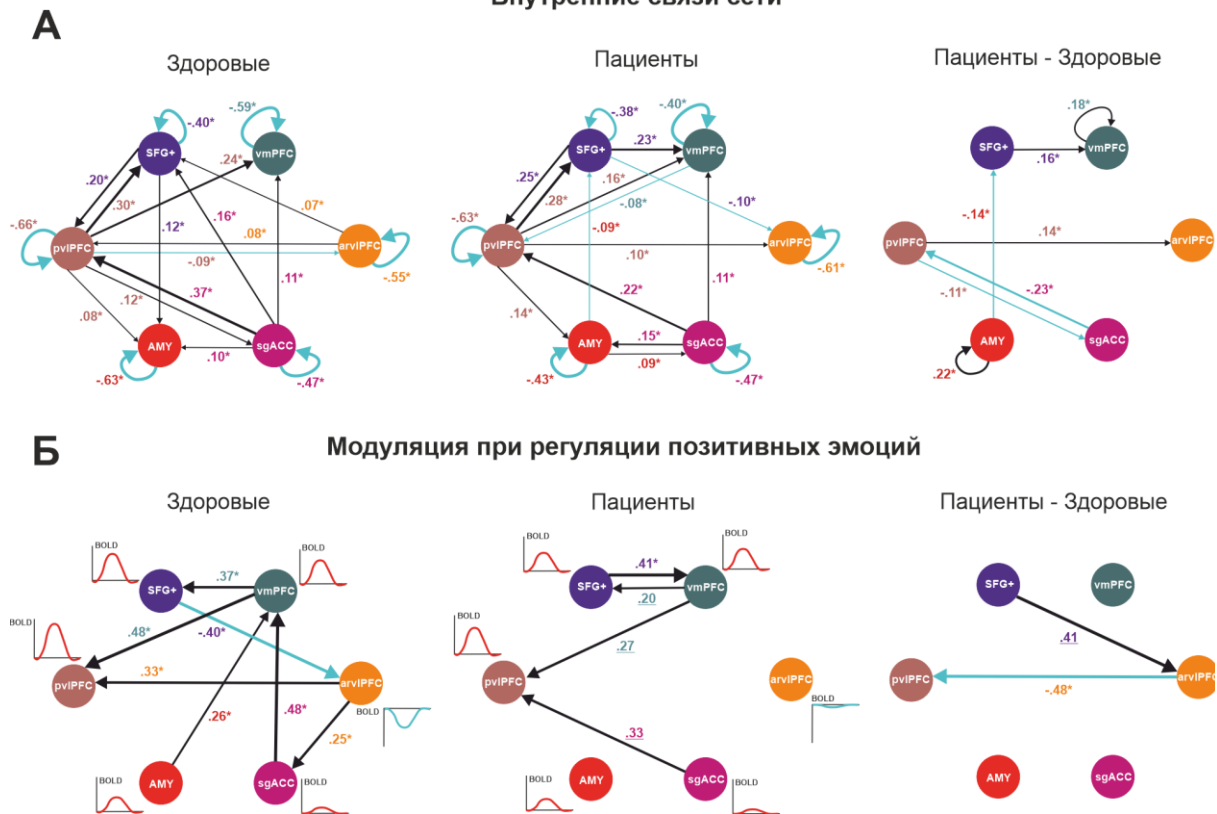


Рисунок 7 – Эффективные связи при регуляции положительных социальных эмоций HC и MDD. А) Для эндогенной связности было выявлено ослабление взаимных связей sgACC и pvlPFC, AMY→SFG+ и расторможения AMY и vmPFC, и усиление связей SFG+ с vmPFC и pvlPFC с arvlPFC для MDD в сравнении с HC. Б) MDD группа также характеризовалась ослаблением контекстуального ингибирования arvlPFC зоной SFG+ и возбуждения arvlPFC→pvlPFC. Числовые значения, толщина и цвет стрелок указывают на значимые BMA-параметры (* – $P > 0.95$, подчеркивание – $P > 0.75$)

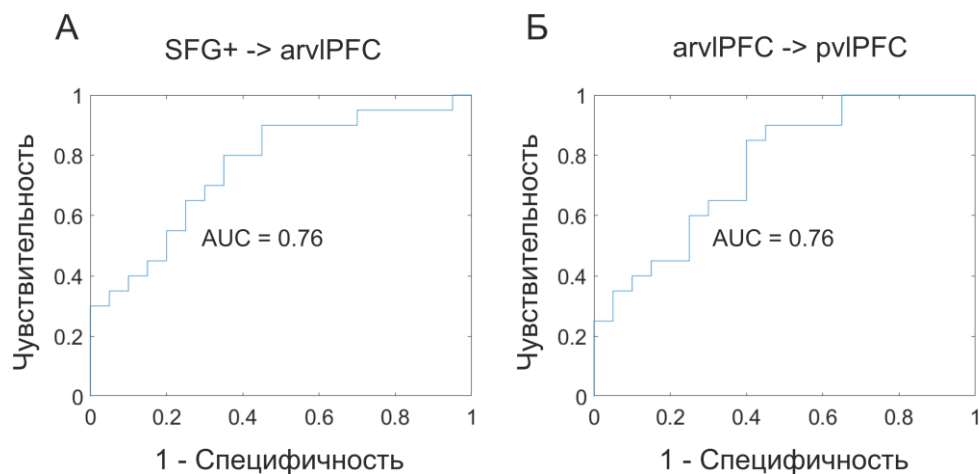


Рисунок 8 – ROC-кривая для поэлементной кросс-валидации результатов межгруппового РЕВ-анализа. Значение AUC отражает вероятность верной классификации нового субъекта. А) SFG → arvlPFC, Б) arvlPFC → pvlPFC

Построение медианных значений Байесовского фактора для экспериментальной и ПИ группы выявило сопоставимую динамику в НБУ курсе (Рисунок 9). Так, средние значения показателей обучения не отличались между подгруппами (угол наклона аппроксимированной прямой α : $t_{15}=-0.66$, $p=0.52$). ANOVA-анализ по клиническим показателям депрессии подгрупп показал значимый эффект только для фактора времени (HAM-D, время $F(2,30)=29.5$, $p<0.001$; MADRS, время $F(2,30)=29.5$, $p<0.001$).

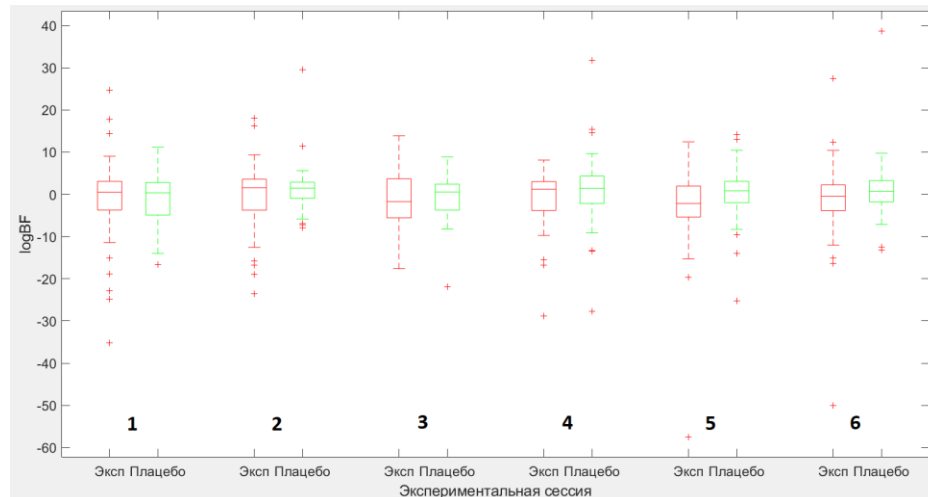


Рисунок 9 – Медианные значения Байесовского фактора в 6 НБУ сессиях для экспериментальной и ПИ группы

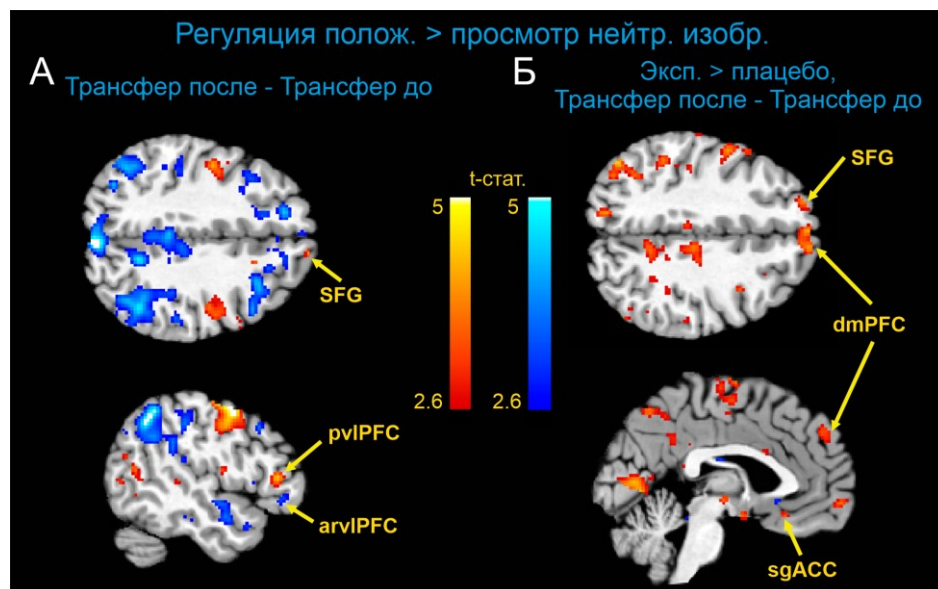


Рисунок 10 – Сравнение фМРТ-активности в трансферных сессиях для экспериментальной и ПИ группы ($p\text{-FWE} < 0.05$, SVC). А) Ко второму трансферу было выявлено увеличение фМРТ-активации (красная шкала) правой SFG и pvIPFC и снижение активации (синяя шкала) arvlPFC при регуляции относительно просмотра. Б) В экспериментальной по сравнению с ПИ группой был также обнаружен рост дифференциальной активности SFG+ и sgACC к окончанию курса

В трансферной сессии после 3 НБУ сеансов было выявлено увеличение дифференциальной активности SFG и *pv*lPFC правого полушария и снижение активности *ar*vlPFC (Рисунок 10А). Анализ взаимодействия факторов показал больший рост активности SFG+ и *sg*ACC по окончании курса в экспериментальной группе относительно ПИ (Рисунок 10Б). Контраст противоположного знака не выявил значимой активации.

В **четвертой главе** приводится обсуждение результатов работы. С учетом ингибирующей роли правой вентролатеральной коры (Aron, 2007; Aziz-Safaie et al., 2024; Dillon & Pizzagalli, 2007) и ее консистентного задействования в ослаблении негативных эмоций (M. Keller et al., 2022; Ochsner et al., 2012; Wager et al., 2008), обнаруженная нами деактивация *ar*vlPFC может указывать на подавление ее ингибирующей функции при усилении положительных эмоций. Функциональная сепарация вентролатеральной коры подтверждается результатами мета-анализа (Carmen Morawetz et al., 2020), где *ar*vlPFC и *pv*lPFC были отнесены к разным мета-аналитическим группам фМРТ-коррелятов регуляции эмоций, вовлеченных в ингибирующий контроль или оценку стимула и языковую обработку соответственно.

Ввиду подтвержденной регуляторной роли SFG+ (Koush, Meskaldji, et al., 2017; Koush et al., 2019; Scharnowski et al., 2020), ее гипоактивация у пациентов указывает на дефицит когнитивного контроля. Активность правой вентролатеральной коры ослаблена при когнитивной переоценке негативных изображений пациентами (De la Pena-Arteaga et al., 2021; Greening et al., 2014; M. Keller et al., 2022), что связано с неэффективным подавлением доминирующих оценок стимулов. В нашем же случае нарушение когнитивного контроля приводит к отсутствию эффективного подавления *ar*vlPFC при усилении позитивных эмоций пациентами. Избыточное вовлечение *ar*vlPFC может влиять на результативность регуляции положительных эмоций (Light et al., 2011).

Сетевая модель регуляции положительных социальных эмоций при депрессии показала, что гипоактивность SFG+ и *pv*lPFC и недостаток подавления *ar*vlPFC сопряжены с изменением контекстуальных связей между этими структурами. Ключевая роль SFG+, *pv*lPFC и *ar*vlPFC в процессе регуляции также согласуется с фМРТ-результатами сравнения трансферных сессий до и после НБУ курса. Разработанная модель показала высокую эффективность в выявлении специфических нисходящих и восходящих механизмов регуляции. По индивидуальным значениям модуляционных связей SFG+→*ar*vlPFC и *ar*vlPFC→*pv*lPFC можно предсказывать принадлежность участника к группе, что указывает на потенциальную клиническую значимость этой модели.

Несмотря на отсутствие различия в динамике Байесовского фактора 4-х узловых альтернативных моделей, к концу НБУ курса пациенты экспериментальной группы

продемонстрировали существенно большую активацию узлов модели (SFG+, sgACC) в сравнении с ПИ группой. Полученный результат указывает на то, что НБУ с БОС по сетевым моделям способствовало более эффективному восстановлению гемодинамического ответа целевых зон, но не помогло в контроле специфических нисходящих сетевых механизмов.

С учетом оффлайн DCM-моделирования полученные результаты указывают на неоптимальность априорных 4-узловых моделей регуляции и БОС на основе их Байесовского сравнения. Так, на основе графиков обучения можно сделать вывод о большом разбросе Байесовского фактора. Потенциально, улучшение стабильности сетевого НБУ может быть достигнуто использованием оцененного по одной или нескольким моделям значения определенной связи, либо линейной комбинации значений связей. РЕВ-анализ для НС показал воздействие задания как на восходящие связи от AMY и sgACC к vmPFC, и от vmPFC к SFG+, так и на нисходящие связи от SFG+ к arvlPFC, и от arvlPFC к sgACC. При этом, для пациентов не было выявлено ни прямого, ни косвенного контекстуального взаимодействия SFG+ с AMY и sgACC. Таким образом, изначальное предположение о доминировании нисходящего механизма в эффективной регуляции положительных эмоций может быть ошибочно и требует дальнейшего критического рассмотрения. Ввиду результатов, в качестве возможного варианта для НБУ может быть использована модель с SFG+, AMY, vmPFC и arvlPFC в качестве узлов. Оптимизация БОС и моделей эффективной связности для НБУ может быть предметом последующих исследований.

ВЫВОДЫ

1. Групповой фМРТ-анализ задания регуляции положительных социальных эмоций выявил у здоровых женщин увеличение активности миндалины, субгенуальной передней поясной извилины и медиальных участков префронтальной коры, а также функциональную сепарацию вентролатеральной коры на задние билатеральные кластеры активации и передний правый деактивационный кластер. Эти регионы мозга были выбраны в качестве узлов сетевой модели саморегуляции положительных эмоций;

2. У пациенток с депрессией было идентифицировано ослабление фМРТ-ответа в дорсомедиальной префронтальной коре и прилежащих участках верхней лобной извилины, осуществляющих когнитивный контроль позитивных эмоций, и в задней правой вентролатеральной коре, и увеличение ответа в передней правой вентролатеральной коре, вовлеченной в ингибирующие процессы;

3. На основе критериев минимизации свободной энергии, максимизации соотношений контраст/шум и физиологического правдоподобия апостериорных оценок параметров для построения модели эффективной связности был определен оптимальный

метод предобработки фМРТ-серий регионов интереса, состоящий в вычитании вкладов общей линейной модели от движений головы и фильтрации высоких частот 0.008 Гц, а также выбрано значение математического ожидания гиперпараметра шума, равное 4;

4. Разработана 6-узловая биофизическая модель эффективной связности, согласно которой для здоровых добровольцев регуляция положительных эмоций усиливает восходящие связи лимбических структур с вентромедиальной префронтальной корой, возбуждающей в свою очередь дорсомедиальную кору, которая оказывает ослабляющее воздействие на переднюю правую венотролатеральную кору;

5. В соответствии с разработанной моделью при регуляции положительных эмоций у пациентов с депрессией происходит нарушение функциональных взаимодействий дорсомедиальной префронтальной коры и задней части венотролатеральной коры с правой передней венотролатеральной корой. Процедура поэлементной кросс-валидации подтвердила предсказательную силу этих межгрупповых отличий для верной идентификации группы участников ($AUC = 0.76$);

6. Для НБУ протокола обучения эффективной регуляции положительных эмоций были разработаны альтернативные 4-х узловые модели эффективной связности, определяющие восходящие и нисходящие взаимодействия между дорсомедиальной префронтальной корой и регионами лимбической системы, и доказана техническая валидность БОС по Байесовскому сравнению этих моделей;

7. НБУ курс с БОС по 4-х узловым моделям показал восстановление активности структур сети регуляции положительных эмоций: к трансферной сессии после курса у пациентов обеих подгрупп была выявлена частичная нормализация фМРТ-активности дорсомедиальной коры и активационного и деактивационного кластера правой венотролатеральной коры, а экспериментальная группа также показала больший рост активации дорсомедиальной коры и субгенуальной извилины по сравнению с группой ПИ.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ ОТРАЖЕНО В СЛЕДУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЯХ

*Статьи в журналах, индексируемых в базах данных
Web of Science, Scopus и РИНЦ:*

1. **Dmitriy D. Bezmaternykh**, Mikhail Ye. Melnikov, Evgeny D. Petrovskiy, Ksenia G. Mazhirina, Andrey A. Savelov, Mark B. Shtark, Patrik Vuilleumier, Yury Koush. Attenuation processes in positive social emotion upregulation: disentangling functional role of ventrolateral prefrontal cortex // iScience. 2025. V. 28. № 2. P. 1-12. DOI: 10.1016/j.isci.2025.111909

2. **D. D. Bezmaternykh**, M. E. Mel'nikov, E. D. Petrovskii, K. G. Mazhirina, A. A. Savelov, K. V. Kalgin, M. B. Shtark, and Y. A. Koush. Effective Connectivity of the Bilateral Amygdala, Dorsomedial Prefrontal, and Subgenual Anterior Cingulate Cortices: Feasibility of Positive Social Emotion Regulation Models for Real-Time Functional Magnetic Resonance Imaging // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2023. V. 175. № 4. P. 488 – 493. DOI: 10.1007/s10517-023-05892-1
3. Mikhail Ye. Mel'nikov, **Dmitriy D. Bezmaternykh**, Andrey A. Savelov, Evgeniy D. Petrovskiy, Lyudmila I. Kozlova, Kira A. Natarova, Tatiana D. Larina, Tatiana M. Andamova, Mikhail Zvyagintsev, Mark B. Shtark, Klaus Mathiak. Real-time fMRI neurofeedback compared to cognitive behavioral therapy in a pilot study for the treatment of mild and moderate depression // *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2023. V. 273. P. 1139 – 1149. DOI: 10.1007/s00406-022-01462-0
4. Dipanjan Ray, **Dmitry Bezmaternykh**, Mikhail Mel'nikov, Karl J. Friston, and Moumita Das. Altered effective connectivity in sensorimotor cortices is a signature of severity and clinical course in depression // *PNAS*. 2021. V. 118. № 40. P. 1-9. DOI: 10.1073/pnas.2105730118
5. **Dmitry D. Bezmaternykh**, Mikhail Ye. Melnikov, Andrey A. Savelov, Lyudmila I. Kozlova, Evgeniy D. Petrovskiy, Kira A. Natarova, and Mark B. Shtark. Brain Networks Connectivity in Mild to Moderate Depression: Resting State fMRI Study with Implications to Nonpharmacological Treatment // *Neural Plasticity*. 2021. V. 2021. P. 1-15. DOI: 10.1155/2021/8846097
6. M. E. Mel'nikov, E. D. Petrovskii, **D. D. Bezmaternykh**, L. I. Kozlova, M. B. Shtark, A. A. Savelov, O. S. Shubina, and K. A. Natarova. fMRI Responses in Healthy Individuals and in Patients with Mild Depression to Presentation of Pleasant and Unpleasant Images // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2018. V. 164. № 5. P. 601 – 604. DOI: 10.1007/s10517-018-4040-y
7. Мельников М.Е., **Безматерных Д.Д.**, Шубина О.С., Штарк М.Б. Визуализация активности головного мозга при депрессии с помощью функциональной магнитнорезонансной томографии: методики и результаты // *Успехи физиологических наук*. 2017. Т. 48. № 2. С. 43 – 71
8. Мельников М.Е., **Безматерных Д.Д.**, Шубина О.С., Штарк М.Б. Церебральные мишени терапии депрессии и предикторы ее эффективности: обзор современных фМРТ-исследований // *Успехи физиологических наук*. 2017. Т. 49. № 1. С. 50 – 71

Подписано в печать

Формат 60х84/16

Объем 1.14 п.л. Тираж 100 экз.

Отпечатано с готового оригинал-макета.