

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МИШЕНЕЙ ДЛЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МУЛЬТИТАРГЕТНОЙ НЕИНВАЗИВНОЙ СТИМУЛЯЦИИ ЛОБНО-ТЕМЕННОЙ СЕТИ КОНТРОЛЯ

А. Г. Пойдашева , Д. О. Синицын, И. С. Бакулин, А. Х. Забирова, Д. Ю. Лагода, Н. А. Супонева, М. А. Пирадов

Российский центр неврологии и нейронаук, Москва, Россия


Персонализация выбора мишени для рТМС — актуальная задача, решение которой может значительно увеличить эффективность метода. Один из подходов к персонализации — стимуляция ключевых хабов индивидуальных сетей покоя. Цель исследования — разработка методологии персонализации рТМС на основе выделения индивидуальных хабов фронто-париетальной контрольной сети (FPCN) с оценкой вариабельности их локализации. Для определения хабов FPCN были построены индивидуальные карты с использованием в качестве seed групповой маски сети FPCN. С помощью алгоритма прожектора с радиусом сферы 5 мм были выбраны мишени в пределах дорсолатеральной префронтальной коры (ДЛПФК) и задней теменной коры (ЗТК). Анализировали вариабельность пространственной локализации мишеней и корректность применения рутинного «правила 5 см» для локализации ДЛПФК. У 24 здоровых добровольцев (9 мужчин, средний возраст 29±7 лет) продемонстрирована высокая межиндивидуальная вариабельность мишеней. Ни в одной из областей не существует универсального положения стимулирующей катушки, позволившего бы эффективно стимулировать мишени у всех добровольцев. Пространственный разброс точек выше в ДЛПФК (объемы многогранников, содержащих множества точек равны 2095 мм³ в ДЛПФК и 739 мм³ в ЗТК). Все индивидуальные мишени в ДЛПФК лежат в пределах маски FPCN, а для ЗТК ряд мишеней находится вне этой маски. Среднее расстояние между зоной кисти первичной моторной коры (М1) и ДЛПФК составило 64±13 мм. У 75% участников это расстояние превышало 5 см, что подтверждает некорректность применения рутинного «правила 5 см» позиционирования катушки для большинства испытуемых. Разработан алгоритм выбора персонализированных мишеней для рТМС по данным фМРТ покоя в ДЛПФК и ЗТК, которые являются ключевыми хабами FPCN.

Ключевые слова: мультитаргетная транскраниальная магнитная стимуляция, персонализация, сети покоя, лобно-теменная сеть контроля

Финансирование: исследование выполнено в рамках проекта «Разработка методики транскраниальной магнитной стимуляции для улучшения когнитивных функций у здоровых лиц», выполняемого в ходе Национального проекта «Новые технологии сохранения здоровья» (рег. №1025020400006-8-3.2.25).

Вклад авторов: А. Г. Пойдашева, Д. О. Синицын, И. С. Бакулин — планирование и дизайн исследования; А. Г. Пойдашева, А. Х. Забирова — анализ литературы; И. С. Бакулин, А. Х. Забирова, Д. Ю. Лагода — сбор данных; Д. О. Синицын, А. Г. Пойдашева — анализ данных; А. Г. Пойдашева, Д. О. Синицын — подготовка статьи; все авторы — интерпретация данных, редактирование статьи.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ РЦНН (протокол № 5-1/25 от 19 мая 2025 г.). Все добровольцы подписали форму добровольного информированного согласия.

 **Для корреспонденции:** Александра Георгиевна Пойдашева
Волоколамское шоссе, д. 80, г. Москва, 125367, Россия; poydasheva@neurology.ru

Статья получена: 14.11.2025 **Статья принята к печати:** 10.12.2025 **Опубликована онлайн:** 20.12.2025

DOI: 10.24075/vrgmu.2025.081

DETERMINING TARGETS FOR PERSONALIZED MULTITARGET NONINVASIVE STIMULATION OF THE FRONTOPIRIETAL CONTROL NETWORK

Poydasheva AG , Sinitsyn DO, Bakulin IS, Zabirowa AH, Lagoda DYu, Suponeva NA, Piradov MA

Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia


Personalization of selecting a target for rTMS is a problem, solving which can significantly increase the method efficacy. Stimulation of the key hubs of individual-level resting-state networks represents an approach to personalization. The study aimed to develop an rTMS personalization method based on the selection of individual frontoparietal control network (FPCN) hubs and assessment of their localization variability. To determine the FPCN hubs, individual maps were built using the FPCN group mask as a seed. The searchlight algorithm with the sphere radius of 5 mm was used to select targets within the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) and posterior parietal cortex (PPC). The target spatial localization variability and correctness of using the routine “5 cm rule” for the DLPFC localization were analyzed. In 24 healthy volunteers (9 males, average age 29±7 years), high interindividual variability of targets was demonstrated. In no area is there a universal position of the stimulation coil that would effectively stimulate targets in all volunteers. Spatial dispersion of points is higher in the DLPFC (volumes of the polyhedra containing the point sets are 2095 mm³ in the DLPFC and 739 mm³ in the PPC). All individual targets in the DLPFC are located within the FPCN mask, while in the PPC some targets are outside this mask. The average distance between the M1 zones and DLPFC is 64±13 mm. In 75% of the subjects, this exceeds 5 cm, which confirms that it was incorrect to use the routine “5 cm rule” for coil positioning in the majority of subjects. An algorithm to select personalized targets for rTMS based on the resting-state fMRI data in the DLPFC and PPC being the key FPCN hubs has been developed.

Keywords: multitarget transcranial magnetic stimulation, personalization, resting-state networks, frontoparietal control network

Funding: the study was conducted as part of the project “Developing a Transcranial Magnetic Stimulation Method to Improve Cognitive Functions in Healthy Individuals” implemented within the framework of the National Project “New Health Preservation Technologies” (registration number 1025020400006-8-3.2.25).

Author contribution: Poydasheva AG, Sinitsyn DO, Bakulin IS — study planning and design; Poydasheva AG, Zabirowa AH — literature review; Bakulin IS, Zabirowa AH, Lagoda DYu — data acquisition; Sinitsyn DO, Poydasheva AG — data analysis; Poydasheva AG, Sinitsyn DO — manuscript writing; all authors — data interpretation, manuscript editing.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the Russian Center of Neurology and Neurosciences (protocol No. 5-1/25 dated 19 May 2025). All the volunteers signed the informed consent form.

 **Correspondence should be addressed:** Alexandra G. Poydasheva
Volokolamskoye shosse, 80, Moscow, 125310, Russia; poydasheva@neurology.ru

Received: 14.11.2025 **Accepted:** 10.12.2025 **Published online:** 20.12.2025

DOI: 10.24075/brsmu.2025.081

Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС) — один из методов неинвазивной нейромодуляции, широко используемый в исследовательской и клинической практике [1]. Протоколы рТМС оказывают долговременные эффекты, схожие с механизмами синаптической пластичности: высокочастотные протоколы и стимуляция интермиттирующими тета-вспышками оказывают эффект, подобный долговременной потенциации (LTP-like), увеличивая возбудимость стимулируемой зоны коры, в то время как низкочастотные протоколы и стимуляция постоянными тета-вспышками — эффект, подобный долговременной депрессии (LTD-like), уменьшая возбудимость стимулируемой зоны [2]. В последние годы широко обсуждаются нейросетевые эффекты рТМС, состоящие в возможности модулировать не только активность стимулируемой зоны, но и отдаленных регионов мозга, имеющих структурные или функциональные связи с этой зоной [3, 4].

Важной проблемой применения рТМС как в клинике, так и в исследовательской практике является высокая вариабельность эффектов, одной из возможных причин которой считается неоптимальный выбор мишени для стимуляции. Размер большинства стимулируемых анатомических областей превышает размер фокуса магнитного поля, генерируемого стимулирующей катушкой, что приводит к большому числу возможных вариантов позиционирования катушки в рамках данной области. Кроме того, различные зоны в пределах этих анатомических областей могут иметь разную цитоархитектонику, а также структурную и функциональную коннективности, что особенно важно в контексте нейросетевых эффектов рТМС [5, 6].

Появление нейронавигационных систем ТМС и алгоритмов расчета максимума ТМС-индуцированного электрического поля позволило в режиме реального времени контролировать положение стимулирующей катушки относительно индивидуальных структурных данных МРТ испытуемого, а также значительно увеличить точность ее позиционирования [7]. Кроме того, нейронавигационные системы позволили использовать для нацеливания данные функциональной МРТ (как групповые, так и индивидуальные), что открыло новые возможности для персонализированного определения и воздействия на выбранные мишени [8]. Исследуются различные подходы к персонализированному определению мишеней на основе функциональной МРТ покоя и с различными парадигмами. Одним из подходов является персонализированное определение локализации «хабов» той или иной сети покоя. Основная гипотеза в данном случае состоит в возможности оказания нейросетевых эффектов ТМС и модуляции активности конкретной сети при стимуляции одного или нескольких ее «хабов».

Существует ряд методологических вопросов, связанных как с индивидуальным выделением сетей покоя, так и с определением самой мишени, исходя из выявляемых карт активации. Например, для выделения индивидуальных сетей покоя предложено несколько алгоритмов: итеративный (см. подробнее [9]), алгоритм Infomap [10], многосессионная иерархическая байесовская модель (multi-session hierarchical Bayesian model, MS-HBM) [11], метод независимых компонент (ICA) и др. В качестве мишени в пределах выделенных карт коннективности может быть задана точка, сигнал которой имеет максимальное значение интересующей характеристики функциональной коннективности [12], или использован ряд подходов, учитывающих коннективность зоны вокруг этой точки. Например, алгоритм прожектора

(«searchlight») выделяет точку с максимальным средним от интересующей характеристики функциональной коннективности по сфере заданного радиуса с центром в этой точке [13], а кластерный алгоритм с помощью заданного порога отсекает кластер с максимальным сигналом и использует координаты центра масс этого кластера [14].

Лобно-теменная сеть контроля (frontoparietal control network, FPCN) — одна из наиболее стабильно выделяемых на фМРТ покоя сетей, активность которой связана с когнитивной деятельностью [15, 16]. Основными хабами FPCN, расположенными поверхностно и доступными для рТМС, являются дорсолатеральная префронтальная кора (ДЛПФК) и задняя теменная кора (ЗТК). В исследованиях продемонстрирована возможность модуляции когнитивных функций в популяции здоровых испытуемых и пациентов при рТМС этих регионов без применения персонализированного подхода, однако результаты этих исследований гетерогенны вследствие высокой вариабельности эффектов [17–19].

Задачей настоящего исследования стала разработка методологии персонализированного определения мишеней для транскраниальной магнитной стимуляции на основе выделения индивидуальных хабов FPCN в пределах ДЛПФК и ЗТК с оценкой вариабельности локализации таких мишеней у здоровых добровольцев.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на базе ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук» в 2025 г. Для всех здоровых добровольцев собирали медицинский анамнез и демографические данные.

Участники исследования

Критерии включения: наличие добровольного информированного согласия; возраст — 20–50 лет. Критерии исключения: отказ от участия в исследовании; противопоказания к проведению МРТ; наличие неврологических заболеваний, влияющих на когнитивные функции, или психических заболеваний на момент включения в исследование или в анамнезе; наличие хронических тяжелых соматических заболеваний, декомпенсации хронической патологии или заболевания в острой фазе (например, ОРВИ).

В исследование были включены 24 здоровых добровольца в возрасте 21–48 лет (9 мужчин, средний возраст составил 29 лет, стандартное отклонение — 7 лет).

Всем добровольцам на магнитно-резонансном томографе Siemens MAGNETOM Prisma (Германия) с величиной магнитной индукции 3 Тл проводили нейровизуализационное обследование.

Получение и предобработка данных МРТ

Протокол нейровизуализационного исследования включал режим T1-взвешенных изображений с возможностью реконструкции изображений в любых проекциях (MPR) для получения структурных данных (TR 2300 мс, воксел $1 \times 1 \times 1$ мм³) и режим «мультипланарное градиентное эхо» (TR 1500 мс, воксел $2 \times 2 \times 2,2$ мм³) для записи сигнала фМРТ покоя с целью анализа функциональной коннективности.

Анализ данных МРТ проводили с использованием программных пакетов CONN (Functional Connectivity SPM

Toolbox 2017, McGovern Institute for Brain Research, Massachusetts Institute of Technology (<http://www.nitrc.org/projects/conn>), Кембридж, США) версии 22.v2407 и SPM12 (Functional Imaging Laboratory, Wellcome Department of Imaging Neuroscience, Institute of Neurology (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software>), Лондон, Великобритания). Для функциональных изображений производили выравнивание с коррекцией искажений восприимчивости с использованием карт поля, коррекцию времени срезов, обнаружение выбросов. Структурные данные были сегментированы на ткани и нормализованы в пространство MNI (Montreal Neurological Institute), а функциональные данные нормализованы с помощью поля деформации, вычисленного для структурных данных (непрямая нормализация). Для функциональных данных производилось также пространственное сглаживание с гауссовым ядром с полной шириной на полувысоте (FWHM), равной 8 мм. При этом средний сигнал для региона, с которым рассчитывалась коннективность (в методе seed-to-voxel, описанном ниже), вычислялся по несглаженным данным, чтобы избежать примешивания сигнала соседних регионов.

Кроме того, из функциональных данных с помощью регрессии были удалены вклады артефактов, пропорциональные сигналу белого вещества (пять главных компонент), ликвора (пять главных компонент), параметрам движения и их производным первого порядка (12 регрессоров), сканам-выбросам, эффекту сессии и его производной первого порядка (два регрессора), а также линейный тренд (два регрессора), с последующей полосовой фильтрацией в диапазоне 0,008–0,09 Гц.

Анализ данных фМРТ покоя с целью выбора мишеней для стимуляции

Была проанализирована литература, посвященная решению задачи нахождения индивидуального разбиения поверхности коры на функциональные сети покоя и выбора в имеющихся зонах оптимальной точки в рамках данного участка сети. Был определен оптимальный набор подходов на каждом из этапов анализа данных, который затем был объединен в алгоритм выбора персонализированных мишеней для рТМС. Основные шаги этого алгоритма представлены ниже.

Алгоритм выбора персонализированных мишеней для рТМС, входящих в лобно-теменную сеть контроля (fronto-parietal control network, FPCN)

Шаг 1. Построение карты степени принадлежности точек мозга сети FPCN.

Используется метод seed-to-voxel — расчет коннективности данного региона (называемого seed-регионом) с остальными вокселями мозга. Метод применяется к индивидуальным данным фМРТ покоя. В качестве seed-региона используется маска сети FPCN, полученная в работе [20] по средней коннективности в группе из 1000 здоровых добровольцев. Полученная карта seed-коннективности принимается в качестве карты степени принадлежности точек мозга сети FPCN.

Шаг 2. Формирование набора вокселей-кандидатов для выбора мишеней, лежащих на поверхности мозга.

Отбираются воксели, лежащие на поверхности мозга. Для этого применяется функция `spm_erode` к маске внутричерепного объема из пакета SPM, приведенной

к индивидуальному пространству данного испытуемого. Эта функция вычисляет область, получаемую из заданной области удалением одного слоя вокселей с ее поверхности. Воксели, удаленные этой функцией, вычисляются вычитанием масок внутричерепного объема до и после применения `spm_erode`. Набор этих вокселей принимается за границу внутричерепного объема, среди них производится дальнейший выбор мишеней.

Шаг 3. Отбор вокселей-кандидатов, лежащих в заданных целевых регионах.

Среди полученных на предыдущем шаге вокселей отбираются лежащие в целевых регионах: ДЛПФК и ЗТК.

Левая ДЛПФК была определена как часть левой средней лобной извилины, не включающая премоторную кору. Маска левой средней лобной извилины была взята из атласа, созданного A. Hammers и коллегами [21]. Маска премоторной коры была получена объединением зон левой дорзальной и вентральной премоторной коры из шаблона HMAT (Human Motor Area Template, [22]). Левая задняя теменная кора была определена как объединение левых надкраевой и угловой извилин и верхней теменной доли по данным атласа A. Hammers.

Шаг 4. Выбор мишеней по методу прожектора («searchlight») [13, 14].

Для каждого из выбранных на предыдущих шагах вокселей рассчитывается мера качества, равная среднему от значений из описанной выше карты seed-коннективности в рамках сферы с центром в данном вокселе и радиусом 5 мм (для учета влияния стимуляции на определенный участок коры вокруг точки-мишени). В качестве мишеней выбираются воксели с максимальным значением этой меры качества в рамках каждого из целевых регионов.

Анализ пространственной локализации мишеней

Индивидуальные мишени для каждого испытуемого были приведены к пространству MNI с помощью созданного в процессе предобработки данных МРТ поля деформации, преобразующего структурное изображение в это пространство. Были рассчитаны средние по группе и стандартные отклонения координат этих мишеней для описания распределения их локализации у различных испытуемых. Были вычислены расстояния от мишеней в ДЛПФК до моторной коры в области коркового представительства мышц кисти. Для этого использовали групповую карту активации (для 486 испытуемых) при движении пальцами правой руки по данным Human Connectome Project [23], загруженную из базы данных Neurovault (идентификатор набора данных <https://identifiers.org/neurovault.image:3162>). Эта карта была бинаризована с порогом $Z > 22$, подобранным таким образом, чтобы выделить кластер в области прецентральной извилины, не включая других близко расположенных кластеров. Для каждой мишени в ДЛПФК вычисляли расстояние до ближайшего к ней вокселя в полученной бинаризованной карте активации.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основании анализа литературы разработан алгоритм определения координат точек в пределах индивидуальных хабов FPCN в ДЛПФК и ЗТК, которые могут быть использованы в качестве мишеней для рТМС.

Для каждого добровольца определены координаты мишеней в двух областях коры (таблица).

Таблица. Индивидуальные координаты мишеней в области дорсолатеральной префронтальной и задней теменной коры левого полушария

№	Область коры						Расстояние между М1 и мишенью в ДЛПФК, мм
	ДЛПФК			ЗТК			
	Координата по оси x	Координата по оси y	Координата по оси z	Координата по оси x	Координата по оси y	Координата по оси z	
1	−41	51	14	−27	−69	59	75
2	−45	48	6	−46	−57	52	76
3	−47	28	36	−39	−60	57	44
4	−41	47	21	−46	−48	58	68
5	−41	34	36	−54	−40	52	50
6	−43	48	14	−51	−53	50	72
7	−44	47	14	−51	−48	52	71
8	−49	28	32	−51	−47	52	46
9	−43	47	13	−55	−42	51	72
10	−51	21	34	−38	−72	46	39
11	−50	25	30	−39	−64	54	44
12	−46	46	9	−50	−52	52	72
13	−44	39	28	−56	−42	50	57
14	−47	43	8	−50	−51	53	71
15	−45	24	42	−45	−61	51	39
16	−42	52	6	−52	−48	51	80
17	−48	43	9	−51	−51	51	70
18	−41	40	30	−46	−57	54	59
19	−45	46	11	−60	−29	44	72
20	−40	35	37	−58	−42	46	51
21	−44	47	12	−57	−49	43	72
22	−40	51	17	−43	−54	57	73
23	−46	47	6	−46	−49	58	75
24	−45	48	6	−45	−54	56	76

Примечание: ДЛПФК — дорсолатеральная префронтальная кора, ЗТК — задняя теменная кора, М1 — первичная моторная кора.

После приведения каждой мишени к пространству MNI средние по группе координаты мишеней в ДЛПФК равны -44,6, 41,1, 19,7 мм, стандартные отклонения — 3,1, 9,5, 12,0 мм. Для мишеней в ЗТК средние координаты равны -48,2, -51,7, 52,0 мм, стандартные отклонения 7,6, 9,6, 4,2 мм. Для ДЛПФК среднее расстояние мишеней от их средней точки составило 14,3 мм, максимальное — 28,3 мм, для ЗТК — 10,4 мм и 28 мм соответственно. Максимальное из расстояний между парами мишеней в ДЛПФК равно 45,9 мм, в ЗТК — 54,1 мм (рис. 1).

Несмотря на сопоставимые линейные метрики разброса мишеней, объем многогранников, рассчитанных методом выпуклых оболочек и содержащих множества точек для каждой из оцениваемых областей, оказался для ДЛПФК почти в 3 раза больше, чем для ЗТК (2095 мм³ и 739 мм³ соответственно) (рис. 2).

При наложении мишеней на маску FPCN, использованную в качестве seed-региона в расчетах индивидуальной коннективности, в области ДЛПФК все мишени находились в пределах маски, тогда как в области ЗТК часть мишеней находилась за ее пределами (рис. 3).

При оценке расстояний от индивидуальных мишеней в ДЛПФК до первичной моторной коры (М1) среднее значение составило 64 мм, стандартное отклонение — 13 мм (таблица). При этом только у 6 добровольцев (25%) дистанция не превышала 50 мм.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В проведенном исследовании предложен алгоритм персонализированного выбора мишеней на основе выделения индивидуальных хабов FPCN в пределах ДЛПФК и ЗТК. Продемонстрирована высокая межиндивидуальная вариабельность мишеней, при этом пространственный разброс точек был выше в ДЛПФК, однако все индивидуальные мишени в ДЛПФК лежали в пределах использованной маски FPCN, тогда как для ЗТК ряд мишеней оказались вне этой маски. Анализ вариабельности локализации полученных мишеней позволяет утверждать, что ни в одной из заданных областей не существует единого универсального положения стимулирующей катушки, которое позволяло бы эффективно стимулировать мишени у всех добровольцев. Кроме того, согласно полученным данным, только у 25% участников исследования расстояние между зонами М1 и ДЛПФК не превышало 5 см, что подтверждает некорректность применения рутинного «правила 5 см» для позиционирования катушки, по крайней мере на популяции здоровых лиц.

Разработанный алгоритм персонализации выбора мишеней позволяет определять индивидуальную локализацию мишеней в двух ключевых хабах FPCN. При этом локализация полученных мишеней у добровольцев была вариабельна как в ДЛПФК, так и в ЗТК. Более

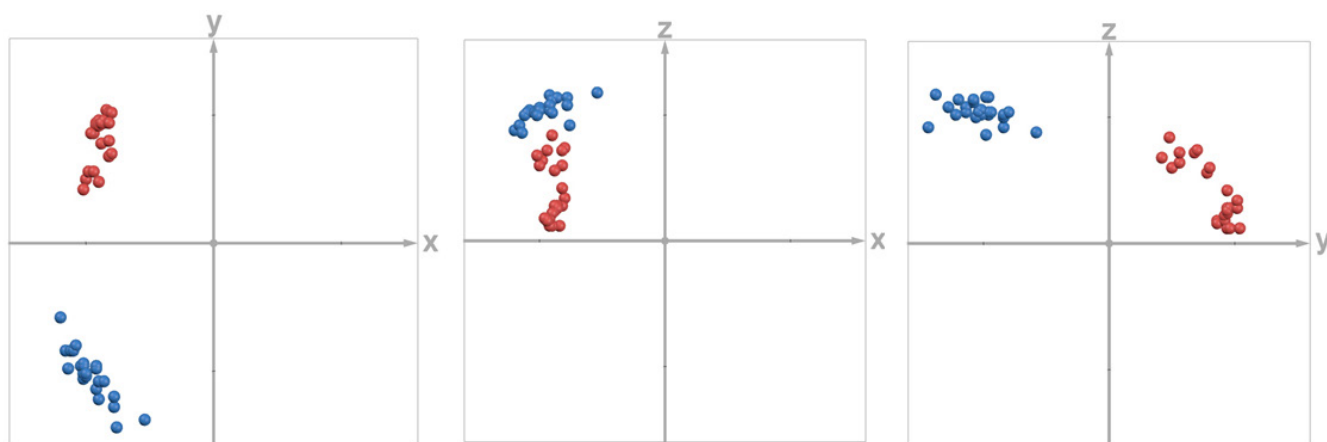


Рис. 1. Проекция расположения мишеней 24 испытуемых плоскостях системы координат. Красным показаны мишени в ДЛПФК, синим — мишени в задней теменной коре

того, размер стимулируемой области для большинства восьмеркообразных катушек, используемых наиболее часто для рТМС (см. подробнее расчеты в [24]), меньше, чем размер области разброса индивидуальных мишеней как в ДЛПФК, так и в ЗТК. Таким образом, очевидно, что не существует единого универсального положения стимулирующей катушки, которое позволяло бы эффективно стимулировать мишени у всех добровольцев, ни в одной из заданных областей. Эти данные ставят под сомнение широко применяемую как в научных исследованиях, так и в клинической практике концепцию «one-fits-all», когда используется универсальный (одинаковый для всех испытуемых/пациентов) подход для определения мишени в регионе интереса, опирающийся на анатомические (например, заданные координаты в пространстве MNI) или поверхностные (например, «правило 5 см») ориентиры. В пользу некорректности такой концепции свидетельствуют данные о том, что в высоко гетерогенных регионах, таких как ДЛПФК, одна и та же анатомическая зона может быть частью разных сетей и, соответственно, нейросетевые эффекты стимуляции такой зоны будут отличаться [25].

Продемонстрировано сходство в локализации полученных мишеней в ДЛПФК как хабе FPCN при сопоставлении с имеющимися в литературе данными. Так, среднее из мишеней, соответствующих пикам независимой

компоненты левой части сети FPCN, идентифицированной визуально среди результатов анализа независимых компонент (independent component analysis, ICA), полученных в работе [26], находилось в точке с координатами $(-38, -39, 17)$ в пространстве MNI. Эта точка расположена на расстоянии 7.4 мм от средней точки, полученной в нашей работе, по направлению в глубину мозга (рис. 4). Более поверхностное расположение мишеней в настоящем исследовании объясняется особенностями методологии. Учитывая ограничение глубины воздействия магнитного поля при рТМС, мы ограничивали глубину расположения мишеней границей интракраниального объема, которая была найдена с помощью функции `spm_erode` пакета SPM.

Нами было выявлено, что среднее расстояние между зоной кисти первичной моторной коры (M1) и мишенями в ДЛПФК превышает 6 см. Полученные данные имеют значение в контексте оценки валидности «правила 5 см» как подхода к локализации мишени для рТМС в ДЛПФК. Первоначально такой подход был предложен в исследованиях, посвященных терапии фармакорезистентной депрессии [27]. Однако в дальнейшем ввиду простоты и удобства его стали широко применять для локализации мишеней в ДЛПФК и при других заболеваниях, а также в исследованиях у здоровых добровольцев. По нашим данным, лишь у 25% испытуемых

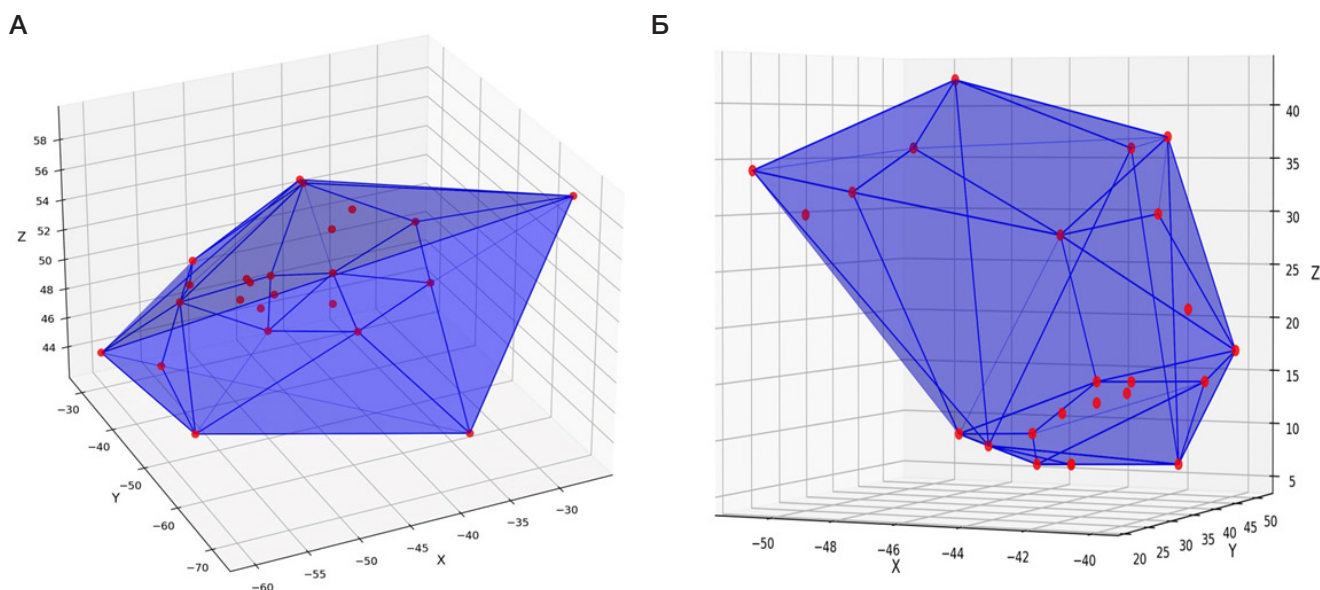


Рис. 2. Выпуклые оболочки множеств точек с координатами мишеней в ЗТК (А) и ДЛПФК (Б)

расстояние между мишенью в ДЛПФК и зоной кисти в М1 не превышало 5 см. При этом важно отметить, что мы оценивали кратчайшее расстояние между двумя точками, тогда как «правило 5 см» предполагает оценку расстояния между их проекциями по выпуклой поверхности скальпа. Эти данные подтверждают результаты многочисленных исследований, показывающих, что при использовании «правила 5 см» полученная мишень смещена каудально относительно мишеней, получаемых при использовании нейронавигационных систем с опорой на анатомические и функциональные данные, и зачастую вообще находится в пределах премоторной коры — другой анатомической области, имеющей иные функции и связи [28–30].

При сопоставлении областей, образованных множествами мишеней в двух заданных регионах между собой и с маской FPCN, использованной в качестве seed-региона, показано, что при сопоставимых линейных метриках разброса мишеней объем многогранника, в вершинах которого лежат полученные индивидуальные мишени, для ДЛПФК значительно выше, чем для ЗТК. Вместе с тем, все индивидуальные мишени в ДЛПФК лежат в пределах маски FPCN, тогда как для ЗТК ряд мишеней находится вне этой маски. Полученные результаты свидетельствуют о высокой межиндивидуальной вариабельности топографии обоих хабов FPCN, что только подчеркивает необходимость персонализации подхода к выбору мишени.

Отдельного обсуждения требует предлагаемый алгоритм определения мишеней. Для нахождения индивидуального разбиения поверхности коры на функциональные сети покоя нами был использован алгоритм, схожий с первым шагом итеративного метода [9]: групповая маска лобно-теменной сети контроля из работы [20] использована в качестве seed-региона при анализе индивидуальных данных фМРТ покоя. При первоначальном анализе литературы оптимальным для выполнения задачи индивидуального выделения сетей покоя представлялся метод MS-HBM [11], позволяющий выделять наиболее однородный сигнал в получаемых регионах. Однако данный метод не позволяет оценить степень уверенности в принадлежности каждой точки данной сети, что требуется для выбора оптимальной точки в рамках данного участка сети. Подходы, включающие анализ независимых компонент, были отвергнуты нами ввиду необходимости сопоставления компонент, полученных из индивидуальных данных, известным сетям, полученным ранее на групповых данных. При этом такое сопоставление может выполняться как с помощью визуального сравнения топографии [26], так и автоматическими методами [31, 32], но в обоих случаях возможны ситуации с высокой неопределенностью в соотношении сетей, затрудняющие интерпретацию результатов.

Для выбора мишени по данной карте коннективности был использован метод прожектора («searchlight»), который позволяет учитывать разнородность сигнала от соседних вокселей в пределах искомых областей. Однако локализация мишени в данном случае зависела от размеров сферы, задаваемой исследователем. Мы использовали радиус сферы 5 мм, принимая во внимание размеры стимулируемой при рТМС области [24]. Таким образом, разработанный алгоритм соответствовал задаче определить индивидуальные мишени для рТМС на основе выявления хабов FPCN.

Ограничения исследования

Одним из ограничений настоящего исследования является небольшой размер выборки испытуемых. Однако даже на

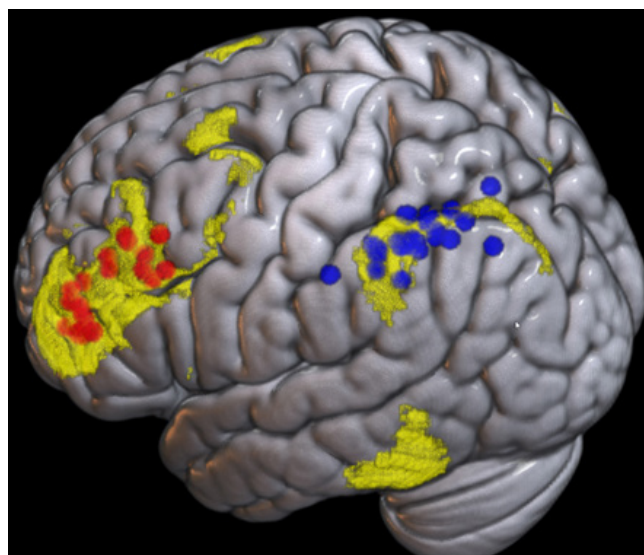


Рис. 3. Расположение мишеней для всех испытуемых в пространстве MNI. Желтым показана групповая маска лобно-теменной сети контроля (frontoparietal control network, FPCN) из работы [20], использованная в качестве seed-региона в расчетах индивидуальной коннективности. Красным показаны индивидуальные мишени в рамках ДЛПФК (определенной как часть средней лобной извилины, не включающая премоторную кору), синим — мишени в задней теменной коре (определенной как объединение надкраевой и угловой извилин и верхней теменной доли). Данные изображены на шаблоне mni152 из программы MRICroGL



Рис. 4. Сопоставление средних положений мишеней в ДЛПФК в пространстве MNI по данным настоящего исследования (красный) и работы [26] (показаны зеленым). В работе [26] средняя точка определялась среди мишеней в ДЛПФК, найденных как пики независимых компонент индивидуального сигнала фМРТ покоя, визуально идентифицированных как сеть FPCN

такой выборке была показана гетерогенность расположения мишеней для рТМС, обосновывающая важность персонализированного подхода. Другим ограничением является включение только здоровых добровольцев молодого и среднего возраста, в связи с чем в будущих работах необходимо проведение подобного анализа у здоровых лиц старшего и пожилого возраста, а также у пациентов с когнитивными нарушениями различного генеза. Следует также отметить, что в рамках настоящей работы нейровизуализационное исследование проводили на МР-томографе с величиной магнитной индукции 3 Тл. Представляется целесообразной валидация предложенного алгоритма на данных, полученных при использовании МР-томографов с индукцией 1–1,5 Тл, которые значительно более доступны. Кроме того, в данной работе не проводили оценку стабильности между сессиями для выделяемой индивидуальной сети FPCN и выбираемых по ней мишеней в ДЛПФК и ЗТК. Заметим, что в результате

концептуально аналогичной используемому методу первой итерации алгоритма [9] индивидуальное разбиение на сети покоя для данных Human Connectome Project имело воспроизводимость около 0,9, которая была измерена как доля вокселей, попадающих в ту же сеть при повторном исследовании (при этом данные имели приблизительно вдвое большие длительность и временное разрешение).

ВЫВОДЫ

Персонализация выбора мишени для рТМС — актуальная задача, решение которой может значительно увеличить эффективность применения метода в клинической практике и научных исследованиях. Анализ индивидуальных карт сетей покоя позволяет получать персонализированные мишени, локализация которых характеризуется высокой межиндивидуальной вариабельностью. В то же время

следует отметить, что проведение такого анализа сопряжено с целым рядом методологических проблем и требует обоснованного выбора того или иного подхода на каждом этапе. В рамках исследования нами предложен алгоритм выбора персонализированных мишеней для рТМС по данным фМРТ покоя в ДЛПФК и ЗТК, которые являются ключевыми хабами FPCN и основными мишенями для рТМС как у пациентов с когнитивными нарушениями, так и у здоровых лиц в работах по модуляции когнитивных функций. Разработка автоматизированных алгоритмов анализа фМРТ покоя с учетом особенностей задачи — определение мишеней для рТМС — может в дальнейшем способствовать более широкому распространению персонализированной рТМС. В будущих рандомизированных контролируемых исследованиях необходимо подтверждение повышения эффективности рТМС при использовании разработанного подхода к персонализированному выбору мишеней.

Литература

- Chen M, Zhao G, Peng L. Transcranial Magnetic Stimulation Applications in the Study of Executive Functions: A Review. *Brain Behav.* 2024; 14 (11): e70099.
- Sun W, Wu Q, Gao L, Zheng Z, Xiang H, Yang K, et al. Advancements in Transcranial Magnetic Stimulation Research and the Path to Precision. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2023; 19: 1841–51.
- Tik M, Hoffmann A, Sladky R, Tomova L, Hummer A, Navarro de Lara L, et al. Towards understanding rTMS mechanism of action: Stimulation of the DLPFC causes network-specific increase in functional connectivity. *Neuroimage.* 2017; 162: 289–96.
- Ørbo MC, Høier S, Vangberg TR, Csifcsak G, Grønli OK, Aslaksen PM. The cerebral and cognitive changes after intermittent theta burst stimulation (iTBS) treatment for depression: study protocol for a randomized double-blind sham-controlled trial. *Trials.* 2024; 25 (1): 752.
- Smith S, Duff E, Groves A, Nichols TE, Jbabdi S, Westlye LT, et al. Structural Variability in the Human Brain Reflects Fine-Grained Functional Architecture at the Population Level. *J Neurosci.* 39 (31): 6136–49.
- Lioumis P, Roine T, Granö I, Aydogan DB, Ukharova E, Souza VH, et al. Optimization of TMS target engagement: current state and future perspectives. *Front Neurosci.* 2025; 19: 1517228.
- Caulfield KA, Fleischmann HH, Cox CE, Wolf JP, George MS, McTeague LM. Neuronavigation maximizes accuracy and precision in TMS positioning: Evidence from 11,230 distance, angle, and electric field modeling measurements. *Brain Stimul.* 2022; 15 (5): 1192–205.
- Cash RFH, Zalesky A. Personalized and Circuit-Based Transcranial Magnetic Stimulation: Evidence, Controversies, and Opportunities. *Biol Psychiatry.* 2024; 95 (6): 510–22.
- Wang D, Buckner RL, Fox MD, Holt DJ, Holmes AJ, Stoecklein S, et al. Parcellating cortical functional networks in individuals. *Nat Neurosci.* 2015; 18 (12): 1853–60.
- Gordon EM, Laumann TO, Gilmore AW, Newbold DJ, Greene DJ, Berg JJ, et al. Precision Functional Mapping of Individual Human Brains. *Neuron.* 2017; 95 (4): 791–807.e7.
- Kong R, Li J, Orban C, Sabuncu MR, Liu H, Schaefer A, et al. Spatial Topography of Individual-Specific Cortical Networks Predicts Human Cognition, Personality, and Emotion. *Cereb Cortex.* 2019; 29 (6): 2533–51.
- Ning L, Makris N, Camprodon JA, Rathi Y. Limits and reproducibility of resting-state functional MRI definition of DLPFC targets for neuromodulation. *Brain Stimul.* 2019; 12 (1): 129–38.
- Fox MD, Liu H, Pascual-Leone A. Identification of reproducible individualized targets for treatment of depression with TMS based on intrinsic connectivity. *Neuroimage.* 2013; 66: 151–60.
- Cash RFH, Cocchi L, Lv J, Wu Y, Fitzgerald PB, Zalesky A. Personalized connectivity-guided DLPFC-TMS for depression: Advancing computational feasibility, precision and reproducibility. *Hum Brain Mapp.* 2021; 42 (13): 4155–72.
- Menon V, D'Esposito M. The role of PFC networks in cognitive control and executive function. *Neuropsychopharmacology.* 2022; 47 (1): 90–103.
- Xia H, He Q, Chen A. Understanding cognitive control in aging: A brain network perspective. *Front Aging Neurosci.* 2022; 14: 1038756.
- Ebrahimzadeh E, Sadjadi SM, Asgarinejad M, Dehghani A, Rajabion L, Soltanian-Zadeh H. Neuroenhancement by repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on DLPFC in healthy adults. *Cogn Neurodyn.* 2025; 19 (1): 34.
- Zhang Y, Dong K, Yang J, Guo Q, Zhao Y, Zhu X, et al. Comparative efficacy of rTMS on different targets in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Aging Neurosci.* 2025; 17: 1536573.
- Xu M, Nikolin S, Samaritunga N, Chow EJH, Loo CK, Martin DM. Cognitive Effects Following Offline High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (HF-rTMS) in Healthy Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev.* 2024; 34 (1): 250–76.
- Yeo BT, Krienen FM, Sepulcre J, Sabuncu MR, Lashkari D, Hollinshead M, et al. The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol.* 2011; 106 (3): 1125–65.
- Hammers A, Allom R, Koepp MJ, Free SL, Myers R, et al. Three-dimensional maximum probability atlas of the human brain, with particular reference to the temporal lobe. *Hum Brain Mapp.* 2003;19(4):224-47.
- Mayka MA, Corcos DM, Leurgans SE, Vaillancourt DE. Three-dimensional locations and boundaries of motor and premotor cortices as defined by functional brain imaging: a meta-analysis. *Neuroimage.* 2006;31(4):1453-74.
- Van Essen DC, Smith SM, Barch DM, Behrens TE, Yacoub E, Ugurbil K; et al. The WU-Minn Human Connectome Project: an overview. *Neuroimage.* 2013; 80: 62–79.
- Drakaki M, Mathiesen C, Siebner HR, Madsen K, Thielscher A. Database of 25 validated coil models for electric field simulations for TMS. *Brain Stimul.* 2022; 15 (3): 697–706.
- Lynch CJ, Elbau IG, Ng TH, Wolk D, Zhu S, Ayaz A, et al. Automated optimization of TMS coil placement for personalized functional network engagement. *Neuron.* 2022; 110 (20): 3263–77.
- Sayali C, Gogulski J, Granö I, Lioumis P, Barrett F. Test-retest reliability of TMS-evoked potentials over fMRI-based definitions of non-motor cortical targets. *bioRxiv* 2024.12.20.629675.
- Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardó F, Catalá MD. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet.* 1996; 348 (9022):

233–7.

28. Tsukuda B, Ikeda S, Minami S, Katsura K, Shimizu T, Kame T, et al. Targeting Method for rTMS for Treating Depression in Japanese Patients: A Comparison of the Standard, F3, and Neuronavigation Approaches. *Neuropsychobiology*. 2024; 83 (3–4): 170–8.
29. Fitzgerald PB. Targeting repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: do we really know what we are stimulating and how best to do it? *Brain Stimul*. 2021; 14 (3): 730–6.
30. Ahdab R, Ayache SS, Brugières P, Goujon C, Lefaucheur JP. Comparison of "standard" and "navigated" procedures of TMS coil positioning over motor, premotor and prefrontal targets in patients with chronic pain and depression. *Neurophysiol Clin*. 2010; 40 (1): 27–36.
31. Bagattini C, Brignani D, Bonni S, Quattrini G, Gasparotti R, Pievani M. Functional Imaging to Guide Network-Based TMS Treatments: Toward a Tailored Medicine Approach in Alzheimer's Disease. *Front Neurosci*. 2021; 15: 687493.
32. Castrillon G, Sollmann N, Kurcyus K, Razi A, Krieg SM, Riedl V. The physiological effects of noninvasive brain stimulation fundamentally differ across the human cortex. *Sci Adv*. 2020; 6 (5): eaay2739.

References

1. Chen M, Zhao G, Peng L. Transcranial Magnetic Stimulation Applications in the Study of Executive Functions: A Review. *Brain Behav*. 2024; 14 (11): e70099.
2. Sun W, Wu Q, Gao L, Zheng Z, Xiang H, Yang K, et al. Advancements in Transcranial Magnetic Stimulation Research and the Path to Precision. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2023; 19: 1841–51.
3. Tik M, Hoffmann A, Sladky R, Tomova L, Hummer A, Navarro de Lara L, et al. Towards understanding rTMS mechanism of action: Stimulation of the DLPFC causes network-specific increase in functional connectivity. *Neuroimage*. 2017; 162: 289–96.
4. Ørbo MC, Høier S, Vangberg TR, Csicsak G, Grønli OK, Aslaksen PM. The cerebral and cognitive changes after intermittent theta burst stimulation (iTBS) treatment for depression: study protocol for a randomized double-blind sham-controlled trial. *Trials*. 2024; 25 (1): 752.
5. Smith S, Duff E, Groves A, Nichols TE, Jbabdi S, Westlye LT, et al. Structural Variability in the Human Brain Reflects Fine-Grained Functional Architecture at the Population Level. *J Neurosci*. 2019; 39 (31): 6136–49.
6. Lioumis P, Roine T, Granö I, Aydogan DB, Ukharova E, Souza VH, et al. Optimization of TMS target engagement: current state and future perspectives. *Front Neurosci*. 2025; 19: 1517228.
7. Caulfield KA, Fleischmann HH, Cox CE, Wolf JP, George MS, McTeague LM. Neuronavigation maximizes accuracy and precision in TMS positioning: Evidence from 11,230 distance, angle, and electric field modeling measurements. *Brain Stimul*. 2022; 15 (5): 1192–205.
8. Cash RFH, Zalesky A. Personalized and Circuit-Based Transcranial Magnetic Stimulation: Evidence, Controversies, and Opportunities. *Biol Psychiatry*. 2024; 95 (6): 510–22.
9. Wang D, Buckner RL, Fox MD, Holt DJ, Holmes AJ, Stoecklein S, et al. Parcellating cortical functional networks in individuals. *Nat Neurosci*. 2015; 18 (12): 1853–60.
10. Gordon EM, Laumann TO, Gilmore AW, Newbold DJ, Greene DJ, Berg JJ, et al. Precision Functional Mapping of Individual Human Brains. *Neuron*. 2017; 95 (4): 791–807.e7.
11. Kong R, Li J, Orban C, Sabuncu MR, Liu H, Schaefer A, et al. Spatial Topography of Individual-Specific Cortical Networks Predicts Human Cognition, Personality, and Emotion. *Cereb Cortex*. 2019; 29 (6): 2533–51.
12. Ning L, Makris N, Camprodon JA, Rath Y. Limits and reproducibility of resting-state functional MRI definition of DLPFC targets for neuromodulation. *Brain Stimul*. 2019; 12 (1): 129–38.
13. Fox MD, Liu H, Pascual-Leone A. Identification of reproducible individualized targets for treatment of depression with TMS based on intrinsic connectivity. *Neuroimage*. 2013; 66: 151–60.
14. Cash RFH, Cocchi L, Lv J, Wu Y, Fitzgerald PB, Zalesky A. Personalized connectivity-guided DLPFC-TMS for depression: Advancing computational feasibility, precision and reproducibility. *Hum Brain Mapp*. 2021; 42 (13): 4155–72.
15. Menon V, D'Esposito M. The role of PFC networks in cognitive control and executive function. *Neuropsychopharmacology*. 2022; 47 (1): 90–103.
16. Xia H, He Q, Chen A. Understanding cognitive control in aging: A brain network perspective. *Front Aging Neurosci*. 2022; 14: 1038756.
17. Ebrahimzadeh E, Sadjadi SM, Asgarinejad M, Dehghani A, Rajabion L, Soltanian-Zadeh H. Neuroenhancement by repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on DLPFC in healthy adults. *Cogn Neurodyn*. 2025; 19 (1): 34.
18. Zhang Y, Dong K, Yang J, Guo Q, Zhao Y, Zhu X, et al. Comparative efficacy of rTMS on different targets in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Aging Neurosci*. 2025; 17: 1536573.
19. Xu M, Nikolin S, Samarasinghe N, Chow EJH, Loo CK, Martin DM. Cognitive Effects Following Offline High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (HF-rTMS) in Healthy Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev*. 2024; 34 (1): 250–76.
20. Yeo BT, Krienen FM, Sepulcre J, Sabuncu MR, Lashkari D, Hollinshead M, et al. The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol*. 2011; 106 (3): 1125–65.
21. Hammers A, Allom R, Koepp MJ, Free SL, Myers R, et al. Three-dimensional maximum probability atlas of the human brain, with particular reference to the temporal lobe. *Hum Brain Mapp*. 2003; 19(4):224–47.
22. Mayka MA, Corcos DM, Leurgans SE, Vaillancourt DE. Three-dimensional locations and boundaries of motor and premotor cortices as defined by functional brain imaging: a meta-analysis. *Neuroimage*. 2006; 31(4):1453–74.
23. Van Essen DC, Smith SM, Barch DM, Behrens TE, Yacoub E, Ugurbil K; et al. The WU-Minn Human Connectome Project: an overview. *Neuroimage*. 2013; 80: 62–79.
24. Drakaki M, Mathiesen C, Siebner HR, Madsen K, Thielscher A. Database of 25 validated coil models for electric field simulations for TMS. *Brain Stimul*. 2022; 15 (3): 697–706.
25. Lynch CJ, Elbau IG, Ng TH, Wolk D, Zhu S, Ayaz A, et al. Automated optimization of TMS coil placement for personalized functional network engagement. *Neuron*. 2022; 110 (20): 3263–77.
26. Sayalı C, Gogulski J, Granö I, Lioumis P, Barrett F. Test-retest reliability of TMS-evoked potentials over fMRI-based definitions of non-motor cortical targets. *bioRxiv* 2024.12.20.629675.
27. Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardó F, Catalá MD. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet*. 1996; 348 (9022): 233–7.
28. Tsukuda B, Ikeda S, Minami S, Katsura K, Shimizu T, Kame T, et al. Targeting Method for rTMS for Treating Depression in Japanese Patients: A Comparison of the Standard, F3, and Neuronavigation Approaches. *Neuropsychobiology*. 2024; 83 (3–4): 170–8.
29. Fitzgerald PB. Targeting repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: do we really know what we are stimulating and how best to do it? *Brain Stimul*. 2021; 14 (3): 730–6.
30. Ahdab R, Ayache SS, Brugières P, Goujon C, Lefaucheur JP. Comparison of "standard" and "navigated" procedures of TMS coil positioning over motor, premotor and prefrontal targets in patients with chronic pain and depression. *Neurophysiol Clin*. 2010; 40 (1): 27–36.
31. Bagattini C, Brignani D, Bonni S, Quattrini G, Gasparotti R, Pievani M. Functional Imaging to Guide Network-Based TMS Treatments: Toward a Tailored Medicine Approach in Alzheimer's Disease. *Front Neurosci*. 2021; 15: 687493.
32. Castrillon G, Sollmann N, Kurcyus K, Razi A, Krieg SM, Riedl V. The physiological effects of noninvasive brain stimulation fundamentally differ across the human cortex. *Sci Adv*. 2020; 6 (5): eaay2739.