

М. Е. Черненко
**СОВРЕМЕННЫЕ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ МЕТОДЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТЬ
 В СИСТЕМЕ НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИИ**
(обзор литературы)

М. Є. Черненко
Сучасні немедикаментозні способи впливу на нейропластичність в системі нейрореабілітації
(огляд літератури)

М. Ye. Chernenko
Modern non-medicinal methods of influence on neuroplasticity in the system of neurorehabilitation
(literature review)

В обзоре затронута актуальность воздействия немедикаментозных методов на нейропластичность в системе нейрореабилитации. Представлены разноуровневые нейропластические эффекты электромагнитных полей, вызванные транскраниальной магнитной стимуляцией (TMS). Рассмотрено влияние TMS на нейротрансмиттеры и синаптическую пластичность, глиальные клетки и предотвращение гибели нейронов. Описаны нейротрофические эффекты TMS на рост дендритов, ростовые и нейротрофические факторы. Прослежено влияние TMS на генетический аппарат нейронов. Продемонстрировано, что TMS обладает доказанной способностью модулировать внутреннюю активность мозга частотно-зависимым образом, генерировать контралатеральные ответы, обеспечивать наряду с нейромодулирующим и нейростимулирующим эффект, оказывать влияние на мозг как на глобальную динамическую систему.

Ключевые слова: нейропластичность, нейрореабилитация, синаптическая пластичность, транскраниальная магнитная стимуляция

В огляді автори розглянули актуальність впливу немедикаментозних методів на нейропластичність в системі нейрореабілітації. Подано різнорівневі нейропластичні ефекти електромагнітних полів внаслідок транскраніальної магнітної стимуляції (TMS). Розглянуто вплив TMS на нейротрансмітери і синаптичну пластичність, гліальні клітини і запобігання загибелі нейронів. Описано нейротрофічні ефекти TMS на зростання дендритів, ростові і нейротрофічні фактори. Простежено вплив TMS на генетичний апарат нейронів. Продемонстровано, що TMS має доведену здатність модулювати внутрішню активність мозку частотно-залежним способом, генерувати контралатеральні відповіді, забезпечувати поряд з нейромодулюючим і нейростимулюючий ефект, впливати на мозок як на глобальну динамічну систему.

Ключові слова: нейропластичність, нейрореабілітація, синаптична пластичність, транскраніальна магнітна стимуляція

In this article, the authors addressed the impact of non-drug methods on neuroplasticity in the neurorehabilitation system. Multilevel neuroplastic effects of electromagnetic fields caused by transcranial magnetic stimulation (TMS) are presented. The effects of TMS on neurotransmitters and synaptic plasticity, glial cells and the prevention of neuronal death are examined. The neurotrophic effects of TMS on the growth of dendrites, growth and neurotrophic factors are described. The effect of TMS on the genetic apparatus of neurons is traced. It has been demonstrated that TMS has a proven ability to modulate the internal activity of the brain in a frequency-dependent manner, generate contralateral responses, provide, along with the neuromodulatory and neurostimulating effect, influence the brain as a global dynamic system.

Key words: neuroplasticity, neurorehabilitation, synaptic plasticity, transcranial magnetic stimulation

Недостаточная эффективность существующих терапевтических подходов при нейрореабилитации обуславливает поиск новых и модификацию известных немедикаментозных способов индукции нейропластичности. Так, феномены разнонаправленного действия функциональной нейропластичности описаны при применении метода транстимпанальной химической вестибулярной дерецепции, транскраниальной микрополяризации, интрацеребральной нейротрансплантации. Важное место среди таких способов занимает транскраниальная стимуляция (TS). Практика TS исходит из того, что активность мозга основана на электрической активности (ЕА) нейронов [1]. Это означает, что действием электрического тока, магнитного поля или иного физического агента можно модулировать, облегчать или ухудшать ЕА и таким образом направленно влиять на процесс формирования временных или постоянных изменений ЕА. Группу TS составляют: транскраниальная магнитная стимуляция (TMS), транскраниальная электростимуляция (tES), транскраниальная стимуляция методом случайного шума (tRNS) и транскраниальная ультразвуковая стимуляция (TUS) [2—15]. В настоящем обзоре рассмотрены нейропластические эффекты, возникающие под действием TMS.

Транскраниальная магнитная стимуляция использует переменные магнитные поля для неинвазивной стимуляции нейронов в головном мозге [15, 16]. TMS является наиболее активно развивающимся направлением, в основе которого лежит модуляция механизмов нейропластичности. Активизация или торможение определенных зон коры головного мозга осуществляется за счет разновременной потенциации. TMS позволяет реорганизовать нейрональные сети посредством модуляции их связей [17, 18]. В клинической неврологии широко применяется метод TMS, известный как повторяющаяся (*repetitive*) TMS (rTMS). Существует два основных режима rTMS: низкочастотный, который определяется стимуляцией на частотах ниже 1 Гц, и высокочастотный, который определяется стимуляцией на частотах выше 5 Гц. Низкочастотная rTMS снижает возбудимость нейронов, тогда как высокочастотная rTMS повышает возбудимость коры [19]. Широко применяется и навигационная транскраниальная магнитная стимуляция (nTMS). Системы nTMS учитывают индивидуальную анатомию конкретного человека и позволяют наносить стимул целенаправленно и локально, с опорой на МРТ-данные [16].

Далее представлены конкретные эффекты электромагнитных полей, вызванных TMS, на процессы, которые происходят на разных уровнях в головном мозге.

Влияние rTMS на нейротрансмиттеры и синаптическую пластичность отражено в исследованиях Strafella A. P. et al. [20]; Cho S. S., Strafella A. P. [21]; Ko J. H. et al. [22]; Huang Y. Z. et al. [23]; Lisanby S. H., Belmaker R. H. [24]; Cho S. et al. [25]; Kuwabara S. et al. [26]; Hoogendam J. M. et al. [27]; Duffau H. [28]; Cooke S. F., Bliss T. V. [29]; Teo J. T. et al. [30].

Функциональное исследование нейровизуализации пациентов с болезнью Паркинсона показало, что rTMS увеличивала концентрацию эндогенного дофамина в ипсилатеральном стриатуме [20]. Высоочастотная (10 Гц) rTMS левой дорсолатеральной префронтальной коры (DLPFC) увеличивает высвобождение ипсилатерального дофамина в областях Бродмана 25/12 и 32, а также в области 11 Бродмана, которая находится в медиальной орбитофронтальной коре [21]. Эти изменения в продукции дофамина обуславливают снижение потенциала связывания лиганда [11] FLB 457 во время сканирования позитронно-эмиссионной томографией (ПЭТ). При проведении rTMS правой DLPFC никаких существенных изменений не наблюдалось. В других исследованиях были получены аналогичные данные, касающиеся TMS-индуцированных изменений в выработке дофамина. Тета-взрывная (высоочастотная) стимуляция, применяемая к левому DLPFC у здоровых добровольцев, ухудшала двигательную активность и уменьшала двустороннюю выработку стриатального дофамина [22]; ипсилатеральное хвостатое ядро и ипсилатеральный путамен показали наиболее значительное снижение дофаминергической активности. Считается, что эффекты этого режима стимуляции связаны с его длительным ингибированием (до 60 минут) нижележащих сегментов головного мозга через нейропластические изменения в синаптической структуре, которые, вероятно, происходят посредством активации рецепторов NMDA [23]. rTMS также влияет на уровни экспрессии различных рецепторов и других нейромедиаторов. После воздействия rTMS наблюдается снижение числа β -адренорецепторов в лобной и поясной коре, но увеличивается количество NMDA-рецепторов в вентромедиальном таламусе, миндалине и теменной коре [24]. Крысы, подвергшиеся 5-дневному воздействию электромагнитного излучения (частота 60 Гц, амплитуда 20 Гс), обнаруживают высокий уровень оксида азота (NO) и циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в коре головного мозга, извилинах и гиппокампе. Однако количество и морфология нейронов остаются неизменными. На основании приведенных данных было высказано предположение, что усиленная экспрессия генов, ответственных за синтез нейрональной NO-синтазы, может лежать в основе эффектов TMS [25].

Согласно современной теории, эффекты rTMS в первую очередь определяются конкретными комбинациями частоты и интенсивности стимуляции, которые используют. В ответ на rTMS возбудимость нейронов изменяется из-за сдвига ионного баланса вокруг популяции стимулированных нейронов [26]; этот сдвиг проявляется как измененная синаптическая пластичность [16]. Большинство исследователей считают, что длительные терапевтические эффекты rTMS и влияние магнитной стимуляции на процессы, описанные выше, связаны с двумя явлениями: длительной потенциицией (LTP) и длительной депрессией (LTD) [27]. LTP и LTD, как полагают, являются ключевыми механизмами, поддерживающими долгосрочные

изменения в силе синапсов после воздействия TMS. LTP повышает синаптическую силу и может сохраняться в течение нескольких дней, недель или месяцев, тогда как LTD приводит к долгосрочному снижению синаптической силы [28]. Молекулярные механизмы, связанные с TMS-индуцированными изменениями, вероятно, включают NMDA-рецепторы, расположенные на постсинаптической мембране [16]. NMDA-рецепторы содержат катионный канал, который блокируется ионами магния в состоянии покоя [29], но деполяризация клеточной мембраны устраняет этот блок каналов и позволяет ионам кальция проникать в постсинаптический нейрон [29]; это в конечном итоге приводит к индукции LTP.

Комбинации лечения TMS и фармакотерапии также показали интересные результаты. Например, небольшие дозы мемантина, неконкурентного антагониста NMDA-рецепторов, могут блокировать облегчающий эффект во время LTP [23]. Аналогичные данные были получены с использованием d-циклосерина [30].

Влияние rTMS на глиальные клетки и предотвращение гибели нейронов показано в работах May A. et al. [31]; May A. [32]; Ueyama E. et al. [33]; Meng D. P. et al. [34]; Arias-Carrión O. et al. [35]; Vlachos A. et al. [36]; Fujiki M. et al. [37]; Ogiue-Ikeda M. et al. [38]; Feng H. L. et al. [39]; Gao F. et al. [40]; Yoon K. J. et al. [41]; Ke S. et al. [42].

Важным аспектом действия TMS является ее влияние на нейропротекторные механизмы. May A. с соавт. [31] морфометрически продемонстрировали, что rTMS с частотой 1 Гц, применяемая к левой верхней височной извилине (области Бродмана 41 и 42) в течение 5 дней при интенсивности 110 % моторного порога TMS, значительно увеличивала объем серого вещества в месте стимуляции. Никаких изменений в объеме серого вещества не было зарегистрировано у пациентов, подвергшихся фиктивной TMS. Было высказано предположение, что вышеописанные макроскопические изменения зависели от синаптогенеза, ангиогенеза, глиогенеза, нейрогенеза, увеличения размера клеток и увеличения мозгового кровотока [32].

Ueyama E. и соавт. [33] сообщили, что rTMS с частотой 25 Гц в течение 14 дней усиливает нейрогенез в зубчатой извилине мыши, а Meng D. P. и соавт. [34] обнаружили, что высокоинтенсивные переменные магнитные поля (0,1—10 Тл) оказывают положительное влияние на дифференцировку и рост нервных стволовых клеток у новорожденных крыс *in vitro*. Максимальные эффекты были достигнуты в поле 40 000 Г (4 Т). После индукции одностороннего повреждения в черной субстанции с использованием 6-OHDA у мышей, подвергшихся 60-дневному периоду лечения rTMS, обнаружена дифференцировка *in situ* нейронов в субвентрикулярной зоне в дофамин-продуцирующие нейроны [35]. Более того, количество новых дофамин-продуцирующих клеток коррелировало с усилением двигательной активности. Vlachos A. и соавт. [36] изучили эффекты высокочастотной (10 Гц) стимуляции в культивируемых зрелых клетках гиппокампа CA1 мышей и обнаружили, что магнитная стимуляция индуцирует ремоделирование дендритных шипиков. Эти эффекты были связаны с влиянием TMS на NMDA- и AMPA-рецепторы.

Несколько исследований с использованием моделей транзиторной ишемической атаки и длительной ишемии показали, что rTMS защищает нейроны от смерти и изменяет кровоток и обмен веществ

в мозге [37, 38]. rTMS также способствует восстановлению функции нейронов после церебральной ишемии — реперфузионного повреждения у крыс [39]. Чтобы выяснить механизмы, лежащие в основе этих эффектов, Feng H. L. и соавт. [39] исследовали влияние rTMS на содержание аденозинтрифосфата (АТФ) в полосатом теле и экспрессию белка-2, ассоциированного с микротрубочками (MAP-2), с использованием модели ишемически-реперфузионного повреждения. rTMS значительно увеличила содержание АТФ в полосатом теле ишемизированного полушария. Различные режимы стимуляции вызывали разные эффекты, но как высоко-, так и низкоинтенсивная (200 и 120 %) высокочастотная стимуляция (20 Гц) значительно увеличивала содержание АТФ. Кроме того, наблюдалось значительное увеличение экспрессии MAP-2 в левом ишемизированном полушарии, и, аналогично содержанию АТФ, наибольшее количество MAP-2-позитивных зон наблюдалось после высокочастотной стимуляции.

Gao F. и соавт. [40] изучали нейропротекторные эффекты высокочастотных rTMS на мышинной модели транзиторной ишемической атаки с использованием ПЭТ-визуализации. Хотя зона инфаркта была значительно меньше в пораженных полушариях мышей, подвергшихся воздействию rTMS, их метаболизм глюкозы был выше. Кроме того, количество каспазо-3-позитивных клеток было значительно ниже в группе rTMS по сравнению с контрольной группой, что указывает на то, что rTMS ингибировал апоптоз в ишемизированной зоне.

Yoon K. J. и соавт. [41] продемонстрировали антиапоптотические эффекты TMS в областях, окружающих зону инфаркта, у мышей. Эти экспериментальные данные помогли в разработке клинических протоколов, которые используют магнитную стимуляцию во время острой фазы инсульта. Ke S. и соавт. [42] применили низкочастотную стимуляцию к мышам до введения смеси литий-пилокарпин (модель литий-пилокарпин для эпилептогенеза) и обнаружили увеличение экспрессии Bcl-2, но снижение экспрессии Fas в гиппокампе. Предполагалось, что этот TMS-индуцированный противозипептический эффект происходит посредством активации антиапоптотических механизмов. Последнее исследование представляет особый интерес, поскольку число клинических исследований, изучающих влияние TMS на пациентов с рефрактерной эпилепсией, увеличивается [43].

Нейропротективные эффекты TMS также очевидны на другой модели, в которой используют нейротоксин 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (MPTN). Хотя пирамидные нейроны CA3 гиппокампа мышей, которые не подвергались воздействию TMS, были затронуты через 48 ч после обработки MPTN, пирамидные нейроны CA3 мышей, подвергшихся воздействию rTMS, не были затронуты. Измерение уровней белка глиальной фибриллярной кислоты (GFAP) в астроцитах мышей, подвергшихся воздействию TMS, выявило, что эти клетки активировались после стимуляции [44]. Кроме того, астроциты проявляют повышенную способность мигрировать в поражение ЦНС после магнитной стимуляции на модели повреждения спинного мозга на животных. Высказано мнение, что это может быть связано с активацией специфических митотических путей (MEK1,2 / ERK) и усилением экспрессии нескольких генов [45].

Нейротрофические эффекты rTMS на рост дендритов, ростовой и нейротрофический факторы про-

слежены в работах Ma J. et al. [46]; Baquet Z. et al. [47]; Yukimasa T. et al. [48]; Zanardini R. et al. [49]; Lang C., Schöler D. [50]; Gedge L. et al. [51]; Wang H. Y. et al. [52]; Angelucci F. et al. [53]; Muller M. B. et al. [54]; Lisanby S. H., Belmaker R. H. [24].

Установлено, что магнитная стимуляция не всегда дает положительный результат и что эти эффекты в значительной степени зависят от режима стимуляции. В клеточных культурах гиппокампа низкоинтенсивная стимуляция (1,14 Тл, 1 Гц) приводит к прорастанию дендритов (росту аксонов) и увеличивает плотность синаптических контактов [46]. Напротив, высокоинтенсивная стимуляция (1,55 Тл, 1 Гц) имеет разрушительные эффекты, которые приводят к уменьшению числа дендритов и аксонов, наличию поражений нейронов и уменьшению числа синапсов. Авторы исследования предположили, что эти результаты связаны с сигнальной системой BDNF — тирозинкиназа B (TrkB) [46].

Нейротрофический фактор мозга (brain-derived neurotrophic factor — BDNF) обладает широким спектром функций, включая повышение выживаемости нейронов после повреждения ЦНС, влияние на нейрогенез, миграцию и дифференцировку нейронов, рост дендритов и аксонов и образование синапсов [47]. В ряде исследований показано, что внешнее магнитное поле, которое является следствием TMS, может влиять на содержание BDNF в сыворотке и спинномозговой жидкости [16]. Повышение сывороточных уровней BDNF после rTMS отмечено в публикациях Yukimasa T. и соавт. [48], Zanardini R. и соавт. [49], но другие исследователи не подтверждают столь однозначного эффекта TMS [50, 51]. Wang H. Y., Crupi D., Liu J. и соавт. [52] сообщили, что высокочастотная TMS повышает уровни BDNF в сыворотке и сродство BDNF к рецепторам TrkB, тогда как низкочастотная TMS снижает уровни BDNF. У пациентов с боковым амиотрофическим склерозом (ALS) наблюдалось снижение уровня BDNF в сыворотке после применения низкочастотных rTMS к моторной коре [53]. Yukimasa T., Yoshimura R., Tamagawa A. и соавт. [48] продемонстрировали, что высокочастотная стимуляция повышает уровень BDNF в плазме крови пациентов с депрессией.

Длительная повторяющаяся транскраниальная магнитная стимуляция (5 дней с 2-дневным перерывом — 11 недель) повышает экспрессию нейротрофического фактора мозга и холецистокинина mRNA в специфических областях мозга крысы [54]. Эти индуцированные rTMS эффекты на выработку нейротрофических факторов потенциально способны объяснить ранее полученные данные о нейропластических индукциях под действием rTMS, таких, например, как усиленное прорастание мшистых волокон гиппокампа [24]. Высказано мнение, что rTMS оказывает прямое влияние на выработку BDNF, и что белки BDNF, которые синтезируются в магнитном поле, индуцированном rTMS, обладают всеми типичными свойствами [38]. Было продемонстрировано, что rTMS влияет на продукцию BDNF в стимулированных, а также отдаленных областях мозга [16]. Эти результаты предлагают множество новых возможностей относительно терапевтических вариантов для пациентов с нарушениями в ЦНС.

Влияние rTMS на генетический аппарат нейронов прослежено в работах Ji R. R. et al. [55]; Hausmann A. et al. [56]; Aydin-Abidin S. et al. [57]; Funamizu H. et al. [44]; Cheeran B. et al. [58]; Zanardi R. et al. [59]; Simis M. et al. [60].

Из работы Ji R. R. и соавт. [55] следует, что один сеанс rTMS увеличивал экспрессию mRNA c-fos в паравентрикулярных ядрах таламуса и, в меньшей степени, в лобной и поясной извилинах, но не в теменной коре. Также было показано, что магнитная стимуляция имела более сильный эффект, чем электрическая стимуляция. Напротив, 14-дневная серия сеансов rTMS увеличивала экспрессию mRNA c-fos в теменной коре головного мозга [56]. Aydin-Abidin S. и соавт. [57] изучали влияние низко- и высокочастотных TMS на генетические выражения c-Fos и zif268. Низкочастотная и высокочастотная стимуляция усиливали экспрессию гена c-Fos во всех исследованных зонах коры, тогда как стимуляция тета-всплеска имела сходные эффекты, но только в конечностях. Стимуляция тета-всплеска также усиливала экспрессию zif268 во всех зонах коры, но стимуляция при 10 Гц производила этот эффект только в моторной и сенсорной зонах коры. Хотя стимуляция с частотой 1 Гц и фиктивная стимуляция не влияли на экспрессию zif268, интересно отметить, что фиктивная стимуляция увеличивала экспрессию c-Fos в лимбической зоне. Funamizu H. и соавт. [44] продемонстрировали, что rTMS влияет на экспрессию тирозин-гидроксилазы и NeuN в черной субстанции. В ряде исследований было показано, что полиморфизм в генах, которые кодируют носители серотонина (5-HT), рецепторы 5-HT 1A [49] и BDNF [58], влияют на чувствительность пациентов к rTMS. Исследование полиморфизма в гене рецептора 5-HT 1A [59] показало, что пациенты с C/C более восприимчивы к терапии rTMS, чем пациенты с C/G и G/G. Другой четкой иллюстрацией зависимости между генетическими полиморфизмами и TMS является различие между субъектами с аллелями Val66Met и Val66Val гена BDNF [58].

Проведенные исследования однозначно показывают, что TMS стимулирует и индуцирует экспрессию генов и усиливает выработку ряда ферментов. Высказано мнение, что указанные эффекты, вероятно, лежат в основе продолжительности терапевтических эффектов rTMS [16]. Установлено также, что эффекты rTMS часто сильнее, чем эффекты прямой электростимуляции, и некоторые изменения наблюдаются только после rTMS [60].

Обобщая вышеизложенное, можно сделать заключение о том, что эффекты TMS оказывают влияние на множество факторов, среди которых морфология нейронов; глиальные клетки; нейрогенез; дифференцировка и пролиферация клеток; апоптотические механизмы; концентрация нейромедиаторов, АТФ и нейротрофических факторов; метаболизм глюкозы; экспрессия определенных генов [16]. TMS обладает доказанной способностью модулировать внутреннюю активность мозга частотно-зависимым образом [61], генерировать контралатеральные ответы [62], обеспечивать наряду с нейромодулирующим и нейростимулирующим эффектом [63], оказывать влияние на мозг как на глобальную динамическую систему [16]. Перспективным направлением индукции нейропластичности при нейрореабилитации представляется комбинирование TMS и фармакотерапии.

Список литературы

1. A robotic multidimensional directed evolution approach applied to fluorescent voltage reporters / K. D. Piatkevich, E. E. Jung, C. Straub [et al.] // *Nat. Chem. Biol.* 2018. Vol. 14(4). P. 352—360. DOI: 10.1038/s41589-018-0004-9.

2. Nitsche M. A., Paulus W. Transcranial direct current stimulation-update // *Restor Neurol Neurosci.* 2011. Vol. 29(6). P. 463—92. DOI: 10.3233/RNN-2011-0618.

3. Tufail Y., Pati S. Ultrasonic neuromodulation by brain stimulation with transcranial ultrasound // *Nature Protocol.* 2011. Vol. 6(9). P. 1453—70. DOI: 10.1038/nprot.2011.371.

4. Kim K.-U., Kim S. H., An T. G. Effect of transcranial direct current stimulation on visual perception function and performance capability of activities of daily living in stroke patients // *J. Phys. Ther. Sci.* 2016. Vol. 28. P. 2572—2575. DOI: 10.1589/jpts.28.2572.

5. Combination of transcranial direct current stimulation and neuromuscular electrical stimulation improves gait ability in a patient in chronic stage of stroke / T. Satow, T. Kawase, A. Kitamura [et al.] // *Case Rep. Neurol.* 2016. Vol. 8. P. 39—46. DOI: 10.1159/000444167.

6. Constraint-induced movement therapy combined with transcranial direct current stimulation over premotor cortex improves motor function in severe stroke: a pilot randomized controlled trial / S. M. Andrade, L. M. Batista, L. L. Nogueira [et al.] // *Rehabil. Res. Pract.* 2017. DOI: 10.1155/2017/6842549.

7. Optimization of the navigated tms mapping algorithm for accurate estimation of cortical muscle representation characteristics / D. O. Sinitsyn, A. Y. Chernyavskiy, A. G. Poydasheva [et al.] // *Brain Sciences.* 2019. Vol. 9(4). P. 1—21. DOI: 10.3390/brainsci9040088.

8. Метод TMS-ЭЭГ: возможности и перспективы / А. Г. Пойдашева, И. С. Бакулин, Л. А. Легостаева [и др.] // *Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова.* 2019. Т. 69 (3). С. 267—279. DOI: 10.1134/S0044467719030092.

9. Транскраниальная электрическая стимуляция в улучшении функции руки при инсульте / И. С. Бакулин, А. Г. Пойдашева, Н. А. Павлов [и др.] // *Успехи физиологических наук.* 2019. Т. 50 (1). С. 90—104. DOI: 10.1134/S030117981901003X.

10. Effects of Navigated Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation after Stroke / A. V. Chervyakov, A. G. Poydasheva, R. H. Lyukmanov [et al.] // *Journal of Clinical Neurophysiology.* 2018. Vol. 35(2). P. 166—172. DOI: 10.1097/WNP.0000000000000456.

11. Transcranial and spinal cord magnetic stimulation in treatment of spasticity. A literature review and meta-analysis / J. Korzhova, D. Sinitsyn, A. Chervyakov [et al.] // *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine.* 2018. Vol. 54(1). P. 75—84. DOI: 10.23736/S1973-9087.16.04433-6.

12. Безопасность транскраниальной магнитной стимуляции: обзор международных рекомендаций и новые данные / [Н. А. Супонева, И. С. Бакулин, А. Г. Пойдашева, Пирадов М. А.] // *Нервно-мышечные болезни.* 2017. Т. 7. № 2. С. 21—36. URL: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2017-7-2-21-36>.

13. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of central post-stroke pain / A. V. Chervyakov, A. V. Belopasova, A. G. Poydasheva [et al.] // *Human Physiology.* 2016. Vol. 42(8). P. 844—849. DOI: 10.1134/S036211971608003X.

14. Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция в неврологии и психиатрии / А. В. Червяков, А. Г. Пойдашева, Ю. Е. Коржова [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2015. № 12. С. 7—18. DOI: 10.17116/jnevro20151151127-18.

15. Беляев А. А., Ісайкова О. І., Сон А. С. Лікувальні ефекти транскраніальної магнітної стимуляції при захворюваннях нервової системи // *Досягнення біології та медицини.* 2015. № 1 (25). С. 71—75. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/dbtm_2015_1_19.

16. Chervyakov A. V., Chernyavsky A. Y., Sinitsyn D. O., Piradov M. A. Possible mechanisms underlying the therapeutic effects of transcranial magnetic stimulation // *Front. in Hum. Neurosci.* 2015 Jun 16; 9: 303. DOI: 10.3389/fnhum.2015.00303.

17. Rosenkranz K., Kacar A., Rothwell J. C. Differential modulation of motor cortical plasticity and excitability in early and late phases of human motor learning // *J. Neurosci.* 2007. Vol. 27. No. 44. P. 12058—12066. DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2663-07.2007>.

18. Ziemann, U. TMS induced plasticity in human cortex // *Rev. Neurosci.* 2004. Vol. 15. No. 4. P. 253—266. PMID: 15526550.

19. Maeda F., Kleiner-Fisman G., Pascual-Leone A. Motor facilitation while observing hand actions: specificity of the effect and role of observer's orientation // *J. Neurophysiol.* 2002. No. 87. P. 1329—1335. DOI: 10.1152/jn.00773.2000.
20. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus / [A. P. Strafella, T. Paus, J. Barrett, Dagher A.] // *J. Neurosci.* 2001. No. 21(15). P. 1—4. PMID: 11459878.
21. Cho S. S., Strafella A. P. rTMS of the left dorsolateral prefrontal cortex modulates dopamine release in the ipsilateral anterior cingulate cortex and orbitofrontal cortex // *PLoS One.* 2009. DOI: 10.1371/journal.pone.0006725.
22. Theta burst stimulation-induced inhibition of dorsolateral prefrontal cortex reveals hemispheric asymmetry in striatal dopamine release during a set-shifting task: a TMS-[11C]raclopride PET study / Ko J. H., Monchi O., Ptito A. [et al.] // *Eur. J. Neurosci.* 2008. No. 28. P. 2147—2155. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2008.06501.x.
23. The after-effect of human theta burst stimulation is NMDA receptor dependent / [Y. Z. Huang, R. S. Chen, J. C. Rothwell, H. Y. Wen] // *Clin. Neurophysiol.* 2007. No. 118. P. 1028—1032. DOI: 10.1016/j.clinph.2007.01.021.
24. Lisanby S. H., Belmaker R. H. Animal models of the mechanisms of action of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): comparisons with electroconvulsive shock (ECS) // *Depress. Anxiety.* 2000. No. 12. P. 178—187. DOI: 10.1002/1520-6394(2000)12:3<178::AID-DA10>3.0.CO;2-N.
25. Extremely low-frequency magnetic fields modulate nitric oxide signaling in rat brain / S. Cho, Y. Nam, L. Chu [et al.] // *Bioelectromagnetics.* 2012. No. 33. P. 568—574. DOI: 10.1002/bem.21715.
26. Effects of voluntary activity on the excitability of motor axons in the peroneal nerve / Kuwabara S., Cappelen-Smith C., Lin C. S. [et al.] // *Muscle Nerve.* 2002. No. 25. P. 176—184. DOI: 10.1002/mus.10030.
27. Hoogendam J. M., Ramakers G. M., Di Lazzaro V. Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain // *Brain Stimul.* 2010. No. 2. P. 95—118. DOI: 10.1016/j.brs.2009.10.005.
28. Duffau H. Brain plasticity: from pathophysiological mechanisms to therapeutic applications // *J. Clin. Neurosci.* 2006. No. 13. P. 885—897. DOI: 10.1016/j.jocn.2005.11.045.
29. Cooke S. F., Bliss T. V. Plasticity in the human central nervous system // *Brain.* 2006. No. 129 (Pt. 7). P. 1659—1673. DOI: 10.1093/brain/awl082.
30. Teo J. T., Swayne O. B., Rothwell J. C. Further evidence for NMDA-dependence of the after-effects of human theta burst stimulation // *Clin. Neurophysiol.* 2007. No. 118. P. 1649—1651. DOI: 10.1016/j.clinph.2007.04.010.
31. Structural brain alterations following 5 days of intervention: dynamic aspects of neuroplasticity / A. May, G. Hajak, S. Gänssbauer [et al.] // *Cereb. Cortex.* 2007. No. 17. P. 205—210. DOI: 10.1093/cercor/bhj138.
32. May A. Experience-dependent structural plasticity in the adult human brain // *Trends Cogn. Sci.* 2011. No. 15. P. 475—482. DOI: 10.1016/j.tics.2011.08.002.
33. Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation increases hippocampal neurogenesis in rats / E. Ueyama, S. Ukai, A. Ogawa [et al.] // *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2011. No. 65. P. 77—81. DOI: 10.1111/j.1440-1819.2010.02170.x.
34. The effects of high-intensity pulsed electromagnetic field on proliferation and differentiation of neural stem cells of neonatal rats in vitro / D. P. Meng, T. Xu, F. J. Guo [et al.] // *J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci.* 2009. Vol. 29. P. 732—736. DOI: 10.1007/s11596-009-0612-4.
35. Neurogenesis in the subventricular zone following transcranial magnetic field stimulation and nigrostriatal lesions / O. Arias-Carrion, L. Verdugo-Diaz, A. Feria-Velasco [et al.] // *J. Neurosci. Res.* 2004. Vol. 78. P. 16—28. DOI: 10.1002/jnr.20235.
36. Repetitive magnetic stimulation induces functional and structural plasticity of excitatory postsynapses in mouse organotypic hippocampal slice cultures / A. Vlachos, F. Müller-Dahlhaus, J. Roskopp [et al.] // *J. Neurosci.* 2012. Vol. 32. P. 17514—17523. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0409-12.2012.
37. Repetitive transcranial magnetic stimulation for protection against delayed neuronal death induced by transient ischemia / [M. Fujiki, H. Kobayashi, T. Abe, T. Kamida] // *J. Neurosurg.* 2003. Vol. 99. P. 1063—1069. DOI: 10.3171/jns.2003.99.6.1063.
38. Ogiue-Ikeda M., Kawato S., Ueno S. Acquisition of ischemic tolerance by repetitive transcranial magnetic stimulation in the rat hippocampus // *Brain.* 2005. No. 1037. P. 7—11. DOI: 10.1016/j.brainres.2004.10.063.
39. Feng H. L., Yan L., Cui L. Y. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on adenosine triphosphate content and microtubule associated protein-2 expression after cerebral ischemia-reperfusion injury in rat brain // *Chin. Med. J.* 2008. No. 121(14). P. 1307—1312. PMID: 18713553.
40. Protective effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in a rat model of transient cerebral ischaemia: a microPET study / F. Gao, S. Wang, Y. Guo [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2010. No. 37. P. 954—961. DOI: 10.1007/s00259-009-1342-3.
41. Yoon K. J., Lee Y. T., Han T. R. Mechanism of functional recovery after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the subacute cerebral ischemic rat model: neural plasticity or anti-apoptosis? // *Exp. Brain Res.* 2011. No. 214. P. 549—556. DOI: 10.1007/s00221-011-2853-2.
42. Pretreatment with low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation may influence neuronal Bcl-2 and Fas protein expression in the CA1 region of the hippocampus / S. Ke, H. Zhao, X. Wang [et al.] // *Neural. Regen. Res.* 2010. No. 5. P. 895—900. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5374.2010.12.003.
43. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of refractory partial epilepsy: a controlled clinical study / W. Sun, W. Mao, X. Meng [et al.] // *Epilepsia.* 2012. No. 53. P. 1782—1789. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03626.x.
44. Acute repetitive transcranial magnetic stimulation reactivates dopaminergic system in lesion rats / H. Funamizu, M. Ogiue-Ikeda, H. Mukai [et al.] // *Neurosci. Lett.* 2005. No. 383. P. 77—81. DOI: 10.1016/j.neulet.2005.04.018.
45. Magnetic stimulation influences injury-induced migration of white matter astrocytes / Z. Y. Fang, Z. Li, L. Xiong [et al.] // *Biol. Med.* 2010. No. 29. P. 113—121. DOI: 10.3109/15368378.2010.500568.
46. Magnetic stimulation modulates structural synaptic plasticity and regulates BDNF-TrkB signal pathway in cultured hippocampal neurons / J. Ma, Z. Zhang, Y. Su [et al.] // *Neurochem. Int.* 2013. No. 62. P. 84—91. DOI: 10.1016/j.neuint.2012.11.010.
47. Baquet Z. C., Gorski J. A., Jones K. R. Early striatal dendrite deficits followed by neuron loss with advanced age in the absence of anterograde cortical brain-derived neurotrophic factor // *J. Neurosci.* 2004. No. 24(17). P. 4250—4258. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3920-03.2004.
48. High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Improves Refractory Depression by Influencing Catecholamine and Brain-Derived Neurotrophic Factors / T. Yukimasa, R. Yoshimura, A. Tamagawa [et al.] // *Pharmacopsychiatry.* 2006. No. 39(2). P. 52—59. DOI: 10.1055/s-2006-931542.
49. Role of serotonergic gene polymorphisms on response to transcranial magnetic stimulation in depression / R. Zanardini, L. Magri, D. Rossini [et al.] // *European Neuropsychopharmacology.* 2007. Vol. 17, Issue 10. P. 651—657. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2007.03.008.
50. Lang C., Schüler D. Biogenic nanoparticles: production, characterization, and application of bacterial magnetosomes // *J. of Physics: Condensed Matter.* 2006. Vol. 18. No. 38. P. 2815—2828. DOI: 10.1088/0953-8984/18/38/S19.
51. Effects of electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation on serum brain-derived neurotrophic factor levels in patients with depression / L. Gedge, A. Beaudoin, L. Lazowski [et al.] // *Front Psychiatry.* 2012. Feb 24; 3: 12. DOI: 10.3389/fpsy.2012.00012.
52. Repetitive transcranial magnetic stimulation enhances BDNF-TrkB signaling in both brain and lymphocyte / H. Y. Wang, D. Crupi, J. Liu [et al.] // *J. Neurosci.* 2011. No. 31. P. 11044—11054. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2125-11.2011.
53. Transcranial magnetic stimulation and BDNF plasma levels in amyotrophic lateral sclerosis / F. Angelucci, A. Oliviero,

F. Pilato [et al.] // *Neuroreport*. 2004. Vol. 15(4). P. 717—720. DOI: 10.1097/00001756-200403220-00029.

54. Long-term repetitive transcranial magnetic stimulation increases the expression of brain-derived neurotrophic factor and cholecystokinin mRNA, but not neuropeptide tyrosine mRNA in specific areas of rat brain / M. B. Müller, N. Toschi, A. E. Kresse [et al.] // *Neuropsychopharmacology*. 2000. No. 23. P. 205—215. DOI: 10.1016/S0893-133X(00)00099-3.

55. Repetitive transcranial magnetic stimulation activates specific regions in rat brain / R.-R. Ji, T. E. Schlaepfer, C. D. Aizenman [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1998. No. 95. P. 15635—15640. DOI: 10.1073/pnas.95.26.15635.

56. Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation enhances c-fos in the parietal cortex and hippocampus / A. Hausmann, C. Weis, J. Marksteiner [et al.] // *Brain Res. Mol. Brain Res.* 2000. No. 76. P. 355—362. DOI: 10.1016/S0169-328X(00)00024-3.

57. High- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation differentially activates c-Fos and zif268 protein expression in the rat brain / S. Aydin-Abidin, J. Trippe, K. Funke [et al.] // *Exp. Brain Res.* 2008. No. 188. P. 249—261. DOI: 10.1007/s00221-008-1356-2.

58. A common polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) modulates human cortical plasticity and the response to rTMS / B. Cheeran, P. Talelli, F. Mori [et al.] // *J. Physiol.* 2008. No. 586. P. 5717—5725. DOI: 10.1113/jphysiol.2008.159905.

59. Role of serotonergic gene polymorphisms on response to transcranial magnetic stimulation in depression / R. Zanardi, L. Magri, D. Rossini [et al.] // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2007. No. 17. C. 651—7. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2007.03.008.

60. Motor cortex-induced plasticity by noninvasive brain stimulation: a comparison between transcranial direct current stimulation and transcranial magnetic stimulation / M. Simis, B. O. Adeyemo, L. F. Medeiros [et al.] // *Neuroreport*. 2013. No. 24. C. 973—975. DOI: 10.1097/WNR.0000000000000021.

61. Transcranial magnetic stimulation modulates the brain's intrinsic activity in a frequency-dependent manner / [Mark C. Eldaief, Mark A. Halko, Randy L. Buckner, and Alvaro Pascual-Leone] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2011. No. 108. P. 21229—21234. DOI: 10.1073/pnas.1113103109.

62. Ipsi- and contralateral EEG reactions to transcranial magnetic stimulation / S. Komssi, H. J. Aronen, J. Huttunen [et al.] // *Clin. Neurophysiol.* 2001. No. 113. P. 175—184. PMID: 11856623.

63. Luber B., Lisanby S. H. Enhancement of human cognitive performance using transcranial magnetic stimulation (TMS) // *Neuroimage*. 2014. No. 3. P. 961—970. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.06.007.

Надійшла до редакції 28.09.2019 р.

ЧЕРНЕНКО Максим Евгеньевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела аутоиммунных и дегенеративных заболеваний нервной системы. Центр рассеянного склероза Государственного учреждения «Институт неврологии, психиатрии и наркологии Национальной академии медицинских наук Украины», ассистент кафедры клинической неврологии, психиатрии и наркологии Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, г. Харьков, Украина; e-mail: mchernenko78@ukr.net

CHERNENKO Maksym, MD, PhD, Senior Researcher of Department of autoimmune and degenerative diseases of the nervous system. Multiple Sclerosis Center of the State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Assistant of Department of Clinical Neurology, Psychiatry and Narcology of V. N. Karazin's Kharkiv National University, School of Medicine, Kharkiv, Ukraine; e-mail: mchernenko78@ukr.net