## **——— ОБЗОРЫ ——**

УЛК 612.821

# УПРАВЛЯЕМАЯ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТЬ

© 2020 г. А. Г. Нарышкин<sup>1, 2, 3, \*</sup>, И. В. Галанин<sup>2</sup>, А. Ю. Егоров<sup>1, 3</sup>

 $^{1}\Phi$ БГУН Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И.М. Сеченова РАН. Санкт-Петербург. Россия  $^2\Phi$ ГБУ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия  $^3\Phi \Gamma FOYBO$  Северо-западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия \*E-mail: naryshkin56@mail.ru Поступила в редакцию 13.02.2019 г.

После доработки 22.10.2019 г. Принята к публикации 04.12.2019 г.

Обзор посвящен различным аспектам одного из наиболее быстро развивающихся методов лечения неврологических и психических расстройств. Предложено определение термина "нейромодуляция". Описаны различные методы нейромодуляции, широко применяющиеся в современной медицине, дана их классификация. Высказана гипотеза о механизмах действия различных методов нейромодуляции.

Ключевые слова: нейромодуляция, управляемость, нейропластичность, психические расстройства, неврологические расстройства.

**DOI:** 10.31857/S0131164620020101

За последние 20 лет наши представления о функционировании нервной системы кардинально изменились. Преобладавшее еще несколько десятилетий тому назад мнение о невосполнимости утраченных нервных клеток, а, следовательно, и неизменности функциональной организации нервной системы радикально пересмотрены. Процесс развития представлений о возможностях, видах и закономерностях нейропластичности развивается столь бурно, что даже еще недавно опубликованные аналитические обзоры на эту тему, нуждаются в существенных дополнениях [1]. Например, в настоящее время доказано, что только в перивентрикулярной зоне гиппокампа регулярно обновляется, как минимум треть клеток (ежедневно около 1400 клеток) и этот процесс продолжается до самой смерти [2, 3]. Помимо этого юные нейроны постоянно формируются в субгранулярной зоне зубчатой извилины и субвентрикулярной зоне ниже боковых желудочков, а также в оливах обонятельных нервов. Все эти клетки способны мигрировать в различные участки при поражениях головного мозга. Вопрос о том, насколько эффективно эти мигрирующие клетки могут восполнить функции пострадавших, находится в стадии изучения [4]. В то же время существует точка зрения, что такой нейрогенез весьма ограничен как в пространстве, так и по типу вновь образующихся нейронов

(в основном, это интернейроны в большинстве ГАМК- ергические) и в настоящее время не получено убедительных свидетельств того, что такой нейрогенез, развивающийся после повреждения мозга, определяет репарацию поврежденных структур [5]. Продолжающееся обсуждение этих вопросов подчеркивает тот факт, что мы находимся только в начале пути изучения процессов. происходящих в здоровом (тем более больном) мозге.

Термин нейропластичность, введенный Е. Конорским еще в 1948 г. [6], стал сборным понятием, под которым подразумевается все многообразие изменений структуры и функций мозга в течение жизни. Мозг человека содержит около 86 млрд нейронов, имеющих различное строение и организацию в зависимости от их принадлежности к определенным структурам или ядрам. Уже к трехлетнему возрасту каждый нейрон формирует свыше 15000 синаптических связей [7, 8]. Все они обладают высоким нейропластическим потенциалом, который обеспечивает формирование и деятельность психических или неврологических функций, а нарушение этих процессов ведет к формированию различных заболеваний ЦНС. Постоянно открываются новые типы нейропластичности, которые возникают на основании взаимосвязанных молекулярных реакций. Считается, что молекулярный "базисный" уровень запускается каскадными изменениями экспрессии генов, которые в свою очередь модулируются сигнальными молекулами при каждом изменении нейронной активности. Фундаментальной составляющей нейропластичности является синаптическая пластичность (СП). СП является динамическим процессом. Под влиянием различных факторов она возрастает или ослабевает, при этом регулирующим фактором является активность нейронов. Именно многообразие синаптических контактов, сформированных различными путями, в сочетании с большим количеством клеток и структур мозга, объясняет разнообразие феноменов нейропластичности [7]. Все большее значение в этом процессе отводится интернейронам (промежуточным или вставочным нейронам). Они регулируют энергетический метаболизм, число и активность нейронов, модулируют активность синаптической передачи в нейрональных сетях и участвуют в формировании самих сетей путем элиминации "молчащих" синапсов. Основную роль в координации нейрональной миграции из субвентрикулярной зоны интернейронов в кору выполняет нейроглия [3, 9, 10]. Другая, не менее важная роль клеток нейроглии, состоит в том, что во время сна в глиальных клетках открываются специальные каналы, позволяющие выводить из нейронов отходы жизнедеятельности в спинномозговую жидкость. В ночное время эта система в десятки раз активнее, чем во время бодрствования [11].

По данным Международного общества нейромодуляции (*INS*) под нейромодуляцией понимается изменение активности различных отделов центральной, периферической и вегетативной нервной системы, осуществляемая с помощью различных вживляемых устройств [12]. Однако данное определение значительно сужает суть проблемы.

Под нейромодуляцией понимают любое оптимизирующее воздействие на деятельность ЦНС в условиях ее патологии, основанное на активации процессов позитивной нейропластичности.

В свете такой расширительной трактовки термина появилась возможность классифицировать многообразные методы нейромодуляции.

Можно выделить, во-первых, инвазивные и неинвазивные, во-вторых, электрические (магнитные), химические методы (баклофеновая помпа) и иные способы воздействия, в-третьих, прямые и опосредованные (адресованные к ЦНС за счет воздействия на афферентные системы), вчетвертых, стимулирующие и ингибиторные и, наконец, недеструктивные и деструктивные виды нейромодуляции.

### К инвазивным относятся следующие методы:

**1.** Эпидуральная стимуляция спинного мозга (SCS) применяется с 1967 г., в основном, при медика-

ментозно не купируемых болях и выраженной спастичности [12]. Электрическое воздействие производят с помощью вживленных в эпидуральное пространство электродов [13]. Стимуляция осуществляется после чрезкожной (пункционной) имплантации цилиндрических электродов или имплантации квадратных (площадных) электродов методом микроламинэктомии. Частота применяемого переменного тока колеблется от 90 до 1500 Гц при силе тока 3-5 мА и длительности импульса 5-6 мкс. Считается, что применение этого метода при болевом синдроме оказывает хороший эффект (уменьшение боли более чем на 50%), который сохраняется у 70% больных даже при отдаленном катамнезе (>20 лет) [13]. При лечении спастичности такой же эффект регистрируется в 58-88.6% случаев [14, 15]. Положительные результаты были получены при лечении этим методом синдрома верхней апертуры грудной клетки [16]. В то же время, при тяжелых формах спастического пара и тетрапареза, эффективность SCS часто оказывается недостаточной [17], что подразумевает усложнение технологии за счет введения алгоритмов стимуляции с тонкой настройкой ее параметров на основе обратной связи от движений конечностей [18].

- 2. Стимуляция блуждающего нерва (VNS), применяется в мире с 1997 г. Метод заключается в имплантации электродов, соединенных с генератором электрической активности на ствол левого блуждающего нерва. На нервный ствол подаются электрические разряды низкой частоты (обычно частота тока 20 Гц, а сила 0.25 мА). Параметры тока можно изменять с помощью программатора [19]. Наиболее широкое применение метод получил при лечении фармакорезистентных форм эпилепсии и депрессии, особенно при коморбидности этих двух заболеваний [20—23].
- **3.** Используются также различные *методы стимуляции периферических нервов* (электростимуляция затылочных нервов, крылонебного ганглия), которые применяются при кластерной головной боли, тригеминальной прозопалгии и тяжелых формах мигрени [24].

Описанные методики являются стимулирующими электрическими инвазивными недеструктивными. Первая из них является прямым методом, две последние — опосредованными.

**4.** Обсуждая *глубокую стимуляцию головного мозга* (*Deep Brain Stimulation* — *DBS*), важно упомянуть заслуги Н.П. Бехтеревой и ее школы. Впервые в мире была показана возможность длительного нахождения глубоких электродов в мозге человека. Хроническая электростимуляция глубоких структур мозга (*DBS*) в неврологии применяется в основном при тяжелых формах обсессивно-компульсивных расстройств (OKP), эссенциальном треморе, резистентных формах

эпилепсии, а также при болезни Паркинсона [25, 26]. Значительно реже этот метод применяется при вторичной листонии и гиперкинетической форме ДЦП. Считается, что эффективность метода не превышает 50%. Для DBS используют автономные имплантируемые устройства с внутренним источником энергии, который имплантируется подкожно в подключичную область. Имплантация электродов производится с помощью рамного стереотаксиса в различные подкорковые структуры (в основном субталамические ядра) [13, 27, 28]. Параметры тока подбираются индивидуально. Инициальные параметры стимуляции составляют 130 Гц, при длительности импульса 60 мкс и силе тока от 1 до 5 мА. Данная методика, несмотря на название, является ингибиторным прямым воздействием.

При обсуждении DBS, следует также указать на необходимость отражения в названии методик нейромодуляции, во избежание путаницы, их нейрофизиологический эффект. Предлагается полное название DBS — глубокая ингибиторная электрическая стимуляция головного мозга (ГИЭСГМ).

**5.** Интратекальная терапия баклофеном (ITB) используется во всем мире более 20 лет [29] при спастических пара- и тетрапарезах, вторичной мышечной дистонии и гиперкинетической форме ДЦП [13]. Баклофеновая помпа – специальное устройство, обеспечивающее подачу баклофена (лиорезала) в спинномозговую жидкость. Несмотря на длительное использование, до сих пор, остаются нерешенными вопросы наиболее оптимальных режимов дозирования и интратекального размещения наконечника катетера [29]. Подаваемая доза баклофена является индивидуальной и может регулироваться специальным программирующим устройством. *ITB* является прямым химическим инвазивным ингибиторным недеструктивным методом нейромодуляции.

В рамках деструктивных методов нейромодуляции можно выделить инвазивные и неинвазивные методики. К инвазивным методам относятся стереотаксические оперативные вмешательства с проведением криодеструкции или электродеструкции различных образований экстрапирамидной системы при ее заболеваниях [30]. По предложенной классификации этот метод относится к прямым инвазивным деструктивным электрическим (электролизис) или, с использованием иных способов воздействия (криодеструкция), методам нейромодуляции.

Все большее значение приобретают неинвазивные деструктивные воздействия. С этой целью используются различные лучевые воздействия. В первую очередь, следует упомянуть Гамма-нож (*Gamma-Knife*) [31]. Это воздействие получило название стереотаксической радиохирургии. Одна-

ко, в связи с опасностью осложнений, в том числе и поздних (радионекроз), продолжается поиск более безопасных методов неинвазивных деструктивных воздействий. Так, в последние годы, получил распространение метод высокоинтенсивного фокусированного ультразвука (High-Intensity Focused Ultrasound, HIFU) [32].

Согласно предложенной классификации эти методы относятся к прямым неинвазивным деструктивным методам нейромодуляции, осуществляемым иными способами воздействия.

Неинвазивные методы нейромодуляции относятся к наиболее перспективным и распространенным направлениям современной медицины.

1. Электросудорожная терапия (ЭСТ) имеет почти 90-летнюю историю и применяется в психиатрии с 1934 г. За эти годы отношение к процедуре ЭСТ неоднократно менялось. В настоящее время процедура проводится с помощью аппаратов, способных продуцировать ультракороткие (0.3 мс) токи, что позволяет достичь более быстрой деполяризации нейрона и одновременно снизить судорожный порог в 3-4 раза [33]. ЭСТ считается высокопатентным методом стимуляции мозга и используется в основном, как метод борьбы с фармакорезистентностью, а также для достижения быстрой редукции тяжелых психопатологических расстройств, в основном при тяжелой депрессии, гораздо реже при затяжном маниакальном состоянии или кататонии. При других формах шизофрении эта процедура применяется еще реже, и ее результаты носят не однозначный характер [33, 34]. Известно позитивное действие процедуры на негативную симптоматику [33]. Метод достаточно хорошо изучен, описан в сотнях статей и обзоров, ему посвящены несколько монографий [35]. В исследованиях была доказана большая безопасность и эффективность при проведении унилатеральной и ультракороткой ЭСТ в высоких дозах по сравнению с билатеральной ЭСТ [36]. Возможно этот эффект связан с тем, что параметры ультракороткой и низкочастотной процедуры, близки к естественным биологическим ритмам мозга [33]. Билатеральная ЭСТ остается методикой выбора при угрожающих жизни психопатологических состояниях. К положительным эффектам при проведении ЭСТ относят улучшение биоэлектрической активности, уменьшение (или исчезновение) проявлений очаговости и эпилептических признаков, как в фоновой активности, так и при нагрузках, а также снижение пароксизмальной активности в целом [37]. Помимо этого, в результате проведения процедуры отмечается активизация процессов нейропластичности, которая проявляется в росте новых дендритов, глии, количественном увеличении выработки мозгового нейротрофического фактора (BDNF), активизации нейрогенеза и повышения уровня других нейропротективных факторов [33, 37].

ЭСТ относится к прямым электрическим неинвазивным методам нейромодуляции. Критерий деструктивности-недеструктивности метода в настоящее время окончательно не определен. Учитывая данные об активации нейрогенеза и активации выработки BDNF, в структуре функционального воздействия ЭСТ на мозг можно выделить два этапа: первый — непосредственный (ингибиторный) и второй — отдаленный (стимулирующий).

2. Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) представляет собой метод воздействия на головной мозг магнитными импульсами различной частоты и является второй по значимости и распространенности методикой после ЭСТ, направленной на изменение функциональной активности деятельности мозга [38]. Магнитные импульсы обладают способностью проникать через кожные покровы и костную ткань, имея при этом достаточно локальную направленность, и образуют направленные электрические токи индуктивности, которые в свою очередь вызывают деполяризацию нейронов. Эта особенность магнитного поля, по сравнению с электрическим током, позволяет более точно дозировать интенсивность воздействия. Другим преимуществом методики является относительно узкая направленность магнитного поля, обеспечивающая стимуляцию локальных структур мозга. Процедура проводится при использовании катушки индуктивности специальной конфигурации (по форме похожа на цифру "8") – койла [32]. Существуют две принципиально различные методики ТМС: циклическая (цТМС или высокочастотная) и низкочастотная или пульсовая (пТМС). При первой стимуляция осуществляется циклами (или трейнами) — частотой 5-20 Гц, при второй — частотой в 1 Гц. Можно предположить, что цТМС обладает локальным стимулирующим действием на нейрональную активность, а пТМС подавляет ипсилатеральную и активирует контралатеральную нейрональную активность. Эти гипотетические механизмы, обусловленные различными методиками, определяют выбор латерализации воздействия импульсного магнитного поля. При цТМС стимуляцию проводят на проекцию левой префронтальной коры, а пТМС осуществляется на проекцию правой префронтальной коры. Сравнительный анализ двух методик ТМС свидетельствует о более выраженном антидепрессивном эффекте и позитивных изменениях в когнитивной сфере при использовании цТМС, тогда как при использовании пТМС, в большей степени проявляется противотревожное действие [32, 39]. По данным Европейской группы экспертов исследований, при лечении депрессий для цТМС определен максимальный уровень доказательности (уровень A), а для  $\pi TMC$  — уровень B. TMCтакже с успехом применяется при легких, средних и выраженных формах умственной отсталости [39], в остром периоде черепно-мозговой травмы и постинсультных нарушениях (моторный дефицит, афазии, неглект-синдром и спастичность) [40]. Показана эффективность ТМС при болезни Паркинсона, фокальной дистонии, мигрени, болевых синдромах, эпилепсии и тиннитусе [41]. В последнее время с целью оптимизации методики используется навигационная система (NBS eXimia Nexstim) [42]. По предложенной классификации данный метод относится к прямым магнитным недеструктивным неинвазивным методам нейромодуляции. Так как используются тормозные и стимулирующие режимы, то по критерию функциональности его следует отнести в разряд смешанных методик.

**3.** Транскраниальная микрополяризация (ТКМП) — Transcranial direct current stimulation (tDCS) – это лечебный метод, позволяющий изменять функциональное состояние головного мозга под действием малого постоянного тока (меньше 1 мА). Клинические и нейрофизиологические эффекты ТКМП подробно обобщены в ряде работ [43, 44]. Показания к применению метода весьма широки. Метод успешно используется в педиатрии и при заболеваниях головного мозга у взрослых пациентов. Показана высокая эффективность метода при задержках речевого развития у детей, при этом эффект продолжал нарастать на протяжении 2 мес. по окончанию курсового лечения [45]. У взрослых метод с успехом применяется в остром периоде черепно-мозговой травмы [46], в реабилитации больных, перенесших инсульт [47]. Механизмы действия ТКМП изучаются как в клинической практике, так и в эксперименте. Показано оптимизирующее влияние постоянного тока на мозговой кровоток методом допплерографии у детей с задержкой развития [48]. M.A. Nitsche и W. Paulus установили, что длительная (минуты) *tDCS* вызывает продолжительные полярно-специфические изменения возбудимости коры головного мозга [49]. Происходящие изменения касаются не только нейрональной, но и глиальной ткани. В эксперименте на мышах было показано диффузное усиление кальциевого обмена в астроглии коры головного мозга при tDCS [50].

Данный метод относится к прямым электрическим недеструктиным неинвазивным стимулирующим методам нейромодуляции.

Таким образом, необходимо высказать некоторые общие предположения о механизмах действия ТКМП. Наибольшей электропроводимостью при воздействии постоянного тока обладают жидкостные среды организма [51]. По этой причине происходит изменение реологических свойств крови, что не может не отразиться на

мозговом кровотоке. Кроме того, должны меняться электрические свойства ликвора и преимущественные активационные эффекты будут происходить в тех отделах головного мозга, которые прилежат к ликворосодержащим пространствам. К ним относится кора головного мозга и субвентрикулярные его образования, где происходят процессы нейрогенеза [52]. Поэтому можно предположить, что ТКМП стимулирует этот процесс. Данная гипотеза нуждается в обоснованном экспериментальном подтверждении.

4. В последние десятилетия активно развиваются различные методы вестибулярной нейромодуляции (ВНМ). К ним относятся трансмастоидальная гальваническая вестибулярная стимуляция (tDGS), вестибулярная стимуляция холодной водой (CVS) [53] и транстимпанальная химическая вестибулярная дерецепция (ТТХВД) [54]. Первые два метода являются неинвазивными. В отличие от них, ТТХВД относится к малоинвазивным методам и в течение уже трех десятилетий широко применяется, как лечебный метод, при самых различных неврологических, а в последние годы, и психических расстройствах.

Методика *CVS* подразумевает введение холодной воды в наружный слуховой проход, или наложения льда на кожу наружного слухового прохода. Процедура проводится моно или билатерально, до появления нистагма и головокружения [53, 55].

Данный метод относится к опосредованным недеструктивным неинвазивным ингибиторным методам нейромодуляции с использованием иных способов воздействия.

Этот метод показал свою высокую эффективность при лечении различных видов боли: аллодиниях (тактильное раздражение воспринимается как болевое), фантомных болях, денервационных болях, нейропатиях, неспецифических и комплексных болях. В течение ближайших 30 мин после проведения процедуры среднее снижение болевого синдрома составляло 24.8%. Максимальная длительность полученного эффекта достигала одной недели. При аллодиниях обезболивающий эффект, при проведении курса этих процедур, наблюдался до одного месяца. При ежедневном проведении этой процедуры в течение четырех недель было отмечено уменьшение проявлений афазии, возникшей в результате поражения левого полушария [53, 55]. Помимо этого был получен выраженный положительный эффект при маниакальной фазе биполярного расстройства (сохранялся в течение 24 ч и затем, постепенно уменьшаясь, полностью исчезал через 72 ч) и маниакальном состоянии при шизоаффективном расстройстве (сохранялся в течение 20 мин и, постепенно уменьшаясь, полностью нивелировался через час) [53]. Такие же краткосрочные (не более 6 ч) положительные эффекты,

были получены при применении этого метода у пациентов с явлениями дереализации и деперсонализации, а также у больных с бредовыми идеями при шизофрении и шизоаффективных расстройствах [56].

Трансмастоидальная гальваническая вестибулярная стимуляция (в литературе часто употребляется термин гальваническая вестибулярная стимуляция — ГВС) представляет собой воздействие небольшой силой тока (обычно 3–4 мА), через накожные электроды, укрепленные на сосцевидных отростках височной кости (моно или билатерально). При этом гальванический ток действует не только на вестибулярный нерв, но и на вестибулярные волосковые клетки [57]. При воздействии на нервную ткань стимулирующими считаются токи до 1 мА. Ток, имеющий параметры выше 1 мА, считается тормозным [43]. Описан положительный лечебный эффект ГВС у пациентов после инсульта и при дегенеративных заболеваниях ЦНС [55, 57, 58]. Как и при проведении CVS, длительность положительного эффекта при применении ГВС остается незначительной (несколько часов). Однако его удается пролонгировать до недель путем проведения курса процедур (2-3 нед.).

Данный метод относится к опосредованным электрическим недеструктиным неинвазивным ингибиторным методам нейромодуляции.

Эти два метода ВНМ эффективны при: анозогнозии, цервикальной дистонии, болезни Паркинсона и мультисистемной атрофии, гемианестезии, афазии, прозопагнозии (неузнавание лиц), состояниях малого сознания, инсомнии, соматопарафрении, макросоматогнозии, маниакальных состояниях, моно- и биполярной депрессии, аутизме, некоторых формах шизофрении, посттравматических, дисморфофобических, обсессивно-компульсивных расстройствах (ОКР) и синдроме двигательной гиперактивности [55, 56].

Метод ТТХВД заключается во введении в полость среднего уха антибиотиков аминогликозидового ряда (стрептомицин, гентамицин). Количество процедур колеблется от двух до 8–10. Критерием окончания курсового лечения является появление у пациента вестибулопатии. При неполной редукции симптоматики курсы могут повторяться через полгода. За три десятилетия этот метод успешно применялся более чем у пятисот больных с различными неврологическими и психическими заболеваниями. В список психиатрических заболеваний вошли: амнестический синдром [59], поздняя дискинезия [60], негативная симптоматика при шизофрении, ОКР. В неврологической практике метод применялся при спастическом гемипарезе, спастической кривошее, болезни Паркинсона, вегетативных состояниях и состояниях малого сознания [61, 62]. Необходимо

отметить, что при спастической кривошее, этот метод, видимо, является одним из наиболее эффективных. В настоящее время этим методом пролечили более 150 пациентов с этим заболеванием, у большинства была получена стойкая полная клиническая ремиссия с катамнезом от 2 до 24 лет.

Все выше перечисленные методы ВНМ обладают единым механизмом действия, который связан с подавлением активности вестибулярного аппарата. Согласно закону денервационной гиперчувствительности У. Кеннона и А. Розенблюта (1951 г.) происходит повышение чувствительности в проксимальных по отношению к вестибулярному аппарату отделах всей ЦНС, включая, как активирующие, так и тормозные механизмы. При этом выраженность и длительность клинического результата имеет прямую зависимость от интенсивности и стойкости вестибулярной депривации. Если при применении CVS или tDGS положительный лечебный эффект исчисляется минутами (в лучшем случае часами и в очень редких случаях днями), то после проведения ТТХВД эффект нарастает в течение 5-6 мес. В среднем, для получения стойкого многолетнего положительного эффекта, требовалось от 3 до 5 курсов ТТХВД.

Данный метод относится к опосредованным химическим деструктивным малоинвазивным ингибиторным методам нейромодуляции.

**5.** Неинвазивная лингвальная стимуляция (Cranial Nerve Non-Invasive Neuromodulation — CN-NINM) [63, 64] представляет собой электрическое воздействие частотой 200 Гц посредством наложенной на вентральную поверхность языка специальной пластины, содержащей 143 позолоченных электрода. Процедура проводится в течение 20 мин с помощью портативного стимулятора с автономным питанием (PoNS) [65]. Можно предположить, что при этом раздражаются сенсорные рецепторы, которые по подъязычному нерву и барабанной струне передают сигналы в ствол мозга и далее в другие части мозга, активируя при этом различные мозговые структуры. Этот метод оказался эффективным в лечении рассеянного склероза и болезни Паркинсона [66, 67], последствий ЧМТ, инсультов [68] и травм спинного мозга [69]. Кроме этого при применении *CN-NINM* наблюдалась редукция стойких вестибулярных расстройств [70] и улучшение когнитивных функций [71].

Данный метод относится к опосредованным электрическим недеструктиным неинвазивным стимулирующим методам нейромодуляции.

**6.** Важно упомянуть о процессах нейромодуляции, возникающих под действием медикаментозной терапии. Согласно предложенной классификации этот метод относится к неинвазивным

химическим методам нейромодуляции. Необходимо еще раз отметить, что в зависимости от типа нейролептиков (типичные или атипичные) меняются объемы подкорковых структур, что уже само по себе говорит об их влиянии на процессы нейропластичности. Исследования последних лет доказано, что антидепрессанты обладают аналогичным эффектом. Под их действием повышается выработка нейротрофического фактора, что приводит к повышению гиппокампального нейрогенеза, усилению нейронального спрутинга, чем фактически обеспечивается обратимость атрофических изменений, возникающих при депрессии. Помимо этого, антидепрессанты оказывают значительное влияние на региональный кровоток и активность участков мозга, наиболее уязвимых к стрессу. Эффект позитивной нейромодуляции возникает при использовании еще целого ряда препаратов: это некоторые антиконвульсанты (в первую очередь, вальпроаты), препараты лития и препараты, влияющие на процессы метаболизма в ЦНС (винпоцетин, церебролизин, солкосерил, актовегин и некоторые другие). Эти сведения подробно описываются в нашем раннем обзоре [1].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом, вопросы, связанные с нейромодуляцией, представляются крайне перспективными и обогащают арсенал и терапевтические возможности современной медицины. Менее известные методы нейромодуляции: (метод Московица для лечения хронической боли, лазеротерапии, метод Фельденкрайза при двигательной патологии и др.) описаны в книге Д. Нормана [72].

**Работа выполнена по теме:** "Механизмы формирования физиологических функций в фило- и онтогенезе и влияние на них эндогенных и экзогенных факторов". Госзадание № AAAA-A18-118012290373-7.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Галанин И.В., Нарышкин А.Г., Горелик А.Л. и др. Современное состояние проблемы нейропластичности в психиатрии и неврологии // Вестник северозападного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2015. Т. 7. № 1. С. 134.
- 2. *Spalding K.L., Bergmann O., Alkuss K. et al.* Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans // Cell. 2013. V. 153. № 6. P. 1219.
- 3. Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Сыроежкин Ф.А. Современная концепция нейропластичности // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013. № 10. С. 102.
- 4. *Бэз М.* Нейропротекция: модели, механизмы, терапия. М.: Бином, 2017. С. 12.

- 5. *Гуляева Н.В.* "Аберрантный" нейрогенез во взрослом мозге при эпилепсии: компенсаторный или патологический // Нейрохимия. 2010. Т. 27. № 2. С. 102
- 6. *Нарышкин А.Г., Галанин И.В., Горелик А.Л. и др.* Частные вопросы нейропластичности. Вестибулярная дерецепция. СПб.: Фолиант, 2017. С. 13.
- Гуляева Н.В. Молекулярные механизмы нейропластичности: расширяющаяся вселенная // Биохимия. 2017. Т. 82. № 3. С. 365.
- 8. *Маркин С.П.* Нейропластичность основа восстановительной неврологии // Прикладные информационные аспекты медицины. 2017. Т. 20. № 2. С. 104.
- 9. *Тишкина А.О., Степаничев М.Ю., Аниоп В.А. и др.* Функции микроглии в здоровом мозге: фокус на нейропластичность // Успехи физиологических наук. 2014. Т. 45. № 4. С. 3.
- 10. Buzaki G. Rhythm soft the Brain. N.Y.: Oxford University Press, 2006. P. 72.
- 11. *Xie I., Kang H., Xu Q. et al.* Sleep drives metabolite clear a cells from the adult brain // Science. 2013. V. 342. № 6156. P. 373.
- 12. *Шабалов В.А., Исагулян Э.Д.* Нейромодуляция современные методы хирургии боли // Тихоокеанский медицинский журн. 2008. № 1. С. 16.
- 13. Декопов А.В., Томский А.А., Шабалов В.А. и др. Клинические рекомендации по нейрохирургическому лечению детского церебрального паралича. М., 2015. 28 с.
- Белова А.Н., Балдова С.Н. Нейромодуляция и спинальная спастичность // Трудный пациент. 2013.
  Т. 11. № 12. С. 33.
- 15. Нинель В.Г., Смолькин А.А., Коршунова Г.А. и др. Методы нейромодуляции в лечении спастического синдрома и их роль в комплексной реабилитации пациентов после травмы позвоночника и спинного мозга // Хирургия позвоночника. 2016. Т. 13. № 1. С. 15.
- 16. *Цимбалюк В.И.*, *Третьяк И.Б.*, *Лузан Б.Н.*, *Дзян Хао*. Опыт применения длительной электростимуляции для устранения боли при синдроме грудного выхода // Украинский нейрохирургический журн. 2016. № 3. С. 28.
- 17. *Dekopov A.V., Shabalov V.A., Tomsky A.A. et al.* Chronic spinal cord stimulation in the treatment of cerebral and spinal spasticity // Stereotact. Funct. Neurosurg. 2015. V. 93. P. 133.
- 18. Wenger N., Mozaud E.M., Curtine G. Spatiotemporal neuromodulation therapy esen gaging muscles energies improve motor control after spinal cord injury // Natur. medicine. 2016. V. 22. P. 138.
- 19. *Tisi G., Franzini A., Messina G. et al.* Vagus nerve stimulation therapy in treatment-resistant depression: a series report // Psychiatry Clin. Neurosci. 2014. V. 68. № 8. P. 606.
- Alexopoulos A.V., Kotagal P., Loddenkemper T. et al. Long-term results with vagus nerve stimulation in children with pharmacoresistant epilepsy // Seizure. 2006. V. 15. P. 491.
- 21. *Biggio F., Gorini G., Utzeri C. et al.* Chronic vagus nerve stimulation in dues neuronal plasticity in the rat hippo-

- campus // Neuropsychopharmacology. 2009. V. 9. № 12. P. 1209.
- 22. Скоромец Т.А., Галанин И.В., Нарышкин А.Г и др. Первый российский опыт применения стимуляции блуждающего нерва в лечении резистентных затяжных депрессивных состояний // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2017. № 2. С. 104.
- 23. Липатова Л.В., Скоромец Т.А., Громов С.А. и др. Опыт использования стимуляции блуждающего нерва в лечении фармакорезистентной эпилепсии // Журн. неврология, психиатрия, психосоматика. 2014. № 1. С. 18.
- 24. *Исагулян Э.Д.*, *Осипова В.В.*, *Екушева Е.В. и др.* Нейромодуляция в лечение кластерной головной боли // Российский медицинский журн. 2017. Т. 25. № 24. С. 1779.
- 25. Amara A.W., Watts R.L., Walker H.C. The effects of deep brain stimulation on sleep in Parkinson's disease // The Adv. Neurol. Disord. 2011. V. 4. P. 15.
- 26. *Цукарзи* Э.Э. Современные методы стимуляции мозга: достижения и перспективы применения // Социальная и клиническая психиатрия. 2013. Т. 23. № 1. С. 93.
- 27. Красаков И.В., Литвиненко И.В., Тихомирова О.В. Нарушение фазы быстрого сна на фоне глубокой стимуляции головного мозга при болезни Паркинсона // Вестник российской военно-медицинской академии. 2015. Т. 52. № 4. С. 47.
- 28. *Smith D.F.* Exploratory meta-analysis on deep brain stimulation in treatment-resistant depression // Acta Neuropsychiatrica. 2014. № 6. P. 382.
- 29. Бикмуллин Т.А., Левин М.С., Бариев З.Р., Хакимова Ф.Н. Особенности ведения больных после установки баклофеновой помпы // Практическая медицина. 2017. Т. 1. № 1(102). С. 96.
- 30. Кандель Э.И. Функциональная и стереотаксическая нейрохирургия. М.: Медицина, 1981. 368 с.
- 31. *Higuchi Y., Matsuda S., Serizawa T.* Gamma knife radiosurgery in movement disorders: Indications and limitations // Mov. Disord. 2017. № 32. P. 28.
- 32. *Тюриков В.М., Гуща А.О.* Высокоинтенсивный фокусированный ультразвук в функциональной нейрохирургии // Технологии. 2016. Т. 10. № 4. С. 52.
- 33. Оленева Е.В., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Прогноз эффективности применения электросудорожной терапии у резистентных к фармакотерапии больных шизофренией и некоторые методические сложности использования шкалы PANSS // 06озрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2009. № 4. С. 42.
- 34. Егоров А.Ю., Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э. Электросудорожная терапия. Национальное руководство "Психиатрия" / Под ред. Александровского Ю.А., Незнанова Н.Г. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. С. 953.
- 35. *Нельсон А.А.* Электросудорожная терапия в психиатрии, наркологии и неврологии. М.: Бином, 2005. 368 с.
- 36. Sackeim H.A., George M.S. Brain Stimulation basic, translational and clinical research in neuromodulation: Why a new journal? // Brain Stimulation: Basic, Trans-

- lational and Clinical Studies in Neuromodulation. 2008. V. 1. № 1. P. 4.
- 37. Доненко В.Е., Кузнецов А.В., Райгородский Ю.М. Применение электросудорожной терапии и плазмофореза при резистентных состояниях в психиатрии // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2014. № 4. С. 46.
- 38. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Горелик А.Л., Нарышкин А.Г. Транскраниальная магнитная стимуляция. Национальное руководство "Психиатрия" / Под ред. Александровского Ю.А., Незнанова Н.Г. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. С. 963.
- 39. Изнак А.Ф., Изнак Е.В., Дамянович Е.В. и др. Транскраниальная магнитная стимуляция в комплексной терапии фармакорезистентной депрессии: динамика клинических, психологических и ЭЭГ показателей // Физиология человека. 2015. Т. 41. № 5. С. 57.
- 40. Воропаев А.А., Рачин А.П. Эффективность неинвазивной нейромодуляции в сочетании с лорноксикамом в остром периоде черепно-мозговой травмы // Российский медицинский журн. 2017. № 4. С. 1.
- 41. Червяков А.В., Пойдашева А.Г., Коржова Ю.Е. и др. Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция в неврологии и психиатрии // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. № 12. С. 7.
- 42. Червяков А.В., Пирадов М.А., Савицкая Н.Г. и др. Новый шаг к персонифицированной медицине. Навигационная система транскраниальной магнитной стимуляции (NBS eXimia Nexstim) // Технологии. 2012. Т. 6. № 3. С. 37.
- Шелякин А.М., Пономаренко Г.Н. Микрополяризация мозга. Теоретические и практические аспекты / Под ред. Богданова О.В. СПб.: ИИЦ Балтика, 2006. 226 с.
- 44. *Пинчук Д.Ю.* Транскраниальные мирополяризации головного мозга. Клиника, физиология. 20-летний опыт клинического применения. СПб.: Человек, 2007. 496 с.
- 45. *Кузнецова Е.А.* Задержка речевого развития: нейрофизиологический подход // Врач. 2017. № 8. С. 47.
- 46. *Горелик А.Л.*, *Нарышкин А.Г.*, *Скоромец Т.А. и др.* Опыт применения транскраниальной микрополяризации в комплексном лечении черепно-мозговой травмы // Журн. неврологіі ім. Б.М. Маньковского. 2016. Т. 4. № 1. С. 50.
- 47. *Кузнецова С.М., Скачкова Н.А., Пилипенко О.Р.* Современные методы неинвазивной стимуляции головного мозга в системе реабилитации пациентов, перенесших инсульт // Журн. неврологіі ім. Б.М. Маньковского. 2016. Т. 4. № 3. С. 5.
- 48. Ковалева О.А., Венцова А.Г., Лигунова Д.М. и др. Сравнительный анализ данных транскраниальной допплерографии сосудов головного мозга от применении транскраниальной микрополяризации у детей с когнитивными расстройствами // Альманах современной науки и образования. 2017. № 6(119). С. 54.
- 49. Nitsche M.A., Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct

- current stimulation // J. Physiol. 2000. V. 527.  $\[ N_{2} \]$  3. P. 633.
- 50. *Monai H., Ohkura M., Tanaka M. et al.* Calcium imaging reveals glial involvement in transcranial direct current stimulation induced plasticity in mouse brain // Nat. Commun. 2016. V. 7. P. 11.
- 51. *Ильич Г.К., Лещенко В.Г.* Электрические и магнитные свойства биологических тканей: учеб.-метод. пособие. Минск: БГМУ, 2007. 23 с.
- 52. Комлева Ю.К., Кувачева Н.В., Малиновская Н.А. и др. Регенеративный потенциал головного мозга: популяционный состав и формирование регулярного микроокружения в нейрогенных нишах // Анналы неврологии. 2014. Т. 8. № 4. С. 44.
- 53. *Miller S.M.* Bedside non-invasive neuromodulation of pain, psychiatric and neurological disorders using caloric vestibular stimulation: status and prospects // INS 13th. World Congress. 2017, 27 May—1 June. P. 30.
- 54. *Нарышкин А.Г., Галанин И.В., Козловский В.Л., По- пов М.Ю.* Вестибулярная нейромодуляция в неврологии и психиатрии // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. 2018. № 2. С. 29.
- 55. *Miller S.M.* Vestibular neuromodulation: Stimulating the neural crossroads of psychiatric illness // Biypolar Disord. 2016. V. 18. P. 539.
- 56. *Gurvich C., Mailea J.J., Lithgow B. et al.* Vestibular in sights in to cognition and psychiatry // Brain Res. 2013. V. 1537. P. 224.
- 57. Столбков Ю.К., Томиловская Е.С., Козловская И.Б. и др. Гальваническая вестибулярная стимуляция в физиологических и клинических исследованиях последних лет // Успехи физиологических наук. 2014. Т. 45. № 2. С. 57.
- 58. *Schmidt L., Keller I., Katrin S.* Galvanic vestibular stimulation improves arm position sense in spatial neglect. A sham-stimulation-controlled stady // Neuroscience. 2012. V. 212. P. 159.
- 59. Нарышкин А.Г., Галанин И.В., Горелик А.Л. и др. Эффективность вестибулярной дерецепции и ее механизмы при лечении амнестического синдрома // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2016. № 2. С. 21.
- 60. Нарышкин А.Г., Галанин И.В. Химическая вестибулярная дерецепция новая возможность в лечение выраженных форм экстрапирамидной симптоматики, связанной с приемом психотропных препаратов // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2016. № 3. С. 98.
- 61. Нарышкин А.Г., Галанин И.В., Горелик А.Л. и др. Вестибулярная дерецепция как метод нейромодуляции при лечении неврологических и психических проявлений болезни Паркинсона // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2017. № 4. С. 89.
- 62. *Нарышкин А.Г., Галанин И.В., Горелик А.Л. и др.* Частные вопросы нейропластичности. Вестибулярная дерецепция. СПб.: Фолиант, 2017. 192 с.
- 63. *Danilov Y.*, *Paltin D.* Transligval Nturostimulation (TLNS): A Novel Approach to Neurorehabilitation // Phys. Med. Rehabil. Int. 2017. V. 4. № 2. P. 1117.
- 64. Papa L., La Mee A., Tan C.N. et al. Systematic review and meta-analysis of noninvasive cranial nerve neuro-

- modulation for nervous system disorders // Arch. Phys. Med. Rehabil. 2014. V. 95. № 12. P. 2435.
- 65. *Kaczmarek K.A.* The portable neuromodulation stimulator (PoNS) for neurorehabilitation // Scientia Iranica. 2017. V. 24. № 6. P. 3171.
- 66. *Tyler M.E., Kaczmarek K.A., Rust K.L. et al.* Non-invasive neuromodulation to improve gait in chronic multiple sclerosis: a randomized double blind controlled pilot trial // J. Neuro. Eng. Rehab. 2014. V. 79. № 11. P. 1.
- 67. Verbny Y., Vishwanathan G., Skinner K. et al. Eye movement enhancement in Parkinson's disease as a result of CN-NINM intervention: a case study // J. Head Trauma Rehabilitation. 2015. V. 30. № 3. P. 98.
- 68. *Kukurin G.V.* Non-invasive brain stimulation in mTBI: series (Poster) // In 10th world congress on Brain injury. 2014. V. 28. № 5–6. P. 42.

- 69. Chisholm A.E., Malik R.N., Blouin J.S. et al. Feasibility of sensory tongue stimulation combined with task-specific therapy in people with spinal cord injury: a case study // J. Neuro. Eng. Rehab. 2014. № 11. V. 96. P. 1.
- 70. *Barros C.C., Bittar R.S., Danilov Y.* Effects of electro tactile vestibular substitution on rehabilitation of patients with bilateral vestibular loss // Neurosci. Letters. 2010. V. 476. № 3. P. 123.
- Danilov Y., Kaczmarek K., Skinner K. et al. Cranial nerve noninvasive neuromodulation: New approach to neurorehabilitation / Brain neurotrauma: molecular, neuropsychological and rehabilitation aspects. CRC Press, 2015. P. 605.
- 72. Норман Д. Мозг исцеляющий себя: реальные истории людей, которые победили болезни, преобразили свой мозг и обнаружили способности, о которых не подозревали / Пер. с англ. М.: Изд. "Э", 2017. 512 с.

## **Controlled Neuroplasticity**

## A. G. Naryshkin<sup>a, b, c, \*</sup>, I. V. Galanin<sup>b</sup>, A. Yu. Egorov<sup>a, c</sup>

<sup>a</sup>Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, RAS, St. Petersburg, Russia <sup>b</sup>Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, Ministry of Health Russia, St. Petersburg, Russia

<sup>c</sup>Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health Russia, St. Petersburg, Russia \*E-mail: naryshkin56@mail.ru

The paper presents a review of literature data on various aspects of one of the most rapidly developing methods for the treatment of neurological and mental disorders. A definition is proposed for the term "neuromodulation". Various widely used methods of neuromodulation are described and classified. We propose a hypothesis on the mechanisms of action of various methods of neuromodulation.

Keywords: neuromodulation, controllability, neuroplasticity, mental disorders, neurological disorders.