

УДК 616-009.1

ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ СТИМУЛЯЦИЯ В УЛУЧШЕНИИ ФУНКЦИИ РУКИ ПРИ ИНСУЛЬТЕ

© 2019 г. И. С. Бакулин¹, А. Г. Пойдашева¹, *, Н. А. Павлов¹, Н. А. Супонева¹,
М. А. Пирадов¹, Л. И. Афганас²

¹ФГБНУ “Научный центр неврологии”, 125367, Москва, Россия

²ФГБНУ “Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины”,
630117, Новосибирск, Россия

*E-mail: alexandra.poydasheva@gmail.com

Поступила в редакцию 20.01.2018 г.

Транскраниальная электрическая стимуляция (ТЭС) является активно изучаемым в последние годы методом неинвазивной модуляции возбудимости коры головного мозга. Наличие долговременных эффектов стимуляции и влияние на процессы нейропластичности позволяют рассматривать ТЭС как перспективный метод реабилитации пациентов с различными заболеваниями нервной системы. Одним из направлений применения ТЭС является восстановление двигательной функции руки у пациентов с инсультом. В проведенных клинических исследованиях получены неоднозначные результаты: эффективность ТЭС у пациентов с постинсультными двигательными нарушениями является крайне вариабельной, что ограничивает применение этого метода в клинической практике. Многочисленные исследования последних лет направлены на поиск причин этой вариабельности и определение подходов к увеличению клинической эффективности ТЭС. Полученные данные демонстрируют необходимость персонализации терапии с учетом индивидуальных особенностей пациента при выборе протокола для стимуляции. На эффективность применения метода влияют локализация и сроки после инсульта, тяжесть повреждения моторной системы, генетические факторы, особенности протокола стимуляции (монтаж электродов, продолжительность стимуляции, сила тока) и другие факторы. Учитывая физиологические механизмы действия, для увеличения эффективности терапии важным является определение наиболее эффективной комбинации ТЭС с другими методами нейрореабилитации.

Ключевые слова: транскраниальная электрическая стимуляция, транскраниальная микрополяризация, постинсультные двигательные нарушения, неинвазивная стимуляция мозга

DOI: 10.1134/S030117981901003X

ВВЕДЕНИЕ

Инсульт является важнейшей медицинской и социальной проблемой во всем мире [29]. Инсульт характеризуется, с одной стороны, высокой смертностью, а с другой, – сохранением у большинства выживших пациентов остаточного неврологического дефицита, являющегося причиной инвалидизации после окончания острого периода [45]. Нарушения функции руки у пациентов с инсультом выявляются с частотой до 80% и являются одним из наиболее значимых факторов снижения качества жизни, нарушения бытовой и социальной адаптации [57, 98]. Совершенствование методов реабилитации пациентов с постинсультными двигательными нарушениями является важнейшим направлением уменьшения социального и экономического бремени инсульта [36].

В последние годы происходит интенсивное развитие методов нейрореабилитации, что во

многом связано с улучшением понимания фундаментальных аспектов нейропластичности – основы восстановления нарушенных в результате болезни функций [2, 39]. Появление новых методов структурной и функциональной нейровизуализации, нейрофизиологических методов позволяет *in vivo* изучать реорганизацию нейрональных сетей при повреждении мозга, что является основой для применения современных методов нейрореабилитации [5, 24, 42, 114].

Методы неинвазивной стимуляции мозга – ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС) и транскраниальная электрическая стимуляция (ТЭС) – являются одним из наиболее перспективных подходов к неинвазивной модуляции нейропластических процессов у пациентов с двигательными нарушениями после инсульта [35, 52]. В проведенных к настоящему времени клинических исследованиях и нескольких мета-анализах показано, что рТМС статисти-

чески значимо улучшает двигательную функцию руки в восстановительном периоде инсульта [40, 60, 127]. Интерес к применению в постинсультной реабилитации ТЭС, другого метода неинвазивной стимуляции мозга, связан с несколькими факторами: более благоприятным профилем безопасности, портативностью приборов, меньшей их стоимостью, возможностью использовать в домашних условиях под наблюдением врача (в том числе, с применением технологий телемедицины), а также легкостью применения и сочетания с другими методами нейрореабилитации [121]. В настоящем обзоре рассматривается применение ТЭС для улучшения двигательной функции руки у пациентов с постинсультным парезом: обсуждаются физиологические механизмы ТЭС и их возможное влияние на процессы нейропластичности, результаты проведенных исследований по оценке эффективности ТЭС при инсульте, подходы к увеличению эффективности применения этого метода.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ТЭС

Возможность влиять на функции нервной системы с помощью электрического тока, в том числе, с лечебной целью, известна с глубокой древности. Например, в Древней Греции прикладывание к голове электрических скатов использовалось для облегчения приступов головной боли. В XI веке электрические сомы использовались для лечения эпилепсии [46]. Создатель “лейденской банки”, Питер ван Мушенбрук (1692–1761), описывал применение собственного изобретения для лечения невралгий, парезов и контрактур. С XVIII века, после изобретения аккумуляторной электрической батареи, стимуляция головного мозга электрическим током стала распространенным методом лечения различных заболеваний нервной системы, однако его применение осуществлялось без понимания физиологических основ действия и в отсутствие данных о реальной эффективности [126]. После снижения интереса к методу в середине XX века, начиная с 60-х годов стали проводиться экспериментальные и клинические исследования, направленные как на изучение физиологических эффектов ТЭС, так и оценку эффективности применения этого метода в клинических исследованиях. В частности, было показано, что слабый электрический ток может модулировать частоту импульсации нейронов и возбудимость коры. В исследованиях на животных было продемонстрировано, что катодная стимуляция слабым электрическим током ухудшает, а анодная – улучшает консолидацию памяти [125]. В нескольких десятках клинических исследований, проведенных в период с 1960 по 1998 года,

был показан положительный эффект ТЭС, в основном, при психических заболеваниях, таких как депрессия и шизофрения [28]. В нашей стране метод ТЭС под названием “транскраниальная микрополяризация” активно изучался в Институте экспериментальной медицины АМН СССР [1].

Современный этап развития ТЭС начался на рубеже тысячелетий, после публикации работ А. Priori и соавт. (1998) и М. Nitsche и W. Paulus (2000), показавших способность ТЭС модулировать возбудимость моторной коры головного мозга человека [87, 99]. Особенно активное изучение ТЭС происходит с 2011 г., когда ежегодно стало публиковаться более 100 статей, посвященных применению этого метода, а в 2015–2017 гг. их ежегодное число стало превышать 600.

В понятие ТЭС входят три основных методики: транскраниальная стимуляция постоянным током (transcranial direct current stimulation, tDCS), транскраниальная стимуляция переменным током (transcranial alternating current stimulation, tACS) и транскраниальная стимуляция током переменной частоты (transcranial random noise stimulation, tRNS). В состав устройства для ТЭС входят генератор и два электрода. В большинстве современных устройств электроды имеют размер 5×5 или 5×7 см и площадь, соответственно, 25 или 35 см². Как правило, используется сила тока от 0.5 до 2 мА и продолжительность стимуляции от 10 до 20 мин [124]. Для более локальной стимуляции предложены устройства высокого разрешения (HD-tDCS), основная идея которых заключается в использовании 5 электродов меньших размеров, при этом центрально расположенный электрод позиционируется над предполагаемой мишенью, равномерно окруженный четырьмя оставшимися электродами противоположной полярности [76].

При tDCS один из электродов является анодом, а другой – катодом, тогда как при tACS полярность электродов меняется во времени с заданной постоянной частотой. tRNS также фактически является стимуляцией переменным током, однако частота стимуляции постоянно случайно изменяется в пределах от 0.1 до 640 Гц [124].

Механизм действия ТЭС исследовался в экспериментах на животных с использованием микроэлектродной регистрации мембранного потенциала и спайковой активности. В частности, было показано, что tDCS вызывает подпороговое изменение мембранного потенциала, что, в свою очередь, приводит к изменению возбудимости нейронов в зависимости от полярности стимулирующего электрода [6, 13]. При расположении анода на поверхности черепа в нервной ткани ге-

нерируется входящий (по направлению к электроду) ток, который вызывает смещение мембранного потенциала в положительную сторону — деполяризацию мембраны, что облегчает (делает более вероятным) формирование спайков. Расположение катода, напротив, вызывает исходящий (по направлению от катода) ток, который смещает потенциал покоя в отрицательную сторону, вызывая гиперполяризацию мембраны и уменьшая вероятность формирования спайков [101]. На системном уровне у человека эти эффекты могут быть напрямую оценены при измерении возбудимости моторной коры с помощью ТМС. При расположении над первичной моторной корой анода и стимуляции в течении 5–20 мин с силой тока 1 мА наблюдается увеличение возбудимости моторной коры (увеличение амплитуды вызванных моторных ответов), а при расположении катода, напротив, — уменьшение возбудимости [87, 99]. Таким образом, проведение tDCS позволяет направленно модулировать возбудимость коры головного мозга при использовании электрода соответствующей полярности.

Роль поляризации мембраны в происхождении онлайн-эффектов tDCS (регистрируемых непосредственно во время стимуляции) подтверждена в фармако-tDCS исследованиях. Так, блокаторы кальциевых или натриевых каналов значительно уменьшают эффект анодной, но не катодной стимуляции, свидетельствуя, таким образом, об участии ионных каналов в реализации конечного эффекта стимуляции. Напротив, блокаторы NMDA-рецепторов глутамата и ГАМК-А рецепторов не влияют на онлайн-эффекты ни катодной, ни анодной ТЭС [85]. Таким образом, первичные (онлайн) эффекты ТЭС у человека опосредованы поляризацией мембраны, но не воздействием на синаптическую пластичность [113].

Несмотря на широкую распространенность представленной выше теории, при переносе ее в область исследований эффектов ТЭС у человека следует избегать излишнего упрощения и концептуализации [124]. Так, тезис об “активирующем” эффекте анодной ТЭС и “ингибирующем” — катодной может быть подвергнут критике и на макро-, и на микроскопическом уровнях. На микроскопическом уровне ошибкой является игнорирование наличия и расположения второго электрода, влияющего на направление и плотность тока. Кроме того, цереброспинальная жидкость и нервная ткань имеют разные электропроводные свойства, поэтому большой вклад в определение направления и плотности тока вносит топография борозд и извилин, которая достаточно вариabельна. Показано также, что нейроны разных слоев отвечают на стимуляцию по-разному, что свиде-

тельствует о важной роли расположения нейронов относительно направления электрического поля [100]. Не соответствует действительности тезис о “деполяризующем” действии анодной стимуляции, так как фактически на протяжении мембраны одновременно существуют как гипер-, так и деполяризованные участки [103]. При соотношении гипотез о механизмах действия ТЭС следует учитывать, что в исследованиях на животных проводится микроэлектродная стимуляция нейронов, тогда как у человека используется транскраниальная стимуляция.

Важнейшей предпосылкой применения ТЭС для лечения заболеваний нервной системы, является наличие не только онлайн-, но и оффлайн-эффекта — долговременной модуляции активности стимулируемой области, сохраняющейся в течение несколько минут, часов или дней в зависимости от силы тока, монтажа электродов и продолжительности стимуляции [33, 124, 125]. Механизмы долговременных эффектов ТЭС остаются во многом неизученными, однако предполагается, что в их основе лежат процессы, сходные с долговременной синаптической потенциацией (long-term potentiation, LTP) и депрессией (long-term depression, LTD), хотя показано участие и других механизмов [17, 93]. В исследованиях на животных показано, что долговременные эффекты электрической стимуляции зависят от экспрессии ряда белков и сопровождаются изменением внутриклеточной концентрации кальция, циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и мозгового нейротрофического фактора BDNF (от англ. — brain-derived neurotrophic factor) [125]. В исследованиях у человека введение антагонистов NMDA-рецепторов глутамата ослабляет долговременный эффект как анодной, так и катодной стимуляции, в то время как введение агонистов этих рецепторов усиливает эффект анодной стимуляции, но не оказывает влияния на долговременный эффект катодной стимуляции. Показано также влияние на долговременные эффекты tDCS у человека изменения активности ГАМКергической и дофаминергической нейромедиаторных систем [55, 86, 88].

Важно отметить, что характер долговременного эффекта катодной и анодной стимуляции зависит от продолжительности воздействия и других составляющих протокола стимуляции. В то время как проведение анодной tDCS в течение 13 мин приводит к увеличению возбудимости моторной коры, анодная tDCS в течение 26 мин приводит к противоположному эффекту — снижению возбудимости [80]. Возможность регистрации нелинейного эффекта описана и для катодной tDCS. Предполагается, что это может быть связано с зависимостью направления индуцируемых нейро-

пластических изменений от количества кальция, проникающего в нейроны, что определяется различным уровнем активации NMDA рецепторов и поляризации мембраны. Так, более выраженное увеличение внутриклеточной концентрации кальция при длительной анодной стимуляции может снижать выраженность нейропластических изменений из-за активации калиевых каналов, а продолжительная катодная стимуляция — приводит к увеличению концентрации внутриклеточного кальция до значений, индуцирующих ЛТР. Эти данные подчеркивают важность тщательной оценки всех составляющих протокола стимуляции при оценке физиологических эффектов ТЭС [125].

В последние годы в исследованиях с проведением tDCS и одновременной регистрацией активности мозга с помощью ЭЭГ и функциональной МРТ убедительно показано, что эффект стимуляции не ограничивается областью коры головного мозга непосредственно в месте расположения электродов, а распространяется также на другие регионы коры и подкорковые образования, связанные со стимулируемой областью [117]. Например, анодная tDCS первичной моторной коры приводит к увеличению активности сенсомоторной сети, включая премоторную кору и кору задней теменной доли. Кроме того, анодная tDCS первичной моторной коры приводит к увеличению функциональной коннективности между первичной моторной корой и ипсилатеральным таламусом, а также хвостатым ядром [97]. Таким образом, проведение tDCS оказывает модулирующий эффект на функционирование нейрональных сетей, что может быть важнейшей составляющей терапевтического эффекта.

В отличие от стимуляции постоянным током, при tACS ток изменяется во времени, создавая последовательную смену состояний деполяризации и гиперполяризации [102]. Таким образом, основной механизм действия этого вида электрической стимуляции заключается во влиянии не на потенциал покоя, а на собственную осцилляторную активность нейронов мозга, причем, в отличие от стимуляции постоянным током, на все стимулируемые области оказывается идентичное воздействие [37]. Важно учитывать наличие частотной зависимости эффекта, а также времени задержки поляризации. В исследовании J.K. Deans и соавт. (2007), в частности, показано, что эффекты мембранной поляризации зависят от частоты стимуляции, например, более высокие частоты в меньшей степени способны изменять мембранный потенциал и таким образом влиять на корковую возбудимость [22]. Кроме того, показано наличие временного интервала между максимумом

поляризации и фазой стимуляции, который, также зависит от частоты стимуляции [102].

tRNS — относительно недавно появившийся метод, механизмы действия которого недостаточно изучены. В качестве возможной гипотезы рассматривается феномен стохастического резонанса, то есть усиления собственной подпороговой осцилляторной активности нейронов при суммации с шумом (колебательной активностью случайной частоты) генерируемой стимулятором [73, 77].

МОДЕЛИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ДВИГАТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ И МИШЕНИ ДЛЯ НЕЙРОМОДУЛЯЦИИ

Применение неинвазивной стимуляции мозга для улучшения функции руки при инсульте основано на современных представлениях о структурно-функциональной реорганизации двигательной системы, вызванной ее односторонним повреждением. В остром периоде инсульта восстановление утраченных функций происходит преимущественно за счет уменьшения отека мозга и воспалительных изменений [31, 114]. В хронической стадии восстановления утраченных функций происходит за счет принципиально иных механизмов, обеспечивающих функциональную реорганизацию корковых двигательных областей с рекрутментом в выполнение функции сохранившихся нейронов в перифокальной области пораженного полушария и/или гомологичных путей и областей непораженного полушария [5, 23, 96]. Эти процессы, опосредованные нейропластическими изменениями, приводят к сложным и окончательно неизученным изменениям межполушарных взаимодействий. Именно модуляция межполушарных взаимодействий с индукцией нейропластических изменений является основной точкой приложения для целого ряда современных методов нейрореабилитации, включая ТЭС [3, 23].

В норме при выполнении движений рукой первичная моторная кора (M1) контрлатерального полушария ингибирует M1 ипсилатерального полушария. У пациентов с инсультом в исследованиях с применением функциональной МРТ и анализом эффективной коннективности показано, что при выполнении движений паретичной рукой, напротив, наблюдается патологическое ингибирование пораженного (контрлатерального паретичной руке) полушария непораженным полушарием [34]. Наличие межполушарного дисбаланса при инсульте показано также в исследованиях с применением ТМС, выявивших снижение возбудимости M1 пораженного и увеличение возбудимости M1 непораженного полушария [74].

Предполагается, что в основе развития межполушарного дисбаланса при инсульте лежит нарушение физиологического ингибирования пораженным полушарием непораженного. Это приводит к гипервозбудимости непораженного полушария и усилению ингибирования им пораженного полушария, которое оказывается, по образному выражению, “дважды пораженным” – вследствие очагового повреждения, вызванного инсультом, и ингибирования непораженным полушарием [23, 83].

Доказательства мальадаптивного характера увеличения активности непораженного полушария получены в серии продольных исследований с применением современных методов функциональной нейровизуализации. Например, показано, что увеличение активации непораженного полушария во время движения паретичной рукой ассоциировано с плохим восстановлением, а более выраженное восстановление двигательной функции ассоциировано с переходом от двусторонней активации моторных зон коры к преимущественно односторонней активации пораженного полушария [18, 104, 118]. Увеличение возбудимости непораженного полушария, по данным исследований с применением ТМС, также ассоциировано с плохим восстановлением функции [74].

Альтернативной описанной выше модели, известной как модель межполушарной конкуренции, является так называемая “заместительная модель”, согласно которой увеличение активности гомологичных зон в непораженном полушарии имеет положительное значение и позволяет в определенной степени компенсировать нарушенную функцию [105, 119]. Данная модель также имеет экспериментальные подтверждения. Например, показано, что нарушение межполушарного баланса регистрируется не у всех пациентов с инсультом. Увеличение возбудимости непораженного полушария выявляется только у пациентов с грубым поражением, у которых при стимуляции М1 не удается зарегистрировать вызванный моторный ответ с мышц паретичной руки [114, 120]. У пациентов с поражением внутренней капсулы в позднем восстановительном периоде увеличение активации непораженного полушария ассоциировано с относительно хорошим восстановлением двигательной функции [107]. Предполагается, что в условиях грубого структурного поражения моторных зон коры и нисходящих моторных путей в пораженном полушарии, реорганизация моторных зон в непораженном полушарии может быть единственным способом определенного ограниченного восстановления двигательной функции за счет вовлечения ипсилатеральных неперекрещивающихся нисходящих двигательных путей [119]. Очевидно, что описанные модели предполагают

противоположные цели применения нейромодуляции – ингибирование непораженного полушария при использовании модели межполушарной конкуренции и его активацию при использовании заместительной модели.

В 2014 г. была предложена бимодальная балансовая модель, являющаяся результатом комбинации двух описанных выше моделей, каждая из которых является правильной, но только для определенной группы пациентов. Для описания возможности восстановления функции при инсульте авторы используют понятие “структурный резерв” – доля сохранных проводящих путей в пораженном полушарии, важных для реализации функции. От структурного резерва зависит роль межполушарного дисбаланса в восстановлении функции. Если структурный резерв является большим, то максимальное восстановление функции возможно при оптимальном межполушарном балансе. В этом случае увеличение активации непораженного полушария и торможение им пораженного играет негативную роль в восстановлении, и применение методов нейромодуляции должно быть направлено на торможение непораженного полушария. При низком структурном резерве, напротив, увеличение активации непораженного полушария играет позитивную роль, а оптимальное восстановление происходит только при выраженном межполушарном дисбалансе за счет латерализации функции в непораженное полушарие [94].

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА ПРИМЕНЕНИЯ ТЭС ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ ФУНКЦИИ РУКИ

До настоящего времени клинические исследования с применением ТЭС для улучшения функции руки основаны на модели межполушарной конкуренции, в соответствии с которой используется монтаж электродов, направленный на ингибирование моторной коры непораженного полушария и/или активацию пораженного. Анализ результатов проведенных исследований свидетельствует о высокой вариабельности эффекта ТЭС на двигательную функцию и в целом демонстрирует, что этот метод обладает лишь незначительным эффектом в улучшении функции руки или вовсе не эффективен. В кохрановском обзоре с включением 15 исследований и 455 пациентов получены доказательства очень низкого и низкого уровня в пользу эффективности tDCS в отношении улучшения функции руки по шкале Фугл-Мейера и увеличения повседневной активности по индексу Бартель [25]. Мета-анализ 9 исследований с суммарным включением 371 пациента показал отсутствие статистически значимого эффекта различных протоколов tDCS на функцию

руки [116]. Эти данные были подтверждены и в кохрановском обзоре, опубликованном в 2016 г., в котором для оценки эффекта tDCS в отношении функции руки были проанализированы 12 исследований с включением 431 пациента [26]. Во всех указанных работах анализировались исследования с включением пациентов на разных сроках заболевания (острый/подострый/хронический) и с применением различных протоколов стимуляции в рамках модели межполушарной конкуренции (анодная стимуляция пораженного полушария, катодная – непораженного и билатеральная стимуляция). Гетерогенность анализируемых исследований касается также других составляющих протоколов (сила тока, размер электродов, продолжительность одной сессии и другие), а также методов оценки функции руки [116]. По мнению международной группы экспертов в области неинвазивной стимуляции мозга, анализ исследований с применением tDCS при инсульте не позволяет рекомендовать анодную стимуляцию пораженного или катодную стимуляцию непораженного полушария для применения с целью улучшения двигательной функции [61].

Перспективным направлением будущих исследований является персонализация протоколов стимуляции с учетом структурно-функциональной реорганизации моторной системы, паттернов нейропластических изменений и других индивидуальных особенностей [19, 53]. Высокая вариабельность эффекта tDCS в клинических исследованиях может быть связана с включением гетерогенных групп пациентов, отличающихся по таким параметрам, как локализация и объем очага поражения, выраженность структурных изменений проводящих путей, характер изменения межполушарных взаимодействий и т.д. При этом маловероятно, что у всех пациентов будет эффективен один и тот же протокол стимуляции. Важным направлением также является поиск наиболее эффективной комбинации tDCS с другими методами нейрореабилитации [5, 23, 61, 64].

ПОДХОДЫ К УВЕЛИЧЕНИЮ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЭС В УЛУЧШЕНИИ ФУНКЦИИ РУКИ

Поиск предикторов эффективности и персонализация протоколов стимуляции

В большинство исследований с применением ТЭС включались смешанные группы пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультом давностью от нескольких месяцев до нескольких лет, выраженностью пареза от легкого до выраженного и различной локализацией очага (корковая и подкорковая). В то же время нейропластические

процессы, лежащие в основе восстановления двигательной функции, существенно отличаются в зависимости от сроков, характера инсульта, его локализации и выраженности двигательных нарушений [64]. Катодная tDCS непораженного полушария более эффективна у пациентов с легким и умеренным парезом руки. Более того, у пациентов с тяжелым парезом проведение катодной tDCS непораженного полушария может привести к ухудшению двигательной функции паретичной руки [10, 11, 79], что согласуется с бимодальной балансовой моделью [94]. Предполагается, что у пациентов с тяжелым двигательным дефицитом неперекрещенные волокна, происходящие из здорового полушария, могут играть важную роль в поддержании двигательной функции, особенно проксимальных мышц [11, 91]. Показано, что эффективность билатеральной tDCS выше у пациентов с меньшим размером очага и лучшей сохранностью кортикоспинальных и транскортикальных волокон [68]. В связи с этим перспективным является разработка персонализированных протоколов стимуляции с учетом бимодальной балансовой модели, которая предполагает выбор модулирующей терапии у пациентов в зависимости от тяжести поражения. Кроме того, эффективность tDCS выше у пациентов в хронической и подострой стадиях [16, 56, 72], а также при подкорковой локализации очага [115].

Активно развивающимся в настоящее время направлением является компьютерное моделирование распределения и плотности тока в области стимуляции [8, 122]. Эти показатели зависят от индивидуальных анатомических особенностей, таких как толщина костей и слоя ликвора, топография извилин, ориентация нейронов и нервных волокон и других [65]. Эффективность стимуляции прямо коррелирует с моделируемой плотностью тока, для которой характерны значительные межиндивидуальные различия при использовании одного и того же протокола стимуляции [48]. При инсульте дополнительными факторами являются локализация, размер и электрические свойства очага поражения [21, 78]. В исследовании А.Т. О'Вриен и соавт. (2016) показано, что наличие очага поражения приводит к изменению плотности тока в области стимуляции, а также к изменению его направления на границе здоровой и пораженной ткани [89]. В другой работе выявлены значительные различия в распределении и плотности тока у пациентов в зависимости от срока инсульта и объема поражения. В частности, у пациентов с хроническим инсультом формируется более высокое электрическое поле в ткани, окружающей зону поражения, что может объяснять полученные в клинических исследованиях данные о более

высокой эффективности tDCS при хронической стадии, чем при острой [71]. Таким образом, компьютерное моделирование распределения тока с учетом индивидуальной анатомии и топографии является важным и необходимым шагом на пути к персонализированному подбору параметров стимуляции [65].

Помимо индивидуальных анатомических особенностей, важным источником вариабельности эффекта ТЭС могут быть и функциональные особенности, связанные, например, с содержанием нейротрансмиттеров в стимулируемой области. В исследовании J. O'Shea и соавт. (2014) выявлено, что у пациентов с более высоким содержанием ГАМК в первичной моторной коре пораженного полушария наблюдается более выраженное улучшение выполнения двигательных актов после проведения анодной tDCS [91]. Важно отметить, что эффект стимуляции ассоциирован не только с изменением содержания нейротрансмиттеров, например, дофамина и ГАМК, но и с их базовым уровнем [50, 111]. При этом предполагается, что взаимосвязь между содержанием нейротрансмиттеров и пластичностью моторной коры имеет вид перевернутой U-образной кривой с наличием определенного оптимального уровня [81], отклонения от которого в обе стороны могут приводить к уменьшению эффекта стимуляции. Из этого также следует, что у разных лиц либо катодная, либо анодная стимуляция могут приблизить содержание нейротрансмиттеров к оптимальному уровню [65]. Это позволяет объяснить вариабельность эффектов стимуляции и наличие в ряде случаев противоположных эффектов при использовании одного и того же протокола [54, 123].

Среди генетических факторов большой интерес в последние годы вызывает полиморфизм Val66Met гена мозгового нейротрофического фактора (BDNF). BDNF участвует в процессах синаптической пластичности, долговременной потенциации и моторном обучении [69, 75]. Наиболее распространенный полиморфизм гена BDNF — замена валина на метионин в 66 положении — приводит к уменьшению экспрессии соответствующего белкового продукта. Наличие аллеля Met у пациентов с инсультом ассоциировано с более низким реабилитационным потенциалом [49, 109]. В контексте применения неинвазивной стимуляции мозга, наличие аллеля Met может быть фактором более низкой способности головного мозга к нейропластическим изменениям и предиктором плохого ответа на терапию [30, 51]. Более низкая эффективность неинвазивной стимуляции мозга при наличии аллеля Met у пациентов с инсультом показана при применении рТМС [14]. С другой стороны, есть данные, свидетель-

ствующие о меньшей выраженности у носителей аллеля Met неадаптивной нейропластичности, приводящей, в частности, к развитию при инсульте гипервозбудимости непораженного полушария [59]. По данным G. Di Pino и соавт. (2016), восстановление моторной функции после инсульта у носителей аллеля Met может происходить за счет иных механизмов, с преимущественным участием подкорковых структур, что объясняет низкую эффективность в этих случаях неинвазивной стимуляции мозга, вовлекающей преимущественно механизмы корковой нейропластичности [95].

Комбинация ТЭС с другими методами нейрореабилитации

Общность механизмов синаптической пластичности, опосредующей как долговременные эффекты ТЭС, так и процессы двигательного обучения, являющиеся основой постинсультной нейрореабилитации, являются предпосылкой к их комбинированию с целью усиления оказываемого эффекта. Кроме того, поскольку ТЭС не приводит непосредственно к деполяризации мембран нейронов, а только модулирует мембранный потенциал, влияя на вероятность возникновения потенциала действия, предполагается, что комбинации с моторным тренингом является важнейшей составляющей достижения терапевтического эффекта [92]. В недавно опубликованном мета-анализе показана более высокая эффективность tDCS в отношении улучшения тонких движений руки при ее комбинации с другими методами реабилитации [90].

Одним из важнейших вопросов, возникающим при применении такого подхода, является временной паттерн сочетания стимуляции и выполнения двигательного задания. Теоретически tDCS может применяться до тренинга (для «подготовки» к обучению), одновременно с тренингом (для усиления нейропластических изменений) и после него (для улучшения консолидации). В исследованиях, выполненных у здоровых лиц, получены противоречивые результаты, однако при этом убедительно показано, что временной фактор не только играет крайне важную роль, но и оказывает дифференцированное влияние в зависимости от монтажа электродов и типа двигательной активности. Так в работе C.J. Stagg и соавт. (2011) показано, что проведение tDCS во время обучения последовательности движений приводит к улучшению обучения при анодной и ухудшению — при катодной стимуляции, а проведение tDCS непосредственно перед обучением — к ухудшению при обоих вариантах монтажа элект-

тродов [112]. При анализе влияния непосредственно на возбудимость моторной коры в исследовании М.Е. Cabral и соавт. (2015) показано, что только в случае проведения анодной tDCS перед простым моторным тренингом (приведение-отведение большого пальца кисти), но не во время или после него, происходит статистически значимое увеличение возбудимости моторной коры стимулируемого полушария [12]. У пациентов с инсультом также показано улучшение выполнения двигательного задания при проведении анодной tDCS до роботизированной механотерапии руки, но не во время или после [32]. Несмотря на эти данные, до настоящего времени в большинстве исследований изучалась комбинация ТЭС с одновременно проводимым моторным тренингом.

В нескольких работах изучалась эффективность комбинации tDCS с роботизированной механотерапией руки [110]. В наиболее крупном исследовании ($n = 96$), проведенном S. Hesse и соавт. (2011), показано, что добавление анодной tDCS M1 пораженного полушария или катодной tDCS M1 непораженного полушария (20 мин в день, 2 мА, 6 нед.) к одновременно проводимой роботизированной механотерапии руки не приводит к увеличению эффективности восстановления по сравнению с имитацией стимуляции. Однако при проведении группового анализа выявлено, что у пациентов с подкорковой локализацией очага катодная стимуляция обладает статистически значимым преимуществом [38]. Увеличение эффективности роботизированной механотерапии у пациентов с подкорковой локализацией очага показано также в другом исследовании с применением билатеральной tDCS (20 мин в день, 10 сеансов, 20 мин, 2 мА). При этом эффективность такой комбинации увеличивается по мере увеличения давности инсульта [115].

Одним из перспективных направлений является комбинация tDCS с терапией с ограничением подвижности здоровой конечности (constraint-induced movement therapy, CI-терапия). Предполагается, что дополнительное использование tDCS может увеличить эффект CI-терапии, направленный на снижение активности непораженного полушария и увеличение активности пораженного. В небольшом исследовании, проведенном N. Volognini и соавт. (2011), показано, что добавление билатеральной tDCS по сравнению с имитацией стимуляции не только приводит к увеличению клинического эффекта CI-терапии, но и имеет дополнительные нейрофизиологические эффекты. Только в группе с активной стимуляцией были выявлены снижение возбудимости моторной коры непораженного полушария и уменьшения транскортикозального торможения непора-

женным полушарием пораженного. В группе с сочетанием CI-терапии с имитацией стимуляции отмечалось только увеличение возбудимости пораженного полушария [9]. Сходные нейрофизиологические эффекты комбинации билатеральной tDCS и CI-терапии были выявлены у пациентов с острым инсультом [58]. Несмотря на отсутствие дополнительных клинических преимуществ такой комбинации в остром периоде, коррекция межполушарного дисбаланса, по мнению авторов исследования, может иметь значение в хронической фазе. Еще в одном исследовании, проведенном S. Rocha и соавт. (2016), показано статистически значимое увеличение эффективности модифицированной CI-терапии при комбинации с анодной tDCS пораженного полушария, в то время как катодная стимуляция непораженного полушария не давала значимых преимуществ по сравнению с имитацией стимуляции [106].

Показано увеличение эффективности эрготерапии при ее сочетании с катодной tDCS непораженного полушария [47, 84], анодной стимуляцией пораженного полушария [82] и билатеральной стимуляцией [67]. В отсутствие прямых сравнительных исследований в настоящее время сложно сделать вывод о преимуществах одного из протоколов стимуляции. Кроме того, в проведенных исследованиях использовались различные методы оценки функции руки.

Для пациентов с грубым парезом руки перспективным направлением является сочетание tDCS с воображением движений [4]. Проведение анодной стимуляции за 30 мин до тренировок с использованием интерфейса мозг-компьютер (ИМК) приводит к статистически значимому увеличению десинхронизации мю ритма и увеличению продолжительности улучшения моторной функции руки в течение 3 мес. по сравнению с пациентами, получавшими только тренировки с ИМК [44].

В 2016 г. N. Kang и соавт. опубликовали результаты мета-анализа 17 рандомизированных исследований, направленных на изучение эффективности сочетания tDCS с другими методами двигательной реабилитации руки. Основной целью мета-анализа было не только оценить эффективность комбинированной терапии, но и определить наиболее эффективный протокол стимуляции, оптимальное время стимуляции (до, одновременно или после моторного тренинга), а также сравнить эффективность при сочетании tDCS со стандартным реабилитационным протоколом и тренировкой специфического двигательного навыка. Мета-анализ показал улучшение двигательной функции и моторного обучения

при применении tDCS по сравнению с имитационной стимуляцией у пациентов с подострым и хроническим инсультом. Данных за преимущество одного из протоколов стимуляции (катодная, анодная или билатеральная) в мета-анализе получено не было. Проведение tDCS более эффективно при сочетании с тренировкой специфического двигательного навыка. Кроме того, было выявлено несколько больший эффект в случае проведения tDCS до моторного тренинга [43].

По мнению Lefebvre и Lee (2017), при обсуждении сочетания ТЭС с моторным тренингом в настоящее время недостаточно дифференцируются два понятия – улучшение двигательной функции и моторное обучение. Первое понятие означает временное изменение и при применении tDCS опосредуется активацией натриевых и кальциевых каналов мембран и модуляцией гипер- или деполяризации нейронов. Моторное обучение является более постоянным и означает приобретение нового двигательного навыка. Моторное обучение опосредовано встраиванием новых NMDA/AMPA глутаматных рецепторов и рецепторов ГАМК с индукцией соответственно долговременной потенциации и депрессии [64]. В исследовании S. Lefebvre и соавт. (2012) у 18 пациентов с хроническим инсультом изучалось влияние билатеральной tDCS (анод над пораженным и катод над непораженным полушарием) на обучение выполнения сложного зрительно-моторного навыка паретичной рукой – перемещение курсора с помощью компьютерной мыши по сложной схеме. Было показано, что реальная стимуляция по сравнению с имитацией стимуляции приводит к значимому увеличению как точности, так и скорости выполнения задания как онлайн, так и через час и даже через неделю после стимуляции. Подобный эффект сохранялся также в отношении новых “нетренированных” в момент стимуляции схем, по которым нужно было перемещать курсор, и сопровождался нормализацией паттернов активации в моторных зонах пораженного полушария по данным функциональной МРТ [62, 63].

Совершенствование протоколов стимуляции

Существует большое количество параметров протокола стимуляции, которые могут оказать влияние на конечный эффект. К ним относятся монтаж электродов, их расположение и размер, сила тока, продолжительность сессии и некоторые другие. Большинство из этих параметров до настоящего времени изучены недостаточно и выбор протокола стимуляции осуществляется эмпирически.

Традиционное использование при инсульте трех основных вариантов расположения электродов – анодная стимуляция пораженного полушария, катодная стимуляция непораженного или их комбинация (билатеральная стимуляция) – основано на концепции межполушарной конкуренции и полярности эффекта электродов. Теоретически билатеральная стимуляция может быть более эффективной в связи с одновременным активным и разнонаправленным воздействием на первичную моторную кору обоих полушарий [66, 108]. Тем не менее, у пациентов с инсультом при прямом сравнении не выявлено преимуществ билатеральной стимуляцией по сравнению с катодной или анодной стимуляцией [91]. Кроме того, у пациентов с инсультом до настоящего времени не были продемонстрированы и нейрофизиологические эффекты билатеральной стимуляции, выявленные у здоровых лиц [64]. В мета-анализе 12 исследований с включением 284 пациентов, однако, показано, что только катодная tDCS, но не анодная и билатеральная, статистически значимо улучшает повседневную активность пациентов [27].

Другим принципиальным вопросом является наиболее эффективная “доза” стимуляции – понятие, включающее силу тока, продолжительность одной сессии, общее количество сессий, размер электродов, а также производные от них показатели (плотность тока, плотность заряда и другие). В мета-анализе 8 рандомизированных клинических исследований показано, что эффективность tDCS при инсульте увеличивается при увеличении плотности тока и заряда – показателей, которые обратно пропорциональны размеру электрода и прямо пропорциональны силе тока (плотность заряда также пропорциональна продолжительности одной сессии) [16]. Следует также отметить попытки теоретически подойти к определению оптимального дозирования неинвазивной стимуляции мозга с применением герметической модели, описывающей зависимость ответа от дозы перевернутой U-образной кривой [33]. До сих пор, однако, эта проблема не решена, и параметры стимуляции определяются эмпирически, в пределах значений, допустимых с точки зрения безопасности процедуры [7].

Первичная моторная кора (M1) пораженного и/или непораженного полушария является основной мишенью для ТЭС в подавляющем большинстве исследований. В последние годы внимание исследователей привлекают и другие участки головного мозга, участвующие в моторной функции и двигательном обучении. К таким участкам относятся, например, премоторная кора и дополнительная моторная кора, увеличение активации которых в пораженном полушарии коррелирует с

успешностью двигательного обучения паретичной руки [62]. В предварительных небольших исследованиях с применением ритмической ТМС и tDCS получены данные об эффективности стимуляции этих зон в отношении улучшения обучения двигательным навыкам [20, 70]. Значительный интерес в качестве потенциальных мишеней для проведения стимуляции с целью улучшения двигательной функции руки представляют также мозжечок, дорсолатеральная префронтальная и соматосенсорная кора [64].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ТЭС является перспективным методом улучшения функции руки у пациентов с постинсультным парезом, однако его применение в настоящее время ограничено недостаточной и вариабельной эффективностью. Для увеличения эффективности применения этого метода необходимым является поиск оптимальной комбинации ТЭС с другими методами нейрореабилитации, а также персонализация подхода с точки зрения как параметров стимуляции, так и индивидуальных особенностей пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лечебная электрическая стимуляция мозга и нервов человека / под ред. Бехтеревой Н.П. М.: АСТ, 2008. 464 с.
2. Пирадов М., Черникова Л., Супонева Н. Пластичность мозга и современные технологии нейрореабилитации // Вестник Российской Академии наук. 2018. № 4. С. 299–312.
3. Alia C., Spalletti C., Lai S. et al. Neuroplastic Changes Following Brain Ischemia and their Contribution to Stroke Recovery: Novel Approaches in Neurorehabilitation // *Frontiers in cellular neuroscience*. 2017. V. 11. P. 76.
4. Ang K.K., Guan C., Phua K.S. et al. Facilitating effects of transcranial direct current stimulation on motor imagery brain-computer interface with robotic feedback for stroke rehabilitation // *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2015. № 3 Suppl. V. 96. P. S79–87.
5. Auriat A.M., Neva J.L., Peters S. et al. A Review of Transcranial Magnetic Stimulation and Multimodal Neuroimaging to Characterize Post-Stroke Neuroplasticity // *Frontiers in neurology*. 2015. V. 6. P. 226.
6. Bikson M., Inoue M., Akiyama H. et al. Effects of uniform extracellular DC electric fields on excitability in rat hippocampal slices in vitro // *J. Physiol.* 2004. № 1. V. 557. P. 175–90.
7. Bikson M., Grossman P., Thomas C. et al. Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016 // *Brain stimulation*. 2016. № 5. V. 9. P. 641–661.
8. Bikson M., Rahman A., Datta A. Computational models of transcranial direct current stimulation // *Clinical EEG and neuroscience*. 2012. № 3. V. 43. P. 176–183.
9. Bolognini N., Vallar G., Casati C. et al. Neurophysiological and behavioral effects of tDCS combined with constraint-induced movement therapy in poststroke patients // *Neurorehabilitation and neural repair*. 2011. № 9. V. 25. P. 819–829.
10. Bradnam L.V., Stinear C.M., Barber P.A. et al. Contralateral hemisphere control of the proximal paretic upper limb following stroke // *Cerebral cortex (New York, N.Y.: 1991)*. 2012. № 11. V. 22. P. 2662–2671.
11. Bradnam L.V., Stinear C.M., Byblow W.D. Ipsilateral motor pathways after stroke: implications for non-invasive brain stimulation // *Frontiers in human neuroscience*. 2013. V. 7. P. 184.
12. Cabral M.E., Baltar A., Borba R. et al. Transcranial direct current stimulation: before, during, or after motor training? // *Neuroreport*. 2015. № 11. V. 26. P. 618–622.
13. Chan C.Y., Hounsgaard J.N.C. Effects of electric fields on transmembrane potential and excitability of turtle cerebellar Purkinje cells in vitro // *J. Physiol.* 1988. V. 402. P. 751–71.
14. Chang W.H., Bang O.Y., Shin Y.-I. et al. BDNF polymorphism and differential rTMS effects on motor recovery of stroke patients // *Brain stimulation*. 2014. № 4. V. 7. P. 553–558.
15. Chhatbar P.Y., Chen R., Deardorff R. et al. Safety and tolerability of transcranial direct current stimulation to stroke patients – A phase I current escalation study // *Brain stimulation*. 2017.
16. Chhatbar P.Y., Ramakrishnan V., Kautz S. et al. Transcranial Direct Current Stimulation Post-Stroke Upper Extremity Motor Recovery Studies Exhibit a Dose-Response Relationship // *Brain stimulation*. 2016. № 1. V. 9. P. 16–26.
17. Cirillo G., Pino G.Di., Capone F. et al. Neurobiological after-effects of non-invasive brain stimulation // *Brain stimulation*. 2017. № 1. V. 10. P. 1–18.
18. Cunningham D.A., Machado A., Janini D. et al. Assessment of inter-hemispheric imbalance using imaging and noninvasive brain stimulation in patients with chronic stroke // *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2015. № 4 Suppl. V. 96. P. S94–103.
19. Cunningham D.A., Potter-Baker K.A., Knutson J.S. et al. Tailoring Brain Stimulation to the Nature of Rehabilitative Therapies in Stroke: A Conceptual Framework Based on their Unique Mechanisms of Recovery // *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America*. 2015. № 4. V. 26. P. 759–774.
20. Cunningham D.A., Varnerin N., Machado A. et al. Stimulation targeting higher motor areas in stroke rehabilitation: A proof-of-concept, randomized, double-blinded placebo-controlled study of effectiveness and underlying mechanisms // *Restorative neurology and neuroscience*. 2015. № 6. V. 33. P. 911–926.

21. *Datta A., Baker J.M., Bikson M. et al.* Individualized model predicts brain current flow during transcranial direct-current stimulation treatment in responsive stroke patient // *Brain stimulation*. 2011. № 3. V. 4. P. 169–174.
22. *Deans J.K., Powell AD J.J.* Sensitivity of coherent oscillations in rat hippocampus to AC electric fields // *J. Physiol.* 2007. № 2. V. 583. P. 555–65.
23. *Dodd K.C., Nair V.A., Prabhakaran V.* Role of the Contralesional vs. Ipsilesional Hemisphere in Stroke Recovery // *Frontiers in human neuroscience*. 2017. V. 11. P. 469.
24. *Eliassen J.C., Boespflug E.L., Lamy M. et al.* Brain-mapping techniques for evaluating poststroke recovery and rehabilitation: a review // *Topics in stroke rehabilitation*. 2008. № 5. V. 15. P. 427–450.
25. *Elsner B., Kugler J., Pohl M. et al.* Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving function and activities of daily living in patients after stroke // *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013. № 11. P. CD009645.
26. *Elsner B., Kugler J., Pohl M. et al.* Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving activities of daily living, and physical and cognitive functioning, in people after stroke (Review) // *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016. № 3.
27. *Elsner B., Kwakkel G., Kugler J. et al.* Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving capacity in activities and arm function after stroke: a network meta-analysis of randomised controlled trials // *J. Neuroengineering and rehabilitation*. 2017. № 1. V. 14. P. 95.
28. *Esmailpour Z., Schestatsky P., Bikson M. et al.* Notes on Human Trials of Transcranial Direct Current Stimulation between 1960 and 1998 // *Frontiers in human neuroscience*. 2017. V. 11. P. 71.
29. *Feigin V.L., Mensah G.A., Norrving B. et al.* Atlas of the Global Burden of Stroke (1990–2013): The GBD 2013 Study // *Neuroepidemiology*. 2015. № 3. V. 45. P. 230–236.
30. *Fritsch B., Reis J., Martinowich K. et al.* Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning // *Neuron*. 2010. № 2. V. 66. P. 198–204.
31. *Furlan M., Marchal G., Viader F. et al.* Spontaneous neurological recovery after stroke and the fate of the ischemic penumbra // *Annals of neurology*. 1996. № 2. V. 40. P. 216–226.
32. *Giacobbe V., Krebs H.I., Volpe B.T. et al.* Transcranial direct current stimulation (tDCS) and robotic practice in chronic stroke: the dimension of timing. // *NeuroRehabilitation*. 2013. № 1. V. 33. P. 49–56.
33. *Giordano J., Bikson M., Kappenman E.S. et al.* Mechanisms and Effects of Transcranial Direct Current Stimulation // *Dose-Response*. 2017. № 1. V. 15. P. 155932581668546.
34. *Grefkes C., Fink G.R.* Reorganization of cerebral networks after stroke: new insights from neuroimaging with connectivity approaches. // *Brain: a journal of neurology*. 2011. № Pt 5. V. 134. P. 1264–1276.
35. *Grefkes C., Fink G.R.* Noninvasive brain stimulation after stroke: it is time for large randomized controlled trials! // *Current opinion in neurology*. 2016. № 6. V. 29. P. 714–720.
36. *Hatem S.M., Saussez G., Faille M. Della et al.* Rehabilitation of Motor Function after Stroke: A Multiple Systematic Review Focused on Techniques to Stimulate Upper Extremity Recovery // *Frontiers in human neuroscience*. 2016. V. 10. P. 442.
37. *Herrmann C.S., Rach S., Neuling T. et al.* Transcranial alternating current stimulation: a review of the underlying mechanisms and modulation of cognitive processes // *Frontiers in human neuroscience*. 2013. № June. V. 7. P. 279.
38. *Hesse S., Waldner A., Mehrholz J. et al.* Combined transcranial direct current stimulation and robot-assisted arm training in subacute stroke patients: an exploratory, randomized multicenter trial // *Neurorehabilitation and neural repair*. 2011. № 9. V. 25. P. 838–846.
39. *Hlustik P., Mayer M.* Paretic hand in stroke: from motor cortical plasticity research to rehabilitation // *Cognitive and behavioral neurology: official journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*. 2006. № 1. V. 19. P. 34–40.
40. *Hsu W.-Y., Cheng C.-H., Liao K.-K. et al.* Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor functions in patients with stroke: a meta-analysis // *Stroke*. 2012. № 7. V. 43. P. 1849–1857.
41. *Jones T.A.* Motor compensation and its effects on neural reorganization after stroke // *Nature reviews. Neuroscience*. 2017. № 5. V. 18. P. 267–280.
42. *Jones T.A., Adkins D.L.* Motor System Reorganization After Stroke: Stimulating and Training Toward Perfection // *Physiology (Bethesda, Md.)*. 2015. № 5. V. 30. P. 358–370.
43. *Kang N., Summers J.J., Cauraugh J.H.* Transcranial direct current stimulation facilitates motor learning post-stroke: a systematic review and meta-analysis // *J. Neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2016. № 4. V. 87. P. 345–355.
44. *Kasashima-Shindo Y., Fujiwara T., Ushiba J. et al.* Brain-computer interface training combined with transcranial direct current stimulation in patients with chronic severe hemiparesis: Proof of concept study // *J. Rehabilitation medicine*. 2015. № 4. V. 47. P. 318–324.
45. *Katan M., Luft A.* Global Burden of Stroke // *Seminars in neurology*. 2018. № 2. V. 38. P. 208–211.
46. *Kellaway P.* The part played by electric fish in the early history of bioelectricity and electrotherapy // *Bulletin of the history of medicine*. 1946. № 2. V. 20. P. 112–137.
47. *Kim D.-Y., Lim J.-Y., Kang E.K. et al.* Effect of transcranial direct current stimulation on motor recovery in patients with subacute stroke // *American J. Physical medicine & rehabilitation*. 2010. № 11. V. 89. P. 879–886.
48. *Kim J.-H., Kim D.-W., Chang W.H. et al.* Inconsistent outcomes of transcranial direct current stimulation may

- originate from anatomical differences among individuals: electric field simulation using individual MRI data // *Neuroscience letters*. 2014. V. 564. P. 6–10.
49. *Kim J.-M., Stewart R., Park M.-S. et al.* Associations of BDNF genotype and promoter methylation with acute and long-term stroke outcomes in an East Asian cohort // *PLoS one*. 2012. № 12. V. 7. P. e51280.
50. *Kim S., Stephenson M.C., Morris P.G. et al.* tDCS-induced alterations in GABA concentration within primary motor cortex predict motor learning and motor memory: a 7 T magnetic resonance spectroscopy study // *NeuroImage*. 2014. V. 99. P. 237–243.
51. *Kleim J.A., Chan S., Pringle E. et al.* BDNF val66met polymorphism is associated with modified experience-dependent plasticity in human motor cortex // *Nature neuroscience*. 2006. № 6. V. 9. P. 735–737.
52. *Klomjai W., Lackmy-Vallee A., Roche N. et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation in motor rehabilitation after stroke: an update // *Annals of physical and rehabilitation medicine*. 2015. № 4. V. 58. P. 220–224.
53. *Koch P.J., Hummel F.C.* Toward precision medicine: tailoring interventional strategies based on noninvasive brain stimulation for motor recovery after stroke // *Current opinion in neurology*. 2017. № 4. V. 30. P. 388–397.
54. *Krause B., Marquez-Ruiz J., Cohen Kadosh R.* The effect of transcranial direct current stimulation: a role for cortical excitation/inhibition balance? // *Frontiers in human neuroscience*. 2013. V. 7. P. 602.
55. *Kuo M.-F., Grosch J., Fregni F. et al.* Focusing effect of acetylcholine on neuroplasticity in the human motor cortex // *The J. Neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*. 2007. № 52. V. 27. P. 14442–7.
56. *Kwon T.G., Park E., Kang C. et al.* The effects of combined repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation on motor function in patients with stroke. // *Restorative neurology and neuroscience*. 2016. № 6. V. 34. P. 915–923.
57. *Langhorne P., Coupar F., Pollock A.* Motor recovery after stroke: a systematic review // *The Lancet. Neurology*. 2009. № 8. V. 8. P. 741–754.
58. *Lazzaro V.Di., Dileone M., Capone F. et al.* Immediate and late modulation of interhemispheric imbalance with bilateral transcranial direct current stimulation in acute stroke // *Brain stimulation*. 2014. № 6. V. 7. P. 841–848.
59. *Lazzaro V.Di., Pellegrino G., Pino G.Di. et al.* Val66Met BDNF gene polymorphism influences human motor cortex plasticity in acute stroke // *Brain stimulation*. 2015. № 1. V. 8. P. 92–96.
60. *Lefaucheur J.-P., Andre-Obadia N., Antal A. et al.* Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) // *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2014. № 11. V. 125. P. 2150–2206.
61. *Lefaucheur J.-P., Antal A., Ayache S.S. et al.* Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS) // *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2017. № 1. V. 128. P. 56–92.
62. *Lefebvre S., Dricot L., Laloux P. et al.* Neural substrates underlying stimulation-enhanced motor skill learning after stroke // *Brain: a journal of neurology*. 2015. № Pt 1. V. 138. P. 149–163.
63. *Lefebvre S., Laloux P., Peeters A. et al.* Dual-tDCS Enhances Online Motor Skill Learning and Long-Term Retention in Chronic Stroke Patients // *Frontiers in human neuroscience*. 2012. V. 6. P. 343.
64. *Lefebvre S., Liew S.-L.* Anatomical Parameters of tDCS to Modulate the Motor System after Stroke: A Review // *Frontiers in neurology*. 2017. V. 8. P. 29.
65. *Li L.M., Uehara K., Hanakawa T.* The contribution of interindividual factors to variability of response in transcranial direct current stimulation studies // *Frontiers in cellular neuroscience*. 2015. V. 9. P. 181.
66. *Lindenberg R., Nachtigall L., Meinzer M. et al.* Differential effects of dual and unihemispheric motor cortex stimulation in older adults // *The J. Neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*. 2013. № 21. V. 33. P. 9176–9183.
67. *Lindenberg R., Renga V., Zhu L.L. et al.* Bihemispheric brain stimulation facilitates motor recovery in chronic stroke patients // *Neurology*. 2010. № 24. V. 75. P. 2176–2184.
68. *Lindenberg R., Zhu L.L., Ruber T. et al.* Predicting functional motor potential in chronic stroke patients using diffusion tensor imaging // *Human brain mapping*. 2012. № 5. V. 33. P. 1040–1051.
69. *Lu B.* BDNF and activity-dependent synaptic modulation // *Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*. 2003. № 2. V. 10. P. 86–98.
70. *Ludemann-Podubecka J., Bosl K., Nowak D.A.* Inhibition of the contralesional dorsal premotor cortex improves motor function of the affected hand following stroke // *European J. Neurology*. 2016. № 4. V. 23. P. 823–830.
71. *Manoli Z., Parazzini M., Ravazzani P. et al.* The electric field distributions in anatomical head models during transcranial direct current stimulation for post-stroke rehabilitation // *Medical physics*. 2017. № 1. V. 44. P. 262–271.
72. *Marquez J., Vliet P. van, McElduff P. et al.* Transcranial direct current stimulation (tDCS): does it have merit in stroke rehabilitation? A systematic review // *International journal of stroke: official journal of the International Stroke Society*. 2015. № 3. V. 10. P. 306–316.
73. *McDonnell M.D., Abbott D.* What is stochastic resonance? Definitions, misconceptions, debates, and its relevance to biology // *PLoS Computational Biology*. 2009. T. 5. № 5.

74. *McDonnell M.N., Stinear C.M.* TMS measures of motor cortex function after stroke: A meta-analysis // *Brain stimulation*. 2017. № 4. V. 10. P. 721–734.
75. *McHughen S.A., Rodriguez P.F., Kleim J.A. et al.* BDNF val66met polymorphism influences motor system function in the human brain // *Cerebral cortex* (New York, N.Y.: 1991). 2010. № 5. V. 20. P. 1254–1262.
76. *Minhas P., Bansal V., Patel J. et al.* Electrodes for high-definition transcutaneous DC stimulation for applications in drug delivery and electrotherapy, including tDCS // *J. Neuroscience Methods*. 2010. № 2. V. 190. P. 188–197.
77. *Miniussi C., Harris J.A., Ruzzoli M.* Modelling non-invasive brain stimulation in cognitive neuroscience // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2013. T. 37. № 8. 1702–1712 c.
78. *Minjoli S., Saturnino G.B., Blicher J.U. et al.* The impact of large structural brain changes in chronic stroke patients on the electric field caused by transcranial brain stimulation // *NeuroImage. Clinical*. 2017. V. 15. P. 106–117.
79. *Mohapatra S., Harrington R., Chan E. et al.* Role of contralesional hemisphere in paretic arm reaching in patients with severe arm paresis due to stroke: A preliminary report // *Neuroscience letters*. 2016. V. 617. P. 52–58.
80. *Monte-Silva K., Kuo M.-F., Hesseenthaler S. et al.* Induction of late LTP-like plasticity in the human motor cortex by repeated non-invasive brain stimulation // *Brain stimulation*. 2013. № 3. V. 6. P. 424–432.
81. *Monte-Silva K., Liebetanz D., Grundey J. et al.* Dose-dependent non-linear effect of L-dopa on human motor cortex plasticity // *The J. Physiology*. 2010. № Pt 18. V. 588. P. 3415–3424.
82. *Mortensen J., Figlewski K., Andersen H.* Combined transcranial direct current stimulation and home-based occupational therapy for upper limb motor impairment following intracerebral hemorrhage: a double-blind randomized controlled trial // *Disability and rehabilitation*. 2016. № 7. V. 38. P. 637–643.
83. *Murase N., Duque J., Mazzocchio R. et al.* Influence of Interhemispheric Interactions on Motor Function in Chronic Stroke // *Annals of Neurology*. 2004. № 3. V. 55. P. 400–409.
84. *Nair D.G., Renga V., Lindenberg R. et al.* Optimizing recovery potential through simultaneous occupational therapy and non-invasive brain-stimulation using tDCS // *Restorative neurology and neuroscience*. 2011. № 6. V. 29. P. 411–420.
85. *Nitsche M.A., Fricke K., Henschke U. et al.* Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans // *The J. Physiology*. 2003. № 1. V. 553. P. 293–301.
86. *Nitsche M.A., Fricke K., Henschke U. et al.* Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans // *The J. Physiology*. 2003. № 1. V. 553. P. 293–301.
87. *Nitsche M., Paulus W.* Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation // *The J. Physiology*. 2000. V. 527 Pt 3. P. 633–639.
88. *Nitsche M.A., Kuo M.F., Karrasch R. et al.* Serotonin Affects Transcranial Direct Current-Induced Neuroplasticity in Humans // *Biological Psychiatry*. 2009. № 5. V. 66. P. 503–508.
89. *O'Brien A.T., Amorim R., Rushmore R.J. et al.* Motor Cortex Neurostimulation Technologies for Chronic Post-stroke Pain: Implications of Tissue Damage on Stimulation Currents // *Frontiers in human neuroscience*. 2016. V. 10. P. 545.
90. *O'Brien A.T., Bertolucci F., Torrealba-Acosta G. et al.* Non-invasive brain stimulation for fine motor improvement after stroke: a meta-analysis // *European journal of neurology*. 2018.
91. *O'Shea J., Boudrias M.-H., Stagg C.J. et al.* Predicting behavioural response to TDCS in chronic motor stroke // *NeuroImage*. 2014. V. 85. Pt 3. P. 924–933.
92. *Page S.J., Cunningham D.A., Plow E. et al.* It takes two: noninvasive brain stimulation combined with neurorehabilitation // *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2015. T. 96. № 4 Suppl. S89–93 c.
93. *Pelletier S.J., Cicchetti F.* Cellular and Molecular Mechanisms of Action of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence from In Vitro and In Vivo Models // *International J. Neuropsychopharmacology*. 2015. № 2. V. 18. P. pyu047–pyu047.
94. *Pino G.Di., Pellegrino G., Assenza G. et al.* Modulation of brain plasticity in stroke: a novel model for neurorehabilitation // *Nature Reviews Neurology*. 2014. № 10. V. 10. P. 597–608.
95. *Pino G.Di., Pellegrino G., Capone F. et al.* Val66Met BDNF Polymorphism Implies a Different Way to Recover From Stroke Rather Than a Worse Overall Recoverability // *Neurorehabilitation and neural repair*. 2016. № 1. V. 30. P. 3–8.
96. *Plow E.B., Sankarasubramanian V., Cunningham D.A. et al.* Models to Tailor Brain Stimulation Therapies in Stroke // *Neural plasticity*. 2016. V. 2016. P. 4071620.
97. *Polania R., Nitsche M.A., Paulus W.* Modulating functional connectivity patterns and topological functional organization of the human brain with transcranial direct current stimulation // *Human brain mapping*. 2011. № 8. V. 32. P. 1236–1249.
98. *Pollock A., Farmer S.E., Brady M.C. et al.* Interventions for improving upper limb function after stroke // *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014. № 11. P. CD010820.
99. *Priori A., Berardelli A., Rona S. et al.* Polarization of the human motor cortex through the scalp // *Neuroreport*. 1998. № July. V. 9. P. 2257–2260.
100. *Purpura D.P., Mcmurtry J.G.* Intracellular Activities and Evoked Potential Changes During Polarization of Motor Cortex // *J. Neurophysiology*. 1965. V. 28. P. 166–185.

101. Radman T., Ramos R.L., Brumberg J.C.B.M. Role of cortical cell type and morphology in subthreshold and suprathreshold uniform electric field stimulation in vitro // *Brain Stimul.* 2009. № 4. V. 2. P. 215–28.
102. Radman T., Su Y., An J.H. et al. Spike timing amplifies the effect of electric fields on neurons: implications for endogenous field effects // *The J. Neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience.* 2007. № 11. V. 27. P. 3030–3036.
103. Rahman A., Reato D., Arlotti M. et al. Cellular effects of acute direct current stimulation: somatic and synaptic terminal effects // *The J. Physiology.* 2013. № Pt 10. V. 591. P. 2563–78.
104. Rehme A.K., Eickhoff S.B., Rottschy C. et al. Activation likelihood estimation meta-analysis of motor-related neural activity after stroke // *NeuroImage.* 2012. № 3. V. 59. P. 2771–2782.
105. Riecker A., Groschel K., Ackermann H. et al. The role of the unaffected hemisphere in motor recovery after stroke // *Human brain mapping.* 2010. № 7. V. 31. P. 1017–1029.
106. Rocha S., Silva E., Foerster A. et al. The impact of transcranial direct current stimulation (tDCS) combined with modified constraint-induced movement therapy (mCIMT) on upper limb function in chronic stroke: a double-blind randomized controlled trial // *Disability and rehabilitation.* 2016. № 7. V. 38. P. 653–660.
107. Schaechter J.D., Perdue K.L. Enhanced cortical activation in the contralesional hemisphere of chronic stroke patients in response to motor skill challenge // *Cerebral cortex (New York, N.Y.: 1991).* 2008. № 3. V. 18. P. 638–647.
108. Sehm B., Kipping J., Schafer A. et al. A Comparison between Uni- and Bilateral tDCS Effects on Functional Connectivity of the Human Motor Cortex // *Frontiers in human neuroscience.* 2013. V. 7. P. 183.
109. Shiner C.T., Pierce K.D., Thompson-Butel A.G. et al. BDNF Genotype Interacts with Motor Function to Influence Rehabilitation Responsiveness Poststroke // *Frontiers in neurology.* 2016. V. 7. P. 69.
110. Simonetti D., Zollo L., Milighetti S. et al. Literature Review on the Effects of tDCS Coupled with Robotic Therapy in Post Stroke Upper Limb Rehabilitation // *Frontiers in Human Neuroscience.* 2017. № May. V. 11. P. 268.
111. Stagg C.J., Bachtar V., Johansen-Berg H. The role of GABA in human motor learning // *Current biology: CB.* 2011. № 6. V. 21. P. 480–484.
112. Stagg C.J., Jayaram G., Pastor D. et al. Polarity and timing-dependent effects of transcranial direct current stimulation in explicit motor learning // *Neuropsychologia.* 2011. № 5. V. 49. P. 800–804.
113. Stagg C.J., Nitsche M.A. Physiological basis of transcranial direct current stimulation // *The Neuroscientist.* 2011. № 1. V. 17. P. 37–53.
114. Stinear C.M., Byblow W.D. Predicting and accelerating motor recovery after stroke // *Current opinion in neurology.* 2014. № 6. V. 27. P. 624–630.
115. Straudi S., Fregni F., Martinuzzi C. et al. tDCS and Robotics on Upper Limb Stroke Rehabilitation: Effect Modification by Stroke Duration and Type of Stroke // *BioMed research international.* 2016. V. 2016. P. 5068127.
116. Tedesco Triccas L., Burridge J.H., Hughes A.M. et al. Multiple sessions of transcranial direct current stimulation and upper extremity rehabilitation in stroke: A review and meta-analysis // *Clinical Neurophysiology.* 2016. № 1. V. 127. P. 946–955.
117. To W.T., Ridder D.De., Hart J.J. et al. Changing Brain Networks Through Non-invasive Neuromodulation // *Frontiers in human neuroscience.* 2018. V. 12. P. 128.
118. Tombari D., Loubinoux I., Pariente J. et al. A longitudinal fMRI study: in recovering and then in clinically stable sub-cortical stroke patients // *NeuroImage.* 2004. № 3. V. 23. P. 827–839.
119. Touvykine B., Mansoori B.K., Jean-Charles L. et al. The Effect of Lesion Size on the Organization of the Ipsilesional and Contralesional Motor Cortex // *Neurorehabilitation and neural repair.* 2016. № 3. V. 30. P. 280–292.
120. Traversa R., Cicinelli P., Pasqualetti P. et al. Follow-up of interhemispheric differences of motor evoked potentials from the “affected” and “unaffected” hemispheres in human stroke // *Brain research.* 1998. № 1–2. V. 803. P. 1–8.
121. Valero-Cabre A., Amengual J.L., Stengel C. et al. Transcranial magnetic stimulation in basic and clinical neuroscience: A comprehensive review of fundamental principles and novel insights // *Neuroscience and biobehavioral reviews.* 2017. V. 83. P. 381–404.
122. Wagner S., Rampersad S.M., Aydin U. et al. Investigation of tDCS volume conduction effects in a highly realistic head model // *J. Neural engineering.* 2014. № 1. V. 11. P. 16002.
123. Wiethoff S., Hamada M., Rothwell J.C. Variability in response to transcranial direct current stimulation of the motor cortex // *Brain stimulation.* 2014. № 3. V. 7. P. 468–475.
124. Woods A.J., Antal A., Bikson M. et al. A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools // *Clinical Neurophysiology.* 2016. T. 127. № 2. P. 1031–1048.
125. Yavari F., Jamil A., Mosayebi Samani M. et al. Basic and functional effects of transcranial Electrical Stimulation (tES)-An introduction // *Neuroscience and biobehavioral reviews.* 2018. V. 85. P. 81–92.
126. Zago S., Ferrucci R., Fregni F. et al. Bartholow, Sciamanna, Alberti: pioneers in the electrical stimulation of the exposed human cerebral cortex // *The Neuroscientist: a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry.* 2008. № 5. V. 14. P. 521–528.

127. Zhang L., Xing G., Shuai S. et al. Low-Frequency Re- Induced Upper Limb Motor Deficit: A Meta-Analysis //
petitive Transcranial Magnetic Stimulation for Stroke- Neural plasticity. 2017. V. 2017. P. 2758097.

Transcranial Current Stimulation in Poststroke Hand Paresis Rehabilitation

I. S. Bakulin^a, A. G. Poydasheva^{a,*}, N. A. Pavlov^a,
N. A. Suponeva^a, M. A. Piradov^a, L. I. Aftanas^b

^aResearch Center of Neurology, 125367 Moscow, Russia

^bFederal State Budgetary Scientific Institution "Scientific Research Institute
of Physiology and Basic Medicine" (SRIPhBM), 630117 Novosibirsk, Russia

*E-mail: alexandra.poydasheva@gmail.com

Received January 20.2018

Transcranial current stimulation (TCS) is a widely studied method of noninvasive modulation of the cerebral cortex excitability recently. Induced long-term effects of stimulation and influence on the neuroplasticity processes make it possible to consider TCS as a promising tool for the rehabilitation of patients with various nervous system disorders. TCS could be applied for the restoration of hand motor function in poststroke patients. Recent clinical trials of TCS efficacy in poststroke hand paresis showed mixed results with extremely high variability, which limits the use of this method in clinical practice. Numerous studies were aimed to find this variability reasons and to offer approaches that will increase the clinical efficacy of TCS. The obtained data demonstrate the need for personification of therapy with individual patient features when choosing a protocol for stimulation. The efficacy of the method also depends on the stroke localization and terms, the severity of motor system damage, genetic factors, stimulation protocol (electrode mounting, duration of stimulation, current intensity) and other factors. Considering the physiological mechanisms of action, it seems important to determine the most effective combination of TCS with other neurorehabilitation technics for increasing therapy efficacy.

Keywords: transcranial current stimulation, poststroke hand paresis, non-invasive brain stimulation