

УДК 612.821

НЕЙРОМОДУЛЯЦИЯ МОТОРНЫХ ФУНКЦИЙ С ПОМОЩЬЮ НЕИНВАЗИВНЫХ ЦЕРЕБЕЛЛЯРНОЙ И СПИНАЛЬНОЙ СТИМУЛЯЦИЙ ПОСТОЯННЫМ ТОКОМ

© 2021 г. Ю. К. Столбков^а, *, Ю. П. Герасименко^а, **

^аФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, 199034 Россия

*e-mail: stolbkovyk@infran.ru

**e-mail: gerasimenko@infran.ru

Поступила в редакцию 29.10.2020 г.

После доработки 05.11.2020 г.

Принята к публикации 18.11.2020 г.

В обзоре представлены нейрофизиологические и поведенческие данные, полученные в экспериментальных и клинических работах последних лет, авторы которых неинвазивно воздействовали на мозжечок и спинной мозг слабым постоянным током с целью улучшения и восстановления моторных функций. Поведенческие данные свидетельствуют о положительном потенциале таких воздействий, а нейрофизиологические – расширяют наши представления о механизмах их влияний. Рассматриваются специфичность анодной и катодной стимуляций в регуляции двигательных функций. Отмечены возможные причины противоречивости результатов разных авторов, использовавших нейромодуляцию мозжечка и спинного мозга слабым постоянным током.

Ключевые слова: моторные функции, мозжечок, спинной мозг, неинвазивная стимуляция, постоянный ток, здоровые люди, пациенты

DOI: 10.31857/S0301179821020089

Многие неврологические заболевания и состояния (например, болезнь Паркинсона, инсульты, травмы головного/спинного мозга, церебральный паралич) характеризуются нарушениями моторных функций [1, 9, 13, 52, 85]. Снижение их качества характерно и для пожилых людей. Моторный дефицит – это большое бремя для человека и большое препятствие для его возвращения к нормальной жизни, однако на сегодняшний день моторное восстановление у большей части пациентов остается неполным [9, 13, 101, 102, 108], что делает поиск новых эффективных способов моторной реабилитации важной задачей трансляционной неврологии [102]. Неинвазивные способы модуляции активности нейронных сетей мозжечка и спинного мозга с помощью слабого постоянного тока относятся к числу результатов такого поиска [53, 90]. Они являются способами индукции функциональных изменений и нейропластичности в мозжечке и спинном мозге человека [20, 90] – в двух отделах центральной нервной системы (ЦНС), критически важных для реализации моторных функций. Эти методы, позволяющие неинвазивно тестировать нейронные сети, в последние годы пользуются большой популярностью, так как они модулируют активность мозжечка и спинного мозга без значитель-

ных побочных эффектов, могут служить эффективным средством выяснения важных нейрофизиологических и патофизиологических аспектов их функции, могут иметь терапевтические перспективы у пациентов с моторными нарушениями [45, 80, 90]. Возможность применения этих методов во время активных движений человека, делает их идеальным инструментом для выяснения механизмов моторного контроля [44].

Поскольку в настоящее время нет фармакологических препаратов, избирательно влияющих на мозжечок или спинной мозг, их неинвазивная стимуляция постоянным током открывает многообещающие терапевтические перспективы [90]. Благодаря обширным связям мозжечка с различными отделами ЦНС, его нейромодуляция, возможно, сможет помочь уменьшить проблемы, возникающие из-за поражений отдаленных от мозжечка, но связанных с ним отделов [90], и, следовательно, даст возможность неинвазивно повлиять на отделы, непосредственно недоступные для такой стимуляции. На супраспинальные структуры ЦНС можно влиять также с помощью неинвазивной стимуляции спинного мозга: благодаря его связям с головным мозгом, спинальная стимуляция может вызывать функциональные изменения и нейропластичность в супраспинальных

структурах ЦНС [79]. Кроме того, спинной мозг, даже при его изоляции от остальной части ЦНС, сохраняет (хотя и не в полном объеме) возможность выполнять некоторые функции, которые головной мозг обеспечивает в нормальных условиях, поэтому нейромодуляция спинного мозга, возможно, сможет способствовать такому сохранению и облегчит последующее функциональное восстановление пациентов [90].

Чрескожные стимуляции мозжечка и чрескожные спинальные стимуляции постоянным током являются методиками производными от транскраниальной стимуляции коры больших полушарий — методики, большой вклад в формирование которой принадлежит ученым нашей страны (см., например [2, 6, 7, 14]). Идея использовать чрескожную стимуляцию постоянным током низкой интенсивности для модуляции функций мозжечка и спинного мозга человека базируется на данных, согласно которым транскраниальная стимуляция таким током модулирует возбудимость моторной коры и, следовательно, должна модулировать и другие структуры ЦНС [80, 90, 92].

В настоящее время принято считать, что как и в случае стимуляции слабым постоянным током коры больших полушарий, чрескожные воздействия на мозжечок и спинной мозг, по-видимому, реализуются, по крайней мере, частично, за счет поляризации мембран нейронов и индукции нейропластичности [90]. Согласно литературным данным, чрескожная стимуляция слабым постоянным током не вызывает потенциалов действия: электрическое поле смещает потенциал мембраны, тем самым влияя на скорость разрядов нейрона [56]. Такая стимуляция смещает мембранный потенциал в сторону деполяризации или гиперполяризации, что делает нейрон более/менее склонным к возбуждению, а не вызывает возбуждение как таковое, поэтому ее влияние рассматривают как нейромодулирующее [97]. При размещении над первичной моторной корой анода, чрескожная стимуляция усиливает разряды за счет гиперполяризации дендритов и деполяризации тел клеток вертикально ориентированных пирамидных нейронов, а при размещении катода — оказывает противоположный эффект [56]. Эти различия в эффектах полярности электродов, как правило, наблюдались при стимуляции моторной коры. Но отсюда вовсе не следует, что тормозные или стимулирующие эффекты конкретной полярности (катодной или анодной) будут одними и теми же, когда стимуляцию применяют к разным областям мозга [97]. Исследователи полагают, что сопровождающие стимуляцию долговременные изменения возбудимости нейронов (т.е. последствие) обусловлены глутаматергической нейропластичностью, зависящей от N-метил-D-аспаратного рецептора, и аналогичны долговре-

менному потенцированию и долговременной депрессии [75].

В нашем обзоре представлены данные по влиянию неинвазивной стимуляции мозжечка и спинного мозга постоянным током низкой интенсивности на двигательные функции здорового человека и пациентов, полученные в последнее время. Почти полное отсутствие в прежние годы в этой области рандомизированных, контролируемых фиктивной стимуляцией, исследований, прогресс медицинской биологии и технологий медицинской инженерии относятся к побудительным причинам написания настоящего обзора.

В литературе встречаются различные названия методов неинвазивных воздействий слабым постоянным током на головной мозг, мозжечок и спинной мозг: транскраниальная стимуляция головного мозга/мозжечка постоянным током, спинальная транскутанеальная стимуляция, спинальная стимуляция постоянным током, трансвертебральная/транспинальная/спинальная микрополяризация постоянным током, транскраниальная микрополяризация головного мозга. Общим для упомянутых неинвазивных воздействий является то, что они реализуются при помощи накожных электродов. Поэтому, мы сочли возможным использовать в обзоре следующие термины: чрескожные стимуляции мозжечка постоянным током (ЧСМПТ) и чрескожные спинальные стимуляции постоянным током (ЧССПТ).

ЧРЕСКОЖНЫЕ СТИМУЛЯЦИИ МОЗЖЕЧКА ПОСТОЯННЫМ ТОКОМ (ЧСМПТ)

Анатомическое расположение мозжечка, высокая чувствительность его коры к магнитным и электрическим стимулам, влияние мозжечка на многие моторные и немоторные функции делают его идеальным объектом для исследовательских и терапевтических целей [101]. Интегрируя проприоцептивные, соматосенсорные, зрительные и вестибулярные сигналы, мозжечок играет критически важную роль в обеспечении моторных функций, включая равновесие, поддержание вертикальной позы и контроль локомоции [73, 81]. В последние годы модуляция мозжечковой активности и его связей с другими областями ЦНС слабым постоянным током стали новой темой исследований в области клинической нейробиологии [73].

Для стимуляции всего мозжечка активный электрод размером 7×5 см центрируют над мозжечком на 1–2 см ниже инициатора, а индифферентный — помещают на щеке, на правом плече или на коже головы [48]. Для стимуляции одного полушария мозжечка используют электроды размером 5×5 см, причем активный электрод центрируют на 3 см латеральнее инициатора, а индиффе-

рентный помещают ипсилатерально на щеке [107]. Стимуляцию проводят в течение 15–25 мин при интенсивности тока 1–3 мА. С помощью вычислительных моделей показано, что при позиционировании активного электрода над мозжечком, а индифферентного — на правой руке, постоянный ток концентрируется, главным образом, в мозжечке с незначительной утечкой на другие структуры головного мозга [83]. Подробные сведения о технических аспектах стимуляции мозжечка постоянным током были недавно даны в обзорах [99] и [90].

Будучи интеграционным центром, получающим мультимодальную сенсомоторную информацию от спинного мозга, коры больших полушарий и вестибулярных ядер, мозжечок непрерывно сравнивает эфферентные копии с реафферентными сигналами и корректирует расхождения между ними, чтобы обеспечить выполнение плавных, хорошо скоординированных движений, причем, вследствие дефицита прямых связей между мозжечком и периферией, эта сложная задача решается главным образом путем модуляции активности первичной моторной коры через церебелло-таламо-кортикальные пути [73].

Результаты стимуляции мозжечка у здоровых людей

Амплитуда моторного вызванного потенциала, инициируемого магнитной стимуляцией первичной моторной коры, снизится, если за несколько миллисекунд до ее стимуляции воздействовать магнитным импульсом на контралатеральное полушарие мозжечка [96]. Это снижение интерпретируют как результат активации клеток Пуркинье мозжечка кондиционирующим магнитным импульсом — результат активации, приводящей к ингибированию активности зубчатых ядер мозжечка, которые оказывают возбуждающие влияния на первичную моторную кору через таламус [23]. Из-за ингибирующей, по отношению к моторной коре, природы кондиционирующего стимула, это снижение называют церебелло-церебральным торможением (ЦЦТ) [53]. Как показали работы ряда авторов, этим торможением можно управлять с помощью неинвазивных магнитной и электрической стимуляций (рис.1).

У здоровых людей Galea et al. [50] оценивали ЦЦТ до и после 25 мин ЧСМПТ. Они показали, что такая стимуляция уменьшала ЦЦТ, если над мозжечком был катод, но увеличивала его, если над мозжечком был анод, тогда как фиктивная стимуляция не влияла на ЦЦТ. Причем уменьшение ЦЦТ после стимуляции катодом имело место не менее 30 мин после выключения тока. Это исследование представило первые нейрофизиологические данные, демонстрирующие влияние ЧСМПТ на эфферентный мозжечковый выход к

моторной коре у здоровых людей [90]. Контрольные эксперименты показали связь модуляции ЦЦТ под влиянием ЧСМПТ с модуляцией возбудимости нейронов мозжечка [53]. Недавно Küper et al. [67] с помощью функциональной томографии получили данные, свидетельствующие в пользу представлений о том, что снижение ЦЦТ в результате неинвазивной стимуляции мозжечка катодом связано с растормаживанием активности зубчатых ядер. Они оценивали изменения активности этих ядер мозжечка под влиянием стимуляции его правого полушария постоянным током (1.8 мА в течение 21 мин). Испытуемые в сканере томографа выполняли простую моторную задачу — повторяющиеся латеральные движения указательного пальца правой руки. Авторы сообщили, что статистически значимая активация зубчатых ядер наблюдалась билатерально во время стимуляции мозжечка катодом. Стимуляция анодом приводила к противоположному по знаку изменению их активности, хотя изменения в этом случае были только на уровне тренда.

Первые поведенческие доказательства влияния ЧСМПТ на моторное обучение здоровых людей были получены Jayaram et al. [64], которые стимулировали мозжечок во время адаптации ходьбы по бегущей дорожке с “расщепленным” ремнем (ремень под одной ногой двигался со скоростью 1.5 м/с, а под другой — со скоростью 0.5 м/с). Анодная стимуляция ускоряла моторную адаптацию, а при катодной — наблюдалась тенденция к ее замедлению [64]. Об отрицательном влиянии катодной стимуляции мозжечка на локомоторную адаптацию, сообщили также Fernandez et al. [44]. Такая стимуляция ухудшала контроль равновесия у здоровых людей [49], а анодная — улучшала его [86]. О положительном влиянии анодной ЧСМПТ на моторное обучение у здоровых людей сообщали Кислицкий и др. [8]. Ускорение овладением моторными навыками под влиянием такой стимуляции наблюдали Cantarero et al. [34], а также Wessel et al. [103].

В исследовании Herzfeld et al. [58] здоровые добровольцы выполняли активные движения рукой по направлению к цели, которым противодействовала внешняя сила (ее величина была пропорциональна скорости движения руки). Добровольцы учились выполнять движения за 0.4–0.5 с. Об ошибках выполнения задачи, т.е. о больших или меньших длительностях движения, они получали информацию с помощью зрительной обратной связи. Авторы обнаружили, что анодная стимуляция правого полушария мозжечка ускоряла обучение выполнению этой задачи, тогда как катодная — замедляла ее. Они также показали, что катодная ЧСМПТ во время приобретения моторного навыка приводила к ухудшению его удержания, что свидетельствует об участии



Рис. 1. Влияния ЧСМПТ на ЦТТ. ЦТТ: до применения ЧСМПТ (А); при анодной стимуляции (Б); при катодной стимуляции (В). На рисунке: (---), (----) и (-) – нормальный, повышенный и пониженный уровни тормозных влияний клеток Пуркинье на зубчатые ядра; (++) , (+++) и (+) – нормальный, повышенный и пониженный уровни активности таламуса и первичной моторной коры.

мозжечка в формировании и хранении моторной памяти [58].

Влияние ЧСМПТ на простую форму моторного обучения – на выработку условного мигательного рефлекса – изучали Zuchowski et al. [112] у здоровых людей. После анодной стимуляции правого полушария мозжечка его выработка значительно ускорялась, а после катодной – замедлялась, по сравнению с фиктивной стимуляцией. Авторы полагают, что условный мигательный рефлекс модулируется ЧСМПТ в зависимости от полярности. Это наблюдение демонстрирует, что простые формы моторного обучения тесно связаны с мозжечком человека и могут быть модулированы с помощью ЧСМПТ.

В работе Galea et al. [51] здоровые добровольцы тренировались посредством движения кисти правой руки, державшей электронный карандаш (своеобразную “компьютерную мышь”), попадать курсором в мишени, появившиеся на экране компьютера. После обучения выполнению этой задачи, экспериментаторы неожиданно изменяли связь между движениями кисти и движениями курсора: прежним движениям кисти соответствовали движения курсора, смещенные на

30 градусов против часовой стрелки от первоначальных его перемещений. Испытуемым требовалось некоторое время для адаптации к новым условиям. Это время было значимо меньше, если тренировки проводили на фоне анодной ЧСМПТ. О том, что стимуляция правого полушария мозжечка анодом ускоряет адаптацию к новой визуомоторной координации сообщили также Block & Celnik [29].

У здоровых людей Hardwick et al. [57] применяли задачу, аналогичную той, которую ранее использовали Galea et al. [51]. Они обнаружили, что пожилые здоровые добровольцы на фоне фиктивной ЧСМПТ адаптировались к новой визуомоторной координации медленнее, чем молодые. Однако на фоне анодной ЧСМПТ их адаптация становилась соизмеримой по скорости с адаптацией молодых людей. Эти результаты привели авторов исследования к выводу, что анодная ЧСМПТ улучшает моторную адаптацию у пожилых людей, и поэтому предложили ее в качестве метода противодействия возрастному моторному дефициту. Кроме того, у пожилых людей анодная ЧСМПТ в сочетании с постральной тренировкой статистически значимо улучшала постраль-

ный контроль и поддержание равновесия [110]. Анодная ЧСМПТ также улучшала постуральный контроль во время воздействия вибрации на Ахилловы сухожилия и в пост-вибрационный период у молодых здоровых добровольцев [86].

Результаты неинвазивной стимуляции мозжечка в клинических условиях

Мозжечок вовлечен в патофизиологию различных двигательных расстройств, таких как дистония, эссенциальный тремор, мозжечковая атаксия, моторные нарушения при болезни Паркинсона [45]. После вышеупомянутых обнадеживающих результатов, согласно которым выполнение моторных задач может быть улучшено у здоровых людей с помощью ЧСМПТ, исследователи попытались выяснить, может ли модуляция возбудимости и функциональных связей мозжечка помочь пациентам с различными типами двигательных расстройств [73].

Мозжечковая атаксия – это широкая гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся нарушениями равновесия, координации движений, тремором, неустойчивой шаткой походкой, речевыми расстройствами, расстройствами сложных двигательных актов в форме замедленности чередования движений [46]. Grimaldi & Manto [54] сообщили, что ЧСМПТ у пациентов с атаксией значимо уменьшала амплитуды длиннолатентных рефлексов растяжения и не влияла на коротколатентные. Кроме того, Grimaldi et al. [55] наблюдали значимое снижение тремора верхних конечностей и гиперметрии (т.е. избыточности амплитуды целенаправленных движений) у двух пациентов со спиноцеребеллярной атаксией, если за стимуляцией мозжечка анодом сразу следовала анодная стимуляция контралатеральной моторной коры больших полушарий. О снижении амплитуды постурального тремора верхних конечностей у субъекта с мозжечковой атаксией под влиянием модифицированной техники стимуляции постоянным током (анод над правым полушарием мозжечка, а катод над левой моторной корой) сообщали Bodranghien et al. [31]. У пациентов Venussi et al. [27] наблюдали статистически значимое снижение выраженности симптомов атаксии после одного сеанса билатеральной анодной ЧСМПТ и значимое улучшение оценок теста ходьбы на 8 метров. В другом своем исследовании Venussi et al. [26] в течение двух недель (5 дней в неделю) воздействовали на мозжечок пациентов с атаксией анодной (2 мА в течение 20 мин; анод над мозжечком, а катод на правой дельтовидной мышце) или фиктивной стимуляцией. Церебеллярные дефициты оценивали по двум клиническим шкалам в различных временных точках: до двухнедельной стимуляции, сразу после нее, а также через один и три месяца после

ее применения. Одна шкала оценивала ходьбу, вертикальную позу, способность сидеть, нарушения речи, пальценосовую пробу, быстрые чередующиеся движения рук. Вторая – давала оценки нарушениям позы и ходьбы, кинетической функции конечностей, нарушениям речи и глазодвигательному дефициту. Кроме того, в каждой временной точке авторы оценивали величину ЦЦТ. У пациентов, у которых проводили ЧСМПТ, имело место статистически значимое улучшение оценок по обоим шкалам, улучшение выполнения теста на 9 лунок и теста ходьбы на 8 метров. У них наблюдалось также статистически значимое увеличение ЦЦТ. Причем эти изменения сохранялись в течение 3 месяцев наблюдений. Значимая корреляция между симптоматическим улучшением и повышением ЦЦТ может указывать на то, что функциональное восстановление церебелло-церебральных связей участвует в ослаблении выраженности симптомов атаксии [26]. Аналогичные положительные влияния на выраженность симптомов атаксии, скорость ходьбы, ловкость рук и ЦЦТ были также получены после двухнедельной терапии (5 дней в неделю) с помощью церебелло-спинальной стимуляции постоянным током (анод над мозжечком, катод над спинальным люмбарным расширением; ток 2 мА в течение 20 минут) [25].

Курс анодной ЧСМПТ и первичной моторной коры (2 раза в нед. в течение 12 нед.) усиливал положительный эффект терапии на базе инъекций токсина ботулизма у пациентки с шейной дистонией [32]. Тогда как один сеанс анодной ЧСМПТ у пациентов с дистонией улучшал кинематику письма и рисования кругов [33].

Пятидневный курс анодных билатеральных ЧСМПТ ослаблял Леводопа-индуцированные дискинезии у пациентов с болезнью Паркинсона [47], а Workman et al. [108] сообщили, что у 7 пациентов с болезнью Паркинсона однократная ЧСМПТ (20 мин, 4 мА; анод на правом полушарии, а катод на левом) статистически значимо улучшала поддержание равновесия.

В исследованиях с участием пациентов и применением ЧСМПТ часто использовали несколько сеансов в течение нескольких недель. Хотя некоторыми авторами было показано статистически значимое влияние одного сеанса стимуляции, повидимому, несколько сеансов более эффективны [98]. Также возможно, что сочетание стимуляции мозжечка со стимуляцией коры больших полушарий может быть более эффективным, чем стимуляция одного мозжечка [98].

Неоднозначность результатов стимуляции

В предыдущих разделах были представлены, в основном, положительные результаты примене-

ния ЧСМПТ. Однако в целом результаты ее использования не столь однозначны. Об этом, в частности, свидетельствует обзор Kumari et al. [66] рандомизированных, контролируемых фиктивной стимуляцией, исследований, оценивавших влияния однократной ЧСМПТ на моторное обучение здоровых людей и опубликованных до июля 2019 года (17 статей, содержащих данные, полученные на 629 участниках в возрасте от 18 до 69 лет). Из работ, в которых их авторы оценивали влияние анодной ЧСМПТ во время или сразу после стимуляции, в четырех имело место статистически значимое улучшение результатов моторного обучения, в трех – ухудшение, а в десяти – статистически значимые влияния стимуляции отсутствовали. Из работ, в которых оценивали качество моторного исполнения через 24 ч (и более) после прекращения анодной ЧСМПТ, в семи работах было обнаружено улучшение, в двух – ухудшение, а в одном – статистически значимых влияний стимуляции не было. Из работ, в которых оценивали влияние катодных ЧСМПТ, в пяти было выявлено ухудшение, в одном – улучшение, а в пяти – отсутствие влияния ЧСМПТ на моторное обучение. Поскольку проанализированные работы весьма различались по дизайну, по методикам стимуляции, по сложности и виду моторных задач, по числу и возрасту участников, авторы обзора вполне обоснованно заключили, что сложность моторной задачи и ее характеристики, а также параметры стимуляции, методы измерения двигательной активности и возраст участников, могут повлиять на то, улучшит ли ЧСМПТ моторное обучение или не улучшит. По мнению авторов обзора, его результаты иллюстрируют лишь потенциал использования ЧСМПТ, тогда как для улучшения моторного обучения с помощью ЧСМПТ еще предстоит найти методологически надежные условия, которые бы обеспечили получение желаемого результата.

Модуляция активности церебелло-таламо-кортикальных путей

ЧСМПТ позволяет модулировать мозжечковую активность и его функциональные связи с различными областями коры больших полушарий, что подтверждается инициируемыми этой стимуляцией изменениями ЦЦТ – количественной характеристики, позволяющей судить о функциональном состоянии церебелло-таламо-кортикальных путей [73]. Исследования на пациентах с мозжечковой атаксией показали, что ЦЦТ уменьшается или даже отсутствует в случае патологии, затрагивающей церебелло-таламо-кортикальные пути, тогда как ее величина находится в пределах нормы у пациентов, у которых затронуты лишь афферентные мозжечковые системы [73]. Хотя ЦЦТ снижается при дегенеративных

заболеваниях мозжечка, она может вернуться в физиологический диапазон в результате нескольких сеансов анодной ЧСМПТ или церебеллоспинальной стимуляции постоянным током [25, 26]. Непосредственное и отсроченное влияние ЧСМПТ на ЦЦТ свидетельствует о том, что она модулирует нейронную активность в церебелло-таламо-кортикальных путях, и поэтому нарушение мозжечкового контроля коры больших полушарий, вызванное повреждением или дегенерацией коры мозжечка, может быть компенсировано или восстановлено с помощью ЧСМПТ [101].

Предполагается, что пластичность синапсов коры мозжечка является нейронной основой длительного последствия его неинвазивной стимуляции [45]. Кора мозжечка наделена различными формами синаптической пластичности (рис. 2), которые обеспечивают нейронную компенсацию и восстановление [77] (в частности, эксперименты на животных показали, что гиперполяризация мембраны сомы вызывала длительное увеличение скорости разрядов нейронов Гольджи в коре мозжечка крыс [60]). Поэтому способность неинвазивной ЧСМПТ эффективно модулировать мозжечковые влияния на двигательные функции может быть объяснена мозжечковой пластичностью и результирующей модуляцией активности мозжечково-таламо-кортикальных путей [101].

Оценки ЦЦТ у здоровых людей способствовали лучшему пониманию нейронной основы моторного обучения: например, было установлено, что снижение ЦЦТ, характерно для ранней (а не поздней) стадии обучения моторным навыкам [93, 94]. Изменения ЦЦТ коррелировали с объемом приобретенных навыков [94] и величиной локомоторной адаптации [63], что указывает на прямую связь между изменениями в степени возбудимости мозжечка и качеством выполнения этих заданий. Снижение ЦЦТ в процессе моторного обучения, возможно, означает временное снижение возбудимости клеток Пуркинье из-за снижения эффективности синаптической передачи между параллельными волокнами и клетками Пуркинье, возникающее в результате одновременной активации лазающих и параллельных волокон [73].

Противоречивые результаты в отношении ЦЦТ, по мнению Maas et al. [73], могут быть связаны с тем, что величина ЦЦТ и его изменение в результате стимуляции зависят от конкретной этиологии и течения патологии мозжечка, что отражается в вариабельном вовлечении различных элементов мозжечка и различных нейрофизиологических процессов, лежащих в основе патологии. Кроме того, вполне возможно, что неинвазивные стимуляции мозжечка действуют не через единый унифицированный механизм локального

торможения или возбуждения, а, скорее, несколькими способами, влияя на всю сеть, элементом которой является мозжечок [73]. Другие возможные объяснения иногда противоречивых результатов могут включать различия в продолжительности заболевания и/или его стадии, небольшое количество пациентов в исследовании, гетерогенность невропатологии, несмотря на явно похожие фенотипы, и различия в динамике компенсации, связанные со статическим поражением или прогрессирующим расстройством [73].

ЧРЕСКОЖНАЯ СПИНАЛЬНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ ПОСТОЯННЫМ ТОКОМ (ЧССПТ)

Транскраниальная стимуляция коры больших полушарий головного мозга слабым постоянным током в последние годы была признана стратегией нейромодуляции, которая, в отношении верхних конечностей, повышает результативность физических тренировок и способствует овладению моторными навыками, однако результаты ее влияния на локомоцию и функции нижних конечностей оказались не столь убедительными [19, 39]. Возможно, это обстоятельство было одной из причин возродившегося интереса к ЧССПТ. Мы говорим о возрождении интереса, так как еще в 1998 году были представлены описания одного из вариантов таких воздействий (более известного в нашей стране как трансвертебральная микрополяризация) и результатов его применения при коррекции нервно-психических заболеваний, сопровождающихся двигательными нарушениями [4], а также у пациентов с последствиями травм спинного мозга и туберкулезного спондилита [92].

Наличие техники модуляции функций спинного мозга важно по разным причинам: "...она может иметь множество клинических применений с одной стороны потому, что некоторые неврологические заболевания и синдромы возникают в результате приобретенной или врожденной дисфункции спинного мозга, а с другой — потому, что головной и спинной мозг взаимодействуют и, следовательно, ЧССПТ могут влиять на различные супраспинальные активности" [36]. Спинной мозг — центр интеграции нисходящих, восходящих и сегментарных нервных сигналов и поэтому неинвазивные ЧССПТ могут представлять собой эффективные методы для сочетанной модуляции различных нервных сетей [79]. Такие воздействия могут влиять на восходящие и нисходящие спинальные пути, а также на спинальную рефлекторную возбудимость, и все больше свидетельств того, что они могут вызывать длительные функциональные нейропластические изменения [62, 80], что позволяет рассматривать ЧССПТ как один из перспективных неинвазивных методов модуляции возбудимости спинного мозга [21, 42].

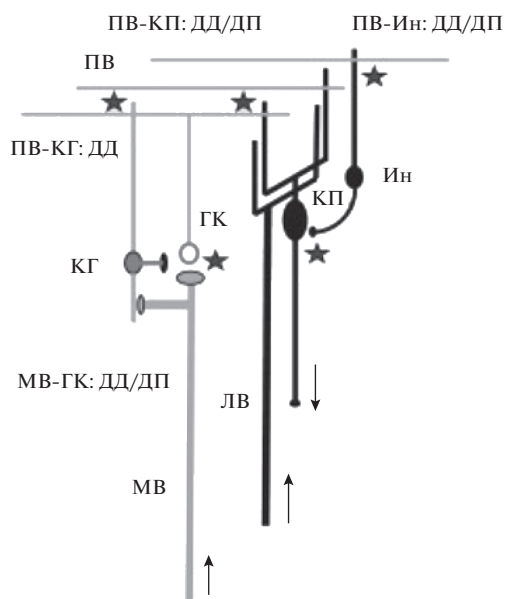


Рис. 2. Схематическая диаграмма сетей коры мозжечка. КП — клетки Пуркинье, ГК — гранулярные клетки, Ин — интернейроны молекулярного слоя, ГК — клетки Гольджи, МВ — мшистые волокна, ПВ — параллельные волокна, ЛВ — лазающие волокна. В коре мозжечка возможны различные варианты (показаны сочетания букв) и различные места синаптической пластичности (отмечены звездочками). ДД — долговременная депрессия, ДП — долговременная потенция. Например, ДД возникает в синапсах между параллельными волокнами и клетками Пуркинье при активации этих синапсов в сочетании с активацией синапсов лазающих волокон в той же клетке Пуркинье. Белая сома — возбуждающие нейроны, черная — тормозные нейроны (по [77] с изменениями).

Хотя ЧССПТ не вызывают потенциалов действия, они влияют на текущую нейронную активность [56, 107]. Они не индуцируют активность в нейронных сетях находящихся в состоянии покоя, а модулируют спонтанную активность нейронов, вследствие чего величина и направление эффектов стимуляции критически зависят от “достимуляционного” физиологического состояния нейронных структур-мишеней и эта зависимость, возможно, может быть причиной вариативности результатов, полученных различными авторами [107]. ЧССПТ используют постоянный ток низкой интенсивности, а результаты их применения могут сохраняться от нескольких минут до нескольких часов [17, 70, 88].

Согласно литературным данным, размещения электродов для ЧССПТ в работах разных авторов весьма отличались друг от друга. Например, в работе Богданова и др. [4] электроды позиционировали над позвоночником на расстоянии не более 2 см друг от друга. В работе Сирбиладзе и др. [12] катод располагали на уровне С7, а анод — на уровне L5–S1 (площадь электродов 20–35 см²). Для

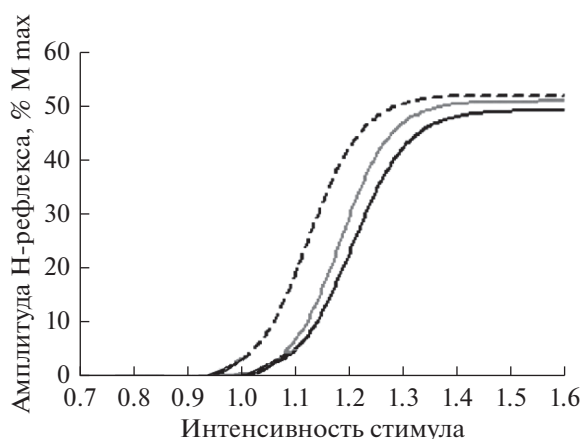


Рис. 3. Кривые стимул–ответ Н-рефлекса камбаловидной мышцы: до анодной ЧССПТ (сплошная черная линия); сразу после стимуляции (серая линия); через 15 мин после стимуляции (штриховая линия) у здорового добровольца. Значения амплитуд Н-рефлекса представлены в процентах от максимальной амплитуды М-волны. Интенсивности стимулов нормированы по порогу М-волны, зарегистрированной до воздействия постоянного тока. На рисунке показаны только восходящие фрагменты Н-рефлексов; нисходящие фрагменты, а также М-волны не показаны (по [69] с изменениями).

модуляции поясничного отдела спинного мозга активный электрод (размером примерно 5×7 см) помещали над остистым отростком 10-го грудного позвонка, а индифферентный — на правом плече [36, 37, 69]. Для модуляции шейного отдела активный электрод располагали над С7, а индифферентный — на передней стороне шеи [71] или на правом плече [30]. Однако Fernandes et al. [42] показали, что для максимизации электрического поля в шейном отделе спинного мозга стимулирующие электроды следует позиционировать над остистыми отростками позвонков С3 и Т3. Они сообщили о полярнозависимых влияниях ЧССПТ на моторные ответы верхних конечностей здоровых людей при таких условиях (2.5 мА в течение 15 мин). При использовании ЧССПТ интенсивность и продолжительность стимуляции в исследованиях большинства авторов были относительно постоянными: 2–2.5 мА в течение 15–20 мин [3, 107], хотя применяли и токи интенсивностью менее 1 мА [5, 11, 92]. Установлено, что положение индифферентного электрода может влиять на эффекты воздействия на спинной мозг активным электродом [21, 22, 43].

Влияния ЧССПТ на нейрофизиологические ответы

ЧССПТ (2.5 мА, 15 мин на уровне Т10) вызвала изменения проводимости в лемнисковых путях у здоровых людей, сохраняющиеся не менее 20 мин после стимуляции [37]. Она также влияла

на проводимость спиноталамических трактов [95]. Для оценки ее влияния на еще одну разновидность спинальных путей — на кортикоспинальные волокна — Lim & Shin [71] регистрировали моторные вызванные потенциалы, инициированные магнитной стимуляцией моторной коры, в мышцах верхних конечностей. Они сообщили, что цервикальная ЧССПТ (2 мА, 20 мин на уровне С7) увеличивала кортикоспинальную возбудимость независимо от полярности, и что возбудимость оставалась повышенной в течение двух часов после прекращения стимуляции.

Анодная ЧССПТ (2.5 мА в течение 15 мин на уровне Т11) вызвала длительное (не менее 15 мин) снижение гомосинаптической депрессии Н-рефлекса (т.е. прогрессирующей депрессии Н-рефлекса при повторяющейся стимуляции нерва), а катодная — увеличивала ее [105]. Авторы этой работы заключили, что ЧССПТ является неинвазивным методом, способным вызвать длительные “изменения эффективности синапсов между Ia-волоконками и мотонейронами и, что она может быть полезным инструментом для модуляции спинальных моторных путей” [105].

С целью дальнейшего изучения пластических изменений, индуцированных ЧССПТ, Lamu et al. [69] анализировали кривые стимул–ответ Н-рефлекса камбаловидной мышцы (2.5 мА, 15 мин на уровне Т11) у здоровых субъектов. Анодная стимуляция индуцировала сдвиг этой кривой влево (что свидетельствовало о повышении возбудимости), который сохранялся в течение 15 минут после окончания стимуляции (рис. 3), тогда как катодная и фиктивная стимуляции оставляли кривую неизменной [69]. Авторы заключили, что их работа дала доказательства возможности использования неинвазивной ЧССПТ как перспективного инструмента для индукции долговременных пластических изменений в спинальных сетях и что повышение спинальной возбудимости после анодной стимуляции имеет потенциал для спинальной нейромодуляции у пациентов с поражениями центральной нервной системы [69].

В исследовании Murray et al. [79] активный электрод (3.2×3.2 см) был позиционирован над остистыми отростками позвонков Т10–Т12, а индифферентный (10.16×10.16 см) — на бедре вдоль седалищного нерва у здоровых людей. Катодную и анодную стимуляции проводили в течение 30 мин с интенсивностью 4.0 мА. При таких ЧССПТ интракорткальное облегчение усиливалось после катодной и анодной стимуляций у сидящих субъектов и уменьшилось после катодной — у лежащих на спине. Оба вида воздействий увеличивали кортикоспинальную возбудимость, однако облегчение сохранялось в течение 30 мин после стимуляции только тогда, когда катодная ЧССПТ выполнялась у пациентов, лежащих на спине.

Спинальная рефлекторная функция вход–выход была снижена при катодной, но не при анодной ЧССПТ. По мнению авторов исследования, полученные ими данные указывают на то, что торакальная ЧССПТ обладает способностью изменять кортикальный, кортикоспинальный и спинальный моторные выходы у человека, причем изменения нервной возбудимости сохранялись 30 мин после прекращения стимуляции.

Изменения внутрикортикального торможения и облегчения, а также кортикоспинальной возбудимости после 10 сеансов (по 45 мин каждый; 2.24–2.34 мА) катодной ЧССПТ Murray & Knikou [78] изучали у лежащих на спине здоровых людей. Активный электрод (катод) был позиционирован над остистым отростком T10, а индифферентный был расположен рядом с пупком на левой стороне тела. ЧССПТ уменьшала внутрикортикальное торможение, увеличивала внутрикортикальное облегчение, не влияла на максимальную амплитуду моторных вызванных потенциалов, но увеличивала наклон кривой вход–выход для моторных потенциалов правой передней большеберцовой мышцы. Эти результаты подтверждают, что ЧССПТ изменяет как корковую, так и кортикоспинальную возбудимость у здоровых людей в состоянии покоя.

Вопрос о влиянии малоинвазивной спинальной стимуляции постоянным током (МССПТ) на активность спинальных мотонейронов рассматривали Waczuk et al. [21] в исследовании на крысах линии Wistar. Крыс под общей пентобарбиталовой анестезией подвергали 15-минутной анодной или катодной МССПТ с интенсивностью тока 0.1 мА. Активный электрод (круг из нержавеющей стали диаметром 5 мм) позиционировали *под кожей* на дорсальной поверхности поясничного отдела позвоночника на один сегмент выше места регистрации мотонейронов. Индифферентный электрод закрепляли на животе. Активность мотонейронов регистрировали *внутриклеточно* до, во время и после воздействия МССПТ. Основные эффекты анодной стимуляции включали увеличение минимальной частоты разрядов и крутизны наклона кривой, отражающей соотношение частота–ток (рис. 4). Эффекты катодной поляризации включали в себя снижение максимума частоты разрядов, уменьшение крутизны наклона кривой функции частота–ток и уменьшение тока, вызывающего максимальную частоту разрядов. Большинство эффектов возникало сразу после включения тока, развивалось во время стимуляции и превышало длительность ее действия как минимум на 15 мин. Эффекты анодной поляризации были более выраженными и единообразными, чем вызванные катодной поляризацией. Авторы исследования пришли к следующему выводу: трансспинальная стимуляция постоянным током вызывает значимые полярно-зависимые, дли-

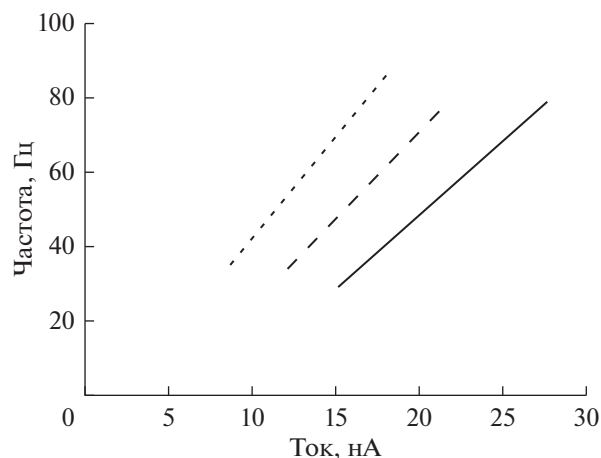


Рис. 4. Зависимость частоты разрядов мотонейронов от величины тестирующего стимула: до применения МССПТ — сплошная линия; на фоне анодной МССПТ — штриховая линия; через 15 мин после прекращения анодной МССПТ — пунктирная линия. По оси абсцисс — величина тока в наноамперах, по оси ординат — частота в герцах (по [21] с изменениями).

тельные изменения пороговых и разрядных свойств спинальных мотонейронов; анодная поляризация потенцирует частоту разрядов мотонейронов, тогда как катодная действует главным образом в направлении ее ингибирования; изменения реобазы и разрядных свойств не ограничиваются периодом действия тока и могут наблюдаться в течение длительного времени после его выключения [21].

В другой работе [20] эти же авторы проводили *внутриклеточные* записи с антидромно идентифицированных мотонейронов крыс как до, так и после применения МССПТ (0.1 мА в течение 15 мин), в различные моменты времени (до 180 мин) после прекращения анодных или катодных стимуляций. Исследуемые эффекты анодной поляризации включали снижение реобазы, порога напряжения, минимального и максимального токов, необходимых для вызова стабильных частотных ответов, увеличение крутизны наклона кривой функции частота–ток. Большинство этих фасилитаторных изменений в отношении пороговых и разрядных свойств сохранялось в течение 30–60 мин после прекращения поляризации. Напротив, статистически значимые влияния катодной поляризации отсутствовали, за исключением кратковременного снижения способности мотонейронов индуцировать ритмическую активность. Это исследование дает прямые доказательства того, что один сеанс стимуляции может изменить электрофизиологические свойства мотонейронов, по крайней мере в течение одного часа, и обеспечивает основу для дальнейшего использования ЧССПТ в

условиях, когда требуется устойчивая модификация разрядов мотонейронов [20].

Влияние неинвазивной спинальной стимуляции постоянным током на поведенческие реакции

В исследовании на здоровых людях Awosika et al. [19] выясняли может ли анодная ЧССПТ во время освоения новой локомоторной задачи улучшить (по сравнению с одной физической тренировкой) скорость приобретения и удержание нового навыка. Молодые добровольцы прошли один сеанс обучения ходьбе спиной вперед на бегущей дорожке с одновременной анодной или фиктивной ЧССПТ (стимуляция в течение 20 мин, ток 2.5 мА; анодный или “фиктивный” электроды центрированы над остистым отростком T11, индифферентный электрод – на правом плече). Первичным критерием влияния стимуляции был прирост скорости обратной ходьбы, измеренный через 24 ч после тренировки. Авторы сообщили, что через 24 ч после одного сеанса анодной стимуляции на фоне ходьбы спиной вперед, наблюдался больший, статистически значимый прирост скорости выполнения нового локомоторного навыка – обратной ходьбы – по сравнению с результатом применения фиктивной ЧССПТ. Анодная стимуляция сопровождалась более высоким, достоверным удержанием приобретенного навыка на 30-й день по сравнению с фиктивной стимуляцией. Физическая тренировка обратной ходьбы приводила к достоверному снижению амплитуды Н-рефлекса (H_{max}/M_{max}) в обеих группах испытуемых. Однако совместное использование анодной ЧССПТ и физической тренировки вызывало более длительное снижение, чем сочетание фиктивной стимуляции и физической тренировки. Авторы исследования считают, что: ЧССПТ улучшает приобретение и сохранение новых локомоторных навыков у здоровых людей; одновременное применение ЧССПТ и физической тренировки в течение 3-х дней способствовало приобретению и сохранению локомоторного навыка; в использованных экспериментальных условиях ЧССПТ модулировала сегментарную функцию спинного мозга, о чем свидетельствовало снижение возбудимости пула альфа-мотонейронов [19].

Jadcak et al. [61] выясняли может, ли ЧССПТ улучшить способность к прыжкам у хорошо тренированных волейболистов. Оценивали влияние одного 15-минутного сеанса фиктивной, анодной и катодной ЧССПТ на повторяющиеся (3 раза в одной пробе) прыжки вверх (как при постановке блока) и повторяющиеся (3 раза) прыжки на корточках. Стимуляцию (2.5 мА, 15 мин) выполняли парой электродов (7×5 см). Один электрод был центрирован между 11-м и 12-м остистыми отростками грудных позвонков (активный анод или катод), а другой (пассивный) – на трапецевид-

ной мышце. Во время стимуляции испытуемый лежал на животе. Высоту прыжков оценивали до стимуляции, сразу после нее, через 30 и 60 мин после стимуляции. Однократная сессия ЧССПТ не увеличивала высоту прыжков у хорошо подготовленных волейболистов. Авторы исследования полагают, что у тренированных атлетов качество выполнения прыжков не может быть улучшено путем функциональных нейронных модификаций. По их мнению, возможно, что ЧССПТ не способна дополнительно повысить нервно-мышечную активность у хорошо обученных волейболистов [61]. Однако предположения этих авторов нуждаются в проверке, так как показано, что положение на животе не является оптимальной позой ни для активации кортикоспинальной возбудимости, ни для активации возбудимости спинальных рефлексов с помощью электростимуляции [38, 79].

Используя двойной слепой, рандомизированный, перекрестный, контролируемый фиктивной стимуляцией дизайн, Berry et al. [28] изучали влияние 15-минутной анодной ЧССПТ (2.5 мА, в положении *лежа на спине*) на повторяющиеся вертикальные прыжки (аналогичные прыжкам для блокирования удара мячом во время игры в волейбол) через 0, 20, 60 и 180 мин после стимуляции (анод на уровне T11–T12, катод – около пупка). Измеряли пиковую и взлетную скорости вертикального перемещения, пиковую мощность и работу, выполненную во время различных фаз прыжка. По мнению авторов исследования, полученные ими данные показали, что один сеанс анодной ЧССПТ у здоровых людей может обеспечить резистентность к усталости при повторных выполнениях “блокирующих” прыжков и повысить качество их выполнения. Авторы использовали оптимальное для спинальной нейромодуляции положение испытуемых во время ЧССПТ, но связывать только с этим различия результатов их работы и результатов работы Jadcak et al. [61], рассмотренной выше, вряд ли корректно, так как уровни подготовки испытуемых в этих двух работах различались.

Влияние ЧССПТ на результативность велосипедного спринта Sasada et al. [91] исследовали у здоровых спортсменов с различными уровнями подготовки. ЧССПТ у *сидящих* на стуле спортсменов применяли к поясничному отделу спинного мозга (3 мА, активный электрод на уровне T11–L1, пассивный – на правом плече) или к представителю ног в моторной коре (2 мА, активный электрод над vertex, пассивный – на правой стороне лба) в течение 15 мин с различными поляриностями: анодная, катодная и “фиктивная”. После ЧССПТ участники выполняли велосипедный спринт с максимальными усилиями в течение 30 с при постоянной нагрузке. Суммарная средняя мощность в течение 30 с была значимо выше по-

сле катодной ЧССПТ, чем после анодной или фиктивной. Улучшение при катодной стимуляции было заметно как через 0–5, так и через 20–25 с после начала работы. Не было значимых различий по пиковой мощности между разными условиями стимуляции. Суммарная средняя мощность была значимо выше после анодной транскраниальной стимуляции моторной коры, чем после катодной, хотя средние мощности анодной и фиктивной стимуляций значимо не различались. Авторы исследования считают, что увеличение средней мощности после катодной спинальной стимуляции может быть результатом снижения центрального утомления, и что этот метод стимуляции может улучшить результативность спринта.

После имплантации кортикальных электродов для стимуляции моторной коры, Yang et al. [109] тренировали крыс в течение 10 дней (по 20 мин в день) ходить по горизонтальной лестнице, перекладины которой были расположены на разных расстояниях друг от друга. Затем они выполняли крысам контузию спинного мозга средней тяжести на уровне С4 и проводили интенсивную медикаментозную терапию. После этого крыс разделили на контрольную и экспериментальную группы. Крысы экспериментальной группы получали сочетанную стимуляцию предстательств передних конечностей в моторной коре (тета вспышками) и ЧССПТ в течение 10 дней, начиная с 11-го дня после контузии. Ходьбу по горизонтальной лестнице оценивали еженедельно с 4-ой по 7-ю неделю после контузии. Для сочетанной стимуляционной терапии ЧССПТ выполняли одновременно со стимуляцией моторной коры в течение 27 мин. Спинальную стимуляцию проводили через электроды, один из которых (катод) был расположен дорсально относительно позвонков С4–Т2, а другой (анод) – вентрально. Ток повышали с 0 до 1.5 мА в течение 2.5 с и затем поддерживали на уровне 1.5 мА. Крысы, подвергнутые сочетанной кортикальной и спинальной стимуляции, достигли значимо лучшего восстановления моторной функции передних конечностей, что проявлялось в меньшем количестве ошибок при шагании по горизонтальной лестнице [109].

Клинические исследования

Сирбиладзе и др. [12] с успехом применяли ЧССПТ (трансспинальную микрополяризацию по терминалогии авторов) для снижения повышенного мышечного тонуса при детском церебральном параличе. Стимуляцию проводили постоянным током 100–300 мкА через накожные электроды площадью 20–35 см² в течение 30–40 мин (анод позиционировали латеральнее

остистого отростка 7-го шейного позвонка, а катод – на уровне остистых отростков L5–S1).

Рождественский и др. [10] использовали ЧССПТ у пациентов с артрогрипозом, сопровождающимся поражением верхних конечностей. Применяли стальные электроды с гидрофильной прокладкой площадью 400–600 мм². Их располагали на уровне 1-го шейного (катод) и 1-го грудного (анод) позвонков (ток 300–600 мкА, длительность одной процедуры – 20–30 минут). Каждый пациент получал на курс 10–15 сеансов стимуляции, проводимых каждый день. После курса ЧССПТ авторы наблюдали улучшение двигательной активности верхних конечностей, а также улучшение показателей электрогенеза ряда мышц и периферических нервов. Другой вариант ЧССПТ при терапии артрогрипоза использовали Благовещенский и др. [3], которые проводили стимуляцию в области 7-ого шейного позвонка током интенсивностью до 2 мА на фоне физической активности пациентов: пациентам предлагали попытаться извлечь предметы из отверстий в столе во время стимуляции (15 мин), а также перемещать объекты в лабиринте. У 85.7% пациентов наблюдали достоверное улучшение активных движений в верхних конечностях и увеличение силы мышц в течение курса или вскоре после него.

ЧССПТ (центр активного электрода между остистыми отростками позвонков Т11 и Т12, а индифферентный – на левом плече; ток 2.5 мА в течение 20 мин) Hubli et al. [59] применяли у пациентов, проходящих нейрореабилитацию после травмы спинного мозга. Авторы хотели узнать, может ли такая стимуляция модулировать возбудимость спинальных локомоторных нейронных сетей после полного моторного поражения спинного мозга. Эту возбудимость оценивали с использованием спинальных рефлексов, вызываемых электростимуляцией большеберцового нерва. Анодная ЧССПТ увеличивала амплитуду спинальных рефлексов и снижала их пороги, тогда как катодная и фиктивная стимуляции не влияли на эти параметры [59]. Следовательно, ЧССПТ может вызывать функциональные эффекты даже тогда, когда спинной мозг отделен от остальной части ЦНС, что свидетельствует о том, что у пациентов с полным поперечным поражением спинного мозга ЧССПТ действует исключительно через спинальные механизмы. Эти результаты, по мнению авторов работы, открывают важное направление исследований, предназначенных для сохранения остаточных функций спинного мозга при помощи ЧССПТ у пациентов с полным поперечным поражением спинного мозга [59].

Влияния ЧССПТ Ardolino et al. [18] оценивали у пациентов с наследственной спастической параплегией. ЧССПТ торакального отдела спинного мозга (анодная или фиктивная; 2.0 мА в тече-

ние 20 мин, курс 5 дней). Активный электрод над T10–T12, а индифферентный – на правом плече. Оценки по шкале Эшворта улучшились в группе, в которой применяли анодную стимуляцию, и они оставались таковыми до двух месяцев после ее окончания, тогда как тест пятиминутной ходьбы и оценки по шкале спастической параплегии не отличались между группами с анодной и с фиктивной стимуляциями. Как анодная, так и фиктивная ЧССПТ не изменяли Н-рефлекс, F-волны и моторные вызванные потенциалы в обследованном промежутке времени. Авторы исследования пришли к выводу: анодная ЧССПТ значительно уменьшает спастичность и может быть дополнительной стратегией терапии спастичности при наследственной спастической параплегии.

Abualait & Ibrahim [15] изучали влияние ЧССПТ (2.5 мА в течение 20 мин; активный электрод над остистыми отростками T10–T11, индифферентный – над левой дельтовидной мышцей) на результаты тренировки с помощью Локомата у двух пациентов с хроническим неполным поражением спинного мозга. У одного пациента использовали фиктивную и катодную ЧССПТ, а у другого – фиктивную и анодную (30 сеансов, по 5 сеансов в неделю в течение 6 нед. с перерывом 2 нед. между разными видами стимуляции). Для оценок результатов применения ЧССПТ на фоне локомоторной тренировки (с помощью роботизированного устройства) использовали: тест ходьбы на 10 метров, модифицированную шкалу Эшворта, шкалу баланса Берга, ручное тестирование мышц и опросник “Измеритель независимости при повреждениях спинного мозга”. Транскраниальную магнитную стимуляцию применяли для оценки кортико-спинальной возбудимости. Согласно авторам этой работы, катодная ЧССПТ привела к улучшению одних функциональных показателей и ухудшению других. Применение анодной ЧССПТ привело к улучшению оценок по всем функциональным показателям. Амплитуда моторных вызванных потенциалов в трехглавой мышце голени (билатерально) увеличивалась в результате катодной ЧССПТ и снижалась в результате анодной. Авторы заключили, что ЧССПТ модулирует параметры ходьбы, спастичность и кортикоспинальную возбудимость у пациентов с неполным поражением спинного мозга, причем анодная ЧССПТ улучшает мышечную силу нижних конечностей и повышает мышечный тонус, что может впоследствии способствовать повышению общей двигательной способности и уровня независимости, тогда как катодная ЧССПТ может использоваться для уменьшения спастичности у таких пациентов [15].

В исследовании Powell et al. [87] один пациент с неполным моторным поражением спинного мозга участвовал в 24 сеансах фиктивной ЧССПТ, сочетающейся с локомоторной тренировкой (при по-

мощи ортеза ходьбы) до перехода на 24 сеанса катодной ЧССПТ, сочетающейся с локомоторной тренировкой. Авторы [87] пришли к выводу, что сочетание катодных ЧССПТ и локомоторных тренировок с помощью роботизированного ортеза ходьбы может улучшить функциональные результаты пациентов с неполным моторным поражением спинного мозга, повысить кортикоспинальную возбудимость и, возможно, уменьшить спастичность, однако необходимы рандомизированные контролируемые исследования для подтверждения этих выводов.

Влияния двух разных протоколов совместной стимуляции постоянным током мозжечка и спинного мозга на результаты роботизированной тренировки ходьбы Picelli et al. [84] сравнивали у пациентов с хроническим супратенториальным инсультом. Все пациенты проходили десять 20-минутных тренировок ходьбы с помощью роботизированной системы (5 дней в неделю в течение 2-х нед. подряд). В группе 1 одновременно проводили катодную стимуляцию контралезионального полушария мозжечка, катодную ЧССПТ, роботизированную тренировку. В группе 2 проводили катодную стимуляцию ипсилезионального полушария мозжечка, катодную ЧССПТ, роботизированную тренировку. ЧССПТ: катод над полушарием мозжечка, анод на ипсилатеральной щеке; ток 2 мА в течение 20 мин. ЧССПТ: катод над остистым отростком T10, а анод на плече интактной половины тела; ток 2.5 мА в течение 20 мин. Значимых межгрупповых различий в выполнении 6-минутного теста ходьбы не было обнаружено сразу после лечения, а также через 2 и 4 нед., но во все тестированные моменты времени обе группы показали значимые улучшения в выполнении этого теста. Данные подтверждают гипотезу о том, что катодная ЧССПТ контралезионального и ипсилезионального полушарий мозжечка в сочетании с катодной ЧССПТ может привести к аналогичным влияниям на результаты роботизированной тренировки ходьбы у пациентов с хроническим супратенториальным инсультом [84].

Отдаленные эффекты повторных сеансов бианодной транскраниальной стимуляции постоянным током моторной коры, сочетающейся с катодной ЧССПТ, Venussi et al. [24] изучали у пациентов с латеральным амиотрофическим склерозом – нейродегенеративным заболеванием, которому сопутствует гибель центральных и периферических мотонейронов. Пациенты были рандомизированы для получения реальной или фиктивной кортико-спинальной стимуляции (5 дней в неделю в течение 2 нед.). Два отдельных анода были размещены на коже головы над областями моторной коры, а катод – над спинальным шейным утолщением на уровне С6. Во время реальной стимуляции постоянный ток 2 мА на каждый из анодов (4.0 × 6.5 см), позиционированных над левой и

правой моторной корой, и 4 мА на катодный спинальный электрод (5.0×7.5 см) наносили одновременно в течение 20 мин за один сеанс. Авторы наблюдали значимое улучшение/стабилизацию клинических показателей мышечной силы и самооценок качества жизни у пациентов после двухнедельной терапии с помощью кортико-спинальной стимуляции постоянным током. Эти изменения, которые все еще обнаруживались спустя 6 мес., были связаны и коррелировали с восстановлением характеристик интракорткальных сетей — короткого интервала интракорткального торможения и интракорткальной фасилитации [24].

ВОЗМОЖНЫЕ ПРИЧИНЫ ВАРИАбельНОСТИ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРИМЕНЕНИЯ ЧСМПТ И ЧССПТ

Нейромодуляция с помощью слабого постоянного тока является методологией, которая: дает возможность модулировать мембранные потенциалы нейронов, может постепенно повышать или снижать их возбудимость, сохраняя при этом их стохастические разрядные паттерны, может сенсibilизировать или десенсibilизировать нейроны по отношению к входным сигналам [17]. Хотя этот метод выглядит простым в применении, для эффективного его использования и корректной интерпретации результатов необходимо учитывать целый ряд факторов.

Из рассмотренных в нашем обзоре данных следует, что полярность электродов имеет важнейшее значение для физиологических результатов, вызываемых неинвазивной стимуляцией мозжечка и спинного мозга постоянным током. Важной переменной является не только расположение стимулирующих электродов, но и положение индифферентного электрода [22, 43, 82].

Зависимость результата применения ЧССПТ от позы человека, в которой проводят стимуляцию, обнаружили Murray et al. [79], а Powell et al. [89] сообщили о “доза”-эффектах ЧССПТ у здоровых людей.

В работе Woods et al. [107] были отмечены следующие факторы, влияющие на результаты транскраниальной стимуляции постоянным током, и которые, несомненно, могут повлиять и на результаты церебеллярной и спинальной стимуляции: модулирующие эффекты постоянного тока невелики по сравнению с большой межиндивидуальной вариабельностью в способности к обучению, а так как выборки испытуемых обычно имеют умеренный размер, наблюдаемые эффекты могут быть слишком малы, чтобы значимо отличаться от результатов фиктивной стимуляции; объем обучения должен соответствовать уровню навыков участника, в противном случае различия результатов могут быть следствием межиндивидуальной вариабельности различий между существующими и максимально возможными уровнями

овладения навыками; результат применения постоянного тока зависит от возраста добровольцев/пациентов, от вида патологии, от сопутствующего фармакологического лечения, от интервала между сеансами стимуляции.

Как и в случае с мозжечком, изменения возбудимости спинного мозга, индуцированные ЧССПТ, происходят во время (онлайн-эффекты) стимуляции и после ее прекращения (эффекты последствия). Онлайн-эффекты на нейрон/аксон, подвергающиеся воздействию электрического поля, зависят как от свойств электрического поля (напряженности, полярности и направления), так и от нейроанатомических и нейрофизиологических свойств спинальной структуры-мишени [90]. В одном из первых сообщений, описывающих, как поляризующий ток влиял на спинальные сети, Eccles et al. [40] сообщили, что ток, текущий в спинном мозге в дорсо-вентральном направлении, гиперполяризовал пресинаптические терминалы первичных афферентных волокон, тогда как ток вентро-дорсального направления — депольяризовал их. Изменение возбудимости нейронных мембран зависит от того, как нервные волокна пространственно ориентированы по отношению к электрическому полю [65]. Поэтому, одна и та же полярность электрического поля может увеличить возбудимость спинального тракта в белом веществе спинного мозга и в то же время уменьшить возбудимость нейронных элементов в сером веществе и наоборот. Этот механизм может объяснить, почему анодная ЧССПТ ингибировала передачу в восходящих спинальных путях [37], тогда как она же увеличивала возбудимость Н-рефлекса [69].

Неинвазивная стимуляция постоянным током не индуцирует активность в нейронных сетях находящихся в состоянии покоя, а модулирует спонтанную активность нейронов, вследствие чего величина и направление эффектов стимуляции критически зависят от “достимуляционного” физиологического состояния нейронных структур-мишеней и эта зависимость, возможно, может быть причиной вариабельности результатов, полученных различными авторами, и того факта, что различия в протоколах экспериментов, такие как интенсивность стимуляции или использование разных версий одних и тех же поведенческих задач, приводят к различным результатам [107].

Вариабельность результатов нейромодуляции может быть связана и с генетическими особенностями испытуемых/пациентов. Ген нейротрофического фактора мозга (BDNF — brain-derived neurotrophic factor) является одним из генов, которые, как считается, влияют на выживание нейронов, синаптическую пластичность и нейрогенез [72]. Общий однонуклеотидный полиморфизм гена BDNF из-за замены валлина на метионин в кодоне 66 (BDNF Val66Met) в нормальной популяции связан с различиями кортикальной активности при выполнении одной и той же моторной

задачи [35] и, как полагают, влияет на синаптические изменения в результате моторного обучения [74]. В работе [68] авторы рассмотрели вопрос о влиянии этого полиморфизма на спинальную пластичность при использовании анодной ЧССПТ у здоровых людей, чтобы выяснить, зависит ли результат применения ЧССПТ от полиморфизма BDNF. Они оценивали кривые стимул-ответ Н-рефлекса камбаловидной мышцы до, во время стимуляции, в момент выключения тока и через 15 мин после анодной ЧССПТ (2.5 мА; 15 мин на уровне T11) у 17 здоровых носителей аллеля Met и 17 гомозигот по Val, которые были сопоставимы по возрасту и полу. Анодная ЧССПТ индуцировала прогрессивное смещение кривой рекрутирования Н-рефлекса влево (что свидетельствовало о повышении возбудимости) во время стимуляции, которое сохранялось не менее 15 мин после выключения тока у индивидов Val/Val. Этот сдвиг не наблюдался у носителей аллеля Met. Эти результаты показали, что генотип BDNF Val66Met влияет на спинальную пластичность у людей при использовании ЧССПТ, и может быть одним из факторов, влияющих на результат применения ЧССПТ [68].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для овладения сложными моторными навыками и достижения максимальной эффективности их применения необходимы длительные тренировки, поэтому стратегии, которые максимизируют эффективность и ускоряют приобретение моторных навыков, привлекают большое внимание исследователей в области моторного обучения и реабилитации движений [8, 106]. Методы модуляции активности головного мозга с помощью неинвазивной стимуляции привлекают все большее внимание в качестве инструмента повышения эффективности тренировок и моторного обучения [41, 100]. Одним из таких методов является транскраниальная стимуляция коры больших полушарий постоянным током низкой интенсивности. Большая часть исследований с использованием такой стимуляции была сосредоточена на первичной моторной коре, однако исследователи все чаще рассматривают мозжечок в качестве перспективной области применения неинвазивной стимуляции постоянным током [45, 46, 53, 100]. Мозжечок участвует в контроле как моторного, так и немоторного поведения, и играет особую роль в моторном обучении [76]. Учитывая критическое значение мозжечка в моторном обучении и в переобучении моторным навыкам после повреждения ЦНС, ЧСМПТ следует рассматривать как альтернативу стимуляции постоянным током коры больших полушарий для содействия моторному обучению и переобучению [66].

Благодаря многообещающим начальным результатам, неинвазивная стимуляция мозжечка постоянным током привлекла в последние годы

большое внимание как метод терапии ряда двигательных расстройств [53, 73, 76]. Тем не менее, несмотря на многообещающие результаты, необходимо дальнейшее его совершенствование: необходимы большие размеры выборок и контрольные исследования; необходимо выяснить, каковы оптимальные параметры стимуляции; каковы предпосылки у конкретного человека в получении пользы от стимуляции; должен быть достигнут консенсус в отношении монтажа электродов; должны быть определены оптимальные интенсивности и полярности тока, оптимальные интервалы между сеансами и оптимальное число сеансов; необходимо установить как тип заболевания, длительность заболевания, а также одновременное применение других способов терапии (например, моторных тренировок, или фармакотерапии) могут повлиять на эффективность стимуляции [76]. Этот вывод полностью справедлив и для метода чрескожной спинальной стимуляции, так как само многообразие существующих вариантов его применения (разнообразие позиционирований электродов, величин токов, времен воздействия и т.д.) свидетельствует об активно ведущемся поиске эффективных методов коррекции двигательных нарушений и отражает неудовлетворенность специалистов существующими алгоритмами его применения.

Неинвазивные чрескожные стимуляции слабым постоянным током мозжечка и спинного мозга человека, продолжающиеся в течение нескольких минут, могут вызывать длительные изменения нейрофизиологических и поведенческих ответов, связанных с мозжечковыми и спинномозговыми функциями. Физиологические эффекты этих видов стимуляции являются результатом функциональных изменений в стимулированной структуре (в мозжечке или спинном мозге), хотя нельзя исключить и возможных влияний других структур головного мозга, запускаемых изменениями в первичной структуре-мишени [90].

Представленные в обзоре данные предполагают, что как ЧСМПТ, так и ЧССПТ могут улучшить некоторые физиологические показатели у людей и у животных с нарушениями двигательных функций. Стимуляция мозжечка и спинного мозга неинвазивно с помощью постоянного тока имеет ряд привлекательных для клинического использования характеристик, таких как: безопасность, хорошая переносимость, простота использования, низкая стоимость и портативность [16, 17, 107]. Хотя растущее число исследований оценило потенциал электрической нейромодуляции как у здоровых, так и у больных людей, механизмы, лежащие в основе восстановления функций нейронных сетей после электрической нейромодуляции, остаются недостаточно изученными, поэтому технология нейромодуляции сталкивается со многими узкими местами, которые требуют прорывов в теории и прочных методологических основ [111]. Существует много клинических

проблем, которые все еще требуют разрешения, но, несмотря на трудности, нейромодуляция остается одним из лучших вариантов снижения инвалидности, связанной с неврологическими травмами или заболеваниями [104].

Исследование выполнено при финансовой поддержке программы “Фундаментальные научные исследования для долгосрочного развития и обеспечения конкурентоспособности общества и государства” (тема 63.4 (0113-2019-0006)

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белопасова А.В., Добрынина Л.А., Кадыков А.С. и др. Неинвазивная стимуляция мозга в реабилитации пациентов с постинсультной афазией // Журн. неврол. психиатр. им. С.С. Корсакова. 2020. Т. 120. № 3. Вып. 2. С. 23.
2. Бехтерева Н.П. Лечебная электростимуляция мозга и нервов человека. СПб. Сова. 2008.
3. Благовещенский Е., Агранович О., Кононова Е. и др. Оценка эффектов транс-вертебральной стимуляции постоянным током у детей больных артрогрипозом // В кн.: Новые подходы к изучению классических проблем. Воронеж. Научная книга. 2019. С. 42.
4. Богданов О.В., Шелякин А.М., Преображенская И.Г. Способ коррекции нервно-психических заболеваний, сопровождающихся двигательными нарушениями. Патент RU 2122443 С1. 1998.
5. Богомолец К.Ю., Алымбаев Э.Ш., Бабаджанов Н.Д. и др. Транскраниальная и трансвертебральная микрополяризация в лечении детей с церебральным параличом // Авиценна. 2017. № 8. С. 4.
6. Вартанян Г.А. Нейрофизиологические и структурные перестройки, лежащие в основе эффектов транскраниальной микрополяризации // Физиология человека. 1980. Т. 6. № 6. С. 963.
7. Илюхина В.А., Матвеев Ю.К., Чернышева Е.М. Транскраниальная микро-поляризация в физиологии и клинике. СПб. 2006.
8. Кислицкий В.М., Яценко Е.А., Подгорбунская Е.Р. и др. Влияние транс-краниальной стимуляции постоянным током на моторное обучение у здоровых людей // Клиническая патофизиология. 2019. Т. 25. № 1. С. 51.
9. Кузнецова С.М., Скачкова Н.А., Пилипенко О.Р. Современные методы неинвазивной стимуляции головного мозга в системе реабилитации пациентов, перенесших инсульт // Журн. неврологии им. Б.М. Маньковского (Киев). 2016. Т. 4. № 3. С. 5.
10. Рождественский В.Ю., Агранович О.Е., Соболева Ю.Л., Трофимова С.И. Первый опыт использования трансвертебральной микрополяризации спинного мозга в комплексном лечении больных артрогрипозом с деформациями верхних конечностей // Травматология и ортопедия России. 2012. № 4. С. 66.
11. Сирбиладзе Г.К., Сулова Г.А., Пинчук Д.Ю., Сирбиладзе Т.К. Возможность применения трансспинальной микрополяризации для коррекции церебрального кровообращения // Педиатр. 2017. Т. 8. № 6. С. 50.
12. Сирбиладзе К.Т., Пинчук Д.Ю., Петров Ю.А. и др. Способ снижения повышенного мышечного тонуса при детском церебральном параличе. Патент RU 2262357 С2. 2005.
13. Титаренко Н.Ю., Левченкова В.Д., Семенова К.А. и др. Современные нехирургические подходы к коррекции двигательных нарушений у больных церебральным параличом детей: обзор литературы // Детская и подростковая реабилитация. 2015. № 2. С. 71.
14. Шелякин А.М., Преображенская И.Г., Богданов О.В. Микрополяризационная терапия в детской неврологии. Практическое руководство. М. Медкнига. 2008.
15. Abualait T.S., Ibrahim A.I. Spinal direct current stimulation with locomotor training in chronic spinal cord injury // Saudi. Med. J. 2020. V. 41. № 1. P. 88.
16. Antal A., Alekseiuk I., Bikson M. et al. Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines // Clin. Neurophysiol. 2017. V. 128. № 9. P. 1774.
17. Aplin F.P., Fridman G.Y. Implantable direct current neural modulation: theory, feasibility, and efficacy // Front. Neurosci. 2019. 13:379.
18. Ardolino G., Bocci T., Nigro M. et al. Spinal direct current stimulation (tsDCS) in hereditary spastic paraplegias (HSP): A sham-controlled crossover study // J. Spinal Cord Med. 2018. V. 3. P. 1.
19. Awasika O.O., Sandrini M., Volochayev R. et al. Transcutaneous spinal direct current stimulation improves locomotor learning in healthy humans // Brain Stimul. 2019. V. 12. № 3. P. 628.
20. Bączyk M., Drzymała-Celichowska H., Mrówczyński W., Krutki P. Long-lasting modifications of motoneuron firing properties by trans-spinal direct current stimulation in rats // Eur. J. Neurosci. 2020. V. 51. № 8. P. 1743.
21. Bączyk M., Drzymała-Celichowska H., Mrówczyński W., Krutki P. Motoneuron firing properties are modified by trans-spinal direct current stimulation in rats // J. Appl. Physiol. (1985). 2019. V. 126. № 5. P. 1232.
22. Bastos R., Fernandes S.R., Salvador R. et al. The effect of inter-electrode distance on the electric field distribution during transcutaneous lumbar spinal cord direct current stimulation // Conf. Proc. IEEE. Eng. Med. Biol. Soc. 2016. Aug. 2016. P. 1754.
23. Behrangrad S., Zoghi M., Kidgell D., Jaberzadeh S. Does cerebellar non-invasive brain stimulation affect corticospinal excitability in healthy individuals? A systematic review of literature and meta-analysis // Neurosci. Lett. 2019. V. 706. P. 128.
24. Benussi A., Alberici A., Cotelli M.S. et al. Cortico-spinal tDCS in ALS: A randomized, double-blind, sham-controlled trial // Brain Stimul. 2019. V. 12. № 5. P. 1332.
25. Benussi A., Dell’Era V., Cantoni V. et al. Cerebello-spinal tDCS in ataxia: A randomized, double-blind, sham-controlled, crossover trial // Neurology. 2018. V. 91. № 12. e1090.
26. Benussi A., Dell’Era V., Cotelli M.S. et al. Long term clinical and neurophysiological effects of cerebellar transcranial direct current stimulation in patients with neurodegenerative ataxia // Brain Stimul. 2017. V. 10. № 2. P. 242.
27. Benussi A., Koch G., Cotelli M. et al. Cerebellar transcranial direct current stimulation in patients with

- ataxia: A double-blind, randomized, sham-controlled study // *Mov. Disord.* 2015. V. 30. № 12. P. 1701.
28. *Berry H.R., Tate R.J., Conway B.A.* Transcutaneous spinal direct current stimulation induces lasting fatigue resistance and enhances explosive vertical jump performance. *PLoS One.* 2017. V. 12. № 4:e0173846.
 29. *Block H., Celnik P.* Stimulating the cerebellum affects visuomotor adaptation but not intermanual transfer of learning // *Cerebellum.* 2013. V. 12. № 6. P. 781.
 30. *Bocci T., Vanninia B., Torzini A. et al.* Cathodal transcutaneous spinal direct current stimulation (tsDCS) improves motor unit recruitment in healthy subjects // *Neurosci. Lett.* 2014. V. 578. P. 75.
 31. *Bodranghien F., Oulad Ben Taib N., Van Maldergem L., Manto M.* Postural tremor highly responsive to transcranial cerebello-cerebral DCS in ARCA3 // *Front. Neurol.* 2017. V. 8. Art. 71.
 32. *Bradnam L.V., Frasca J., Kimberley T.J.* Direct current stimulation of primary motor cortex and cerebellum and botulinum toxin a injections in a person with cervical dystonia // *Brain Stimul.* 2014. V. 7. № 6. P. 909.
 33. *Bradnam L.V., Graetz L.J., McDonnell M.N., Ridding M.* Anodal transcranial direct current stimulation to the cerebellum improves handwriting and cyclic drawing kinematics in focal hand dystonia // *Front. Hum. Neurosci.* 2015. V. 9. Art. 286.
 34. *Cantarero G., Spampinato D., Reis J. et al.* Cerebellar direct current stimulation enhances on-line motor skill acquisition through an effect on accuracy // *J. Neurosci.* 2015. V. 35. № 7. P. 3285.
 35. *Cárdenas-Morales L., Grön G., Sim E.J. et al.* Neural activation in humans during a simple motor task differs between BDNF polymorphisms // *PLoS One.* 2014. V. 9. № 5:e96722.
 36. *Cogiamanian F., Ardolino G., Vergari M. et al.* Transcutaneous spinal direct current stimulation // *Front. Psychiatry.* 2012. V. 3Art. 63.
 37. *Cogiamanian F., Vergari M., Pulecchi F. et al.* Effect of spinal transcutaneous direct current stimulation on somatosensory evoked potentials in humans // *Clin. Neurophysiol.* 2008. V. 119. P. 2636.
 38. *Danner S.M., Krenn M., Hofstoetter U.S. et al.* Body position influences which neural structures are recruited by lumbar transcutaneous spinal cord stimulation // *PLoS One.* 2016 V. 11. № 1:e0147479.
 39. *de Paz R.H., Serrano-Muñoz D., Pérez-Nombela S. et al.* Combining trans-cranial direct-current stimulation with gait training in patients with neurological disorders: a systematic review // *J. Neuroeng. Rehabil.* 2019. V. 16. № 1. P. 114.
 40. *Eccles J.C., Kostyuk P.G., Schmidt R.F.* The effect of electric polarization of the spinal cord on central afferent fibres and on their excitatory synaptic action // *J. Physiol.* 1962. V. 162. P. 138.
 41. *Edwards D.J., Cortes M., Wortman-Jutt S. et al.* Transcranial direct current stimulation and sports performance // *Front. Hum. Neurosci.* 2017. V. 11. Art. 243.
 42. *Fernandes S.R., Pereira M., Salvador R. et al.* Cervical trans-spinal direct current stimulation: a modelling-experimental approach // *J. Neuroeng. Rehabil.* 2019. V. 16. № 1. Art. 123.
 43. *Fernandes S.R., Salvador R., Wenger C. et al.* Transcutaneous spinal direct current stimulation of the lumbar and sacral spinal cord: a modelling study // *J. Neural. Eng.* 2018. V. 15. № 3. Art. 036008.
 44. *Fernandez L., Albein-Urios N., Kirkovski M. et al.* Cathodal transcranial direct current stimulation (tDCS) to the right cerebellar hemisphere affects motor adaptation during gait // *Cerebellum.* 2017. V. 16. № 1. P. 168.
 45. *Ferrucci R., Bocci T., Cortese F. et al.* Noninvasive cerebellar stimulation as a complement tool to pharmacotherapy // *Curr. Neuropharmacol.* 2019. V. 17. № 1. P. 14.
 46. *Ferrucci R., Bocci T., Cortese F. et al.* Cerebellar transcranial direct current stimulation in neurological disease // *Cerebellum Ataxias.* 2016. V. 3. № 1. Art. 16.
 47. *Ferrucci R., Cortese F., Bianchi M. et al.* Cerebellar and motor cortical trans-cranial stimulation decrease levodopa-induced dyskinesias in parkinson's disease // *Cerebellum.* 2016. V. 15. № 1. P. 43.
 48. *Ferrucci R., Cortese F., Priori A.* Cerebellar tDCS: how to do it // *Cerebellum.* 2015. V. 14. № 1. P. 27.
 49. *Foerster Á., Melo L., Mello M. et al.* Cerebellar transcranial direct current stimulation (ctDCS) impairs balance control in healthy individuals // *Cerebellum.* 2017. V. 16. № 4. P. 872.
 50. *Galea J.M., Jayaram G., Ajagbe L., Celnik P.* Modulation of cerebellar excitability by polarity-specific non-invasive direct current stimulation // *J. Neurosci.* 2009. V. 29. P. 9115.
 51. *Galea J.M., Vazquez A., Pasricha N. et al.* Dissociating the roles of the cerebellum and motor cortex during adaptive learning: the motor cortex retains what the cerebellum learns // *Cereb. Cortex.* 2011. V. 21. № 8. P. 1761.
 52. *Gramigna V., Pellegrino G., Cerasa A. et al.* Near-infrared spectroscopy in gait disorders: is it time to begin? // *Neurorehabil. Neural. Repair.* 2017. V. 31. № 5. P. 402.
 53. *Grimaldi G., Argyropoulos G.P., Bastian A. et al.* Cerebellar transcranial direct current stimulation (ctDCS): a novel approach to understanding cerebellar function in health and disease. *Neuroscientist* // 2016. V. 22. № 1. P. 83.
 54. *Grimaldi G., Manto M.* Anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) decreases the amplitudes of long-latency stretch reflexes in cerebellar ataxia // *Ann. Biomed. Eng.* 2013. V. 41. № 11. P. 2437.
 55. *Grimaldi G., Oulad Ben Taib N., Manto M., Bodranghien F.* Marked reduction of cerebellar deficits in upper limbs following transcranial cerebello-cerebral DC stimulation: tremor reduction and reprogramming of the timing of antago-nist commands // *Front. Syst. Neurosci.* 2014. V. 8. Art. 9.
 56. *Gunduz A., Rothwell J., Vidal J., Kumru H.* Non-invasive brain stimulation to promote motor and functional recovery following spinal cord injury // *Neural Regen. Res.* 2017. V. 12. № 12. P. 1933.
 57. *Hardwick R.M., Celnik P.A.* Cerebellar direct current stimulation enhances motor learning in older adults // *Neurobiol. Aging.* 2014. V. 35. № 10. P. 2217.
 58. *Herzfeld D.J., Pastor D., Haith A.M. et al.* Contributions of the cerebellum and the motor cortex to acquisition and retention of motor memories // *J. Neuroimage.* 2014. V. 98. P. 147.
 59. *Hubli M., Dietz V., Schrafl-Altarmatt M., Bolliger M.* Modulation of spinal neuronal excitability by spinal direct currents and locomotion after spinal cord injury // *Clin. Neurophysiol.* 2013. V. 124. P. 1187.

60. Hull C.A., Chu Y., Thanawala M., Regehr W. Hyperpolarization induces a long-term increase in the spontaneous firing rate of cerebellar Golgi cells // *J. Neurosci.* 2013. V. 33. № 14. P. 5895.
61. Jadczyk Ł., Wiczorek A., Grześkowiak M. et al. Jumping height does not increase in well trained volleyball players after transcutaneous spinal direct current stimulation // *Front. Physiol.* 2019. V. 10. Art. 1479.
62. Jankowska E., Kaczmarek D., Bolzoni F., Hammar I. Long-lasting increase in axonal excitability after epidurally applied DC // *J. Neurophysiol.* 2017. V. 118. № 2. P. 1210.
63. Jayaram G., Galea J., Bastian A., Celnik P. Human locomotor adaptive learning is proportional to depression of cerebellar excitability // *Cereb. Cortex.* 2011. V. 21. № 8. P. 1901.
64. Jayaram G., Tang B., Pallegadda R. et al. Modulating locomotor adaptation with cerebellar stimulation // *J. Neurophysiol.* 2012. V. 107. № 11. P. 2950.
65. Kabakov A.Y., Muller P., Pascual-Leone A. et al. Contribution of axonal orientation to pathway-dependent modulation of excitatory transmission by direct current stimulation in isolated rat hippocampus // *J. Neurophysiol.* 2012. V. 107. № 7. P. 1881.
66. Kumari N., Taylor D., Signal N. The effect of cerebellar transcranial direct current stimulation on motor learning: a systematic review of randomized control-led trials // *Front. Hum. Neurosci.* 2019. V. 13. Art. 328.
67. Küper M., Mallick J.S., Ernst T. et al. Cerebellar transcranial direct current stimulation modulates the fMRI signal in the cerebellar nuclei in a simple motor task // *Brain Stimul.* 2019. V. 12. № 5. P. 1169.
68. Lamy J.C., Boakye M. BDNF Val66Met polymorphism alters spinal DC stimulation-induced plasticity in humans // *J. Neurophysiol.* 2013. V. 110. № 1. P. 109.
69. Lamy J.C., Ho C., Badel A. et al. Modulation of soleus H reflex by spinal DC stimulation in humans // *J. Neurophysiol.* 2012. V. 108. P. 906.
70. Lenoir C., Jankovski A., Mouraux A. Anodal transcutaneous spinal direct current stimulation (tsDCS) selectively inhibits the synaptic efficacy of nociceptive transmission at spinal cord level // *Neuroscience.* 2018. V. 393. P. 150.
71. Lim C.Y., Shin H.I. Noninvasive DC stimulation on neck changes MEP // *Neuroreport.* 2011. V.22. № 16. P. 819.
72. Lu B. BDNF and activity-dependent synaptic modulation // *Learn. Mem.* 2003. V. 10. P. 86.
73. Maas R., Helmich R., van de Warrenburg B. The role of the cerebellum in degenerative ataxias and essential tremor: Insights from noninvasive modulation of cerebellar activity // *Mov. Disord.* 2020. V. 35. № 2. P. 215.
74. McHughen S.A., Rodriguez P., Kleim J. et al. BDNF Val66Met polymorphism influences motor system function in the human brain // *Cereb. Cortex* 2009. V. 5. P. 1254.
75. Miranda P., Salvador R., Wenger C., Fernandes S.R. Optimizing electric-field delivery for tDCS: virtual humans help to design efficient, noninvasive brain and spinal cord electrical stimulation // *IEEE Pulse.* 2017. V. 8. № 4. P. 42.
76. Miterko L.N., Baker K., Beckinghausen J. et al. Consensus paper: experimental neurostimulation of the cerebellum // *Cerebellum.* 2019. V. 18. № 6. P. 1064.
77. Mitoma H., Manto M., Hampe C.S. Time is cerebellum // *Cerebellum.* 2018. V. 17. № 4. P. 387.
78. Murray L.M., Knikou M. Repeated cathodal transspinal pulse and direct current stimulation modulate cortical and corticospinal excitability differently in healthy humans // *Exp. Brain Res.* 2019. V. 237. № 7. P. 1841.
79. Murray L.M., Tahayori B., Knikou M. Transspinal direct current stimulation produces persistent plasticity in human motor pathways // *Sci. Rep.* 2018. V. 8. № 1. Art. 717.
80. Nardone R., Höller Y., Taylor A. et al. Noninvasive spinal cord stimulation: technical aspects and therapeutic applications // *Neuromodulation.* 2015. V. 18. № 7. P. 580.
81. Naro A., Milardi D., Cacciola A. et al. What do we know about the influence of the cerebellum on walking ability? promising findings from transcranial alternating current stimulation // *Cerebellum.* 2017. V. 16. № 4. P. 859.
82. Parazzini M., Fiocchi S., Liorni I. et al. Modeling the current density generated by transcutaneous spinal direct current stimulation (tsDCS) // *Clin. Neurophysiol.* 2014. V. 125. № 11. P. 2260.
83. Parazzini M., Rossi E., Ferrucci R. et al. Modelling the electric field and the current density generated by cerebellar transcranial DC stimulation in humans // *Clin. Neurophysiol.* 2014. V. 125. № 3. P. 577.
84. Picelli A., Brugnera A., Filippetti M. et al. Effects of two different protocols of cerebellar transcranial direct current stimulation combined with transcutaneous spinal direct current stimulation on robot-assisted gait training in patients with chronic supratentorial stroke: A single blind, randomized controlled trial // *Restor. Neurol. Neurosci.* 2019. V. 37. № 2. P. 97.
85. Pizzamiglio S., Abdalla H., Naeem U., Turner D.L. Neural predictors of gait stability when walking freely in the real-world // *J. Neuroeng. Rehabil.* 2018. V. 15. № 1. Art. 11.
86. Poortvliet P., Hsieh B., Cresswell A. et al. Cerebellar transcranial direct current stimulation improves adaptive postural control // *Clin. Neurophysiol.* 2018. V. 129. № 1. P. 33.
87. Powell E.S., Carrico C., Raithatha R. et al. Transvertebral direct current stimulation paired with locomotor training in chronic spinal cord injury: A case study // *NeuroRehabilitation.* 2016. V. 38. № 1. P. 27.
88. Powell E.S., Carrico C., Salyers E. et al. The effect of transcutaneous spinal direct current stimulation on corticospinal excitability in chronic incomplete spinal cord injury // *NeuroRehabilitation.* 2018. V. 43. P. 125.
89. Powell E.S., Korupolu R., Westgate P.M. et al. Dose-response relationship of transcutaneous spinal direct current stimulation in healthy humans: A proof of concept study // *NeuroRehabilitation.* 2018. V. 43. № 4. P. 369.
90. Priori A., Ciocca M., Parazzini M. et al. Transcranial cerebellar direct current stimulation and transcutaneous spinal cord direct current stimulation as innovative tools for neuroscientists // *J. Physiol.* 2014. V. 592. № 16. P. 3345.
91. Sasada S., Endoh T., Ishii T., Komiyama T. Polarity-dependent improvement of maximal-effort sprint cycling performance by direct current stimulation of the central nervous system // *Neurosci. Lett.* 2017. V. 657. P. 97.

92. *Sheliakin A.M., Preobrazhenskaia I.G., Komantsev V.N. et al.* The use micro-polarization in spinal cord lesions // *Zh. Nevrol. Psikhiatr. im. S. S. Korsakova.* 1998. V. 98. № 12. P. 22.
93. *Spampinato D., Celnik P.* Deconstructing skill learning and its physiological mechanisms // *Cortex.* 2018. V. 104. P. 90.
94. *Spampinato D., Celnik P.* Temporal dynamics of cerebellar and motor cortex physiological processes during motor skill learning // *Sci. Rep.* 2017. V. 16. Art. 7.
95. *Truini A., Vergari M., Biasiotta A. et al.* Transcutaneous spinal direct current stimulation inhibits nociceptive spinal pathway conduction and increases pain tolerance in humans // *Eur. J. Pain* 2011. V. 15. P. 1023.
96. *Ugawa Y., Yoshikazu U., Terao Y. et al.* Magnetic stimulation over the cerebellum in humans // *Ann. Neurol.* 1995. V. 37. № 6. P. 703.
97. *Ulanov M.A., Shtyrov Y.Y., Stroganova T.A.* Transcranial direct current stimulation as a tool to induce language recovery in patients with post-stroke aphasia // *Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. im. I. P. Pavlova.* 2018. V. 68. № 6. P. 703.
98. *van Dun K., Bodranghien F., Manto M., Mariën P.* Targeting the cerebellum by noninvasive neurostimulation: a review // *Cerebellum.* 2017. V. 16. № 3. P. 695.
99. *van Dun K., Bodranghien F.C., Mariën P., Manto M.U.* tDCS of the cerebellum: where do we stand in 2016? Technical issues and critical review of the literature // *Front. Hum. Neurosci.* 2016. V. 10. Art. 199.
100. *van Dun K., Manto M.* Non-invasive cerebellar stimulation: moving towards clinical applications for cerebellar and extra-cerebellar disorders // *Cerebellum.* 2018. V. 17. № 3. P. 259.
101. *van Dun K., Mitoma H., Manto M.* Cerebellar cortex as a therapeutic target for neurostimulation // *Cerebellum.* 2018. V. 17. № 6. P. 777.
102. *Wessel M.J., Hummel F.C.* Non-invasive cerebellar stimulation: a promising approach for stroke recovery? // *Cerebellum.* 2018. V. 17. № 3. P. 359.
103. *Wessel M.J., Zimmerman M., Timmermann J.E. et al.* Enhancing consolidation of a new temporal motor skill by cerebellar noninvasive stimulation // *Cereb. Cortex.* 2016. V. 26. № 4. P. 1660.
104. *Wilson R.D., Bryden A., Kilgore K. et al.* Neuromodulation for Functional Electrical Stimulation // *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* 2019. V. 30. № 2. P. 301.
105. *Winkler T., Hering P., Straube A.* Spinal DC stimulation in humans modulates post-activation depression of the H-reflex depending on current polarity // *Clin. Neurophysiol.* 2010. V. 121. P. 957.
106. *Winstein C., Lewthwaite R., Blanton S. R. et al.* Infusing motor learning research into neurorehabilitation practice: a historical perspective with case exemplar from the accelerated skill acquisition program // *J. Neurol. Phys. Ther.* 2014. V. 38. № 3. P. 190.
107. *Woods A.J., Antal A., Bikson M. et al.* A technical guide to tDCS and related non-invasive brain stimulation tools // *Clin. Neurophysiol.* 2016. V. 127. № 2. P. 1031.
108. *Workman C., Fietsam A., Uc E., Rudroff T.* Cerebellar transcranial direct current stimulation in people with parkinson's disease: a pilot study // *Brain Sci.* 2020. V. 10. № 2. Art. 96.
109. *Yang Q., Ramamurthy A., Lall S. et al.* Independent replication of motor cortex and cervical spinal cord electrical stimulation to promote forelimb motor function after spinal cord injury in rats // *Exp. Neurol.* 2019. V. 320. Art. 112962.
110. *Yosephi M.H., Ehsani F., Zoghi M., Jaberzadeh S.* Multi-session anodal tDCS enhances the effects of postural training on balance and postural stability in older adults with high fall risk: Primary motor cortex versus cerebellar stimulation // *Brain Stimul.* 2018. V. 11. № 6. P. 1239.
111. *Zheng Y., Mao Y.R., Yuan T.F. et al.* Multimodal treatment for spinal cord injury: a sword of neuroregeneration upon neuromodulation // *Neural. Regen. Res.* 2020. V. 15. № 8. P. 1437.
112. *Zuchowski M., Timmann D., Gerwig M.* Acquisition of conditioned eyeblink responses is modulated by cerebellar tDCS // *Brain Stimul.* 2014. V. 7. № 4. P. 525.

Neuromodulation of Motor Functions Using Non-Invasive Cerebellar and Spinal DC Stimulation

Yu. K. Stolbkov¹, *, Yu. P. Gerasimenko¹, **

¹*Pavlov Institute of Physiology of Russian Academy of Sciences, St.-Petersburg, 199034 Russia*

**e-mail: stolbkovyk@infran.ru*

***e-mail: gerasimenko@infran.ru*

Abstract—This review presents neurophysiological and behavioral data obtained in experimental and clinical studies of recent years, in which non-invasive DC stimulation of the cerebellum and spinal cord to improve or restore motor functions were used. Behavioral data indicate the positive potential of such effects, and neurophysiological data expand our understanding of the mechanisms of their effects. The effects of specificity of anodal and cathodic DC stimulation in regulation of motor functions are considered. Possible reasons for the contradictory results of different authors who used neuromodulation of the cerebellum and spinal cord with a weak direct current are noted.

Keywords: motor functions, cerebellum, spinal cord, non-invasive stimulation, direct current, healthy people, patients