

Современные методы неинвазивной стимуляции головного мозга в системе реабилитации пациентов, перенесших инсульт

С.М. Кузнецова, Н.А. Скачкова, О.Р. Пилипенко

ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев

Резюме. В обзорной статье описан новый перспективный метод немедикаментозной терапии инсультов — транскраниальная микрополяризация (ТКМП). Дано описание метода, механизм действия, приведены его показания и противопоказания, определены пути дальнейших исследований ТКМП.

Ключевые слова: инсульт, восстановительная терапия, транскраниальная микрополяризация.

Инсульт является ведущей причиной инвалидности во всем мире. Выраженность функционального дефицита у пациентов, перенесших инсульт, зависит от расположения, размеров очага поражения и срока начала восстановительного лечения [31]. Несмотря на применение стандартных стратегий реабилитации, только 15-20% пациентов с инсультом возвращаются к прежнему уровню социально-бытовой активности [1]. Это обуславливает все более возрастающий интерес к новым методам восстановительной терапии. Одним из перспективных методов немедикаментозной терапии является транскраниальная микрополяризация (ТКМП).

ТКМП — метод неинвазивной стимуляции головного мозга, который вызывает долговременные изменения кортикальной возбудимости. При ТКМП постоянный электрический ток небольшой силы воздействует на головной мозг с помощью двух или более скальповых электродов различной геометрической формы (круглые, квадратные). Один из электродов — активный, располагают над областью стимуляции, а другой (референт) — над «немой» областью головы или тела. Активный и референтный электроды, соединенные с источником постоянного тока, создают электрическое

поле и электрические токи на протяжении этого поля. Размеры электродов, которые используются для проведения ТКМП, колеблются в широких пределах — от 16,3 до 57,8 см² [26].

Термин «микрополяризация» впервые предложили сотрудники лаборатории Научно-исследовательского института экспериментальной медицины в Санкт-Петербурге под руководством Н.П. Бехтерева в 70-х годах XX века. В западных странах данный метод известен под названием «Transcranial direct current stimulation», а первые сведения о результатах его использования в клинической практике описаны немецкими учеными М.А. Nitsche и W. Paulus в 2000 году [40].

За последние 15 лет проведены масштабные исследования физиологических механизмов действия данного метода, что позволило применять ТКМП в клинической неврологии, психиатрии и реабилитации [11, 41]. ТКМП также широко используется у здоровых субъектов для улучшения двигательных и когнитивных функций [13, 51].

Противопоказаниями к проведению ТКМП являются индивидуальная непереносимость электрического тока, наличие злокачественных образований, инфекционные заболевания, гипертермия, состояние после вакцинации, наличие инородных тел в черепе [3].

© С.М. Кузнецова, Н.А. Скачкова, О.Р. Пилипенко

Нейрональные и синаптические эффекты транскраниальной микрополяризации

Механизм действия ТКМП принципиально отличается от других методов неинвазивной стимуляции головного мозга, таких как транскраниальная электростимуляция и транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС). В отличие от ТМС, применение которой позволяет вызывать двигательные потенциалы (нейростимуляция) и модулировать нейрональную активность, оказывая влияние на электротонические потенциалы или индуцируя вторичные синаптические изменения (нейромодуляция), ТКМП — исключительно нейромодуляторный метод. ТКМП изменяет спонтанную активность нейронных сетей, не вызывая надпороговой деполяризации мембраны и генерации электрического импульса нейронов [37, 48]. При ТКМП величина индуцированной кортикальной плотности тока гораздо ниже, чем пороговые значения вызванного потенциала [56]. Это, в свою очередь, подчеркивает важность величины плотности тока в реализации нейромодулирующих эффектов ТКМП.

Первичные (острые) эффекты транскраниальной микрополяризации

Первичным механизмом действия ТКМП на нейронном уровне является изменение полярности мембранного потенциала покоя (поляризация). Это подтверждается результатами исследований, в которых применялась ТКМП в сочетании с фармакологическими препаратами. Результаты этих исследований показали, что повышение кортикальной возбудимости при анодной ТКМП уменьшается под влиянием блокатора кальциевых каналов флунаризина и нивелируется при приеме блокатора натриевых каналов карбамазепина [33]. Назначение агониста NMDA-рецепторов декстраметорфана нивелирует долговременные эффекты анодной и катодной стимуляции [33, 38]. Применение частичного агониста NMDA-рецепторов D-циклосерина приводит к пролонгации кортикальной возбудимости, индуцированной при анодной ТКМП [39]. Таким образом, изменения кортикальной возбудимости при ТКМП зависят от мембранной поляризации, которая определяется проводимостью натриевых и кальциевых каналов.

Установлено, что анодная стимуляция деполяризует кортикальные нейроны и приводит к повышению кортикальной возбудимости, а катодная вызывает гиперполяризацию нейронов и снижает возбудимость коры головного мозга. Влияние ТКМП на кортикальную возбудимость подтверждено с помощью одноимпульсной ТМС. М.А. Nitsche и W. Paulus показали, что катодная поляризация приводит к уменьшению амплитуды вызванного моторного ответа (ВМО), что указывает на снижение кортикальной возбудимости, тогда как анодная стимуляция увеличивает амплитуду ВМО, что свидетельствует о повышении возбудимости двигательной коры и кортикоспинального тракта [9, 40, 49]. Исследования, проведенные на животных, показали, что изменения возбудимости отражаются на частоте спонтанной генерации импульсов [10, 15] и реактивности на афферентные синаптические стимулы [8, 25]. Вышеописанные первичные механизмы действия ТКМП лежат в основе острых (первичных — до 5 минут после прекращения ТКМП) эффектов стимуляции головного мозга постоянным током у людей.

Долговременные эффекты транскраниальной микрополяризации

ТКМП индуцирует долговременные эффекты, которые сохраняются в течение одного часа и более после окончания стимуляции. В исследовании с использованием ТМС показано, что ТКМП двигательной коры в течение 10-20 минут способствует повышению возбудимости до 150%, а достигнутый эффект сохраняется на протяжении около 90 минут после прекращения стимуляции. Таким образом, механизмы действия ТКМП не могут быть обусловлены изменением только электрического потенциала мембраны нейронов. Установлено, что ТКМП приводит к изменению синаптической микросреды, например, посредством модификации синаптической эффективности NMDA-рецепторов или изменения ГАМКергической активности [33, 38, 53]. Результаты исследований с использованием магнитно-резонансной спектроскопии (МРС) показали, что анодная стимуляция приводит к уменьшению содержания ГАМК, тогда как катодная стимуляция обуславливает местное снижение глутаматергической активности [54]. Это позволяет предположить, что ТКМП влияет на возбудимость

головного мозга посредством модуляции тор- мозных интракортикальных и кортикоспи- нальных нейронов [4, 42].

Принимая во внимание, что постоянное электрическое поле влияет на все полярные молекулы, а большинство нейротрансмит- теров и рецепторов в головном мозге име- ют электрические свойства, ТКМП может также воздействовать на функцию нейро- нов, вызывая длительные нейрохимические изменения [50, 53]. Так, в исследовании с при- менением МРС установлено, что анодная ТКМП приводит к значительному увеличению миоинозитола, тогда как уровень N-ацетил- аспартата не изменяется [50].

Результаты исследования, проведенного на животных, показали, что анодная ТКМП двигательной коры головного мозга приводит к стойкому увеличению постсинаптических возбуждающих потенциалов [17]. В ряде дру- гих исследований установлено, что ТКМП мо- жет приводить к несинаптическим эффектам, например транзиторному изменению в плот- ности белковых каналов, локализованных под стимулирующим электродом [4, 14].

Кроме «прямых» эффектов, которые были описанных выше, ТКМП приводит к целому ряду «непрямых» изменений. Эти изменения наблюдаются в функционально связанных и отдаленных корковых, а также подкорковых областях [12, 30]. Необходимо отметить, что ТКМП модулирует не только активность еди- ничных нейронов, индуцированную актив- ность нейронов, но и спонтанные колебания нейронов. В исследовании G. Ardolino и соавт. установлено, что при ТКМП под катодом на- блюдается увеличение спектральной мощно- сти в полосе медленных ритмов электроэнце- фалограммы (ЭЭГ) (тета и дельта) [4].

Анализ влияния ТКМП на биоэлектриче- скую активность головного мозга показал, что анодная микрополяризация значительно уве- личивает синхронность колебаний в диапа- зоне бета-ритма в состоянии покоя и снижает синхронность колебаний в диапазоне гамма- ритма (60-90 Гц) при совершении произволь- ных движений кистью. Установлено, что анод- ная ТКМП правой нижней лобной извилины снижает локальную активность в диапазоне тета-ритма в состоянии покоя. Результаты ис- следований, проведенных на животных, и ис-

следований на моделях показали, что нейрон- ные сети тесно связанных активных нейронов могут быть более чувствительны к приме- нению слабого тока по сравнению с единич- ными нейронами [20, 43]. В настоящее время прогрессивно возрастает количество иссле- дований, в которых изучается влияние ТКМП на кортикальную осцилляторную активность. В исследовании с применением магнитоэнце- фалографии установлено, что анодная и ка- тодная ТКМП снижает активность колебаний в диапазоне альфа-ритма и способствует уве- личению гамма-частотных колебаний.

В большинстве ранних исследований при- менялась ТКМП двигательной коры, однако установлено, что постоянный ток вызывает не только долговременные изменения вызван- ных моторных потенциалов, но также оказы- вает влияние на соматосенсорные и зритель- ные вызванные потенциалы. В исследовании R. Ferrucci и соавт., J.M. Galea и соавт. показано, что ТКМП может влиять на состояние мозжеч- ка [16, 21]. F. Cogiamanian и соавт. и T. Winkler и соавт. показали, что чрескожная стимуляция постоянным током модулирует проводимость вдоль спинного мозга и сегментарных рефлек- торных путей [14, 57].

Кроме того, постоянное электрическое поле влияет на различные ткани организма чело- века (сосуды, соединительную ткань и др.) и течение целого ряда физиологических и па- тологических процессов (воспаление, мигра- цию клеток, сократимость сосудов). Так, по- сле анодной ТКМП наблюдается длительная вазодилатация сосудов головного мозга. В ис- следовании с применением функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) установлено, что анодная ТКМП первичной моторной коры (M1) у здоровых добровольцев приводит к значительному повышению мозго- вого кровотока в состоянии покоя (resting-state cerebral blood flow) во время и после стимуля- ции. При этом мозговой кровоток возрастает в линейной зависимости по мере увеличения силы тока. Катодная ТКМП вызывает неболь- шое увеличение перфузии во время стимуля- ции и ее устойчивое уменьшение после [60]. Выраженность изменений мозгового крово- тока в состоянии покоя при анодной и катод- ной ТКМП сопоставима с теми изменениями, которые вызывает высоко- (10 Гц) [36] и низ-

кочастотная (<2 Гц) ритмическая ТМС [18, 19, 35]. Анодная ТКМП вызывает более выраженные изменения перфузии в функционально связанных, но отдаленных областях, таких как ипсилатеральная премоторная кора, и оказывает менее выраженное влияние на контралатеральные моторные и премоторные области [60]. В исследованиях с применением фМРТ [29, 55] и позитронно-эмиссионной томографии [30] определены отдаленные эффекты ТКМП, которые были подобны паттернам активации, индуцированных ТМС. Так, анодная ТКМП первичной моторной коры и катодная ТКМП фронтополярной коры (frontopolar cortex, цитоархитектоническое поле Бродмана 10) приводит к усилению функциональных связей между премоторной, моторной и сенсомоторной корой в пределах стимулируемого полушария [45, 46].

Результаты недавно проведенного исследования с применением фМРТ показали изменение связей в нейронных сетях состояния покоя под влиянием ТКМП дорзолатеральной префронтальной коры (DLPFC) [26]. ТКМП приводит к значительным изменениям региональных связей головного мозга в нейронных сетях по умолчанию (default mode network), фронто-париетальных нейронных сетях в области стимуляции и ассоциативных областях. Подобные изменения наблюдались в исследованиях с участием пациентов с болезнью Паркинсона [44]. Укрепление связей в нейронных сетях по умолчанию связано с улучшением рабочей [24] и семантической памяти [58]. Активация лобных и париетальных областей связана с вниманием и рабочей памятью. В частности, усиление связей в фронто-париетальных нейронных сетях наблюдалось после когнитивного обучения (cognitive training) [32, 34].

На фоне ТКМП отмечаются множественные изменения некоторых клеточных структур (цитоскелета, митохондрий, мембраны клеток). Установлено, что ТКМП способна восстанавливать нарушенные функциональные связи в регуляторных системах, что обусловлено улучшением межнейронного, межструктурного и межсистемного взаимодействия [2, 5]. Важно отметить, что перестройка центральных функциональных механизмов продолжается и после окончания стимуляции, что

свидетельствует о включении механизмов саморегуляции и, как следствие, улучшении гомеостаза [3].

Таким образом, терапевтическое действие ТКМП, вероятно, связано с целым рядом ее синаптических и несинаптических воздействий на нейроны и ненейрональные (глиальные) элементы центральной нервной системы.

Транскраниальная микрополяризация в восстановлении постинсультных синдромов

В настоящее время получены предварительные положительные результаты применения ТКМП в лечении постинсультных синдромов [27, 28].

ТКМП является перспективным методом для восстановления двигательных нарушений у пациентов, перенесших инсульт. Более 50% больных с инсультом имеют разную степень двигательных нарушений и требуют частичной или полной помощи в повседневной деятельности. N. Kang и соавт. [26] провели систематический обзор и метаанализ 17 исследований для оценки эффективности ТКМП в восстановлении двигательного дефицита у пациентов, перенесших инсульт. В данных исследованиях применялась анодная ТКМП М1 пораженного полушария, катодная ТКМП контралатерального полушария и билатеральная ТКМП. Интенсивность постоянного тока составила 1-2 мА, длительность процедуры — от 7 до 40 минут, площадь электродов — от 16,3 до 57,8 см². Анализ результатов исследований показал улучшение двигательных функций у пациентов с инсультом на фоне анодной, катодной и билатеральной стимуляции. S. Bestmann и соавт. [7], B. Sehm и соавт. [52] предположили, что уменьшение двигательного дефицита на фоне ТКМП связано с взаимодействием премоторной и дополнительной моторной коры с областью стимуляции (М1). Следовательно, потенциальные механизмы долгосрочных эффектов ТКМП включают модуляцию активности мозга в области М1, а также других областях обоих полушарий.

На рисунке представлена процедура транскраниальной микрополяризации у пациента К.

ТКМП имеет ряд значимых преимуществ по сравнению с другими методами восстановительной терапии, применяемыми

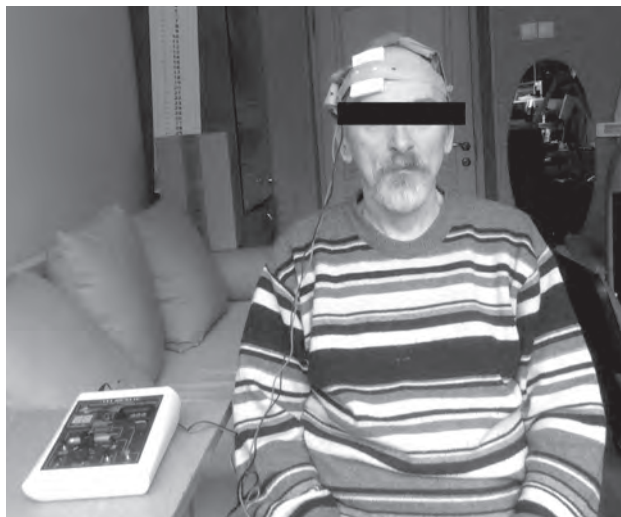


Рисунок Процедура транскраниальной микрополяризации у пациента К.

в настоящее время для лечения дисфагии. К таким преимуществам можно отнести портативность, простоту использования, низкую себестоимость и отсутствие необходимости в интубации пациентов. Результаты исследований с применением методов нейровизуализации показали важную роль прецентральной извилины в осуществлении функции глотания. Кроме того, установлено, что нейронные сети, контролирующие глотательную функцию, являются достаточно пластичными и перестраиваются в ответ на стимуляцию периферического и коркового звена. В настоящее время проведено три рандомизированных исследования с применением анодной ТКМП у пациентов, перенесших инсульт, с дисфагией [28, 53, 59]. Протоколы ТКМП, используемые в данных исследованиях, имели ряд различий: место расположения электродов (ипси/контралатеральная пораженной гемисфера), интенсивность (1 мкА, 2 мА), длительность (20, 30 минут) и количество (5 либо 10) ежедневных процедур. Результаты этих исследований показали улучшение функции глотания у пациентов, перенесших инсульт, при использовании анодной ТКМП пораженного или интактного полушарий [22]. Поскольку стволовой глотательный центр имеет двустороннюю иннервацию, а данные о транскаллозальном ингибировании немногочисленны [23], можно предположить, что уменьшение дисфагии у пациентов с инсультом будет происходить при стимуляции обоих полушарий.

В исследовании А. Monti и соавт. [36] была впервые исследована терапевтическая эффективность анодной и катодной ТКМП (плацебо-контроль) у пациентов, перенесших инсульт. Оценка эффективности лечения проводилась с помощью теста называния картинок пациентами (точность и время ответа) до и непосредственно после анодной, катодной (2 мА, 10 минут) или плацебо ТКМП. Результаты исследования показали, что у пациентов с инсультом после катодной ТКМП точность называния картинок улучшилась в среднем на 33,6%. У пациентов, получавших анодную или плацебо ТКМП, значимого улучшения речевой функции не наблюдалось. Результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования с участием 24 пациентов, перенесших инсульт, с афазией показали, что анодная ТКМП области Брока способствует более выраженному улучшению речевой функции после курса стимуляции по сравнению с пациентами группы плацебо. Достигнутый эффект у пациентов, получавших анодную ТКМП, сохранялся на протяжении трех месяцев последующего наблюдения [47].

Таким образом, достижения в области нейронаук, развитие фМРТ, ЭЭГ позволили неинвазивно визуализировать и оценивать состояние головного мозга у пациентов с инсультом, а также расширили наше понимание процессов постинсультной реорганизации [6]. Внедрение в клиническую практику инновационных мультимодальных протоколов ТКМП потенциально могло бы способствовать преодолению существующих ограничений в лечении и реабилитации постинсультных больных.

Список использованной литературы

1. Кузнецова С.М. Атеротромботический и кардиоэмболический инсульт (восстановительный период) / С.М. Кузнецова. — Макаров: КЖТ «София», 2011. — 188 с.
2. Шелякин А.М., Преображенская И.Г., Писарькова Е.В., Пахомова Ж.М., Богданов О.В. Влияние транскраниальной микрополяризации на состояние моторных и когнитивных функций при экстрапиримидной патологии // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 1997. — Т. 83, № 4. — С. 126-130.
3. Шелякин А.М. Микрополяризация мозга (эффективность, физиологический анализ). Автореф. дис. д-ра биол. наук. — Санкт-Петербург: Изд. С.-Петербургский университет, 2003. — 32 с.

4. Ardolino G., Bossi B., Barbieri S., Priori A. Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain // *J. Physiol.* — 2005 Oct. — Vol. 15; 568 (Pt 2). — P. 653-663.
5. Been G., Ngo T.T., Miller S.M., Fitzgerald P.B. The use of tDCS and CVS as methods of non-invasive brain stimulation // *Brain Res. Rev.* — 2007 Dec. — Vol. 56 (2). — P. 346-61.
6. Begonya Otal et al. Opportunities for Guided Multichannel Non-invasive transcranial current stimulation in Poststroke rehabilitation // *Frontiers in Neurology.* — 2016.
7. Bestmann S., de Berker A.O., Bonaiuto J. Understanding the behavioural consequences of noninvasive brain stimulation // *Trends Cogn. Sci.* — 2015. — Vol. 19. — P. 13-20.
8. Bikson M., Inoue M., Akiyama H., Deans J.K., Fox J.E., Miyakawa H. et al. Effects of uniform extracellular DC electric fields on excitability in rat hippocampal slices in vitro // *The Journal of Physiology.* — 2004 May. — Vol. 15; 557 (Pt 1). — P. 175-190.
9. Bindman L.J., Lippold O.C., Redfearn J.W. Relation between the Size and Form of Potentials Evoked by Sensory Stimulation and the Background Electrical Activity in the Cerebral Cortex of the Rat // *J. Physiol.* — 1964 May. — Vol. 171. — P. 1-25.
10. Bindman L.J., Lippold O.C., Redfearn J.W. The Action of Brief Polarizing Currents on the Cerebral Cortex of the Rat (1) During Current Flow and (2) in the Production of Long-Lasting after-Effects // *J. Physiol.* — 1964 Aug. — Vol. 172. — P. 369-382.
11. Boros K., Poreisz C., Munchau A., Paulus W., Nitsche M.A. Premotor transcranial direct current stimulation (tDCS) affects primary motor excitability in humans // *Eu. J. Neurosci.* — 2008 Mar. — Vol. 27 (5). — P. 1292-1300.
12. Brunoni A.R., Nitsche M.A., Bolognini N. et al. Clinical Research with Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): Challenges and Future Directions // *Brain Stimulation.* — 2012. — Vol. 5 (3). — P. 175-195.
13. Coffman B.C., Clark V.P., Parasuraman R. Battery powered thought: enhancement of attention, learning, and memory in healthy adults using transcranial // *Direct. Current Stimulation Neuroimage.* — 2014. — Vol. 85. — P. 897-910.
14. Cogiamanian F., Vergari M., Pulecchi F., Marceglia S., Priori A. Effect of spinal transcutaneous direct current stimulation on somatosensory evoked potentials in humans // *Clin. Neurophysiol.* — 2008 Nov. — Vol. 119 (11). — P. 2636-2640.
15. Creutzfeldt O.D., Fromm G.H., Kapp H. Influence of transcortical d-c currents on cortical neuronal activity // *Exp. Neurol.* — 1962 Jun. — Vol. 5. — P. 436-452.
16. Ferrucci R., Marceglia S., Vergari M., Cogiamanian F., Mrakic-Sposta S., Mameli F. et al. Cerebellar transcranial direct current stimulation impairs the practice-dependent proficiency increase in working memory // *J. Cogn. Neurosci.* — 2008 Sep. — Vol. 20 (9). — P. 1687-1697.
17. Fritsch B., Reis J., Martinowich K., Schambra H.M., Ji Y., Cohen L.G. et al. Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning // *Neuron.* — 2010 Apr. — Vol. 29; 66 (2). — P. 198-204.
18. Fox Michael D., Corbetta Maurizio, Snyder Abraham Z., Vincent Justin L. Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2006. — Vol. 103. — P. 10046-10051.
19. Fox P., Ingham R., George M.S. et al. Imaging human infra-cerebral connectivity by PET during TMS // *NeuroReport.* — 1997. — Vol. 8. — P. 2787-2791.
20. Frohlich F., McCormick D.A. Endogenous electric fields may guide neocortical network activity // *Neuron.* — 2010 Jul. — Vol. 15; 67 (1). — P. 129-143.
21. Galea J.M., Jayaram G., Ajagbe L., Celnik P. Modulation of cerebellar excitability by polarity-specific noninvasive direct current stimulation // *J. Neurosci.* — 2009 Jul. — Vol. 15; 29 (28). — P. 9115-9122.
22. Ghandehari K., Erfani M., Kiadarbandsari E., Pourgholami M. Transcranial direct current stimulation in post-stroke dysphagia: a systematic review of randomized controlled trials // *Rev. Clin. Med.* — 2016. — Vol. 3 (3). — P. 117-121.
23. Hamdy S., Aziz Q., Rothwell J.C. et al. Sensorimotor modulation of human cortical swallowing pathways // *J. Physiol.* — 1998. — Vol. 506. — P. 857-866.
24. Hampson Michelle, Driesen Naomi R., Skudlarski Pawel, Gore John C., and Constable R. Todd. Connectivity Related to Working Memory Performance // *The Journal of Neuroscience.* — 2006 Dec. 20. — Vol. 26 (51). — P. 13338-13343.
25. Jefferys J.G. Influence of electric fields on the excitability of granule cells in guinea-pig hippocampal slices // *The Journal of Physiology.* — 1981. — Vol. 319. — P. 143-152.
26. Kang Nyeonju, Summers Jeffery, Cauraugh James H., Kang N. Transcranial direct current stimulation facilitates motor learning post-stroke: a systematic review and meta-analysis // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 2016. — Vol. 87. — P. 345-355.
27. Keiser D., Padberg F., Reisinger E., Pogarell O., Kirsch V., Palm U. et al. Prefrontal direct current stimulation modulates resting EEG and event-related potentials in healthy subjects: a standardized low resolution tomography (sLORETA) study // *Neuroimage.* — 2011. — Vol. 55. — P. 644-657.
28. Kumar S., Wagner C.W., Frayne C. et al. Noninvasive brain stimulation may improve stroke-related dysphagia: a pilot study // *Stroke.* — 2011. — Vol. 42. — P. 1035-1040.
29. Kwon Y.H., Ko M.H., Ahn S.H., Kim Y.H., Song J.C., Lee C.H., Chang M.C., Jang S. Neurosci. Primary motor cortex activation by transcranial direct current stimulation in the human brain. — 2008 Apr. — Vol. 11; 435 (1). — P. 56-59.
30. Lang N., Siebner H.R., Ward N.S., Lee L., Nitsche M.A., Paulus W. et al. How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? // *Eur. J. Neurosci.* — 2005 Jul. — Vol. 22 (2). — P. 495-504.
31. Lefebvre S. et al. Neural substrates underlying stimulation-enhanced motor skill learning after stroke // *Brain.* — 2015. — Vol. 138 (Pt 1). — P. 149-63.
32. Lewis C.M., Baldassarre A., Committeri G., Romani G.L., Corbetta M. Learning sculpts the spontaneous activity of the resting human brain // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* — 2009. — Vol. 106. — P. 17558-17563.
33. Liebetanz D., Nitsche M.A., Tergau F., Paulus W. Pharmacological approach to the mechanisms of

- transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability // *Brain*. — 2002 Oct. — Vol. 125 (Pt 10). — P. 2238-2247.
34. Mazoyer B., Houdé O., Joliot M., Mellet E., Tzourio-Mazoyer N. Regional cerebral blood flow increases during wakeful rest following cognitive training // *Brain Res. Bull.* — 2009. — Vol. 80. — P. 133-138.
 35. Moisa M., Pohmann R., Uludag K., Thielscher A. Interleaved TMS/CASL: comparison of different rTMS protocols // *Neuroimage*. — 2010. — Vol. 49. — P. 612-20.
 36. Monti A., Cogiamanian F., Marceglia S., Ferrucci R., Mameli F., Mrakic-Sposta S., Vergari M., Zago S., Priori A. Improved naming after transcranial direct current stimulation in aphasia // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 2008 Apr. — Vol. 79 (4). — P. 451-3.
 37. Nitsche M.A., Cohen L.G., Wassermann E.M., Priori A., Lang N., Antal A. et al. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008 // *Brain Stimulation*. — 2008. — Vol. 1 (3). — P. 206-223.
 38. Nitsche M.A., Fricke K., Henschke U., Schlitterlau A., Liebetanz D., Lang N. et al. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans // *J. Physiol.* — 2003 Nov. — Vol. 15; 553 (Pt 1). — P. 293-301.
 39. Nitsche M.A., Jaussi W., Liebetanz D., Lang N., Tergau F., Paulus W. Consolidation of human motor cortical neuroplasticity by D cycloserine. *Neuropsychopharmacology*. — 2004. — Vol. 29 (8). — P. 1573-1578.
 40. Nitsche M.A., Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation // *J. Physiol.* — 2000 Sep. — Vol. 15; 527 (Pt 3). — P. 633-639.
 41. Nitsche M.A., Paulus W. Transcranial direct current stimulation // *Restor. Neurol. Neurosci.* — 2011. — Vol. 29 (6). — P. 463-492.
 42. Nitsche M.A., Seeber A., Frommann K., Klein C.C., Rochford C., Nitsche M.S. et al. Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex // *J. Physiol.* — 2005 Oct. 1. — Vol. 568 (Pt 1). — P. 291-303.
 43. Parra L.C., Bikson M. Model of the effect of extracellular fields on spike time coherence; *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* — 2004 Jun. — P. 4584-4587.
 44. Pereira J.B., Ibarretxe-Bilbao N., Marti M.J., Compta Y., Junqué C., Bargallo N., Tolosa E. Assessment of cortical degeneration in patients with Parkinson's disease by voxel-based morphometry, cortical folding, and cortical thickness // *Hum. Brain Mapp.* — 2012 Nov. — Vol. 33 (11). — P. 2521-2534.
 45. Polania R., Nitsche M.A., Paulus W. Modulating functional connectivity patterns and topological functional organization of the human brain with transcranial direct current stimulation // *Hum. Brain Mapp.* — 2011. — Vol. 32. — P. 1236-1249.
 46. Polania R., Paulus W., Antal A., Nitsche M.A. Introducing graph theory to track for neuroplastic alterations in the resting human brain: a transcranial direct current stimulation study // *Neuroimage*. — 2011. — Vol. 54. — P. 2287-2296.
 47. Polanowska K.E., Leśniak M.M., Seniów J.B., Czepiel W., Członkowska A. Anodal transcranial direct current stimulation in early rehabilitation of patients with post-stroke non-fluent aphasia: a randomized, double-blind, sham-controlled pilot study // *Restor. Neurol. Neurosci.* — 2013. — Vol. 31 (6). — P. 761-71.
 48. Priori A., Hallett M., Rothwell J.C. Repetitive transcranial magnetic stimulation or transcranial direct current stimulation? // *Brain Stimul.* — 2009 Oct. — Vol. 2 (4). — P. 241-245.
 49. Purpura D.P., McMurtry J.G. Intracellular Activities and Evoked Potential Changes during Polarization of Motor Cortex // *J. Neurophysiol.* — 1965 Jan. — Vol. 28. — P. 166-185.
 50. Rango M., Cogiamanian F., Marceglia S., Barberis B., Arighi A., Biondetti P. et al. Myoinositol content in the human brain is modified by transcranial direct current stimulation in a matter of minutes: a ¹H-MRS study // *Magn. Reson. Med.* — 2008 Oct. — Vol. 60 (4). — P. 782-789.
 51. Reis J., Fritsch B. Modulation of motor performance and motor learning by transcranial direct current stimulation // *Curr. Opin. Neurol.* — 2011 Dec. — Vol. 24 (6). — P. 590-596.
 52. Sehm B., Kipping J., Schafer A. et al. A comparison between uni- and bilateral tDCS effects on functional connectivity of the human motor cortex // *Front. Hum. Neurosci.* — 2013. — Vol. 7. — P. 183.
 53. Shigematsu T., Fujishima I., Ohno K. Transcranial direct current stimulation improves swallowing function in stroke patients // *Neurorehabil. Neural. Repair*. — 2013. — Vol. 27. — P. 363-369.
 54. Stagg C.J., Best J.G., Stephenson M.C., O'Shea J., Wylezinska M., Kincses Z.T. et al. Polarity-sensitive modulation of cortical neurotransmitters by transcranial stimulation // *J. Neurosci.* — 2009 Apr. — Vol. 22; 29 (16). — P. 5202-5206.
 55. Stagg C.J., Jayaram G., Pastor D., Kincses Z.T., Matthews P.M., Johansen-Berg H. Polarity and timing-dependent effects of transcranial direct current stimulation in explicit motor learning // *Neuropsychologia*. — 2011. — Vol. 49 (5). — P. 800-804.
 56. Tehovnik E.J. Electrical stimulation of neural tissue to evoke behavioral responses // *J. Neurosci. Methods*. — 1996 Mar. — Vol. 65 (1). — P. 1-17.
 57. 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 Jun. — Vol. 121 (6). — P. 957-961.
 58. Wirth M., Jann K., Dierks T., Federspiel A., Wiest R., Horn H. Semantic memory involvement in the default mode network: a functional neuroimaging study using independent component analysis // *Neuroimage*. — 2011. — Vol. 54. — P. 3057-3066.
 59. Yang E.J., Baek S.R., Shin J. et al. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on post-stroke dysphagia // *Restor. Neurol. Neurosci.* — 2012. — Vol. 30. — P. 303-311.
 60. Zheng Z. et al. Mathematical analysis of steady-state solutions in compartment and continuum models of cell polarization // *Math. Biosci. Eng.* — 2011. — Vol. 8 (4). — P. 1135-68.

Надійшла до редакції 09.08.2016 р.