

ИНДУКЦИЯ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ С ПОМОЩЬЮ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ

М. Е. Черненко

**Черненко
Максим Евгеньевич**

ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии Национальной академии медицинских наук Украины», г. Харьков, ул. Академика Павлова, 46
Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина,
г. Харьков, пл. Свободы, 4
mchernenko78@ukr.net; ORCID ID: 0000-0002-7810-792X

В данной статье отображены результаты анализа современных научных данных об индукции нейропластичности при помощи транскраниальной магнитной стимуляции. Представлены разноуровневые нейропластические эффекты электромагнитных полей, вызванные транскраниальной магнитной стимуляцией (TMS). Определено, что транскраниальная магнитная стимуляция использует переменные магнитные поля для неинвазивной стимуляции нейронов в головном мозге. В основе этого метода лежит модуляция механизмов нейропластичности с последующей реорганизацией нейрональных сетей. Рассмотрено влияние повторяющейся TMS (rTMS), которая широко применяется в неврологии, на нейротрансмиттеры и синаптическую пластичность, на глиальные клетки и предотвращение гибели нейронов. Описаны нейротрофические эффекты rTMS на рост дендритов, а также ростовые и нейротрофические факторы. Важным аспектом действия TMS является ее влияние на нейропротекторные механизмы. Нейровизуализационное исследование пациентов с болезнью Паркинсона показало, что rTMS увеличивала концентрацию эндогенного дофамина в ипсилатеральном стриатуме. После воздействия rTMS наблюдается снижение числа β -адренорецепторов в лобной и поясной коре, но увеличивается количество NMDA-рецепторов в вентромедиальном таламусе, миндалине и теменной коре, что в конечном итоге приводит к индукции длительной потенциации. В ответ на rTMS возбудимость нейронов изменяется из-за сдвига ионного баланса вокруг популяции стимулированных нейронов; этот сдвиг проявляется как измененная синаптическая пластичность. Комбинации лечения rTMS и фармакотерапии (например, небольшие дозы мемантина) могут блокировать облегчающий эффект во время длительной потенциации. Исследования с использованием моделей транзиторной ишемической атаки и длительной ишемии показали, что rTMS защищает нейроны от смерти и изменяет кровоток и обмен веществ в мозге. Продемонстрировано, что TMS обладает доказанной способностью модулировать внутреннюю активность мозга частотно-зависимым образом, генерировать контралатеральные ответы, обеспечивать наряду с нейромодулирующим и нейростимулирующим эффектом, оказывать влияние на мозг как на глобальную динамическую систему.

Ключевые слова: магнитное поле; нейропластичность; магниторецепция; синаптическая пластичность; транскраниальная магнитная стимуляция.

Вступление. Недостаточная эффективность существующих терапевтических подходов обуславливает поиск новых и модификацию известных немедикаментозных способов индукции нейропластичности, важное место среди которых занимает транскраниальная стимуляция (TS).

Практика TS исходит из того, что активность мозга основана на электрической активности (EA) нейронов [1]. Это означает, что действием электрического тока, магнитного поля или иного физического агента можно модулировать, облегчать или ухудшать EA, и таким образом направленно влиять на процесс формирования временных или постоянных изменений EA. Группу TS составляют: транскраниальная магнитная стимуляция (TMS), транскраниальная электростимуляция (tES), транскраниальная стимуляция методом случайного шума (tRNS) и транскраниальная ультразвуковая стимуляция (TUS). В настоящем обзоре рассмотрены нейропластические эффекты, возникающие под действием TMS.

Транскраниальная магнитная стимуляция использует переменные магнитные поля для неинвазивной стимуляции нейронов в головном мозге [2]. TMS является наиболее активно развивающимся направлением, в основе которого лежит модуляция механизмов нейропластичности. Активизация или торможение определенных зон коры головного мозга осуществляется за счет разновременной потенциации. TMS позволяет реорганизовать нейрональные сети посредством модуляции их связей [3]. В клинической неврологии широко применяется метод TMS, известный как повторяющаяся (repetitive) TMS (rTMS) [4]. Существует два основных режима rTMS: низкочастотный, который определяется стимуляцией на частотах ниже 1 Гц, и высокочастотный, который определяется стимуляцией на частотах выше 5 Гц. Низкочастотная rTMS снижает возбудимость нейронов, тогда как высокочастотная rTMS повышает возбудимость коры [5]. Широко применяется и навигационная транскраниальная магнитная стимуляция (nTMS). Системы nTMS учитывают индивидуальную анатомию конкретного человека и позволяют наносить стимул целенаправленно и локально, с опорой на МРТ-данные [6].

Цель данного исследования: изучить современные литературные данные относительно эффектов электромагнитных полей, вызванных TMS, на процессы, которые происходят на разных уровнях в головном мозге.

Результаты и их обсуждение.

Влияние rTMS на нейротрансмиттеры и синаптическую пластичность.

Функциональное исследование нейровизуализации пациентов с болезнью Паркинсона показало, что rTMS

увеличивала концентрацию эндогенного дофамина в ипсилатеральном стриатуме [7]. Высокочастотная (10 Гц) mTMS левой дорсолатеральной префронтальной коры (DLPFC) увеличивает высвобождение ипсилатерального дофамина в областях Бродмана 25/12 и 32, а также в области 11 Бродмана, которая находится в медиальной орбитофронтальной коре [8]. Эти изменения в продукции дофамина обуславливают снижение потенциала связывания лиганда FLB 457 во время сканирования позитронно-эмиссионной томографией (PET). При проведении rTMS правой DLPFC никаких существенных изменений не наблюдалось. Тета-взрывная (высокочастотная) стимуляция, применяемая к левому DLPFC у здоровых добровольцев, ухудшала двигательную активность и уменьшала двустороннюю выработку стриатального дофамина; ипсилатеральное хвостатое ядро и ипсилатеральный путамен показали наиболее значительное снижение дофаминергической активности. Считается, что эффекты этого режима стимуляции связаны с его длительным ингибированием (до 60 минут) нижележащих сегментов головного мозга через нейропластические изменения в синаптической структуре, которые, вероятно, происходят посредством активации рецепторов NMDA [9]. rTMS также влияет на уровни экспрессии различных рецепторов и других нейромедиаторов. После воздействия rTMS наблюдается снижение числа β -адренорецепторов в лобной и поясной коре, но увеличивается количество NMDA-рецепторов в вентромедиальном таламусе, миндалине и теменной коре. Крысы, подвергшиеся 5-дневному воздействию электромагнитного излучения (частота 60 Гц, амплитуда 20 Гс), обнаруживают высокий уровень оксида азота (NO) и циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в коре головного мозга, извилинах и гиппокампе. Однако количество и морфология нейронов остаются неизменными. На основании приведенных данных было высказано предположение, что усиленная экспрессия генов, ответственных за синтез нейрональной NO-синтазы, может лежать в основе эффектов TMS [10].

Согласно современной теории, эффекты rTMS в первую очередь определяются конкретными комбинациями частоты и интенсивности стимуляции, которые используются. В ответ на rTMS возбудимость нейронов изменяется из-за сдвига ионного баланса вокруг популяции стимулированных нейронов; этот сдвиг проявляется как измененная синаптическая пластичность. Исследователи считают, что длительные терапевтические эффекты rTMS и влияние магнитной стимуляции на процессы, описанные выше, связаны с двумя явлениями: длительной потенциацией (LTP) и длительной

депрессией (LTD) [11]. LTP и LTD, как полагают, являются ключевыми механизмами, поддерживающими долгосрочные изменения в силе синапсов после воздействия TMS. LTP повышает синаптическую силу и может сохраняться в течение нескольких дней, недель или месяцев, тогда как LTD приводит к долгосрочному снижению синаптической силы. Молекулярные механизмы, связанные с TMS-индуцированными изменениями, вероятно, включают NMDA-рецепторы, расположенные на постсинаптической мембране. NMDA-рецепторы содержат катионный канал, который блокируется ионами магния в состоянии покоя, но деполяризация клеточной мембраны устраняет этот блок каналов и позволяет ионам кальция проникать в постсинаптический нейрон; это в конечном итоге приводит к индукции LTP [12].

Комбинации лечения TMS и фармакотерапии также показали интересные результаты. Например, небольшие дозы мемантина, неконкурентного антагониста NMDA-рецепторов, могут блокировать облегчающий эффект во время LTP [13]. Аналогичные данные были получены с использованием d-циклосерина [14].

Влияние rTMS на глиальные клетки и предотвращение гибели нейронов.

Важным аспектом действия TMS является ее влияние на нейропротекторные механизмы. Было морфометрически продемонстрировано, что rTMS с частотой 1 Гц, применяемая к левой верхней височной извилине (области Бродмана 41 и 42) в течение 5 дней при интенсивности 110% моторного порога TMS, значительно увеличивала объем серого вещества в месте стимуляции. Никаких изменений в объеме серого вещества не было зарегистрировано у пациентов, подвергшихся фиктивной TMS. Было высказано предположение, что вышеописанные макроскопические изменения зависели от синаптогенеза, ангиогенеза, глиогенеза, нейрогенеза, увеличения размера клеток и увеличения мозгового кровотока [15, 16].

Было обнаружено, что rTMS с частотой 25 Гц в течение 14 дней усиливает нейрогенез в зубчатой извилине мыши, а высокоинтенсивные переменные магнитные поля (0,1–10 Тл) оказывают положительное влияние на дифференцировку и рост нервных стволовых клеток у новорожденных крыс *in vitro* [17]. Максимальные эффекты были достигнуты в поле 40000 Г (4 Т). После индукции одностороннего повреждения в черной субстанции с использованием 6-OHDA у мышей, подвергшихся 60-дневному периоду лечения rTMS, обнаружена дифференцировка *in situ* нейронов в субвентрикулярной зоне в дофамин-продуцирующие нейроны. Более того, количество новых дофамин-продуцирующих клеток

коррелировало с усилением двигательной активности. Были изучены эффекты высокочастотной (10 Гц) стимуляции в культивируемых зрелых клетках гиппокампа CA1 мышей; обнаружено, что магнитная стимуляция индуцирует ремоделирование дендритных шипиков. Эти эффекты были связаны с влиянием TMS на NMDA и AMPA рецепторы.

Исследования с использованием моделей транзиторной ишемической атаки и длительной ишемии показали, что rTMS защищает нейроны от смерти и изменяет кровоток и обмен веществ в мозге [18]. rTMS также способствует восстановлению функции нейронов после церебральной ишемии-реперфузионного повреждения у крыс [19]. Чтобы выяснить механизмы, лежащие в основе этих эффектов, было исследовано влияние rTMS на содержание аденозинтрифосфата (АТФ) в полосатом теле и экспрессию белка-2, ассоциированного с микротрубочками (MAP-2), с использованием модели ишемически-реперфузионного повреждения. rTMS значительно увеличила содержание АТФ в полосатом теле ишемизированного полушария. Различные режимы стимуляции вызывали разные эффекты, но как высоко-, так и низкоинтенсивная (200 и 120%) высокочастотная стимуляция (20 Гц) значительно увеличивала содержание АТФ. Кроме того, наблюдалось значительное увеличение экспрессии MAP-2 в левом ишемизированном полушарии, и, аналогично содержанию АТФ, наибольшее количество MAP-2-позитивных зон наблюдалось после высокочастотной стимуляции.

Нейропротективные эффекты TMS также очевидны на другой модели, в которой используется нейротоксин 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (MPTN). Хотя пирамидные нейроны CA3 гиппокампа мышей, которые не подвергались воздействию TMS, были затронуты через 48 ч после обработки MPTN, пирамидные нейроны CA3 мышей, подвергшихся воздействию rTMS, не были затронуты. Измерение уровней белка глиальной фибриллярной кислоты (GFAP) в астроцитах мышей, подвергшихся воздействию TMS, выявило, что эти клетки активировались после стимуляции [20]. Кроме того, астроциты проявляют повышенную способность мигрировать в поражение ЦНС после магнитной стимуляции на модели повреждения спинного мозга на животных. Высказано мнение, что это может быть связано с активацией специфических митотических путей (MEK1,2 / ERK) и усилением экспрессии нескольких генов.

Нейротрофические эффекты rTMS на рост дендритов, ростки и нейротрофический факторы.

Установлено, что магнитная стимуляция не всегда дает положительный результат и что эти эффекты в

значительной степени зависят от режима стимуляции. В клеточных культурах гиппокампа низкоинтенсивная стимуляция (1,14 Тл, 1 Гц) приводит к проращению дендритов (росту аксонов) и увеличивает плотность синаптических контактов [21]. Напротив, высокоинтенсивная стимуляция (1,55 Тл, 1 Гц) имеет разрушительные эффекты, которые приводят к уменьшению числа дендритов и аксонов, наличию поражений нейронов и уменьшению числа синапсов. Было предположено, что эти результаты связаны с сигнальной системой BDNF-тирозинкиназа B (TrkB).

Нейротрофический фактор мозга (brain-derived neurotrophic factor – BDNF) обладает широким спектром функций, включая повышение выживаемости нейронов после повреждения ЦНС, влияние на нейрогенез, миграцию и дифференцировку нейронов, рост дендритов и аксонов и образование синапсов [22]. В ряде исследований показано, что внешнее магнитное поле, которое является следствием TMS, может влиять на содержание BDNF в сыворотке и спинномозговой жидкости (CSF). Сообщается, что высокочастотная TMS повышает уровни BDNF в сыворотке и сродство BDNF к рецепторам TrkB, тогда как низкочастотная TMS снижает уровни BDNF. У пациентов с боковым амиотрофическим склерозом (ALS) наблюдалось снижение уровня BDNF в сыворотке после применения низкочастотных rTMS к моторной коре [23]. Также продемонстрировано, что высокочастотная стимуляция повышает уровень BDNF в плазме крови пациентов с депрессией [24].

Длительная повторяющаяся транскраниальная магнитная стимуляция (5 дней с 2-дневным перерывом – 11 недель) повышает экспрессию нейротрофиче-

ского фактора мозга и холецистокинина mRNA в специфических областях мозга крысы [25]. Эти индуцированные rTMS эффекты на выработку нейротрофических факторов потенциально способны объяснить ранее полученные данные о нейропластических индукциях под действием rTMS, таких, например, как усиленное проращение моховых волокон гиппокампа. Высказано мнение, что rTMS оказывает прямое влияние на выработку BDNF, и что белки BDNF, которые синтезируются в магнитном поле, индуцированном rTMS, обладают всеми типичными свойствами. Было продемонстрировано, что rTMS влияет на продукцию BDNF в стимулированных, а также отдаленных областях мозга. Эти результаты предлагают множество новых возможностей относительно терапевтических вариантов для пациентов с нарушениями ЦНС.

Обобщая вышеизложенное, можно сделать выводы о том, что эффекты TMS оказывают влияние на множество факторов, среди которых морфология нейронов; глиальные клетки; нейрогенез; дифференцировка и пролиферация клеток; апоптотические механизмы; концентрация нейромедиаторов, АТФ и нейротрофических факторов; метаболизм глюкозы и др. TMS обладает доказанной способностью модулировать внутреннюю активность мозга частотно-зависимым образом [25], генерировать контралатеральные ответы [26], обеспечивать наряду с нейромодулирующим и нейростимулирующим эффектом [27], оказывать влияние на мозг как на глобальную динамическую систему. Перспективным направлением индукции нейропластичности при нейрореабилитации представляется комбинирование TMS и фармакотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nitsche M.A. Transcranial direct current stimulation-update / M.A. Nitsche, W. Paulus // *Restor Neurol Neurosci.* – 2011. – Vol. 29(6). – P.463-92. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.11.012>
2. Chervyakov A.V. Effects of Navigated Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation After Stroke / A.V. Chervyakov, A.G. Poydasheva, R.H. Lyukmanov // *Journal of Clinical Neurophysiology.* – 2018. – Vol. 35(2). – P.166-172. <https://doi.org/10.1007/s11910-019-1003-2>
3. Korzhova J. Transcranial and spinal cord magnetic stimulation in treatment of spasticity. A literature review and meta-analysis / J. Korzhova, D. Sinitsyn, A. Chervyakov [et al.] // *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine.* – 2018. – Vol.54(1). – P.75-84. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2017.10.001>
4. Беляев А.А. Лікувальні ефекти транскраніальної магнітної стимуляції при захворюваннях нервової системи / А.А. Беляев, О. І. Ісайкова, А.С. Сон // *Досягнення біології та медицини.* – 2015. – №1(25). – С.71-75.
5. Супонева Н.А. Безопасность транскраниальной магнитной стимуляции: обзор международных рекомендаций и новые данные / Н.А. Супонева, И.С. Бакулин, А.Г. Пойдасхева [и др.] // *Нервно-мышечные болезни.* – 2017. – Том 7. – №2. – С.21-36. DOI: 10.17650/2222-8721-217-7-2-21-36
6. Chervyakov A. Possible mechanisms underlying the therapeutic effects of transcranial magnetic stimulation / A. Chervyakov, D. Sinitsyn, A. Chernyavsky [et al.] // *Front. in Hum. Neurosci.* – 2015 Jun 16;9:303. <https://doi.org/10.3389/fnric.2016.00056>
7. Strafella A.P. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus / A.P. Strafella, T. Paus, J. Barrett [et al.] // *J. Neurosci.* – 2001. – №21(15). – P.1-4. doi: 10.1523/JNEUROSCI.21-15-j0003.2001
8. Cho S.S. rTMS of the left dorsolateral prefrontal cortex modulates dopamine release in the ipsilateral anterior cingulate cortex and orbitofrontal cortex / S.S. Cho, A.P. Strafella // *PLoS ONE.* – 2009, 4(8): e6725; Published: August 21. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006725>
9. Huang Y.Z. The after-effect of human theta burst stimulation is NMDA receptor dependent / Y.Z. Huang, R. S. Chen, J.C. Rothwell [et al.] // *Clin. Neurophysiol.* – 2007. – № 118. – P.1028-1032. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.01.021>
10. Cho S. Extremely low-frequency magnetic fields modulate nitric oxide signaling in rat brain / S. Cho, Y. Nam, L. Chu [et al.] // *Bioelectromagnetics.* – 2012. – № 33. – P.568-574. <https://doi.org/10.1002/bem.21715>
11. Hoogendam J.M. Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain / J.M. Hoogendam, G.M. Ramakers, V. Di Lazzaro // *Brain Stimul.* – 2010. – №2. – P.95-118. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2009.10.005>

12. Duffau H. Brain plasticity: from pathophysiological mechanisms to therapeutic applications / H. Duffau // *J. Clin. Neurosci.* – 2006. – №13. – P.885-897. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2005.11.045>
13. Cooke S.F. Plasticity in the human central nervous system / S.F. Cooke, T.V. Bliss // *Brain.* – 2006. – № 129 (Pt.7). – P.1659-1673. <https://doi.org/10.1093/brain/awl082>
14. Teo J.T. Further evidence for NMDA-dependence of the after-effects of human theta burst stimulation / J.T. Teo, O.B. Swayne, J.C. Rothwell // *Clin. Neurophysiol.* – 2007. – №118. – P.1649-1651. DOI: 10.1016/j.clinph.2007.04.010
15. May A. Structural brain alterations following 5 days of intervention: dynamic aspects of neuroplasticity. / A. May, G. Hajak, S. Gänssbauer [et al.] // *Cereb. Cortex.* – 2007. – №17. – P.205-210. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhj138>
16. May A. Experience-dependent structural plasticity in the adult human brain / A. May // *Trends Cogn. Sci.* – 2011. – №15. – P.475-482. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.08.002>
17. Vlachos A. Repetitive magnetic stimulation induces functional and structural plasticity of excitatory postsynapses in mouse organotypic hippocampal slice cultures / A.Vlachos, F. Müller-Dahlhaus, J. Roskopp [et al.] // *J. Neurosci.* – 2012. – Vol. 32. – P.17514-17523. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0409-12.2012>
18. Fujiki M. Repetitive transcranial magnetic stimulation for protection against delayed neuronal death induced by transient ischemia / M. Fujiki, H. Kobayashi, T. Abe [et al.] // *J. Neurosurg.* – 2003. – Vol. 99. – P.1063-1069. <https://doi.org/10.3171/jns.2003.99.6.1063>
19. Feng H.L. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on adenosine triphosphate content and microtubule associated protein-2 expression after cerebral ischemia-reperfusion injury in rat brain / H.L. Feng, L.Yan, G.Y. Zhou [et al.] // *Chin. Med. J.* – 2008. – №121. – P.1307-1312. https://scholar.google.com.ua/scholar?cluster=10230721897220455856&hl=ru&as_sdt=2005&scioldt=0,5
20. Funamizu H. Acute repetitive transcranial magnetic stimulation reactivates dopaminergic system in lesion rats / H. Funamizu, M. Ogiue-Ikeda, H. Mukai

- [et al.] // *Neurosci. Lett.* – 2005. – №383. – P.77-81. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2005.04.018>
21. Ma J. Magnetic stimulation modulates structural synaptic plasticity and regulates BDNF-TrkB signal pathway in cultured hippocampal neurons / J. Ma, Z. Zhang, Y. Su [et al.] // *Neurochem. Int.* – 2013. – №62. – P.84-91. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2012.11.010>
22. Baquet Z.C. Early striatal dendrite deficits followed by neuron loss with advanced age in the absence of anterograde cortical brain-derived neurotrophic factor / Z.C. Baquet, J.A. Gorski, K.R. Jones // *J. Neurosci.* – 2004. – №24(17). – P.4250-4258. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3920-03.2004>
23. Yukimasa T. High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Improves Refractory Depression by Influencing Catecholamine and Brain-Derived Neurotrophic Factors / T.Yukimasa, R.Yoshimura, A. Tamagawa [et al.] // *Pharmacopsychiatry.* – 2006. – № 39(2). – P.52-59. DOI: 10.1055/s-2006-931542
24. Angelucci F. Transcranial magnetic stimulation and BDNF plasma levels in amyotrophic lateral sclerosis / F. Angelucci, A. Oliviero, F. Pilato [et al.] // *Neuroreport.* – 2004. – Vol.15(4). – P.717-720. <https://doi.org/10.1097/00001756-200403220-00029>
25. Muller M.B. Long-term repetitive transcranial magnetic stimulation increases the expression of brain-derived neurotrophic factor and cholecystokinin mRNA, but not neuropeptide tyrosine mRNA in specific areas of rat brain / M.B. Muller, N.Toschi, A.E. Kresse [et al.] // *Neuropsychopharmacology.* – 2000. – № 23. – P.205-215. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(00\)00099-3](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(00)00099-3)
26. Komssi S. Ipsi- and contralateral EEG reactions to transcranial magnetic stimulation / S. Komssi, H.J. Aronen, J. Huttunen [et al.] // *Clin. Neurophysiol.* – 2001. – №113. – P.175-184. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(01\)00721-0](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(01)00721-0)
27. Luber B. Enhancement of human cognitive performance using transcranial magnetic stimulation (TMS) / B. Luber, S.H. Lisanby // *Neuroimage.* – 2014. – №3. – P.961-970. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.06.007>

REFERENCES

1. Nitsche M.A., Paulus W. Transcranial direct current stimulation-update. *Restor Neurol Neurosci*, 2011, Vol. 29(6). – P.463-92.
2. Chervyakov A.V., Poydasheva A.G., Lyukmanov R.H. Effects of Navigated Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation After Stroke. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 2018, Vol. 35(2), P.166-172.
3. Kozhova J., Sinitsyn D., Chervyakov A. [et al.]. Transcranial and spinal cord magnetic stimulation in treatment of spasticity. A literature review and meta-analysis. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, 2018, Vol.54(1), P.75-84.
4. Belyaev A. A., Isaykova O. I., Son A. S. [Likuvalni efekti transkraniyalnoyi magnitnoyi stimulyatsiyi pri zahvoryuvannyah nervovoyi sistemii]. *Dosyagnennya biologiyi ta meditsini*, 2015, №1(25), S.71-75. [In Ukr.]
5. Suponeva N. A., Bakulin I. S., Poydasheva A. G. [i dr.]. [Bezopasnost transkraniyalnoy magnitnoy stimulyatsii: obzor mezhdunarodnyih rekomendatsiy i novyye dannyye]. *Nervno-myishechnyye bolezni*, 2017, Tom 7, №2, S.21-36. [In Rus.]
6. Chervyakov A., Sinitsyn D., Chernyavsky A. [et al.]. Possible mechanisms underlying the therapeutic effects of transcranial magnetic stimulation. *Front. in Hum. Neurosci*, 2015, Jun 16, №9, p.303.
7. Strafella A.P., Paus T., Barrett J. [et al.]. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J. Neurosci*, 2001, №21(15), P.1-4.
8. Cho S.S., Strafella A.P. rTMS of the left dorsolateral prefrontal cortex modulates dopamine release in the ipsilateral anterior cingulate cortex and orbitofrontal cortex. *PLoS ONE*, 2009, 4(8): e6725; Published: August 21.
9. Huang Y.Z., Chen R. S., Rothwell J.C. [et al.]. The after-effect of human theta burst stimulation is NMDA receptor dependent. *Clin. Neurophysiol.*, 2007, № 118, P.1028-1032.
10. Cho S., Nam Y., Chu L. [et al.]. Extremely low-frequency magnetic fields modulate nitric oxide signaling in rat brain. *Bioelectromagnetics*, 2012, № 33, P.568-574.
11. Hoogendam J.M., Ramakers G.M., Di Lazzaro V. Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Brain Stimul.*, 2010, №2, P.95-118.
12. Duffau H. Brain plasticity: from pathophysiological mechanisms to therapeutic applications. *J. Clin. Neurosci.*, 2006, №13, P.885-897.
13. Cooke S.F., Bliss T.V. Plasticity in the human central nervous system. *Brain*, 2006, № 129 (Pt.7), P.1659-1673.
14. Teo J.T., Swayne O.B., Rothwell J.C. Further evidence for NMDA-dependence of the after-effects of human theta burst stimulation. *Clin. Neurophysiol.*, 2007, №118, P.1649-1651.
15. May A., Hajak G., Gänssbauer S. [et al.]. Structural brain alterations following 5 days of intervention: dynamic aspects of neuroplasticity. *Cereb. Cortex*, 2007, №17, P.205-210.
16. May A. Experience-dependent structural plasticity in the adult human brain. *Trends Cogn. Sci.*, 2011, №15, P.475-482.
17. Vlachos A., Müller-Dahlhaus F., Roskopp J. [et al.]. Repetitive magnetic stimulation induces functional and structural plasticity of excitatory postsynapses in mouse organotypic hippocampal slice cultures. *J. Neurosci.*, 2012, Vol. 32, P.17514-17523.
18. Fujiki M., Kobayashi H., Abe T. [et al.]. Repetitive transcranial magnetic stimulation for protection against delayed neuronal death induced by transient ischemia. *J. Neurosurg.*, 2003, Vol. 99, P.1063-1069.
19. Feng H.L., Yan L., Zhou G.Y. [et al.]. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on adenosine triphosphate content and microtubule associated protein-2 expression after cerebral ischemia-reperfusion injury in rat brain. *Chin. Med. J.*, 2008, №121, P.1307-1312.
20. Funamizu H., Ogiue-Ikeda M., Mukai H. [et al.]. Acute repetitive transcranial magnetic stimulation reactivates dopaminergic system in lesion rats. *Neurosci. Lett.*, 2005, №383, P.77-81.
21. Ma J., Zhang Z., Su Y. [et al.]. Magnetic stimulation modulates structural synaptic plasticity and regulates BDNF-TrkB signal pathway in cultured hippocampal neurons. *Neurochem. Int.*, 2013, №62, P.84-91.
22. Baquet Z.C., Gorski J.A., Jones K.R. Early striatal dendrite deficits followed by neuron loss with advanced age in the absence of anterograde cortical brain-derived neurotrophic factor. *J. Neurosci.*, 2004, №24(17), P.4250-4258.

23. Yukimasa T., Yoshimura R., Tamagawa A. [et al.]. High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Improves Refractory Depression by Influencing Catecholamine and Brain-Derived Neurotrophic Factors. *Pharmacopsychiatry*, 2006, № 39(2), P.52-59.

24. Angelucci F., Oliviero A., Pilato F. [et al.]. Transcranial magnetic stimulation and BDNF plasma levels in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroreport*, 2004, Vol.15(4), P.717-720.

25. Muller M.B., Toschi N., Kresse A.E. [et al.]. Long-term repetitive transcranial magnetic stimulation increases the expression of brain-derived neurotrophic factor

and cholecystokinin mRNA, but not neuropeptide tyrosine mRNA in specific areas of rat brain. *Neuropsychopharmacology*, 2000, № 23, P.205-215.

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

27. Luber B., Lisanby S.H. Enhancement of human cognitive performance using transcranial magnetic stimulation (TMS). *Neuroimage*, 2014, №3, P.961-970.

ІНДУКЦІЯ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТІ ЗА ДОПОМОГОЮ ТРАНСКРАНІАЛЬНОЇ МАГНІТНОЇ СТИМУЛЯЦІЇ

**Черненко
Максим Євгенович**

ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України», м. Харків, вул. Академіка Павлова, 46
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна,
м. Харків, пл. Свободи, 4
mchernenko78@ukr.net; ORCID ID: 0000-0002-7810-792X

У даній статті відображені результати аналізу сучасних наукових даних щодо індукції нейропластичності за допомогою транскраніальної магнітної стимуляції. Наведено різноманітні нейропластичні ефекти електромагнітних полів, викликані транскраніальною магнітною стимуляцією (TMS). Визначено, що транскраніальна магнітна стимуляція використовує змінні магнітні поля для неінвазивної стимуляції нейронів в головному мозку. В основі цього методу лежить модуляція механізмів нейропластичності з подальшою реорганізацією нейрональних мереж. Розглянуто вплив повторюваної TMS (rTMS), яка широко застосовується в неврології, на нейротрансмітери і синаптичну пластичність, на гліальні клітини і запобігання загибелі нейронів. Описано нейротрофічні ефекти rTMS на зростання дендритів, а також ростові і нейротрофічні фактори. Важливим аспектом дії TMS є її вплив на нейропротекторні механізми. Нейровізуалізаційне дослідження пацієнтів з хворобою Паркінсона показало, що rTMS збільшувала концентрацію ендогенного дофаміну в іпсилатеральному стріатумі. Після впливу rTMS спостерігається зниження кількості β -адренорецепторів в лобній і поясній корі, але збільшується кількість NMDA-рецепторів в вентромедіальному таламусі, мигдалині і тім'яній корі, що в кінцевому підсумку призводить до індукції тривалої потенціації. У відповідь на rTMS збудливість нейронів змінюється через зсув іонного балансу навколо популяції стимульованих нейронів; цей зсув проявляється як змінена синаптична пластичність. Комбінації лікування rTMS і фармакотерапії (наприклад, невеликі дози мемантину) можуть блокувати полегшуючий ефект під час тривалої потенціації. Дослідження з використанням моделей транзиторної ішемічної атаки і тривалої ішемії показали, що rTMS захищає нейрони від смерті і змінює кровоплин і обмін речовин в мозку. Продемонстровано, що TMS має доведену здатність модулювати внутрішню активність мозку частотно-залежним чином, генерувати контралатеральні відповіді, забезпечувати поряд з нейропластичним також і нейростимулюючий ефект, впливати на мозок як на глобальну динамічну систему.

Ключові слова: магнітне поле; нейропластичність; магніторецепція; синаптична пластичність; транскраніальна магнітна стимуляція

NEUROPLASTICITY INDUCTION USING TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION

Maxim E. Chernenko

Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkov, Akademika Pavlova street, 46
V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, Kharkov,
Svobody square, 4
mchernenko78@ukr.net; ORCID ID: 0000-0002-7810-792X

In this article, we have displayed the results of an analysis of modern scientific data on the induction of neuroplasticity using transcranial magnetic stimulation. We presented the multilevel neuroplastic effects of electromagnetic fields caused

by transcranial magnetic stimulation (TMS). The authors of the article determined that transcranial magnetic stimulation uses variable magnetic fields to non-invasively stimulate neurons in the brain. The basis of this method is the modulation of neuroplasticity mechanisms with the subsequent reorganization of neural networks. Repeated TMS (rTMS), which is widely used in neurology, affects neurotransmitters and synaptic plasticity, glial cells and the prevention of neuronal death. The neurotrophic effects of rTMS on dendritic growth, as well as growth and neurotrophic factors, are described. An important aspect of the action of TMS is its effect on neuroprotective mechanisms. A neuroimaging study of patients with Parkinson's disease showed that rTMS increased the concentration of endogenous dopamine in the ipsilateral striatum. After rTMS exposure, the number of β -adrenergic receptors in the frontal and cingulate cortex decreases, but the number of NMDA receptors in the ventromedial thalamus, amygdala, and parietal cortex increases. These processes ultimately lead to the induction of prolonged potentiation. In response to rTMS, neuronal excitability changes due to a shift in ion balance around a population of stimulated neurons; this shift manifests itself as altered synaptic plasticity. Combinations of rTMS treatment and pharmacotherapy (e.g., small doses of memantine) may block the alleviating effect during prolonged potentiation. Studies using models of transient ischemic attack and prolonged ischemia have shown that rTMS protects neurons from death and alters the blood flow and metabolism in the brain. It has been demonstrated that TMS has a proven ability to modulate the internal activity of the brain in a frequency-dependent manner, generate contralateral responses, provide, along with the neuromodulating and neurostimulating effect, affect the brain as a global dynamic system.

Key words: magnetic field; neuroplasticity, magnetoreception; synaptic plasticity; transcranial magnetic stimulation