

УДК 616.8-00:615.847.8

НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТЬ В РЯДУ ИНДУЦИРОВАННЫХ ЭФФЕКТОВ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ

Н. П. Волошина, М. Е. Черненко, П. К. Гапонов

**Волошина
Наталья Петровна**

*Государственное учреждение «Институт неврологии, психиатрии и наркологии Национальной академии медицинских наук Украины», ул. Академика Павлова, 46, г. Харьков, Украина, 61068
proapril@ukr.net; ORCID ID: 0000-0002-0650-6067

**Черненко
Максим Евгеньевич***

Харьковский национальный университет им.В. Н. Каразина, площадь Свободы, 6, г. Харьков, Украина, 61022
mchernenko78@ukr.net; ORCID ID: 0000-0002-7810-792X

**Гапонов
Петр Константинович***

gaponov.petya@gmail.com
ORCID ID: 0000-0003-0631-5874

В данной статье отображены результаты анализа современных научных данных об индукции нейропластичности при помощи транскраниальной электростимуляции. Рассмотрены три типа эффектов, возникающих при применении транскраниальной электростимуляции: центральные, периферические и смешанные. К центральным эффектам отнесены анальгезия, стабилизация гемодинамики, купирование болевого синдрома. Периферические эффекты включают в себя замедление роста опухолей, модуляцию динамики острофазового ответа при воспалении, ускорение заживления кожных ран, язвенных дефектов слизистой оболочки желудка, очага некроза при инфаркте миокарда. Из смешанных эффектов представлены антистрессорный, противозудный, антитоксический эффекты. В основе всех вышперечисленных эффектов лежит выделение бета-эндорфинов. Потенцирование эффектов транскраниальной электростимуляции вызывается ингибиторами энкефалиназы, прекурсорами 5-НТ, ингибиторами моноаминоксидазы и триптофанпирролазы. Выделены особенности терапевтических эффектов транскраниальной электростимуляции: они имеют гомеостатический характер и проявляются как комплексно, так и системно. Рассмотрено влияние на нейропластичность методом транскраниальной стимуляции постоянным током (tDCS). tDCS представлена как модулятор глобальной нейронной активности. Показано, что tDCS приводит к активации нейронов и астроцитов через нейроваскулярное сопряжение, непосредственно влияет на клетки сосудистого эндотелия, способствует увеличению скорости кровотока в капиллярах. Показано, что транскраниальная электростимуляция оказывает корректирующее влияние на клинические электрофизиологические показатели у больных с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря и ночным энурезом, оказывает стимулирующее влияние на глиальные клетки, разнопланово изменяет нейрохимический статус мозга, модифицирует синаптическое микроокружение, регулирует различные нейротрансмиттеры, повышает секрецию BDNF. Исследования показывают, что tDCS приводило к значительному снижению глутамата и глутаминина в передней поясной извилине, к тенденции к снижению глутамата и глутаминина в таламусе и тенденции к увеличению ГАМК в передней части островка. Таким образом, транскраниальная электрическая стимуляция является методом, способным обеспечивать долговременные терапевтические эффекты стимуляции и влиять на процессы нейропластичности.

Ключевые слова: нейропластичность, транскраниальная электростимуляция, индуцированные эффекты транскраниальной электростимуляции.

Введение

Транскраниальная электрическая стимуляция (tES) на сегодняшний день рассматривается как способ неинвазивной модуляции возбудимости коры головного мозга для изменений его функционального состояния [1; 2]. Различные режимы применения tES могут оказывать существенное влияние на биоэлектrogenез головного мозга [3]. Для эффектов стимуляции характерна долговременность, что в сочетании с влиянием на процессы нейропластичности позволяет рассматривать tES как перспективный метод нейрореабилитации [4; 5]. В русскоязычных источниках встречаются различные названия tES, являющиеся полными или частичными синонимами, в частности: «ТЭС-терапия», «ТЭВ – транскраниальное электрическое воздействие», «электролечение», «электротранквилизация». В настоящем обзоре мы используем аббревиатуру «tES».

Цель данного исследования – изучить индуцированные эффекты транскраниальной электростимуляции и выделить среди них влияние на нейропластичность.

Результаты и их обсуждение

Индукцированные эффекты tES.

На сегодняшний день выделены три типа эффектов, возникающих при применении tES: центральные, периферические и смешанные. К центральным эффектам отнесены анальгезия, купирование болевой симптоматики. К периферическим эффектам относят замедление опухолевого роста, долгосрочное влияние на показатели активности воспалительного процесса, улучшение эпителизации при кожных повреждениях, гастропротективный эффект, улучшение трофики миокарда при хронической кардиопатологии. Смешанные эффекты представлены такими как: антистрессорный, противозудный, антитоксический эффекты [6]. Предполагается, что в основе всех вышеперечисленных эффектов лежит выделение бета-эндорфинов, подтверждением чему является тот факт, что все эффекты tES устраняются антагонистом опиоидных рецепторов налоксоном, антагонистами серотониновых рецепторов 5,7-дигидротриптамином, метерголином и отсутствуют на фоне толерантности к морфину. Потенцирование эффектов tES вызывается ингибиторами энкефалиназы, прекурсорами 5-HT, ингибиторами моноаминоксидазы и триптофанпирролазы [7].

Под воздействием tES увеличивается содержание β-эндорфина в плазме крови пациентов, снижается уровень субстанции P в спинномозговой жидкости. На фоне tES активируются структуры, входящие в антиноцицептивную систему (ядра гипоталамуса, особенно дорсомедиальная, дорсальная, вентральная части око-

ловодопроводного серого вещества). Также под влиянием tES улучшается регенерация ткани разноплановой направленности, в частности катализирующее воздействие оказывается на репарацию кожного и желудочного эпителия, соединительной ткани, нервных периферических волокон, гепатоцитов. В основе репаративных эффектов tES лежит стимуляция митотического деления поврежденных тканей [12]. Функциональная активность ткани после репарации, стимулированной tES, со временем может увеличиваться. Это было определено, например, электрофизиологическими методами в отношении функции регенерировавшего нерва, проведение по которому даже через 6–9 месяцев после сеансов tES было лучшим по сравнению с контролем [8].

В экспериментах на моделях с аллоксановым и стрептозоциновым диабетом было показано, что tES индуцирует восстановление структуры поврежденных β-клеток и их способности вырабатывать инсулин. При проведении клинических наблюдений, а также при исследованиях *in vivo* (в ходе экспериментов над крысами) было установлено, что tES эффективно потенцирует антигипергликемические эффекты сахароснижающих препаратов, а комбинация tES с приемом метформина приводит к полной компенсации нарушения углеводного обмена [9].

Показано, что tES эффективно нивелирует различные центральные и периферические проявления стресса, и эти антистрессорные эффекты в значительной мере обусловлены активацией эндорфинергических структур. Наблюдался антиоксидантный эффект (уменьшение концентрации в крови свободных радикалов) и снижение концентрации кортизола. За счет прямой активации деятельности антиноцицептивной системы головного мозга усиливаются процессы срочной адаптации, что проявляется изменением (увеличением) содержания соматотропного гормона и инсулина в крови. Также наблюдается антигипоксический эффект: в условиях общей и местной гипоксии происходит перестройка энергетического обмена, что позволяет адекватно вырабатывать энергетические субстраты в условиях недостатка кислорода. tES достоверно нормализует артериальное давление (как повышенное, так и пониженное) [10]. Под влиянием tES также наблюдалось регулирующее влияние на вазомоторные бульбоспинальные нейроны (которые расположены в вентролатеральной области продолговатого мозга). При вегетосудистых дистониях, а также при некоторых других состояниях, выражен эффект tES в виде стимуляции опиоидных систем мозга. Этот эффект способствует восстановлению центральной регуляции гемодинамики и нормализации перифери-

ческого кровообращения (в конечностях и коже). В эксперименте показано, что tES улучшает реологические свойства крови: понижает вязкость плазмы, замедляет агрегацию эритроцитов [11]. У женщин с проблемным гинекологическим и акушерским статусом, tES, оказывая влияние на синтез гонадотропин-рилизинг-гормонов гипоталамуса, нормализует фазово-циклическое выделение фолликулстимулирующего и лютеинизирующего гормонов [12]. Кроме того, tES, оптимизируя концентрацию серотонина и кортизола, нормализует вегетососудистую регуляцию и психофизиологическое состояние, редуцирует тревожность, улучшает ночной сон. Также установлено, что β -эндорфин под действием tES снижает уровень андрогенов, что в результате способствует оптимизации обмена веществ, нормализации массы тела, при этом он также ингибирует чувствительность хеморецепторов рвотного центра и возбудимость нейронов ядра солитарного тракта (за счет активации μ -опиоидных рецепторов) [13].

Продемонстрировано, что tES оказывает и выраженное иммуномодулирующее воздействие на организм. Неспецифическая и специфическая резистентность при этом (а именно ее неизменные показатели) влиянию не подвержены. В исследованиях показаны: усиление образования IgM; подавление IgE, индуцируемого стрессом; нормализация измененных показателей IgA и IgG. Т-хелперы и НК-клетки, естественные киллерные клетки, активируются β -эндорфином (в рамках иммунного ответа). Повышается фагоцитарная активность, активность нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов [14; 15].

Проведенный анализ литературных источников свидетельствует о наличии широкого спектра клинически желательных эффектов tES, в том числе анальгетического, иммуномодулирующего, антистрессорного, регенераторного и др. Обобщая эту часть обзора, отметим также, что клинически желательные (терапевтические) эффекты tES владеют следующими ключевыми свойствами:

1. Обладают гомеостатическим (самоорганизующимся) характером, – только в отношении нарушенных функций проявляется их нормализующее воздействие.

2. При терапевтическом воздействии на основную патологию, положительные изменения проявляются также и со стороны сопутствующих нарушений в пример можно привести стимуляцию репаративных процессов при проведении обезболивания). Таким образом, данное ключевое свойство – комплексность.

3. Положительные эффекты наблюдаются как при лечении разных видов патологии, имеющих однородные синдромы (например, алгии или депрессия), так и при лечении разных нарушений, связанных с наруше-

ниями одной функциональной системы либо вызванных одним и тем же фактором. Таким образом, данное ключевое свойство – системность [16].

Нейропластичность в ряду индуцированных эффектов tES.

tES объединяет ряд различных методов: транскраниальную стимуляцию постоянным током (tDCS), стимуляцию переменным током (tACS) и стимуляцию случайным шумом (tRNS) [17]. Хотя эти методы схожи, ЭС паттерны и, следовательно, поведенческие и нейрональные результаты у них различны. В этой связи, приводимые в обзоре сведения об эффектах нейропластичности, индуцированной под действием tES, будут соотнесены с конкретным методом электростимуляции – tDCS.

В некоторых работах было показано, что возможной первичной мишенью tDCS могут являться клетки нейроглии – астроциты, которые встроены между нейронами и клетками сосудистого эпителия. Отростки астроцитов окружают нейрональные синапсы и на своих поверхностях имеют рецепторы для различных нейротрансмиттеров. Проходя по пресинаптическому нейрону, нервный импульс высвобождает в синаптическую щель нейротрансмиттеры, главным образом глутамат, который активирует постсинаптические рецепторы (например, NMDA). Имеются данные, что глутамат путём обратного захвата не возвращается, и поэтому существует опасность «глутаматной интоксикации» нейронов (переизбыток глутамата в синапсах); астроглия же устраняет эту проблему, поглощая избыток глутамата и таким образом препятствуя повреждению нейронов. Исследователи сходятся во мнении, что tDCS обладает свойством вызывать процессы долговременной потенциации и депрессии синапсов (при потенциации синапсов происходит перестройка контактов между нейронами, приводящая к усилению синаптической передачи; при депрессии синапсов наоборот происходит снижение передачи между синапсами) [18; 19].

Было показано, что tDCS модулирует церебральный кровоток. Так, известно такое понятие, как нейроваскулярная единица – это тесный контакт между эндотелием мозговых сосудов, нейронами и астроцитами (выше шла речь о том, клетки астроглии встроены между нейронами и клетками сосудистого эпителия). Эндотелиальная дисфункция вызывает снижение реактивности сосудов мозга и является ключевым фактором, приводящим к нарушению деятельности нейроваскулярных единиц. Эндотелий сосудов мозга является высокоспециализированной тканью и влияет на тонус сосудов, тромбоз, адгезию, проницаемость гема-

тоэнцефалического барьера (ГЭБ), ангиогенез. В модели черепно-мозговой травмы (ЧМТ) у мышей исследователи продемонстрировали, что анодная tDCS вызывает дилатацию артериол, сопровождаемую увеличением объемного артериолярного кровотока, что, в свою очередь, способствует увеличению скорости кровотока в капиллярах. Улучшенная перфузия в капиллярах после tDCS вызывает продолжительное увеличение оксигенации тканей. Было высказано мнение, что анодная tDCS увеличивает микроциркуляцию и оксигенацию тканей головного мозга вследствие дилатации артериол в нормальном и травмированном мозге мыши, что, в свою очередь, способствует улучшению у них неврологических показателей. Вазодилатацию церебральных артериол после анодной tDCS авторы связали с вероятностным увеличенным синтезом оксида азота вследствие активации синтазы оксида азота (NOS) [20; 21].

Таким образом, tDCS не только воздействует на синаптическую пластичность, но и участвует в таких функциях высшей нервной деятельности, как обучение и память.

В некоторых исследованиях [21] показано, что tES (в терминологии авторов – модифицированная ТЭС-терапия) у детей (средний возраст 9,6 года) с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря и ночным энурезом, увеличивала частоту регистрации у них регулярного α -ритма (увеличение на 23,7% относительно исходного). Одновременно с этим эффектом было отмечено сокращение латентного периода появления α -ритма в затылочных отведениях после закрытия глаз. Уменьшение латентного периода возникновения α -ритма указывало на снижение ригидности процесса возбуждения ЦНС, возрастание функциональной активности систем генерации α -ритма и общих адаптационных резервов организма. Наблюдаемые эффекты авторы трактовали как «навязывание» нормальных значений α -ритма путем внешнего воздействия. Курсовое воздействие закрепляло «навязанный» эффект, оказывая тренирующее влияние. Эти результаты, по мнению авторов, согласуются с теорией функциональных систем П.К. Анохина, в которой ЦНС рассматривается как замкнутая саморегулирующаяся система, а внешнее доминантное воздействие способно устранить функциональный сбой благодаря тренирующему влиянию с устойчивым эффектом. Исследование демонстрирует корректирующее влияние tES на клинические электрофизиологические показатели у больных с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря и ночным энурезом, но также и на нейропластические эффекты под влиянием tES.

Стимулирующее влияние tDCS на глиальные клетки прослежено в работах Ruohonen J., Karhu J. [22].

В ряде исследований было показано, что нейропластические эффекты tES могут быть обусловлены способностью tES разнопланово изменять нейрохимический статус мозга, и опосредованно через эти изменения, функциональность нейронов и нейронную обработку [23]. Отмечено, что tDCS модифицирует синаптическое микроокружение и регулирует различные нейротрансмиттеры [24; 25]. Так, например, tDCS действует, уменьшая концентрацию γ -аминомасляной кислоты (GABA) [26] и увеличивая концентрации нейротрофического фактора мозга (BDNF) [27], глутамата и глутамина [28]. Повышение секреции BDNF (важного биомаркера в синаптогенезе и нейропластичности [37]) отмечено после tDCS – предполагается, что он является ключевым медиатором для длительной синаптической потенциации (LTP), индуцированной tDCS.

Нейрохимические изменения под влиянием tDCS могут происходить в областях под стимулирующими электродами, в отдаленной области, в нескольких областях мозга. Примеры локальных, дистантных и топографически расширенных локализаций нейрохимических модуляций под влиянием tES приведены в публикации F. Yavari, M.A. Nitsche, H. Ekhtiari [23]. Так, Rango M. et al. [29], изучая пространственную степень изменений метаболитов головного мозга с использованием протонной магнитно-резонансной спектроскопии (1 H MRS), обнаружили, что повышенная концентрация миоинозитола была зафиксирована только под анодным электродом, расположенным над правым M1. Локализованное увеличение концентрации комбинированного глутамата и глутамина в правой теменной коре под стимулирующим электродом показано в работах Clark V.P. et al. [30]. Локализованное снижение концентрации ГАМК (а не других метаболитов, такие как глутамат, глутамин и N-ацетиласпартат) в процессе анодной стимуляции левой моторной коры отмечено Kim S. et al. [31]. Помимо прямого локального воздействия на нейрохимию, tES может оказывать прямое и / или косвенное модулирующее влияние на нейрохимию отдаленных районов. tDCS над лобной корой у крысы, например, изменял уровень внеклеточного дофамина, но не серотонина, в полосатом теле зависимым от полярности образом; предполагается, что tDCS вызывает подобные эффекты и у людей. В исследовании Fregni F. et al. [32], tDCS (анод над правой и катод над левой дорсолатеральной префронтальной корой головного мозга (PFC)) снижал уровень тяги у респондентов и фиксацию связанных с едой изображений. Одним из предположительных объ-

яснений этих наблюдений является стимуляция мезолимбических дофаминергических проекций в стриатуме и индукция высвобождения дофамина в хвостатом ядре. Это может имитировать вознаграждение и тем самым устранить необходимость в потреблении пищи. Результаты нейробиологических и нейробиологических исследований позволяют предположить, что tES может вызывать физиологические изменения и в обширных областях мозга. Например, применение tDCS приводило к значительному снижению глутамата и глутамина в передней поясной извилине, тенденции к снижению глутамата и глутамина в таламусе и тенденции к увеличению ГАМК в передней части островка (Foerster B.R. et al. [33]). Несколько чередующихся исследований PET-tDCS показали, что нейромодуляция моторной коры вызывает нейробиологические регуляции в широких областях мозга [34; 35]. Исследование Brietzke A.P. et al. [36] показало значимое повышение уровней BDNF в сыворотке после пяти дней tDCS (анод над левой пер-

вичной моторной корой и катод над супраорбитальной правой областью) у больных с хроническим гепатитом C. tDCS, обладающее способностью регулировать BDNF и другие нейротрансмиттеры в плазме, представлено как модулятор глобальной нейронной активности.

Проведенный обзор литературных источников позволил сделать следующие **выводы**:

1. Транскраниальная электрическая стимуляция (tES) является методом, способным обеспечивать долговременные терапевтические эффекты стимуляции и влиять на процессы нейропластичности.

2. Большое разнообразие существующих протоколов стимуляции ограничивает выявление полного клинического потенциала tES, что требует дальнейшего научного исследования специалистами неврологической направленности.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Vöröslakos M. Direct effects of transcranial electric stimulation on brain circuits in rats and humans / M. Vöröslakos, Y. Takeuchi, K. Brinyiczki. // *Nature Communications*. – 2018. – №9. – P. 483. DOI: 10.1038/s41467-018-02928-3
- Транскраниальная электрическая стимуляция в улучшении функции руки при инсульте / [И. С. Бакулин, А. Г. Пойдашева, Н. А. Павлов та ин.]. // *Успехи физиологических наук*. – 2009. – №1. – С. 90–104. DOI: 10.1134/S030117981901003X
- Транскраниальная электростимуляция в лечении детей с энурезом / [Ю. М. Райгородский, С. М. Шарков, С. И. Урняева та ин.]. // *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. – 2014. – №4. – С. 32–36.
- Mohammadi A. Induction of Neuroplasticity by Transcranial Direct Current Stimulation / A. Mohammadi. // *Journal of Biomedical Physics and Engineering*. – 2016. – №6. – P. 205–208.
- Physiological and modeling evidence for focal transcranial electrical brain stimulation in humans: A basis for high-definition tDCS / [D. Edwards, M. Cortes, A. Datta et al.]. // *NeuroImage*. – 2013. – №74. – P. 266–275. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.01.042
- Савченко А. Б. Центральный анальгетический и периферические эффекты транскраниальной электростимуляции: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. біол. наук : спец. 03.00.13 «Физиология» / Савченко А. Б. – Санкт-Петербург, 1994. – 22 с.
- Андреева И. Н. Транскраниальная электростимуляция / И. Н. Андреева, И. В. Акишина. // *Астраханский медицинский журнал*. – 2012. – №1. – С. 22–27.
- Electrophysiological study of the effect of transcranial electrical stimulation on the effect of transcranial electrical stimulation on the functional recovery of the damaged sciatic nerve in the rat. / [L. I. Kolosova, V. P. Lebedev, G. N. Akoev et al.]. // *Primary Sensory Neurone*. – 1997. – №2. – P. 177–183.
- Рогова Н. В. Эффективность транскраниальной электростимуляции эндорфинергических структур мозга в коррекции нарушений углеводного обмена у больных сахарным диабетом 2-го типа / Н. В. Рогова, В. И. Петров. // *Нелекарственная медицина*. – 2009. – №1. – С. 54–59.
- Зюзина Н. А. Повышение эффективности гипотензивной терапии с помощью транскраниальной электротерапии / Н. А. Зюзина, Л. Н. Елисеева, А. Х. Каде // *Транскраниальная электростимуляция: экспериментально-клинические исследования* / Н. А. Зюзина, Л. Н. Елисеева, А. Х. Каде. – Санкт-Петербург: Центр ТЭС, 2009. – С. 237–243.
- Левтов В. А. Влияние транскраниальной электроаналгезии на реологические свойства крови / В. А. Левтов, В. Н. Шуваева // *Транскраниальная электро-*
- стимуляция: экспериментально-клинические исследования / В. А. Левтов, В. Н. Шуваева, В. Н. Шуваева. – Санкт-Петербург: Центр ТЭС, 2005. – С. 196–197.
- Кустаров В. Н. Опыт применения транскраниальной электростимуляции при лечении предменструального синдрома / В. Н. Кустаров, В. П. Лебедев, С. А. Седнева. // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2002. – №1. – С. 61–63.
- Попова С. С. Сравнительный анализ возможностей транскраниальной электростимуляции и медикаментозной терапии в лечении угрозы прерывания беременности / С. С. Попова, М. С. Гогуа, Н. В. Алиева. // *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. – 2009. – №6. – С. 310–316
- Иммуномодулирующие эффекты синтетического аналога энкефалинов и транскраниальной электростимуляции высвобождения эндогенных опиоидных пептидов. / А. Х. Каде, В. П. Лебедев, А. П. Парахонский, А. В. Рубцовенко. // *Успехи физиологических наук*. – 1994. – №3. – С. 24.
- Мягков И. Н. Неспецифическая резистентность организма при транскраниальной электростимуляции / И. Н. Мягков. // *Омский научный вестник*. – 2006. – №7. – С. 169–170.
- Лебедев В. П. Разработка и обоснование лечебного применения транскраниальной электростимуляции защитных механизмов мозга с использованием принципов доказательной медицины (результаты двадцатилетних исследований). / В. П. Лебедев, В. И. Сергиенко // *Транскраниальная электростимуляция: экспериментально-клинические исследования* / В. П. Лебедев, В. И. Сергиенко. – Санкт-Петербург: Центр ТЭС, 2005. – С. 11–69.
- Reed T. Transcranial electrical stimulation (tES) mechanisms and its effects on cortical excitability and connectivity / T. Reed, R. Kadosh. // *Journal of Inherited Metabolic Disease*. – 2018. – №41. – P. 1123–1130. DOI: 10.1007/s10545-018-0181-4
- Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimul.* 2008. №1(3). P. / [M. A. Nitsche, L. G. Cohen, E. M. Wassermann et al.]. // *Brain Stimulation Journal*. – 2008. – №1. – P. 206–223. DOI: 10.1016/j.brs.2008.06.004
- Calcium imaging reveals glial involvement in transcranial direct current stimulation-induced plasticity in mouse brain / [H. Monai, M. Ohkura, M. Tanaka et al.]. // *Nature Communications*. – 2016. – №7. – P. 1–10. DOI: 10.1038/ncomms11100
- Transcranial direct current stimulation induces polarity-specific changes of cortical blood perfusion in the rat / [D. Wachter, A. Wrede, W. Schulz-Schaeffer et al.]. // *Experimental Neurology*. – 2011. – №2. – P. 322–327. DOI: 10.1016/j.expneurol.2010.12.005
- Брагина О. А. Анодная транскраниальная стимуляция постоянным током увеличивает церебральный кровоток, оксигенацию тканей и снижает невро-

- логические нарушения у мышей в норме и в позднем посттравматическом периоде черепно-мозговой травмы / О. А. Брагина, О. В. Семьякина-Глушковская, Д. Е. Брагин. // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Химия. Биология. Экология. – 2018. – №3. – С. 354–360. DOI: 10.18500/1816-9775-2018-18-3-354-360
22. Ruohonen J. tDCS possibly stimulates glial cells / J. Ruohonen, J. Karhu. // *Clinical Neurophysiology*. – 2012. – №10. – P. 2006–2009. DOI: 10.1016/j.clinph.2012.02.082
23. Yavari F. Transcranial Electric Stimulation for Precision Medicine: A Spatiomechanistic Framework / F. Yavari, M. A. Nitsche, H. Ekhtiari. // *Frontiers in Human Neuroscience*. – 2017. – №11. – P. 159. DOI: 10.3389/fnhum.2017.00159
24. Medeiros L. F. Neurobiological effects of transcranial direct current stimulation: a review / L. F. Medeiros, I. C. de Souza, L. P. Vidor. // *Frontiers in Psychiatry*. – 2012. – №3. – P. 110. DOI: 10.3389/fpsy.2012.00110
25. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): Challenges and future directions / [A. R. Brunoni, M. A. Nitsche, N. Bolognini et al.]. // *Brain Stimulation Journal*. – 2012. – №3. – P. 175–195. DOI: 10.1016/j.brs.2011.03.002
26. Johansen-Berg H. The Role of GABA in Human Motor Learning / H. Johansen-Berg, V. Bachtiair, C. J. Stagg. // *Current Biology*. – 2011. – №6. – P. 480–484. DOI: 10.1016/j.cub.2011.01.069
27. Direct Current Stimulation Promotes BDNF-Dependent Synaptic Plasticity: Potential Implications for Motor Learning / [B. Fritsch, J. Reis, K. Martinowich et al.]. // *Neuron*. – 2010. – №2. – P. 198–204. DOI: 10.1016/j.neuron.2010.03.035
28. Baseline effects of transcranial direct current stimulation on glutamatergic neurotransmission and large-scale network connectivity / [M. A. Hunter, B. A. Coffman, C. Gasparovic et al.]. // *Brain Research*. – 2015. – №1594. – P. 92–107. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.09.066
29. Myo-inositol content in the human brain is modified by transcranial direct current stimulation in a matter of minutes: A 1H-MRS study / [M. Rango, F. Cogiamanian, S. Marceglia et al.]. // *Magnetic Resonance in Medicine*. – 2008. – №60. – P. 782–789. DOI: 10.1002/mrm.21709
30. Transcranial direct current stimulation (tDCS) produces localized and specific alterations in neurochemistry: A 1H magnetic resonance spectroscopy study / V. P. Clark, B. A. Coffman, M. C. Trumbo, C. Gasparovic. // *Neuroscience Letters*. – 2011. – №1. – P. 67–71. DOI: 10.1016/j.neulet.2011.05.244
31. tDCS-induced alterations in GABA concentration within primary motor cortex predict motor learning and motor memory: A 7 T magnetic resonance spectroscopy study / S. Kim, M. C. Stephenson, P. G. Morris, S. R. Jackson. // *NeuroImage*. – 2014. – №99. – P. 237–243. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2014.05.070
32. Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex modulates the desire for specific foods / [F. Fregni, F. Orsati, W. Pedrosa et al.]. // *Appetite*. – 2008. – №1. – P. 34–41. DOI: 10.1016/j.appet.2007.09.016
33. Excitatory and Inhibitory Brain Metabolites as Targets of Motor Cortex Transcranial Direct Current Stimulation Therapy and Predictors of Its Efficacy in Fibromyalgia / [B. R. Foerster, T. D. Nascimento, M. DeBoer et al.]. // *Arthritis & Rheumatology*. – 2015. – №2. – P. 576–581. DOI: 10.1002/art.38945
34. Building up analgesia in humans via the endogenous μ -opioid system by combining placebo and active tDCS: a preliminary report / [M. F. DosSantos, I. K. Martikainen, T. D. Nascimento et al.]. // *PLOS ONE*. – 2014. – №7. – e102350. DOI: 10.1371/journal.pone.0102350
35. Transcranial Direct Current Stimulation to Lessen Neuropathic Pain After Spinal Cord Injury: A Mechanistic PET Study / [E. J. Yoon, Y. K. Kim, H. Kim et al.]. // *Neurorehabilitation and Neural Repair*. – 2014. – №3. – P. 250–259. DOI: 10.1177/1545968313507632
36. Neuroplastic Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Painful Symptoms Reduction in Chronic Hepatitis C: A Phase II Randomized, Double Blind, Sham Controlled Trial / [A. P. Brietzke, J. R. Rozisky, J. A. Dussan-Sarria et al.]. // *Frontiers in Neuroscience*. – 2016. – №9. – P. 498. DOI: 10.3389/fnins.2015.00498

REFERENCES

1. Vöröslakos M., Takeuchi Y., Brinyiczki K. [et al.]. Direct effects of transcranial electric stimulation on brain circuits in rats and humans. *Nature Communications*. 2018, no. 9(1), p.483. DOI: 10.1038/s41467-018-02928-3
2. Bakulin I.S., Pojdasheva A.G., Pavlov N.A. [et al.]. Transcranial electrical stimulation to improve hand function in stroke. *Advances in physiological sciences*. 2019, no. 50(1), pp.90–104. [in Russ.] DOI: 10.1134/S030117981901003X
3. Rajgorodskij Yu.M., Sharkov S.M., Urnyaeva S.I. [et al.]. Transcranial electrical stimulation in the treatment of children with enuresis. *Physiotherapy, valeneology and rehabilitation*. 2014, no.4, pp.32–36. [in Russ.]
4. Mohammadi A. Induction of Neuroplasticity by Transcranial Direct Current Stimulation. *Journal of Biomedical Physics and Engineering*. 2016, no. 6(4), pp. 205–208.
5. Edwards D., Cortes M., Datta A. [et al.]. Physiological and modeling evidence for focal transcranial electrical brain stimulation in humans: a basis for high-definition tDCS. *NeuroImage*. 2013, no. 74, pp. 266–275. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.01.042
6. Savchenko A.B. Central analgesic and peripheral effects of transcranial electrical stimulation. *Doct. Diss. Saint-Petersburg*. 1994, 22 p. [in Russ.]
7. Andreeva I.N., Akishina I.V. Transcranial electrical stimulation. *Astrakhan medical journal*. 2012, no. 1, pp. 22–27. [in Russ.]
8. Kolosova L.I., Lebedev V.P., Akoev G.N. [et al.]. Electrophysiological study of the effect of transcranial electrical stimulation on the effect of transcranial electrical stimulation on the functional recovery of the damaged sciatic nerve in the rat. *Primary Sensory Neurone*. 1997, no. 2(3), pp.177–183.
9. Rogova N.V., Petrov V.I. The effectiveness of transcranial electrical stimulation of endorphinergic brain structures in the correction of carbohydrate metabolism disorders in patients with type 2 diabetes. *Non-drug medicine*. 2009, no. 1, pp.54–59. [in Russ.]
10. Zyuzina N.A., Eliseeva L.N., Kade A.H. Improving the effectiveness of antihypertensive therapy using transcranial electrotherapy. *Transcranial electrical stimulation: experimental clinical studies*. SPb., Tsentr TES. 2009, pp. 237–243. [in Russ.]
11. Levto V.A., Shuvaeva V.N. The effect of transcranial electroanalgesia on the rheological properties of blood. *Transcranial electrical stimulation: experimental clinical studies*. SPb., 2005, vol.2, pp.196–197. [in Russ.]
12. Kustarov V.N., Lebedev V.P., Sedneva S.A. The experience of using transcranial electrical stimulation in the treatment of premenstrual syndrome. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2002, vol. LI(1), pp.61–63. [in Russ.]
13. Popova S.S., Gogua M.S., Alieva N.V. Comparative analysis of the possibilities of transcranial electrical stimulation and drug therapy in the treatment of the threat of abortion. *Bulletin of RUDN, series Medical*. 2009, no. 6, pp.310–316. [in Russ.]
14. Kade A.H., Lebedev V.P., Parahonskij A.P., Rubcovenko A.V. Immunomodulating effects of the synthetic analogue of enkephalins and transcranial electrical stimulation of the release of endogenous opioid peptides. *Advances in Physiological Sciences*. 1994, vol.25, no. 3, p. 24. [in Russ.]
15. Myagkov I.N. Nonspecific resistance in transcranial electrical stimulation. *Omsk Scientific Herald*. 2006, no. 7(43), pp.169–170. [in Russ.]
16. Lebedev V.P., Sergienko V.I. Development and justification of the therapeutic use of transcranial electrical stimulation of the brain's defense mechanisms using the principles of evidence-based medicine (results of twenty years of research). *Transcranial electrical stimulation: experimental clinical studies*. SPb., 2005, vol.2, pp. 11–69. [in Russ.]
17. Reed T., Kadosh Roi Cohen. Transcranial electrical stimulation (tES) mechanisms and its effects on cortical excitability and connectivity. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2018, no. 41(6), pp. 1123–1130. DOI: 10.1007/s10545-018-0181-4
18. Nitsche M.A., Cohen L.G., Wassermann E.M. [et al.]. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimulation*. 2008, no. 1(3), pp. 206–223. DOI: 10.1016/j.brs.2008.06.004
19. Monai H., Ohkura M., Tanaka M. [et al.]. Calcium imaging reveals glial involvement in transcranial direct current stimulation-induced plasticity in mouse brain. *Nature Communications*. 2016, vol.7, pp. 1–10. DOI: 10.1016/j.brs.2008.06.004

20. Wachter D., Wrede A., Schulz-Schaeffer W. [et al.]. Transcranial direct current stimulation induces polarity-specific changes of cortical blood perfusion in the rat. *Experimental Neurology*. 2011, vol. 227(2), pp. 322-327. DOI: 10.1016/j.expneurol.2010.12.005
21. Bragina O.A., Semyachkina-Glushkovskaya O.B., Bragin D.E. Anodic transcranial stimulation with direct current increases cerebral blood flow, tissue oxygenation and reduces neurological disorders in mice in normal and late post-traumatic period of traumatic brain injury. *News of the Saratov University. New episode. Series Chemistry. Biology. Ecology*. 2018, vol. 18(3), pp. 354-360. [in Russ.] DOI: 10.18500/1816-9775-2018-18-3-354-360
22. Ruohonen J., Karhu J. tDCS possibly stimulates glial cells. *Clinical Neurophysiology*. 2012, no. 123(10), pp. 2006-2009. DOI: 10.1016/j.clinph.2012.02.082
23. Yavari F., Nitsche M.A., Ekhtiari H. Transcranial Electric Stimulation for Precision Medicine: A Spatiomechanistic Framework. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2017, vol. 11, p. 159. DOI: 10.3389/fnhum.2017.00159
24. Medeiros L.F., de Souza I.C., Vidor L.P. [et al.]. Neurobiological effects of transcranial direct current stimulation: a review. *Frontiers of Psychiatry*. 2012, no. 3, p. 110. DOI: 10.3389/fpsy.2012.00110
25. 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, no. 5, pp. 175-195. DOI: 10.1016/j.brs.2011.03.002
26. Stagg C.J., Bachtir V., Johansen-Berg H. The role of GABA in human motor learning. *Current Biology*. 2011, no. 21(6), pp. 480-484. DOI: 10.1016/j.cub.2011.01.069
27. Fritsch B., Reis J., Martinowich K. [et al.]. Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning. *Neuron*. 2010, no. 66(2), pp. 198-204. DOI: 10.1016/j.neuron.2010.03.035.
28. Hunter M.A., Coffman B.A., Gasparovic C. [et al.]. Baseline effects of transcranial direct current stimulation on glutamatergic neurotransmission and large-scale network connectivity. *Brain Research*. 2015, no. 1594, pp. 92-107. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.09.066
29. Rango M., Cogiamanian F., Marceglia S. [et al.]. Myoinositol content in the human brain is modified by transcranial direct current stimulation in a matter of minutes: a ¹H-MRS study. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2008, no. 60, pp. 782-789. DOI: 10.1002/mrm.21709
30. Clark V. P., Coffman B. A., Trumbo M. C. [et al.]. Transcranial direct current stimulation (tDCS) produces localized and specific alterations in neurochemistry: a ¹H magnetic resonance spectroscopy study. *Neuroscience Letters*. 2011, no. 500(1), pp. 67-71. DOI: 10.1016/j.neulet.2011.05.244
31. Kim S., Stephenson M.C., Morris P.G. tDCS-induced alterations in GABA concentration within primary motor cortex predict motor learning and motor memory: a ⁷T magnetic resonance spectroscopy study. *Neuroimage*. 2014, no. 99, pp. 237-243. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2014.05.070
32. Fregni F., Orsati F., Pedrosa W. [et al.]. Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex modulates the desire for specific foods. *Appetite*. 2008, no. 51(1), pp. 34-41. DOI: 10.1016/j.appet.2007.09.016
33. Foerster B.R., Nascimento T.D., DeBoer M. [et al.]. Excitatory and inhibitory brain metabolites as targets and predictors of effective motor cortex tDCS therapy in fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatology*. 2015, no. 67(2), pp. 576-581. DOI: 10.1002/art.38945
34. DosSantos M.F., Martikainen I.K., Nascimento T.D. Building up analgesia in humans via the endogenous μ -opioid system by combining placebo and active tDCS: a preliminary report. *PLOS ONE*. 2014, no. 9(7). e102350. DOI: 10.1371/journal.pone.0102350
35. Yoon E.J., Kim Y.K., Kim H.-R. [et al.]. Transcranial direct current stimulation to lessen neuropathic pain after spinal cord injury: a mechanistic PET study. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. 2014, no. 28(3), pp. 250-259. DOI: 10.1177/1545968313507632
36. Brietzke A.P., Rozisky J.R., Dussan-Sarria J.A. [et al.]. Neuroplastic effects of transcranial direct current stimulation on painful symptoms reduction in chronic Hepatitis C: a phase II randomized, double blind, sham controlled trial. *Frontiers in Neuroscience*. 2015, no. 9, pp. 498. DOI: 10.3389/fnins.2015.00498

НЕЙРОПЛАСТИЧНІСТЬ В РЯДУ ІНДУКОВАНИХ ЕФЕКТИВ ТРАНСКРАНІАЛЬНОЇ ЕЛЕКТРОСТИМУЛЯЦІЇ

**Волошина
Наталія Петрівна**

*Державна установа «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України», вул. Академіка Павлова, 46, м. Харків, Україна, 61068
proapril@ukr.net; ORCID ID: 0000-0002-0650-6067

**Черненко
Максим Євгенович***

Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, м. Харків, Україна, 61022
mchernenko78@ukr.net; ORCID ID: 0000-0002-7810-792X

**Гапонов
Петро Костянтинович***

gaponov.petya@gmail.com
ORCID ID: 0000-0003-0631-5874

У даній статті відображені результати аналізу сучасних наукових даних щодо індукції нейропластичності за допомогою транскраніальної електростимуляції. Розглянуто три типи ефектів, що виникають при застосуванні транскраніальної електростимуляції: центральні, периферичні і змішані. До центральних ефектів віднесені аналгезія, стабілізація гемодинаміки, купірування больового синдрому. Периферичні ефекти включають в себе уповільнення зростання пухлин, модуляцію динаміки гострофазової відповіді при запаленні, прискорення загоєння шкірних ран, виразкових дефектів слизової оболонки шлунка, вогнищ некрозу при інфаркті міокарду. Зі змішаних ефектів представлені анти-стресовий, протисвербїжний, антитоксичний ефекти. В основі усіх перерахованих вище ефектів лежить виділення бе-

та-ендорфінів. Потенціювання ефектів транскраніальної електростимуляції викликається інгібіторами енкефалінази, прекурсорами 5-HT, інгібіторами моноаміноксидази та триптофанпіролази. Виділено особливості терапевтичних ефектів транскраніальної електростимуляції: вони мають гомеостатичний характер і проявляються як комплексно, так і системно. Розглянуто вплив на нейропластичність методом транскраніальної стимуляції постійним струмом (tDCS). tDCS представлена як модулятор глобальної нейронної активності. Показано, що tDCS призводить до активації нейронів і астроцитів через нейроваскулярні сполучення, безпосередньо впливає на клітини судинного ендотелію, сприяє збільшенню швидкості кровотоку в капілярах. Показано, що транскраніальна електростимуляція надає коригуючий вплив на клінічні електрофізіологічні показники у хворих з нейрогенною дисфункцією сечового міхура і з нічним енурезом, має стимулюючий вплив на гліальні клітини, різнопланово змінює нейрохімічний статус мозку, модифікує синаптичне мікрооточення, регулює різні нейротрансмітери, підвищує секрецію BDNF. Дослідження показують, що tDCS призводило до значного зниження глутамату і глутаміну в передній пояській звивині, до тенденції до зниження глутамату і глутаміну в таламусі і тенденції до збільшення ГАМК в передній частині острівця. Таким чином, транскраніальна електрична стимуляція є методом, здатним забезпечувати довготривалі терапевтичні ефекти стимуляції і впливати на процеси нейропластичності.

Ключові слова: нейропластичність, транскраніальна електростимуляція, індуковані ефекти транскраніальної електростимуляції.

NEUROPLASTICITY IN A RANGE OF INDUCED EFFECTS OF TRANSCRANIAL ELECTRICAL STIMULATION

Voloshyna Nataliia

*State institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Akademika Pavlova str., 46, Kharkiv, 61068, Ukraine
proapril@ukr.net; ORCID ID: 0000-0002-0650-6067

Chernenko Maksym*

V. N. Karazin Kharkiv National University, Maidan Svobody, 6, Kharkiv, 61022, Ukraine
mchernenko78@ukr.net; ORCID ID: 0000-0002-7810-792X

Gaponov Petro*

gaponov.petya@gmail.com
ORCID ID: 0000-0003-0631-5874

This article presents the results of an analysis of modern scientific data on the induction of neuroplasticity using transcranial electrical stimulation. Three types of effects arising from the use of transcranial electrical stimulation are considered: central, peripheral and mixed. The central effects are analgesia, stabilization of hemodynamics, relief of pain. Peripheral effects include slowing the growth of tumors, modulating the dynamics of the acute phase response during inflammation, accelerating the healing of skin wounds, ulcerative defects of the gastric mucosa, and the focus of necrosis in myocardial infarction. Of the mixed effects are antistress, antipruritic, antitoxic effects. All of the above effects are based on the release of beta-endorphins. Potentiation of the effects of transcranial electrical stimulation is caused by enkephalinase inhibitors, 5-HT precursors, monoamine oxidase and tryptophanpyrrolase inhibitors. The features of the therapeutic effects of transcranial electrical stimulation are highlighted: they have a homeostatic character and are manifested both comprehensively and systemically. The effect on neuroplasticity by transcranial direct current stimulation (tDCS) was examined. tDCS is presented as a modulator of global neural activity. It was shown that tDCS leads to the activation of neurons and astrocytes through neurovascular conjugation, directly affects the cells of the vascular endothelium, and helps increase the speed of blood flow in the capillaries. It was shown that transcranial electrical stimulation has a corrective effect on clinical electrophysiological parameters in patients with neurogenic bladder dysfunction and nocturnal enuresis, has a stimulating effect on glial cells, diversifies the brain neurochemical status, modifies the synaptic microenvironment, regulates various neurotransmitters, and increases BDNF secretion. Studies show that tDCS led to a significant decrease in glutamate and glutamine in the anterior cingulate gyrus, a tendency to decrease glutamate and glutamine in the thalamus, and a tendency to increase GABA in the anterior part of the islet. Thus, transcranial electrical stimulation is a method capable of providing long-term therapeutic effects of stimulation and affect the processes of neuroplasticity.

Keywords: neuroplasticity, transcranial electrical stimulation, induced effects of transcranial electrical stimulation