



# фМРТ-направленная ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция в терапии когнитивных расстройств при церебральной микроангиопатии

Д.Ю. Лагода, И.С. Бакулин, А.Г. Пойдашева, Д.О. Сеницын, А.Х. Забирова, З.Ш. Гаджиева, М.Р. Забитова, К.В. Шамтиева, Л.А. Добрынина, Н.А. Супонева, М.А. Пирадов

Научный центр неврологии, Москва, Россия

## Аннотация

**Введение.** Церебральная микроангиопатия (ЦМА)/болезнь мелких сосудов – основная причина сосудистых и смешанных с дегенерацией когнитивных расстройств (КР). Возможности терапии КР при ЦМА ограничены. Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС) является перспективным методом их немедикаментозной терапии.

**Цель исследования** – оценить эффект 10 сессий рТМС левой дорсолатеральной префронтальной коры (ДЛПФК) на когнитивные функции у пациентов с ЦМА.

**Материал и методы.** В исследовании участвовали 30 пациентов с ЦМА и умеренными КР. Они были рандомизированы в активную (стимуляция ДЛПФК; n = 20) и контрольную (стимуляция вертекса; n = 10) группы. В обеих группах проведено 10 сессий высокочастотной рТМС. Мишень в пределах ДЛПФК выбирали по индивидуальным данным фМРТ с парадигмой на управляющие функции мозга. Когнитивные функции оценивали по Монреальской шкале оценки когнитивного статуса (MoCA), тесту построения пути (ТМТ), «башне Лондона» и комплексной фигуре Рея–Остеррица до, сразу после и через 3 мес после стимуляции. Нежелательные явления оценивали по стандартизированным опросникам.

**Результаты.** Сравнение эффектов между группами показало статистически значимо лучший эффект в активной группе, чем в контрольной, по результатам шкалы MoCA, тестов построения пути А, В, «башня Лондона», отсроченному воспроизведению комплексной фигуры Рея–Остеррица сразу после стимуляции и шкалы MoCA, тестов ТМТ А, В и «башня Лондона» через 3 мес после стимуляции. Наблюдаемые в исследовании нежелательные явления были лёгкими по выраженности и не влияли на приверженность пациентов лечению.

**Заключение.** рТМС является многообещающим, безопасным и хорошо переносимым методом терапии умеренных КР при ЦМА, однако для формирования рекомендаций по применению в клинической практике необходимы дополнительные исследования.

**Ключевые слова:** ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция; неинвазивная стимуляция головного мозга; умеренные когнитивные расстройства; сосудистые когнитивные расстройства; болезнь мелких сосудов; церебральная микроангиопатия

**Этическое утверждение.** Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии» (протокол № 12-4/16 от 14.12.2016).

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Адрес для корреспонденции:** 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. Научный центр неврологии.  
E-mail: lagoda.d@neurology.ru. Лагода Д.Ю.

**Для цитирования:** Лагода Д.Ю., Бакулин И.С., Пойдашева А.Г., Сеницын Д.О., Забирова А.Х., Гаджиева З.Ш., Забитова М.Р., Шамтиева К.В., Добрынина Л.А., Супонева Н.А., Пирадов М.А. фМРТ-направленная ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция в терапии когнитивных расстройств при церебральной микроангиопатии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2024;18(2):24–33.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1087>

Поступила 02.02.2024 / Принята в печать 08.04.2024 / Опубликовано 25.06.2024

# Functional MRI-guided Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Cognitive Impairment in Cerebral Small Vessel Disease

Dmitry Yu. Lagoda, Ilya S. Bakulin, Alexandra G. Poydasheva, Dmitry O. Sinityn, Alfiia H. Zabirowa, Zukhra Sh. Gadzhieva, Maryam R. Zabitova, Kamila V. Shamtieva, Larisa A. Dobrynina, Natalia A. Suponeva, Michael A. Piradov

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

## Abstract

**Introduction.** Cerebral small vessel disease (CSVD) is one of the leading causes of vascular and mixed cognitive impairment (CI). Treatment options for CSVD-associated CI are limited. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is a promising non-drug treatment option.

The aim of the study was to evaluate the effects of 10 rTMS sessions of the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) on cognitive functions in CSVD patients.

**Materials and methods.** The study included 30 patients with CSVD and moderate CI randomized to the active (DLPFC stimulation;  $n = 20$ ) and control (vertex stimulation;  $n = 10$ ) groups. Both groups received 10 sessions of high-frequency rTMS. The DLPFC target was selected based on the individual paradigm fMRI data with a focus on executive functions. Cognitive function was assessed using the Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA), the Trail Making Test (TMT), the Tower of London Test, and the Rey–Osterrieth Complex Figure Test before, immediately after, and 3 months after the stimulation. Adverse events were assessed using standardized questionnaires.

**Results.** The active group showed a significantly better effect compared to the control group according to MoCA, TMT A and B, The Tower of London Test, delayed recall on the Rey–Osterrieth Complex Figure Test immediately after the stimulation and MoCA, TMT A and B and The Tower of London 3 months after the stimulation. Adverse events in the study were mild and did not affect treatment adherence.

**Conclusion.** rTMS is a promising, safe, and well-tolerated treatment option for mild cognitive impairment in CSVD. However, additional research is needed to make recommendations for its clinical use.

**Keywords:** repetitive transcranial magnetic stimulation; non-invasive brain stimulation; mild cognitive impairment; vascular cognitive impairment; cerebral small vessel disease

**Ethics approval.** The study was conducted with the informed consent of the patients. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the Research Center of Neurology (protocol No. 12-4/16, December 14, 2016).

**Source of funding.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Conflict of interest.** The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**For correspondence:** 80 Volokolamskoye Shosse, Moscow, 125367, Russia. Research Center of Neurology.  
E-mail: lagoda.d@neurology.ru. Lagoda D.Yu.

**For citation:** Lagoda D.Yu., Bakulin I.S., Poydasheva A.G., Sinityn D.O., Zabirowa A.H., Gadzhieva Z.Sh., Zabitova M.R., Shamtieva K.V., Dobrynina L.A., Suponeva N.A., Piradov M.A. Functional MRI-guided repetitive transcranial magnetic stimulation in cognitive impairment in cerebral small vessel disease. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2024;18(2):24–33.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1087>

Received 02.02.2024 / Accepted 08.04.2024 / Published 25.06.2024

## Введение

Цереброваскулярные заболевания являются второй по частоте причиной когнитивных нарушений после болезни Альцгеймера [1]. Церебральная микроангиопатия (ЦМА), также известная как болезнь мелких сосудов, является ведущей причиной сосудистых когнитивных расстройств (КР) [2, 3]. В настоящее время лекарственные возможности лечения сосудистых КР ограничены [4].

Умеренные КР (УКР) – это нарушения когнитивных функций, выходящие за пределы нормального старения,

но не достигающие клинических критериев деменции [5]. Распространённость УКР сопоставима или превосходит таковую для деменции и может достигать 42% среди населения в возрасте 65 лет и старше [6]. При этом УКР не только ухудшают качество жизни [7], но и являются независимым фактором риска развития деменции – в течение 6 лет 20–30% случаев УКР переходят в деменцию [1].

Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС) – это метод неинвазивной стимуляции головного мозга, всё более активно используемый в терапии неврологических расстройств [8]. Механизм терапев-

тического эффекта метода обычно связывают с ТМС-индуцированной синаптической пластичностью [9].

Наиболее изучено применение рТМС для терапии КР при болезни Альцгеймера. В метаанализе, включившем 12 исследований ( $n = 231$ ) с различными протоколами рТМС, в том числе мультитаргетную стимуляцию и стимуляцию дорсолатеральной префронтальной коры (ДЛПФК), установлено статистически значимое улучшение когнитивных функций в группе активной стимуляции по сравнению с контролем, при этом эффект был больше при более лёгких формах болезни Альцгеймера [10]. Наиболее убедительные доказательства эффективности получены для протокола стимуляции нескольких мишеней в сочетании с одновременным выполнением заданий когнитивного тренинга, специфичных для стимулируемой зоны, который получил название rTMS-COG. Данному протоколу в рекомендациях международной группы экспертов был присвоен уровень убедительности доказательств С [8]. Статистически значимый эффект высокочастотной рТМС левой ДЛПФК на показатели памяти у пожилых пациентов с амнестическим типом УКР был показан в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [11].

Относительно большое число исследований было посвящено применению ТМС у пациентов с болезнью Альцгеймера и амнестическим типом УКР (как додементной стадии болезни Альцгеймера). Применение ТМС при сосудистых КР изучено меньше, при этом большинство исследований было посвящено диагностическому применению ТМС, в то время как эффект рТМС оценивался лишь в единичных работах [12–14]. Две статьи были посвящены оценке эффекта 1 сессии рТМС левой ДЛПФК. В работе I. Rektorova и соавт. после 1 сессии рТМС отмечалось улучшение управляющих функций мозга (УФМ) по данным теста Струпа [12], в то время как S. Sedlackova и соавт. не получили статистически значимых различий между стимуляцией ДЛПФК и М1 (контрольная мишень) [13]. В одном из более поздних исследований была показана эффективность курса рТМС добавочной моторной области на когнитивные функции у пациентов с УКР при ЦМА [14]. Исследования эффективности нескольких сессий рТМС левой ДЛПФК у пациентов с ЦМА на данный момент не проводилось.

Ввиду структурной и функциональной неоднородности и межиндивидуальной анатомической вариабельности коры головного мозга актуально изучение возможностей персонализации мишеней для рТМС. Одним из подходов к персонализации является применение структурной нейровизуализации для построения трёхмерной модели головы с последующим наложением данных функциональной нейровизуализации, в частности фМРТ покоя и фМРТ с парадигмой [15]. Например, применение персонализации по данным функциональной коннективности активно исследуется при депрессии [16–19]. ТМС с навигацией по данным фМРТ с парадигмой активно используется в исследованиях на здоровых добровольцах [20], однако редко применяется в клинической практике (пример такого применения – работа J.P. Szafarski и соавт. на пациентах с постинсультной афазией [21]).

**Целью** данного исследования является оценка немедленного и отсроченного эффекта 10 сессий фМРТ-направленной высокочастотной рТМС левой ДЛПФК на когнитивные функции у пациентов с УКР при ЦМА.

## Материалы и методы

Исследование проводилось в ФГБНУ «Научный центр неврологии» и было построено по типу рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого с параллельным дизайном.

Критерии включения пациентов в исследование:

- возраст 45–80 лет;
- ЦМА, диагностированная по критериям STRIVE (2013) [22];
- УКР в соответствии с критериями VASCOG [23];
- отсутствие изменений в терапии когнитивных нарушений или приёме других препаратов, влияющих на центральную нервную систему, в течение 1 мес до рТМС, во время рТМС и в течение 3 мес после стимуляции.

Критерии невключения:

- наличие противопоказаний к рТМС и/или МРТ;
- наличие инсульта в анамнезе (за исключением лакунарного);
- наличие эпилепсии в анамнезе или эпилептиформной активности по данным электроэнцефалограммы;
- приём антидепрессантов или нейролептиков;
- декомпенсация тяжёлой соматической патологии;
- наличие психического расстройства или злоупотребление алкоголем и/или наркотическими веществами.

Исследование было выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией и одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии» (протокол № 12-4/16 от 14.12.2016). Все участники подписали добровольное информированное согласие перед включением в исследование.

## Дизайн исследования

После включения все пациенты были рандомизированы на 2 группы: активной стимуляции (левая ДЛПФК) или стимуляции контрольной области (зона вертекса) в соотношении 2 : 1. Рандомизация проводилась методом закрытых конвертов.

До стимуляции (T0) у пациентов оценивали когнитивные функции и фМРТ с парадигмой. Далее проводили рТМС в количестве 10 сессий (5 сессий в неделю). Повторную оценку когнитивных функций осуществляли сразу после (T1) и через 3 мес (T2) после курса рТМС. Исследователь, проводивший первичную клиническую оценку на соответствие критериям включения/невключения, а также повторные оценки когнитивных функций на каждом этапе, не был уведомлен о протоколах стимуляции (слепое исследование).

## Оценка когнитивных функций

Для оценки общего когнитивного уровня использовали Монреальскую шкалу оценки когнитивного статуса

(MoCA). Дополнительные тесты проводили для оценки УФМ и зрительно-пространственных функций [24]. УФМ оценивали с помощью теста построения пути (ТМТ), где субтест ТМТ-А оценивал психомоторную скорость и субтест ТМТ-В — разделённое внимание; по тесту «Башня Лондона» оценивали когнитивный контроль. Зрительно-пространственные функции определяли по копированию комплексной фигуры Рея–Остеррица (КФ), а невербальную память — по отсроченному воспроизведению КФ через 30 мин после копирования [25].

### Нейровизуализация

Для определения мишени стимуляции всем пациентам выполняли структурную МРТ и фМРТ с парадигмой на аппарате «3T Magnetom Verio» («Siemens»). Для получения изображения анатомической структуры использовали последовательность 3D-T1 градиентное эхо с мультипланарной реконструкцией (3D-T1 MPR), которая состоит из 176 сагиттальных срезов (TR = 1940 мс; TE = 308 мс; межсрезовый интервал 0,5 мм; поле обзора = 250 мм; матрица 256 × 256; толщина среза 1 мм). Для фМРТ с парадигмой использовали последовательность T2\*-градиентное эхо в аксиальной проекции (TR = 3000 мс; TE = 30 мс; толщина среза = 3 мм).

Парадигма имела блоковый дизайн и состояла из 4 активных блоков, разделённых 4 блоками покоя, каждый блок по 30 с. Перед началом и в конце каждого активного блока давалась вербальная команда для начала или окончания выполнения задания. Задание включало счёт про себя от 1 с пропуском чисел, кратных 3. В начале следующего активного блока пациент вновь начинал считать с 1 [26]. Перед проведением МРТ пациент обучался выполнению задания вне томографа под наблюдением исследователя.

Препроцессинг и статистический анализ индивидуальных данных фМРТ для определения мишени для стимуляции проводили с использованием программного пакета SPM12<sup>1</sup> для среды MATLAB R2018a («Mathworks»). При анализе 1-го уровня использовался регрессор со значением 1 в блоке активации, 0 — в блоке покоя и соответствующий регрессору Т-контраст с воксельным порогом значимости 0,001 без коррекции. Полученные данные регистрировались со структурными и загружались в систему для навигации. Область в пределах левой ДЛПФК (соответствует средней лобной извилине) с визуально определяемым максимумом активации выбиралась в качестве мишени для рТМС.

### Транскраниальная магнитная стимуляция

фМРТ-направленная навигационная рТМС проводилась с использованием навигационной системы стимулятора «NBS eXimia Nexstim» («Nexstim Plc»). Мишень для активной стимуляции находилась в пределах ДЛПФК, тогда как в контрольной группе использовалась область вер-

текса, определяемая по видимым анатомическим ориентирам. Для рТМС использовался стимулятор «Magstim Rapid 2» («Magstim Company Ltd.») с калиброванной для навигации восьмеркообразной катушкой. Стимуляция проводилась с интенсивностью 100% от пассивного моторного порога с *m. abductor pollicis brevis*, определённого по алгоритму Rossini–Rothwell [27]. В обеих группах высокочастотная рТМС проводилась со следующими параметрами: частота стимуляции 20 Гц, трейны по 2 с с межтрейновым интервалом 28 с, 2400 стимулов за сессию, всего 10 сессий. Пациенты заполняли стандартизированные опросники о переносимости ТМС (нежелательные явления (НЯ) во время и в течение 24 ч после стимуляции).

### Статистический анализ

Статистический анализ выполняли в программном пакете «MATLAB R2018a» («Mathworks»). Для проверки на нормальность распределения использовали критерий Шапиро–Уилка. С учётом негауссового распределения данных использовали непараметрические методы анализа. Тест Фридмана применяли для определения изменений показателей когнитивных тестов между 3 измерениями внутри каждой группы, тест Вилкоксона — для парных внутригрупповых сравнений. При межгрупповых сравнениях тест Манна–Уитни использовался для количественных характеристик (сравнение эффектов), тест Фишера (для бинарных характеристик) и расширение Фримана–Гальтона для теста Фишера (для 3 уровней шкалы Fazekas) — для сравнения качественных параметров. Изменения считались значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

#### Пациенты

Скрининг на участие в исследовании прошли 96 пациентов, из них 30 пациентов были включены в окончательный анализ (рис. 1). Обе группы не отличались статистически значимо по полу, возрасту, выраженности неврологической симптоматики или показателям когнитивных тестов (табл. 1).

Всем пациентам была выполнена фМРТ с парадигмой для определения мишени в пределах левой ДЛПФК. Локализация мишени для стимуляции для пациентов в активной группе представлена на рис. 2.

#### Оценка внутригруппового эффекта

При оценке по тесту Фридмана статистически значимый эффект временной точки в активной группе наблюдался по когнитивным тестам MoCA ( $p < 0,001$ ), ТМТ-А ( $p = 0,012$ ), ТМТ-В ( $p < 0,001$ ), «башня Лондона» ( $p < 0,001$ ), отсроченное воспроизведение КФ ( $p = 0,009$ ). Для копирования КФ эффект был статистически незначим ( $p = 0,929$ ). В контрольной группе эффект временной точки был статистически незначим для всех тестов (MoCA,  $p = 0,119$ ; ТМТ-А,  $p = 0,368$ ; ТМТ-В,  $p = 0,347$ ; «башня Лондона»,  $p = 0,187$ ; копирование и воспроизведение КФ,  $p = 0,867$  и  $p = 0,792$ ).

<sup>1</sup> Statistical Parametric Mapping; Wellcome Centre for Human Neuroimaging, UCL Queen Square Institute of Neurology, Лондон, Великобритания.  
URL: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>

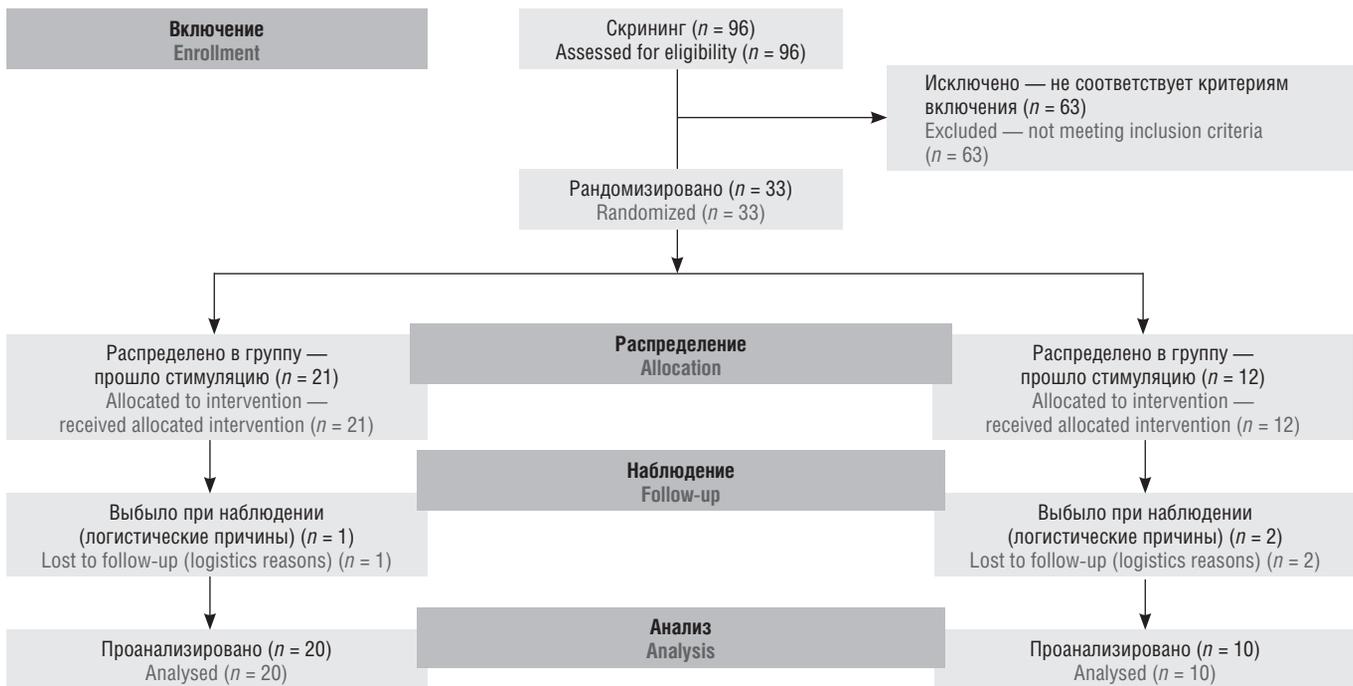


Рис. 1. Блок-схема отбора пациентов.

Fig. 1. Flow chart.

Таблица 1. Демографические, клинические и нейровизуализационные характеристики пациентов

Table 1. Demographic, clinical, and neuroimaging characteristics of patients

Показатель Parameter	Активная группа Active group (n = 20)	Контрольная группа Control group (n = 10)	p
Пол (муж), n (%) Sex (male), n (%)	10 (50)	2 (20)	0,24
Возраст, лет, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] Age, years, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	60 [57,5; 66,5]	58 [57,5; 69,0]	0,94
Нарушение походки, n (%) Gait disorder, n (%)	14 (70)	6 (60)	0,69
Псевдобульбарный синдром, n (%) Pseudobulbar palsy, n (%)	5 (25)	2 (20)	1,00
Гиперинтенсивность белого вещества (шкала Fazekas) White matter hyperintensity (Fazekas scale)			0,73
Fazekas I	2 (10%)	0	
Fazekas II	9 (45%)	4 (40%)	
Fazekas III	9 (45%)	6 (60%)	
Лакуны в белом веществе, n (%) White matter lacunes, n (%)	12 (60)	4 (40)	0,44
Лакуны в субкортикальных структурах, n (%) Lacunes in subcortical structures, n (%)	6 (30)	5 (50)	0,43
Лакуны в стволе, n (%) Brainstem lacunes, n (%)	9 (45)	4 (40)	1,00
Юкстакортикальные микрокровоизлияния, n (%) Juxtacortical microbleeds, n (%)	5 (25)	3 (30)	1,00
Субкортикальные микрокровоизлияния, n (%) Subcortical microbleeds, n (%)	11 (55)	3 (30)	0,26

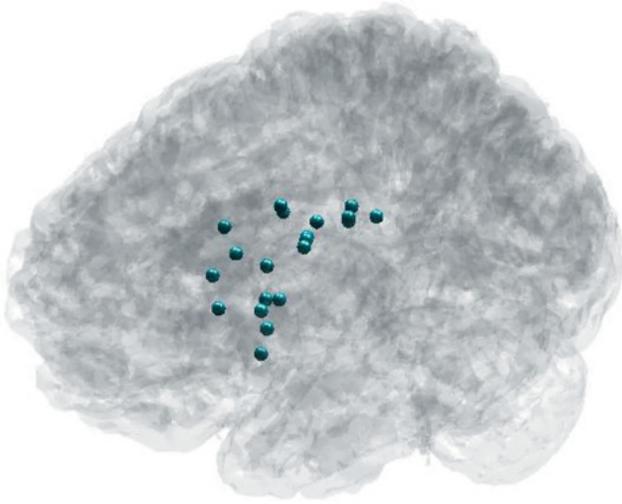


Рис. 2. Локализация мишени стимуляции в пределах левой ДЛПФК в активной группе.

Fig. 2. Localization of stimulation target within the left DLPFC in the active group.

Таблица 2. Внутригрупповой эффект рТМС, Ме [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Table 2. Intra-group effect of rTMS, Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Тест Test	Временные точки Time points	Активная группа Active group (n = 20)	p	Контрольная группа Control group (n = 10)	p
MoCA, баллы MoCA, score	T0	24,0 [22,0; 26,0]	–	22,0 [22,0; 24,0]	–
	T1	26,0 [24,0; 28,0]	< 0,001	25,0 [22,0; 25,0]	0,094
	T2	26,0 [19,5; 27,0]	0,001	23,0 [21,0; 24,0]	0,329
ТМТ-А, с   sec	T0	69,0 [51,0; 91,5]	–	56,0 [47,0; 76,0]	–
	T1	53,0 [42,5; 72,5]	0,009	57,0 [52,0; 86,0]	0,91
	T2	58,0 [41,0; 87,5]	0,08	57,0 [52,0; 86,0]	0,093
ТМТ-В, с   sec	T0	162,0 [126,0; 256,5]	–	168,0 [135,0; 243,0]	–
	T1	138,0 [106,5; 219,5]	0,007	186,0 [109,0; 207,0]	0,071
	T2	119,0 [82,0; 173,0]	0,032	169,0 [138,0; 244,0]	0,889
«Башня Лондона», баллы The Tower of London Test, score	T0	12,5 [8,75; 16,00]	–	12,0 [11,0; 14,0]	–
	T1	13,0 [11,0; 18,5]	0,002	12,0 [11,0; 16,0]	0,083
	T2	14,0 [12,5; 16,5]	0,044	10,0 [9,0; 13,0]	0,724
КФ, копирование, балл Complex Figure, copying, score	T0	32,0 [27,5; 35,0]	–	34,0 [33,0; 34,0]	–
	T1	34,0 [27,5; 36,0]	0,279	33,0 [32,0; 35,0]	0,656
	T2	33,0 [28,0; 36,0]	0,612	27,0 [25,0; 31,0]	0,380
КФ, отсроченное воспроизведение, баллы Complex Figure, delayed recall, score	T0	16,0 [8,00; 21,75]	–	15,5 [7,0; 21,5]	–
	T1	20,0 [10,25; 26,75]	0,003	17,5 [15,5; 26,0]	0,102
	T2	16,0 [9,75; 26,75]	0,690	14,0 [12,0; 21,0]	0,500

Примечание. T0 — исходная оценка; T1 — сразу после стимуляции; T2 — через 3 мес после стимуляции; p для T1 и T2 рассчитано как попарное сравнение для T1/T0 и T2/T0 соответственно.

Note. T0, baseline testing; T1, testing immediately after the stimulation; T2, testing 3 months after the stimulation; p for T1 and T2 was calculated as a pairwise comparison for T1/T0 and T2/T0, respectively.

При попарном сравнении с использованием теста Вилкоксона статистически значимое улучшение в группе активной стимуляции сразу после стимуляции и через 3 мес после стимуляции наблюдалось по тестам MoCA, ТМТ-В, «башня Лондона», в то время как для ТМТ-А и отсроченного воспроизведения КФ статистически значимое улучшение наблюдалось только сразу после стимуляции, а при копировании КФ значимой динамики не отмечено (табл. 2). В контрольной группе статистически значимых изменений не наблюдалось ни по одному из исследованных тестов ни сразу после, ни через 3 мес после стимуляции (табл. 2).

#### Сравнение эффектов между группами

При сравнении эффектов между активной и контрольной группами статистически значимо больший эффект наблюдался в активной группе по тестам MoCA, ТМТ-А и ТМТ-В, «башня Лондона» сразу после и через 3 мес после стимуляции. При отсроченном воспроизведении КФ наблюдался статистически значимо больший эффект в активной группе только сразу после стимуляции, для копирования КФ статистически значимой разницы между активной и контрольной группами не выявлено (табл. 3).

Таблица 3. Размеры эффектов рТМС (разница показателей когнитивных тестов между T1 и T0, T2 и T0) и сравнение активной и контрольной групп, Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Table 3. Effect sizes of rTMS (difference in cognitive test scores between T1 and T0, T2 and T0) and comparison of active and control groups, Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Тест   Test	Временная точка Time point	Активная группа Active group (n = 20)	Контрольная группа Control group (n = 10)	p
MoCA	T1	2 [1,0; 3,0]	1 [0,0; 2,0]	0,044
	T2	2 [0,0; 3,0]	1 [0,0; 1,0]	0,044
TMT-A	T1	-9 [-22,5; -3,0]	7 [-4,0; 12,0]	0,007
	T2	-5 [-26,5; 7,5]	7 [-4,0; 21,0]	0,041
TMT-B	T1	-15 [-54,0; 6,0]	-5 [-10,0; 9,0]	0,014
	T2	-46 [-56,5; -18,5]	-5 [-10,0; 9,0]	0,006
«Башня Лондона» The Tower of London Test	T1	2 [2,0; 3,5]	1 [0,0; 1,0]	0,019
	T2	3 [2,0; 5,0]	1 [0; 3,0]	0,046
КФ, копирование Complex Figure, copying	T1	0 [-1,0; 3,5]	0 [-1,0; 1,0]	0,275
	T2	0 [-1,5; 3,0]	0 [-1,0; 1,0]	0,270
КФ, отсроченное воспроизведение Complex Figure, delayed recall	T1	3 [0,75; 5,50]	1,5 [-0,5; 2,5]	0,043
	T2	1,5 [-1,75; 4,00]	0,5 [-0,5; 4,0]	0,480

**Примечание.** T0 — исходная оценка; T1 — сразу после стимуляции; T2 — 3 мес после стимуляции. Негативное значение указывает на ухудшение показателей тестов; позитивное — на улучшение для всех тестов, кроме TMT, для которого, наоборот, улучшение представлено негативным значением, ухудшение — позитивным.

**Note.** T0, baseline testing; T1, testing immediately after the stimulation; T2, testing 3 months after the stimulation. A negative value indicates a decline in the test scores. A positive score indicates an improvement for all tests except TMT, where improvements are indicated by a negative score and declines are indicated by a positive score.

### Переносимость

Проанализированы данные 270 сессий (180 сессий в активной группе и 90 сессий — в контрольной). Серьёзных НЯ во время рТМС не зарегистрировано ни в одной группе. Боль в области стимуляции наблюдалась во время стимуляции в 11,7% всех рТМС сессий в активной группе и в 9% — в контрольной. Тяжесть боли по визуальной числовой шкале боли в активной группе была равна 1 в 61,9% случаев, 2 — в 28,6%, 3 — в 4,75% и 5–6 — в 4,75%; в контрольной группе 2 — в 62,5% случаев, 3 — в 25,0%, 6 — в 12,5%. Другие неприятные ощущения в области стимуляции (мышечные сокращения, жжение в области стимуляции, зуд и др.) наблюдались во время 15,5% всех сессий в активной группе и в 2,2% — в контрольной группе. Во время 11,7% сессий в активной группе и 17,0% в контрольной группе пациенты отмечали сонливость. Головная боль в течение 24 ч после стимуляции наблюдалась после 3,9% всех сессий в активной группе и 8,9% — в контрольной. При сравнении частоты НЯ между активной и контрольной группами статистически значимой разницы для головной боли во время ( $p = 0,539$ ) и после стимуляции ( $p = 0,08$ ), сонливости ( $p = 0,26$ ) не выявлено, статистически значимая разница наблюдалась лишь для неболевых неприятных ощущений ( $p < 0,001$ ).

### Обсуждение

В нашей работе показано, что 10 сессий фМРТ-направленной навигационной рТМС левой ДЛПФК статистически значимо улучшают когнитивные функции у пациентов с УКР при ЦМА. Статистически значимо

большой эффект в активной группе по сравнению с контролем наблюдался как для общего когнитивного уровня, так и для отдельных доменов (УФМ и краткосрочная невербальная память), при этом сохраняясь для ряда тестов и при отсроченном тестировании через 3 мес после окончания стимуляции. Изучаемый нами протокол рТМС при УКР обладал хорошим профилем безопасности и переносимости.

В нашем протоколе в качестве мишени для стимуляции использована левая ДЛПФК. Выбор мишени был обусловлен имеющимися данными о роли этой области при сосудистых КР [28, 29], а также результатами ранее проведённых исследований, показавших эффективность стимуляции левой ДЛПФК при когнитивных нарушениях различной этиологии [30]. При ЦМА отмечается раннее поражение УФМ [28], в которых активность лобных долей играет ключевую роль. Нарушение лобно-теменных связей при поражении белого вещества на данный момент рассматривается как важный фактор в патогенезе когнитивных нарушений при ЦМА [29]. Выраженное нарушение межполушарных и лобных связей при ЦМА показано при изучении структурной коннективности [28].

Вместе с показателями УФМ улучшались невербальная память и общий когнитивный уровень. В то же время в нашем исследовании не зарегистрировано статистически значимых изменений зрительно-пространственных функций (тест копирования КФ), что может быть обусловлено преобладающей ролью задних отделов коры головного мозга, таких как теменная и затылочная кора, для данного домена [31]. Оценка эффективности приме-

нения рТМС других областей коры, отличных от ДЛПФК, или мультитаргетной ТМС для терапии нарушений зрительно-пространственных функций при УКР требует проведения дополнительных исследований.

В нашей работе для определения локализации мишени применялся анализ индивидуальных данных фМРТ с парадигмой. фМРТ-направленная ТМС рассматривается как один из потенциальных методов увеличения эффективности рТМС [32–34]. При сравнении разных подходов к определению мишени (использование системы позиционирования электродов 10–20%, с помощью структурной МРТ, фМРТ или мишени в пространстве Талайраха) показано, что для выявления значимого эффекта рТМС правой ДЛПФК на время реакции при использовании фМРТ необходима выборка в 10 раз меньше, чем при использовании системы 10–20% [33]. Недавний мета-анализ показал, что при фМРТ-направленной навигации для рТМС у здоровых добровольцев онлайн-эффект был выше, чем при других методах выбора мишени [20].

Выбранная нами парадигма преимущественно основана на задании на переключение, однако вовлекает другие компоненты УФМ, позволяет лимитировать эффект наведения [35].

Одним из ограничений метода выбора мишени с использованием индивидуальной фМРТ с парадигмой является низкая воспроизводимость результатов анализа фМРТ на индивидуальном уровне [36], хотя не ясно, какое влияние это может оказывать на клиническую эффективность. В то же время мы не сравнивали наш метод выбора мишени с другими подходами, что не позволяет сделать заключение о преимуществе персонализированного подхода и целесообразности его применения в широкой клинической практике.

Важно отметить, что эффект от рТМС по некоторым из использованных нами тестов сохранялся на протяжении не менее 3 мес после лечения. В исследовании M. Sabbagh и соавт. показано, что после курса rTMS-COG наблюдался положительный эффект, более выраженный через 12 нед после рТМС, чем через 7 нед, что согласуется с полученными в ходе настоящего исследования данными [37]. С учётом прогрессирующего характера когнитивных нарушений при ЦМА это позволяет предположить, что рТМС может оказывать эффект и на течение заболевания, однако данное утверждение требует дополнительного изучения в рамках отдельных исследований. Целесообразным представляется также изучение эффекта повторных курсов рТМС или поддерживающих сессий после основного курса. Последний подход показал эффективность при других заболеваниях, например, при депрессии и болевых синдромах [38, 39].

Одним из перспективных направлений будущих исследований является разработка эффективных комбинированных протоколов рТМС и когнитивного тренинга. Возможное увеличение эффекта нейромодуляции за счет

её комбинации с различными методами когнитивного воздействия активно изучается при неврологических и психиатрических заболеваниях [40]. Данный подход показал свою эффективность при болезни Альцгеймера [38] и требует дальнейшего изучения при сосудистых КР.

Мы не наблюдали серьёзных НЯ во время проведения курса рТМС. Отмеченные пациентами в исследовании НЯ были лёгкими по выраженности и не влияли на приверженность пациентов лечению. Спектр НЯ был сопоставим с ранее опубликованными данными [41]. Таким образом, наши данные подтверждают безопасность и хорошую переносимость рТМС левой ДЛПФК при сосудистых КР.

К ограничениям нашего исследования относится малый размер выборки, поэтому полученные результаты следует валидировать в исследованиях на больших выборках. Диагноз сосудистых КР подтверждался на основании клинических и нейровизуализационных данных в соответствии с критериями VASCOG [23], однако, учитывая отсутствие анализа цереброспинальной жидкости на бета-амилоид, мы не можем исключить наличие смешанных КР у некоторых пациентов. Мы использовали ТМС зоны вертекса в контрольной группе, что является распространённым подходом в исследованиях когнитивных функций с применением ТМС. Однако следует отметить, что в исследовании D. Pizem и соавт. показано, что одна сессия стимуляции тета-вспышками зоны вертекса оказывала эффект на время реакции, схожий с эффектом от стимуляции функционально значимой корковой области [42]. С другой стороны, в нашей работе в контрольной группе ни по одному из тестов ни в одной из временных точек значимых отличий не показано, что позволяет в некоторой мере игнорировать значимость эффекта стимуляции вертекса. Другим ограничением исследования является проведение процедуры рандомизации с неравным коэффициентом распределения по группам, вследствие чего количество участников в основной и контрольной группах не совпадало. Подобный подход ведёт к увеличению вероятности ошибки второго рода (уменьшает вероятность найти эффект, если он есть), однако не влияет на вероятность ошибки первого рода (ложноположительного результата). Следует отметить, что целью нашего исследования не было определение когнитивных тестов, для которых рТМС оказывает наибольший эффект, поэтому значения *p* приведены без поправки на множественные сравнения. Однако при использовании результатов исследования в работе, где требуется подобный отбор, следует применять поправку для контроля вероятности ложноположительных результатов.

## Заключение

В данном исследовании получены многообещающие результаты о возможной эффективности применения фМРТ-направленной рТМС для лечения УКР у пациентов с ЦМА. Однако, учитывая вышеуказанные ограничения, для более однозначных выводов необходимо проведение дальнейших исследований на более крупных выборках.

## Список источников / References

1. Wallin A., Nordlund A., Jonsson M. et al. The Gothenburg MCI study: design and distribution of Alzheimer's disease and subcortical vascular disease diagnoses from baseline to 6-year follow-up. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2016;36(1):114–131. DOI: 10.1038/jcbfm.2015.147
2. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol.* 2010;9(7):689–701. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6
3. van der Flier W.M., Skoog I., Schneider J.A. et al. Vascular cognitive impairment. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2018;4:18003. DOI: 10.1038/nrdp.2018.3
4. Ritter A., Pillai J.A. Treatment of vascular cognitive impairment. *Curr. Treat. Options Neurol.* 2015;17(8):367. DOI: 10.1007/s11940-015-0367-0
5. Petersen R.C. Clinical practice. Mild cognitive impairment. *N. Engl. J. Med.* 2011;364(23):2227–2234. DOI: 10.1056/NEJMcP0910237
6. Ward A., Arrighi H.M., Michels S., Cedarbaum J.M. Mild cognitive impairment: disparity of incidence and prevalence estimates. *Alzheimers Dement.* 2012;8(1):14–21. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.01.002
7. Hussenoeder F.S., Conrad I., Roehr S. et al. Mild cognitive impairment and quality of life in the oldest old: a closer look. *Qual. Life Res.* 2020;29(6):1675–1683. DOI: 10.1007/s11136-020-02425-5
8. Lefaucheur J.P., Aleman A., Baeken C. et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an update (2014-2018). *Clin. Neurophysiol.* 2020;131(2):474–528. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.11.002
9. Chervyakov A.V., Chernyavsky A.Y., Sinitsyn D.O., Piradov M.A. Possible mechanisms underlying the therapeutic effects of transcranial magnetic stimulation. *Front. Hum. Neurosci.* 2015;9:303. DOI: 10.3389/fnhum.2015.00303
10. Lin Y., Jiang W.J., Shan P.Y. et al. The role of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *J. Neurol. Sci.* 2019;398:184–191. DOI: 10.1016/j.jns.2019.01.038
11. Drummond Marra H.L., Myczkowski M.L., Maia Memória C. et al. Transcranial magnetic stimulation to address mild cognitive impairment in the elderly: a randomized controlled study. *Behav. Neurol.* 2015;2015:287843. DOI: 10.1155/2015/287843
12. Rektorova I., Megova S., Bares M., Rektor I. Cognitive functioning after repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with cerebrovascular disease without dementia: a pilot study of seven patients. *J. Neurol. Sci.* 2005;229-230:157–161. DOI: 10.1016/j.jns.2004.11.021
13. Sedlackova S., Rektorová I., Fanfrldová Z., Rektor I. Neurocognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with cerebrovascular disease without dementia. *J. Psychophysiol.* 2008;22(1):14–19. DOI: 10.1027/0269-8803.22.1.14
14. Лагода Д.Ю., Добрынина Л.А., Супонева Н.А. и др. Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция в терапии умеренных когнитивных расстройств при церебральной микроангиопатии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2021;15(4):5–14. DOI: 10.54101/ACEN.2021.4.1
15. Lagoda D.Y., Dobrynya L.A., Suponeva N.A. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of mild cognitive impairment due to cerebral small vessel disease. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2021;15(4):5–14. DOI: 10.54101/ACEN.2021.4.1
16. Modak A., Fitzgerald P.B. Personalising transcranial magnetic stimulation for depression using neuroimaging: a systematic review. *World J. Biol. Psychiatry.* 2021;22(9):647–669. DOI: 10.1080/15622975.2021.1907710
17. Barbour T., Lee E., Ellard K., Camprodon J. Individualized TMS target selection for MDD: clinical outcomes, mechanisms of action and predictors of response. *Brain Stimul.* 2019;12(2):516. DOI: 10.1186/s12888-020-03030-z
18. Cash R.F.H., Weigand A., Zalesky A. et al. Using brain imaging to improve spatial targeting of transcranial magnetic stimulation for depression. *Biological Psychiatry.* 2020;7:S0006-3223(20)31668-1. DOI: 10.1016/j.biopsych.2020.05.033
19. Пойдашева А.Г., Синицын Д.О., Бакулин И.С. и др. Определение мишени для транскраниальной магнитной стимуляции у пациентов с резистентным к фармакотерапии депрессивным эпизодом на основе индивидуальных параметров функциональной магнитно-резонансной томографии покоя (пилотное слепое контролируемое исследование). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;11(4):44–50. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-4-44-50
20. Poydasheva A.G., Sinitsyn D.O., Bakulin I.S. et al. Target determination for transcranial magnetic stimulation in patients with a pharmacotherapy-resistant depressive episode based on the individual parameters of resting-state functional magnetic resonance imaging (a pilot blind controlled trial). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(4):44–50. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-4-44-50
21. Cole E.J., Phillips A.L., Bentzley B.S. et al. Stanford Neuromodulation Therapy (SNT): a double-blind randomized controlled trial. *Am. J. Psychiatry.* 2021;appiajp202120101429. DOI: 10.1176/appi.ajp.2021.20101429
22. Beynel L., Appelbaum L.G., Lubner B. et al. Effects of online repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on cognitive processing: A meta-analysis and recommendations for future studies. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2019;107:47–58. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.08.018
23. Szaflarski J.P., Vannest J., Wu S.W. et al. Excitatory repetitive transcranial magnetic stimulation induces improvements in chronic post-stroke aphasia. *Med. Sci. Monit.* 2011;17(3):CR132–CR 139. DOI: 10.12659/msm.881446
24. Wardlaw J.M., Smith E.E., Biessels G.J. et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 2013;12(8):822–838. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8
25. Sachdev P., Kalaria R., O'Brien J. et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2014;28(3):206–218. DOI: 10.1097/WAD.0000000000000034
26. Salvadori E., Poggessi A., Pracucci G. et al. Development and psychometric properties of a neuropsychological battery for mild cognitive impairment with small vessel disease: the VMCI-Tuscany Study. *J. Alzheimers Dis.* 2015;43(4):1313–1323. DOI: 10.3233/JAD-141449
27. Lezak M.D., Howieson D.B., Loring D.W., Fischer J.S. *Neuropsychological assessment.* N.Y., 2012:499–504.
28. Gadzhieva Z., Kremneva E., Morozova S. et al. fMRI of healthy elderly during Stroop test and the serial count test: Comparative analysis. *J. Alzheimers Dis. Parkinsonism.* 2018;8:52. DOI: 10.4172/2161-0460-C1-037
29. Rossini P.M., Barker A.T., Berardelli A. et al. Noninvasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1994;91:79–92. DOI: 10.1016/0013-4694(94)90029-9
30. Ter Telgte A., van Leijsen E.M.C., Wiegertjes K. et al. Cerebral small vessel disease: from a focal to a global perspective. *Nat. Rev. Neurol.* 2018;14(7):387–398. DOI: 10.1038/s41582-018-0014-y
31. Dey A.K., Stamenova V., Turner G. et al. Pathoconnectomics of cognitive impairment in small vessel disease: a systematic review. *Alzheimers Dement.* 2016;12(7):831–845. DOI: 10.1016/j.jalz.2016.01.007
32. Guse B., Falkai P., Wobrock T. Cognitive effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: a systematic review. *J. Neural. Transm (Vienna).* 2010;117(1):105–122. DOI: 10.1007/s00702-009-0333-7
33. Pisella L. Visual perception is dependent on visuospatial working memory and thus on the posterior parietal cortex. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 2017;60(3):141–147. DOI: 10.1016/j.rehab.2016.01.002
34. Rosen A.C. Targeting location relates to treatment response in active but not sham rTMS stimulation. *Brain Stimul.* 2021;14(3):703–709. DOI: 10.1016/j.brs.2021.04.010
35. Sack A.T., Cohen Kadosh R., Schuhmann T. et al. Optimizing functional accuracy of TMS in cognitive studies: a comparison of methods. *J. Cogn. Neurosci.* 2009;21(2):207–221. DOI: 10.1162/jocn.2009.21126
36. Bakulin I., Zabirowa A., Lagoda D. et al. Combining HF rTMS over the left DLPFC with concurrent cognitive activity for the offline modulation of working memory in healthy volunteers: a proof-of-concept study. *Brain Sci.* 2020;10(2):83. DOI: 10.3390/brainsci10020083
37. Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Морозова С.Н. и др. Управляющие функции мозга: функциональная магнитно-резонансная томография с использованием теста Струпа и теста серийного счета про себя у здоровых добровольцев. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018;118(11):64–71. DOI: 10.17116/jnevro201811811164
38. Dobrynya L.A., Gadzhieva Z.S., Morozova S.N. et al. Executive functions: fMRI of healthy volunteers during Stroop test and the serial count test. *Zhurnal neurologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova.* 2018;118(11):64–71. DOI: 10.17116/jnevro201811811164
39. Elliott M.L., Knodt A.R., Ireland D. et al. What is the test-retest reliability of common task-functional MRI measures? New empirical evidence and a meta-analysis. *Psychol Sci.* 2020;31(7):792–806. DOI: 10.1177/0956797620916786

37. Sabbagh M., Sadowsky C., Touse B. et al. Effects of a combined transcranial magnetic stimulation (TMS) and cognitive training intervention in patients with Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2020;16(4):641–650. DOI: 10.1016/j.jalz.2019.08.197
38. Hodaj H., Alibeu J.P., Payen J.F., Lefaucheur J.P. Treatment of chronic facial pain including cluster headache by repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex with maintenance sessions: a naturalistic study. *Brain Stimul.* 2015;8(4):801–807. DOI: 10.1016/j.brs.2015.01.416
39. Chang J., Chu Y., Ren Y. et al. Maintenance treatment of transcranial magnetic stimulation (TMS) for treatment-resistant depression patients responding to acute TMS treatment. *Int. J. Physiol. Pathophysiol. Pharmacol.* 2020;12(5):128–133.

40. Sathappan A.V., Luber B.M., Lisanby S.H. The dynamic duo: combining noninvasive brain stimulation with cognitive interventions. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2019;89:347–360. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2018.10.006
41. Rossi S., Hallett M., Rossini P.M., Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin. Neurophysiol.* 2009;120(12):2008–2039. DOI: 10.1016/j.clinph.2009.08.016
42. Pizem D., Novakova L., Gajdos M., Rektorova I. Is the vertex a good control stimulation site? Theta burst stimulation in healthy controls. *J. Neural. Transm. (Vienna).* 2022;129(3):319–329. DOI: 10.1007/s00702-022-02466-9

## Информация об авторах

*Лагода Дмитрий Юрьевич* – к.м.н., н.с. группы неинвазивной нейромодуляции Института нейрореабилитации и восстановительных технологий Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9267-8315>

*Бакулин Илья Сергеевич* – к.м.н., с.н.с., рук. группы неинвазивной нейромодуляции Института нейрореабилитации и восстановительных технологий Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0716-3737>

*Пойдашева Александра Георгиевна* – к.м.н., н.с. группы неинвазивной нейромодуляции Института нейрореабилитации и восстановительных технологий Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1841-1177>

*Синицын Дмитрий Олегович* – к.ф.м.н., н.с. Института нейрореабилитации и восстановительных технологий Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9951-9803>

*Забирова Альфия Ходжаевна* – аспирант, врач-невролог Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8544-3107>

*Гаджиева Зухра Шарипутдиновна* – к.м.н., врач-невролог 3-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7498-4063>

*Забитова Марьям Руслановна* – к.м.н., н.с. 3-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2523-333X>

*Шамтиева Камила Витальевна* – к.м.н., н.с. 3-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6995-1352>

*Добрынина Лариса Анатольевна* – д.м.н., рук. 3-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9929-2725>

*Супонева Наталья Александровна* – д.м.н., член-корреспондент РАН, директор Института нейрореабилитации и восстановительных технологий Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>

*Пирадов Михаил Александрович* – д.м.н., профессор, академик РАН, директор Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>

**Вклад авторов:** *Лагода Д.Ю.* – создание концепции исследования, проведение исследования, курирование данных, анализ данных, подготовка черновика рукописи; *Добрынина Л.А., Супонева Н.А., Пирадов М.А.* – создание концепции исследования, руководство научно-исследовательской работой, доработка и редактирование рукописи; *Бакулин И.С., Пойдашева А.Г.* – разработка методологии, проведение исследования, подготовка черновика рукописи, доработка и редактирование рукописи; *Синицын Д.О., Забирова А.Х.* – анализ данных, подготовка черновика рукописи, доработка и редактирование рукописи; *Гаджиева З.Ш., Забитова М.Р., Шамтиева К.В.* – проведение исследования, курирование данных, доработка и редактирование рукописи.

## Information about the authors

*Dmitry Yu. Lagoda* – Cand. Sci. (Med.), researcher, Noninvasive neuromodulation group, Institute of Neurorehabilitation and Rehabilitation Medicine, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9267-8315>

*Ilya S. Bakulin* – Cand. Sci. (Med.), senior researcher, Head, Noninvasive neuromodulation group, Institute of Neurorehabilitation and Rehabilitation Medicine, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0716-3737>

*Alexandra G. Poydasheva* – Cand. Sci. (Med.), researcher, Noninvasive neuromodulation group, Institute of Neurorehabilitation and Rehabilitation Medicine, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1841-1177>

*Dmitry O. Sinityn* – Cand. Sci. (Physics and Math.), researcher, Institute of neurorehabilitation and rehabilitation medicine, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9951-9803>

*Alfia Kh. Zabitova* – postgraduate student, neurologist, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8544-3107>

*Zukhra Sh. Gadzhieva* – Cand. Sci. (Med.), neurologist, 3<sup>rd</sup> Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7498-4063>

*Maryam R. Zabitova* – Cand. Sci. (Med.), researcher, 3<sup>rd</sup> Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2523-333X>

*Kamila V. Shamtieva* – Cand. Sci. (Med.), researcher, 3<sup>rd</sup> Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6995-1352>

*Larisa A. Dobrynina* – D. Sci. (Med.), chief researcher, Head, 3<sup>rd</sup> Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9929-2725>

*Natalia A. Suponeva* – D. Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Institute of Neurorehabilitation and Restorative Technologies, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>

*Michael A. Piradov* – D. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>

**Author contribution:** *Lagoda D.Yu.* – creating a research concept, conducting research, curating data, analyzing data, preparing a draft manuscript; *Dobrynina L.A., Suponeva N.A., Piradov M.A.* – creation of the research concept, management of research work, revision and editing of the manuscript; *Bakulin I.S., Poydasheva A.G.* – methodology development, research, preparation of a draft manuscript, revision and editing of the manuscript; *Sinityn D.O., Zabitova A.Kh.* – data analysis, preparation of a draft manuscript, revision and editing of the manuscript; *Gadzhieva Z.Sh., Zabitova M.R., Shamtieva K.V.* – conducting research, data curation, revision and editing of the manuscript.