

Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция в терапии умеренных когнитивных расстройств при церебральной микроангиопатии

Д.Ю. Лагода, Л.А. Добрынина, Н.А. Супонева, И.С. Бакулин, А.Г. Пойдашева, М.М. Цыпуштанова, А.С. Кадьков, М.А. Пирадов

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Введение. Умеренные когнитивные расстройства (УКР) негативно влияют на качество жизни пациентов и являются фактором риска развития деменции. Одной из основных причин УКР является церебральная микроангиопатия (ЦМА). Ранее установленная связь снижения функциональной активности дополнительной моторной области (ДМО) в развитии когнитивных нарушений у пациентов с ЦМА позволяет рассматривать ритмическую транскраниальную магнитную стимуляцию (рТМС) ДМО под контролем функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) в качестве перспективного метода терапии УКР при ЦМА.

Цель исследования — оценить эффективность и переносимость фМРТ-направленной рТМС ДМО у пациентов с УКР при ЦМА.

Материалы и методы. 20 пациентов случайным образом были распределены в активную (стимуляция ДМО; $n = 10$) и контрольную (стимуляция вертекса; $n = 10$) группы. Все пациенты получали 10 сессий высокочастотной рТМС. Для оценки эффектов использовались шкалы МоСА, тест построения пути, «Башня Лондона», копирование и отсроченное воспроизведение комплексной фигуры Рея–Остеррица. Тестирование проводили до, сразу после и через 3 мес после рТМС.

Результаты. В активной группе сразу после рТМС статистически значимо улучшались показатели тестов МоСА, «Башня Лондона», отсроченное воспроизведение комплексной фигуры Рея–Остеррица. Через 3 мес сохранялось статистически значимое улучшение показателей МоСА и «Башня Лондона». В контрольной группе статистически значимого улучшения не было. Группы были сопоставимы по частоте появления головной боли во время и в течение 24 после сессии, неприятных ощущений во время сессии.

Заключение. фМРТ-направленная рТМС ДМО — эффективный и перспективный метод терапии УКР при ЦМА с продолжительностью эффекта от 3 мес и благоприятным профилем переносимости.

Ключевые слова: церебральная микроангиопатия; болезнь мелких сосудов; фМРТ-направленная ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция; умеренные когнитивные расстройства

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. ФГБНУ «Научный центр неврологии».
E-mail: lagoda.d@neurology.ru. Лагода Д.Ю.

Для цитирования: Лагода Д.Ю., Добрынина Л.А., Супонева Н.А., Бакулин И.С., Пойдашева А.Г., Цыпуштанова М.М., Кадьков А.С., Пирадов М.А. Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция в терапии умеренных когнитивных расстройств при церебральной микроангиопатии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2021; 15(4): 5–14.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2021.4.1>

Поступила 16.06.2021 / Принята в печать 12.07.2021

Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of mild cognitive impairment due to cerebral small vessel disease

Dmitry Yu. Lagoda, Larisa A. Dobrynina, Natalya A. Suponeva, Ilya S. Bakulin, Alexandra G. Poydasheva, Mariia M. Tsyushtanova, Albert S. Kadykov, Mikhail A. Piradov

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Introduction. Mild cognitive impairment (MCI) negatively affects patients' quality of life and is a risk factor for dementia. One of the main causes of MCI is cerebral small vessel disease (CSVD). The previously established link between decreased activity in the supplementary motor area (SMA) and cognitive impairment in patients with CSVD makes it possible to consider repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the SMA with functional magnetic resonance imaging (fMRI)-assisted positioning as a promising method for treating MCI caused by CSVD.

The aim of the study was to evaluate the efficacy and tolerability of fMRI-guided rTMS of the SMA in patients with MCI caused by CSVD.

Materials and methods. Twenty patients were randomly assigned to the intervention (SMA stimulation; $n = 10$) and the control (vertex stimulation; $n = 10$) groups. All patients underwent 10 sessions of high-frequency rTMS. The MoCA scale, trail making test, Tower of London test, and copying and delayed recall in the Rey–Osterrieth complex figure test were used to assess treatment effect. Testing was conducted before, immediately after and 3 months post rTMS.

Материалы и методы

Участие в исследовании и критерии включения/невключения

В исследование были включены пациенты с УКР вследствие ЦМА. Перед включением в исследование все пациенты подписали добровольное информированное согласие. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии» (протокол № 12-4/16 от 14.12.2016).

Критерии включения в исследование:

- наличие добровольного информированного согласия;
- сосудистые УКР по критериям VASCOG [23];
- МРТ-признаки ЦМА [24].

Критерии неключения в исследование:

- отказ пациента от участия в исследовании;
- другие причины когнитивных нарушений;
- наличие в анамнезе эпилепсии, эпилептических приступов, наличие эпилептиформной активности по данным ЭЭГ;
- наличие противопоказаний для проведения МРТ;
- наличие противопоказаний для проведения ТМС;
- наличие при МРТ головного мозга изменений, не соответствующих ЦМА;
- тяжёлая соматическая патология;
- терапия препаратами, влияющими на возбудимость коры головного мозга.

Критерии исключения из исследования:

- отказ пациента от участия в исследовании на любом его этапе;
- развитие серьёзных нежелательных явлений.

Нейропсихологическое тестирование

Для изучения общего когнитивного уровня у пациентов использовалась Монреальская шкала оценки когнитивного статуса (Montreal Cognitive Assessment Scale, MoCA), максимальное число баллов — 30 [25].

Для тестирования управляющих функций мозга использовали тесты на построение пути (Trail making test, TMT) и «Башня Лондона». TMT включает в себя часть А (TMT A), которая позволяет оценить скорость психомоторных реакций, и часть В (TMT B), которая позволяет оценить разделённое внимание [26]. Тест «Башня Лондона» отражает функцию мысленного контроля и планирования [26], максимальное число баллов — 22.

Для оценки зрительно-пространственной функции использовалось задание на копирование комплексной фигуры Рея–Остеррица, максимальное число баллов — 36 [26].

Отсроченное воспроизведение комплексной фигуры Рея–Остеррица использовалось для оценки невербальной памяти, максимальное число баллов — 36 [26].

Функциональная МРТ с когнитивной парадигмой

Для выбора мишени стимуляции в пределах ДМО у пациентов до начала стимуляции выполнялась фМРТ с разработанной в ФГБНУ «Научный центр неврологии» парадигмой на управляющие функции мозга [27, 28].

МРТ-исследование проводили на томографе «Magnetom Verio» («Siemens») с величиной магнитной индукции 3 Т. Для получения структурного изображения использовали режим 3D-T1 градиентного эхо (3D-T1 MPR, multiplanar reconstruction). Для фМРТ с заданием использовали режим T2* — градиентное эхо, продолжительность 4 мин 8 с.

Во время фМРТ испытуемый выполнял задание на серийный счёт, состоящее из 4 активных блоков, чередующихся с 4 блоками покоя. После предъявления команды о начале выполнения испытуемый должен был мысленно называть целые числа по порядку, начиная с единицы и пропуская числа, кратные трём. После команды о прекращении выполнения задания пациент прекращал счёт, не запоминая, на каком числе остановился. При начале следующего активного блока пациент снова начинал с 1. Перед началом МРТ-исследования пациент проходил обучение выполнению задания с контролем правильности выполнения.

Выбор мишени стимуляции в пределах ДМО осуществлялся по индивидуальным данным активации. Обработка фМРТ проводилась с применением программного продукта «MATLAB R2011b» («Mathworks») и программного пакета SPM12¹.

Этап предобработки данных включал:

- 1) коррекцию времени регистрации срезов;
- 2) выравнивание изображений для коррекции артефактов от движения пациента;
- 3) пространственное сглаживание для снижения влияния индивидуальной вариативности анатомии.

Полученная при анализе первого уровня индивидуальная карта активации корегистровалась со структурным изображением.

Навигационная транскраниальная магнитная стимуляция

До начала курса стимуляции испытуемые были рандомизированы методом конвертов в группы стимуляции ДМО (активную) и зоны вертекса (контрольную).

Навигация осуществлялась с использованием аппарата «NBS eXimia» («Nexstim»). Для получения 3D-модели головы испытуемого использовались данные МРТ в режиме T1-MPR. Мишень стимуляции в активной группе выбиралась в пределах ДМО в области максимальной активации BOLD-сигнала по данным фМРТ, наложенным на структурные данные. В контрольной группе мишень в зоне вертекса выбиралась по внешним ориентирам.

Для ритмической стимуляции использовался аппарат «Magstim Rapid 2» («The Magstim Company Ltd.») с 8-образной катушкой, калиброванной для совмещения с навигационной системой. Для стимуляции как ДМО, так и контрольной зоны (область вертекса) использовались следующие параметры: частота 20 Гц, стимуляция сериями по 2 с, межсерийный интервал 28 с, 2400 стимулов за 1 сессию (продолжительность сессии — 30 мин), всего 10 сессий. Сессии проводились в одно и то же время, 5 сессий в неделю (понедельник–пятница). Интенсивность стимуляции — 100% от пассивного порога вызванного моторного ответа (ВМО). Порог ВМО для подбора интенсивности рТМС определяли перед первой сессией.

¹ Statistical Parametric Mapping. URL: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>

После каждой сессии рТМС оценивали переносимость стимуляции по специальным опросникам для обнаружения нежелательных явлений во время стимуляции. Через 24 ч после сессии заполнялся опросник для фиксации нежелательных явлений в течение суток после рТМС [23].

Статистическая обработка

Статистическую обработку данных нейропсихологического тестирования проводили с применением программного пакета «MATLAB 2018a» («Mathworks»). Использовали методы непараметрической статистики. Данные в тексте и таблицах представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей (Me [LQ; UQ]). Для оценки эффекта в группе использовали тест для двух связанных выборок — критерий Вилкоксона, отличий между группами, а также для сравнения эффектов между группами — тест для двух несвязанных групп (критерий Манна–Уитни). Качественные параметры сравнивали с помощью точного критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика пациентов

Скрининг прошли 46 пациентов, в исследование было включено 20 пациентов с УКР при ЦМА, из которых 10 было рандомизировано в группу стимуляции ДМО, 10 — в контрольную группу (рис. 1). Пациенты в группах были сопоставимы по полу ($p = 1,0$), возрасту ($p = 0,94$) и данным когнитивных тестов до начала стимуляции (табл. 1).

Эффект рТМС на когнитивные функции

В табл. 2 представлены данные изменения показателей когнитивных тестов сразу после курса рТМС и через 3 мес после стимуляции, в табл. 3 — сравнение изменений показателей когнитивных тестов между группами.

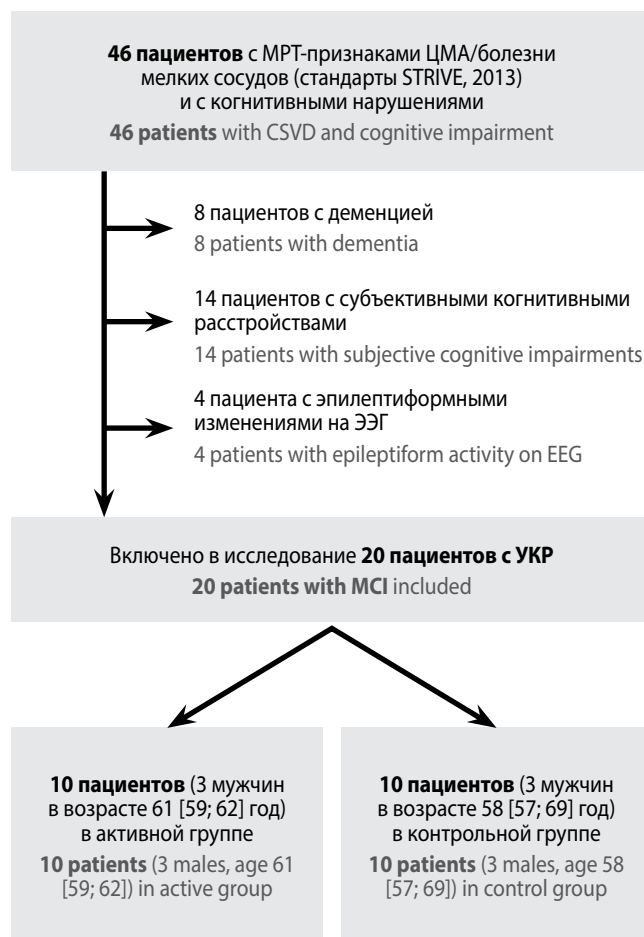


Рис. 1. Диаграмма отбора пациентов для исследования.

Fig. 1. A flowchart of patient selection for the study.

Таблица 1. Результаты нейропсихологического тестирования в группах стимуляции ДМО и контрольной до начала рТМС (критерий Манна–Уитни)

Table 1. Neuropsychological test results in the SMA stimulation group and the control group before rTMS (Mann–Whitney test)

Показатель Test	Группа стимуляции ДМО SMA stimulation group (n = 10)	Контрольная группа (вертекс) Control group (vertex) (n = 10)	p
MoCA, баллы MoCA, points	23 [20; 26]	22 [22; 24]	0,20
ТМТ А, с TMT A, sec	42 [36; 58]	56 [47; 88]	0,40
ТМТ В, с TMT B, sec	126 [86; 146]	148 [135; 243]	0,33
«Башня Лондона», баллы Tower of London, points	13 [12; 14]	12 [11; 14]	0,75
Фигура Рея–Остеррица, копирование, баллы Rey–Osterrieth complex figure test, copying, points	35,0 [32,0; 36,0]	34,0 [30,0; 34,0]	0,37
Фигура Рея–Остеррица, отсроченное воспроизведение, баллы Rey–Osterrieth complex figure test, delayed recall, points	16,0 [14,5; 28,5]	15,5 [7,0; 21,5]	0,98

Таблица 2. Изменение показателей когнитивных тестов после рТМС в активной и контрольной группах

Table 2. Changes in cognitive test results after rTMS in the intervention and control groups

Тест Test	Время Time	Активная группа Intervention group	Контрольная группа Control group
МоСА, баллы MoCA, points	T1	27 [23; 28]*	25 [22; 25]
	T2	28 [23; 28]*	21 [20; 24]
ТМТ А, с TMT A, sec	T1	50 [37; 57]	57 [52; 91]
	T2	45 [38; 56]	45 [38; 70]
ТМТ В, с TMT B, sec	T1	131 [91; 138]	184 [109; 188]
	T2	123 [91; 160]	140 [118; 186]
«Башня Лондона», баллы Tower of London, points	T1	15 [14; 17]*	12 [11; 16].
	T2	15 [14; 17]*	10 [9; 11].
Фигура Рея–Остеррица, копирование, баллы Rey–Osterrieth complex figure test, copying, points	T1	34,0 [33,0; 35,0]	33,0 [33,0; 35,0]
	T2	34,0 [30,0; 34,0]	27,0 [24,0; 27,0]**
Фигура Рея–Остеррица, отсроченное воспроизведение, баллы Rey–Osterrieth complex figure test, delayed recall, points	T1	27,0 [18,0; 31,5]*	17,5 [9,0; 26,0]
	T2	18,5 [13,0; 26,0]	12,5 [6,0; 17,0]**

Примечание. T1 — сразу после курса рТМС; T2 — через 3 мес после курса рТМС; * — статистически значимое улучшение по сравнению с показателем до рТМС; ** — статистически значимое ухудшение по сравнению с показателем до рТМС.

Note. T1 — immediately after a course of rTMS; T2 — 3 months after a course of rTMS; * — statistically significant improvement compared to before rTMS; ** — statistically significant deterioration compared to before rTMS.

Таблица 3. Сравнение величины эффекта после рТМС на показатели когнитивных тестов между группами

Table 3. Intergroup comparison of the effect of cognitive test results after rTMS

Тест Test	Время Time	Активная группа (эффект стимуляции по сравнению с исходным уровнем) Intervention group (stimulation compared to baseline)	Контрольная группа (эффект стимуляции по сравнению с исходным уровнем) Control group (stimulation compared to baseline)	p
МоСА, баллы MoCA, points	T1	4 [2; 5]	0 [0; 4]	0,04*
	T2	4 [2; 6]	-1 [-1; 0]	0,01*
ТМТ А, с TMT A, sec	T1	-3 [-5; 14]	5 [-4; 12]	0,27
	T2	-2 [-4; 9]	-11 [-18; -9]	<0,01*
ТМТ В, с TMT B, sec	T1	-4 [-12; 5]	-26 [-45; 9]	0,60
	T2	2 [-15; 17]	-16 [-34; -2]	0,19
«Башня Лондона», баллы Tower of London, points	T1	2 [1; 4]	2 [1; 6]	0,58
	T2	2 [1; 6]	-2 [-3; -2]	<0,01*
Фигура Рея–Остеррица, копирование, баллы Rey–Osterrieth complex figure test, copying, points	T1	0,0 [-1,0; 2,0]	0,0 [-1,0; 1,0]	0,49
	T2	0,0 [-1,0; 2,0]	-7,0 [-7,0; -6,0]	<0,01*
Фигура Рея–Остеррица, отсроченное воспроизведение, баллы Rey–Osterrieth complex figure test, delayed recall, points	T1	3,0 [2,0; 4,5]	1,5 [-0,5; 6,0]	0,36
	T2	1,0 [0,0; 3,0]	-3,0 [-4,0; -1,0]	<0,01*

Примечание. T1 — сразу после курса рТМС; T2 — через 3 мес после курса рТМС; * — статистически значимая разница между группами; для балльных тестов отрицательное значение соответствует ухудшению, положительное — улучшению; для тестов на время — отрицательное значение соответствует улучшению, положительное — ухудшению.

Note. T1 — immediately after a course of rTMS; T2 — 3 months after a course of rTMS; * — statistically significant intergroup difference; for tests scored in points, a negative value corresponds to deterioration, while a positive value corresponds to improvement; for timed tests, a negative value corresponds to improvement, while a positive value corresponds to deterioration.

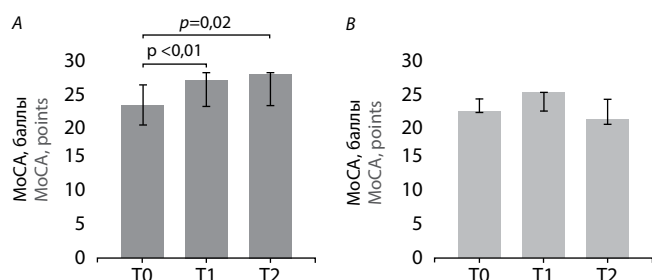


Рис. 2. Сравнение показателей теста МоСА в активной и контрольной группах до и после стимуляции.

A — активная группа; *B* — контрольная группа; T0 — до стимуляции; T1 — сразу после стимуляции; T2 — через 3 мес после стимуляции.

Fig. 2. Comparison of the MoCA test results in the intervention and control groups, before and after stimulation.

A — active group; *B* — control group; T0 — before stimulation; T1 — immediately after stimulation; T2 — 3 months after stimulation.

Общий когнитивный уровень

При оценке влияния рТМС на показатель шкалы МоСА (рис. 2) наблюдается статистически значимое улучшение в группе стимуляции ДМО как сразу после курса рТМС ($p < 0,01$), так и через 3 мес ($p = 0,02$). В контрольной группе статистически значимого изменения после курса рТМС не было ($p = 0,10$ и $p = 0,10$).

При сравнении эффекта рТМС ДМО между группами в активной группе показатель по шкале увеличивался статистически значимо больше, чем в контрольной, сразу после ($p = 0,04$) и через 3 мес ($p = 0,01$) после стимуляции.

Управляющие функции мозга

При оценке психомоторной скорости (по тесту ТМТ А) в группе стимуляции ДМО ни сразу после рТМС ($p = 0,89$), ни через 3 мес ($p = 0,75$) статистически значимого улучшения не наблюдалось. В контрольной группе статистически значимых изменений не было. При сравнении эффекта рТМС между группами изменение показателей ТМТ А в активной группе было статистически значимо меньше, чем в контрольной, через 3 мес ($p < 0,01$).

Показатель ТМТ В, оценивающий разделённое внимание, статистически значимо не изменялся при внутригрупповом сравнении ни сразу после рТМС ($p = 0,59$), ни через 3 мес ($p = 0,50$) в группе стимуляции ДМО и контрольной ($p = 0,25$ и $p = 0,10$ соответственно). При межгрупповом сравнении сразу после и через 3 мес после стимуляции между группами статистически значимой разницы не было ($p = 0,60$ и $p = 0,19$).

При оценке мысленного контроля и планирования по данным теста «Башня Лондона» (рис. 3) сразу после рТМС отмечено статистически значимое улучшение в группе ДМО ($p = 0,04$), которое сохранялось и через 3 мес ($p = 0,04$). В то же время в контрольной группе после стимуляции статистически значимых изменений не было ($p = 0,15$), а через 3 мес отмечалось статистически значимое снижение показателей ($p < 0,01$). При сравнении эффектов между активной и контрольной группами сразу после рТМС показатель статистически значимо не отличался ($p = 0,58$), тогда как

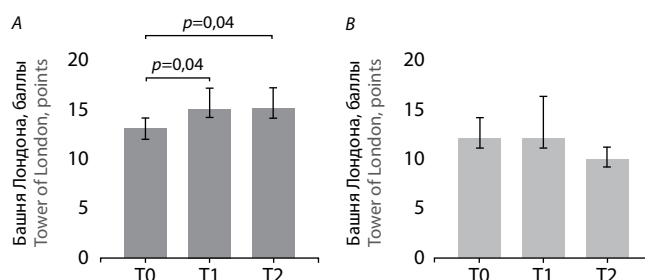


Рис. 3. Сравнение показателей теста «Башня Лондона» в активной и контрольной группах до и после стимуляции.

A — активная группа; *B* — контрольная группа; T0 — до стимуляции; T1 — сразу после стимуляции; T2 — через 3 мес после стимуляции.

Fig. 3. Comparison of the Tower of London test results in the intervention and control groups, before and after stimulation.

A — intervention group; *B* — control group; T0 — before stimulation; T1 — immediately after stimulation; T2 — 3 months after stimulation.

через 3 мес в динамике изменений наблюдалась статистически значимая разница ($p < 0,01$).

Зрительно-пространственная функция

При оценке копирования комплексной фигуры Рея—Остеррица статистически значимых изменений после курса рТМС и через 3 мес не было в группе стимуляции ДМО ($p = 0,28$ и $p = 0,86$ соответственно), в контрольной группе сразу после стимуляции статистически значимых изменений не было ($p = 0,58$), но через 3 мес отмечалось значимое ухудшение показателей теста ($p = 0,04$).

При сравнении изменений показателя теста на зрительно-пространственную функцию между активной и контрольной группами через 3 мес после рТМС имелась статистически значимая разница ($p < 0,01$).

Невербальная память

При оценке показателя невербальной рабочей памяти сразу после рТМС наблюдалось статистически значимое улучшение в группе стимуляции ДМО ($p = 0,02$). В контрольной группе статистически значимых изменений нет ($p = 0,31$). При внутригрупповом сравнении через 3 мес статистически значимых изменений в активной группе не было ($p = 0,19$), а в контрольной наблюдалось статистически значимое ухудшение балла за отсроченное воспроизведение комплексной фигуры Рея—Остеррица ($p = 0,01$).

При сравнении эффекта рТМС между группами статистически значимо лучше была динамика в группе стимуляции ДМО через 3 мес ($p < 0,01$).

Переносимость стимуляции

Для оценки были доступны данные опросников по 150 сессиям (60 в активной группе и 90 в контрольной). За время проведения исследования НЯ, приводящих к прекращению терапии, не наблюдалось.

Во время стимуляции болевые ощущения наблюдались во время 3 процедур в группе стимуляции ДМО. Интенсивность боли по визуальной числовой шкале (ВЧШ) соста-

вила 2 балла в 2 случаях боли, 1 балл — в 1 случае. В контрольной группе болевые ощущения наблюдались во время 8 сессий. Интенсивность боли по ВЧШ составила 2 в 5 случаях боли, 3 — в 3 случаях. Активная и контрольная группа были сопоставимы по частоте развития головной боли во время стимуляции ($p = 0,52$).

Неприятные ощущения неболевого характера наблюдались во время 5 сессий при стимуляции ДМО и во время 4 сессий при стимуляции зоны вертекса. При сравнении частоты возникновения неприятных ощущений неболевого характера во время стимуляции активная и контрольная группы были сопоставимы ($p = 0,48$). По характеру ощущений при стимуляции ДМО в 3 случаях наблюдалось жжение в области стимуляции, в 2 — сокращение мышц лица, в контрольной группе — во всех случаях наблюдалось ощущение жжения в области стимуляции. Сонливость во время стимуляции наблюдалась в 3 случаях в активной группе и в 15 случаях — в контрольной. При сравнении частоты возникновения сонливости показатель был статистически значимо выше в контрольной группе ($p = 0,04$).

В течение 24 ч после рТМС головная боль наблюдалась в 2 случаях в группе стимуляции ДМО (интенсивность по ВЧШ 2 в обоих случаях, характер боли — давящий), в 8 случаях — в контрольной группе (интенсивность по ВЧШ составила 1 в 2 случаях, 2 в 4 и 3 в 2). Головная боль носила давящий характер во всех случаях. Статистически значимой разницы по данному показателю не было ($p = 0,32$).

Обсуждение

В данном исследовании была показана эффективность фМРТ-направленной навигационной рТМС дополнительной моторной области в лечении пациентов с УКР при ЦМА. После рТМС в активной группе улучшались показатели общего когнитивного уровня, улучшение сохранялось на протяжении 3 мес. Эффект стимуляции ДМО на управляющие функции мозга проявлялся в улучшении мысленного контроля и планирования, но психомоторная скорость и разделённое внимание не изменялись. Показатели невербальной памяти улучшались сразу после стимуляции с сохранением эффекта в течение 3 мес. При оценке зрительно-пространственной функции после стимуляции ДМО не наблюдалось её статистически значимого улучшения, однако предотвращалось дальнейшее её ухудшение вследствие прогрессирования заболевания по сравнению с группой контроля. Стимуляция ДМО не вызывала нежелательных явлений, приводящих к прекращению терапии, а частота других нежелательных явлений была невысокой.

В проведённом нами исследовании изучалась эффективность стимуляции новой мишени для улучшения когнитивных функций — ДМО. Выбор этой области был обусловлен имеющимися, хоть и ограниченными, данными о роли ДМО в управляющих функциях мозга [14], полученными нами данными о роли ДМО в сохранении когнитивных функций у пациентов с ЦМА, в частности, на стадии УКР, когда уже наблюдалось снижение активности ДЛПФК [11]. Особенностью настоящего исследования является применение фМРТ с заданием для выбора мишени стимуляции. Несмотря на наличие работ с применением фМРТ с заданием для выбора мишени, данный метод применялся, в основном, в работах на здоровых

добровольцах [16]. Выбор парадигмы для фМРТ в нашем исследовании был обусловлен полученными Л.А. Добрыниной и соавт. данными о преимуществе задания на серийный счёт над модифицированным тестом Струпа для выявления активации в области ДМО [27]. Стоит отметить, что работ по сравнению эффективности протоколов стимуляции с разными методами выбора мишени, включая фМРТ с парадигмой, не проводилось, поэтому нельзя делать однозначные выводы о преимуществах навигации по функциональным данным перед иными методами выбора мишени без исследования, направленного непосредственно на сравнение протоколов.

Полученные в нашей работе результаты указывают на влияние рТМС ДМО на общий когнитивный уровень, оцениваемый по шкале MoCA, при сохранении эффекта в течение 3 мес после стимуляции. Это согласуется с наблюдением М. Tumowski и соавт., показавшим, что у пациентов после удаления глиом ДМО наблюдается снижение показателей MoCA [29].

Стимуляция ДМО показала различия во влиянии на разные компоненты управляющих функций мозга. Выявлено улучшение показателей «Башни Лондона», отражающей процесс планирования, что согласуется с участием ДМО в данной функции [14]. С другой стороны, несмотря на наличие данных об участии ДМО в функции разделённого внимания и скорости психомоторных реакций, оцениваемое по показателям тестов ТМТ В и А соответственно [29], в нашем исследовании статистически значимого улучшения показателей данных тестов не получено. Наблюдаемая таким образом избирательность эффекта на управляющие функции мозга может стать предметом интереса дальнейших исследований и основой для персонализированного подбора протоколов стимуляции, исходя из нейропсихологического профиля пациента.

Улучшение долговременной невербальной памяти после стимуляции ДМО представляет значительный интерес. Хотя показана роль ДМО в процессах рабочей памяти [13], вовлечение данной области в процессы долговременной памяти не изучалось. В нашем исследовании после стимуляции ДМО улучшение показателя невербальной памяти наблюдалось лишь сразу после рТМС, в то время как в контрольной группе через 3 мес наблюдалось статистически значимое ухудшение в виде снижения балла за отсроченного воспроизведения комплексной фигуры Рея—Остеррица. Несмотря на то что связи ДМО и префронтальных отделов коры головного мозга в зрительно-пространственной функции были подтверждены в ряде исследований [30, 31], в нашем исследовании статистически значимого улучшения копирования комплексной фигуры Рея—Остеррица не наблюдалось. Отсутствие закреплённого эффекта для основной группы и ухудшение зрительно-пространственной функции в контрольной группе, вероятно, связано с прогрессированием основного заболевания, приведшего к УКР (ЦМА).

При оценке переносимости рТМС ДМО стоит отметить относительно небольшой процент нежелательных явлений, наблюдаемых во время рТМС и в течение 24 ч после. Полученные данные соотносятся с результатами исследования по переносимости различных протоколов рТМС у пациентов и здоровых добровольцев [22].

При более полной интерпретации результатов исследования имеется ряд ограничений. В первую очередь, это малый размер выборки, соответствующий поисковому исследованию, и для дальнейшего изучения влияния рТМС ДМО на когнитивные функции следует проводить дополнительные исследования с большим размером выборки пациентов. Во-вторых, следует учитывать ограничения при применении фМРТ-направленной навигации. К подобным ограничениям относится контроль за правильностью выполнением задания пациентом во время МРТ-исследования и индивидуальную воспроизводимость результатов фМРТ-исследования. Хотя фМРТ-направленная рТМС применялась в исследованиях, когнитивные парадигмы использовались, в основном, на здоровых добровольцах.

Список источников

1. 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. PMID: 22265588.
2. 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. PMID: 31993915.
3. 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. PMID: 26174331.
4. 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. PMID: 29446769.
5. 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. Erratum in: *Clin Neurophysiol.* 2020;131(5):1168–1169. PMID: 31901449.
6. Drumond 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. PMID: 26160997.
7. Boggio P.S., Fregni F., Berman F. et al. Effect of repetitive TMS and fluoxetine on cognitive function in patients with Parkinson's disease and concurrent depression. *Mov Disord.* 2005;20(9):1178–1184. DOI: 10.1002/mds.20508. PMID: 15895421.
8. 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. PMID: 19859782.
9. 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 PMID: 15760635.
10. Sedlackova S., Rektorova I., Fanfrdlová 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.
11. Гаджиева З.Ш. Нейropsychological profile and structural and functional mechanisms of cognitive impairment in cerebral microangiopathy: diss. ... канд. мед. наук. М., 2018. 163 с.
12. Weilke F., Spiegel S., Boecker H. et al. Time-resolved fMRI of activation patterns in M1 and SMA during complex voluntary movement. *J Neurophysiol.* 2001;85:1858–1863. DOI: 10.1152/jn.2001.85.5.1858. PMID: 11353002.
13. Chassagnon S., Minotti L., Kremer S. et al. Somatosensory, motor, and reaching/grasping responses to direct electrical stimulation of the human cingulate motor areas. *J Neurosurg.* 2008;109(4):593–604. DOI: 10.3171/JNS/2008/109/10/0593. PMID: 18826345.
14. Cañas A., Juncadella M., Lau R. et al. Working memory deficits after lesions involving the supplementary motor area. *Front Psychol.* 2018;9:765. DOI: 10.3389/fpsyg.2018.00765. PMID: 29875717.
15. van den Heuvel O.A., Groenewegen H.J., Barkhof F. et al. Frontostriatal system in planning complexity: a parametric functional magnetic resonance version of Tower of London task. *Neuroimage.* 2003;18(2):367–374. DOI: 10.1016/s1053-8119(02)00010-1. PMID: 12595190.
16. Beynel L., Appelbaum L.G., Luber 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. PMID: 31473301.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о мультидоменном эффекте стимуляции ДМО, что подтверждается улучшением показателей общего когнитивного уровня, планирования, а также предотвращением ухудшения зрительно-пространственной функции и невербальной памяти. Данный результат соответствует накопленным сведениям о вовлечении ДМО в работу различных когнитивных доменов. Однако различия в эффекте на разные компоненты управляющих функций мозга требуют дальнейшего изучения с потенциальной возможностью выработки критериев для стимуляции ДМО с учётом нейропсихологического профиля.

References

1. 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. PMID: 22265588.
2. 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. PMID: 31993915.
3. 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. PMID: 26174331.
4. 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. PMID: 29446769.
5. 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. Erratum in: *Clin Neurophysiol.* 2020;131(5):1168–1169. PMID: 31901449.
6. Drumond 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. PMID: 26160997.
7. Boggio P.S., Fregni F., Berman F. et al. Effect of repetitive TMS and fluoxetine on cognitive function in patients with Parkinson's disease and concurrent depression. *Mov Disord.* 2005;20(9):1178–1184. DOI: 10.1002/mds.20508. PMID: 15895421.
8. 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. PMID: 19859782.
9. 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 PMID: 15760635.
10. Sedlackova S., Rektorova I., Fanfrdlová 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.
11. Gadzhieva Z.Sh. Neuropsychological profile and structural and functional mechanisms of cognitive impairment in cerebral microangiopathy: diss. Cand. Sci. (Med.). Moscow, 2018. 163 p. (in Russ.)
12. Weilke F., Spiegel S., Boecker H. et al. Time-resolved fMRI of activation patterns in M1 and SMA during complex voluntary movement. *J Neurophysiol.* 2001;85:1858–1863. DOI: 10.1152/jn.2001.85.5.1858. PMID: 11353002.
13. Chassagnon S., Minotti L., Kremer S. et al. Somatosensory, motor, and reaching/grasping responses to direct electrical stimulation of the human cingulate motor areas. *J Neurosurg.* 2008;109(4):593–604. DOI: 10.3171/JNS/2008/109/10/0593. PMID: 18826345.
14. Cañas A., Juncadella M., Lau R. et al. Working memory deficits after lesions involving the supplementary motor area. *Front Psychol.* 2018;9:765. DOI: 10.3389/fpsyg.2018.00765. PMID: 29875717.
15. van den Heuvel O.A., Groenewegen H.J., Barkhof F. et al. Frontostriatal system in planning complexity: a parametric functional magnetic resonance version of Tower of London task. *Neuroimage.* 2003;18(2):367–374. DOI: 10.1016/s1053-8119(02)00010-1. PMID: 12595190.
16. Beynel L., Appelbaum L.G., Luber 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. PMID: 31473301.

17. 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. PMID: 32033106.
18. Ramos Nuñez A.I., Yue Q., Pasalar S., Martin R.C. The role of left vs. right superior temporal gyrus in speech perception: an fMRI-guided TMS study. *Brain Lang.* 2020;209:104838. DOI: 10.1016/j.bandl.2020.104838. PMID: 32801090.
19. 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):CR132-9. DOI: 10.12659/msm.881446. PMID: 21358599.
20. Chou Y.H., Ton That V., Chen A.Y. et al. TMS-induced seizure cases stratified by population, stimulation protocol, and stimulation site: a systematic literature search. *Clin Neurophysiol.* 2020;131(5):1019–1020. DOI: 10.1016/j.clinph.2020.02.008. PMID: 32193163.
21. Rossi S., Antal A., Bestmann S. et al. Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: expert guidelines. *Clin Neurophysiol.* 2021;132(1):269–306. DOI: 10.1016/j.clinph.2020.10.003. PMID: 33243615.
22. Бакулин И.С., Пойдашева А.Г., Лагода Д.Ю. и др. Безопасность и переносимость различных протоколов высокочастотной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2019;(1):26–37. DOI: 10.34014/2227-1848-2019-1-26-37.
23. 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. PMID: 24632990.
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. PMID: 23867200.
25. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V. et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(4):695–699. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x. PMID: 15817019.
26. Lezak M.D., Howieson D.B., Loring D.W., Fischer J.S. *Neuropsychological assessment.* N.Y.: Oxford University Press, 2012.
27. 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. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018;118(11):64–71. DOI: 10.17116/jnevro201811811164.
28. Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Морозова С.Н. и др. Способ выявления зон активации для оценки управляющих функций мозга. Патент РФ № 2688993 на изобретение, 2018.
29. Tymowski M., Kaspera W., Metta-Pieszka J. et al. Neuropsychological assessment of patients undergoing surgery due to low-grade glioma involving the supplementary motor area. *Clin Neurol Neurosurg.* 2018;175:1–8. DOI: 10.1016/j.clineuro.2018.09.036. PMID: 30292977.
30. Leek E.C., Yuen K.S., Johnston S.J. Domain general sequence operations contribute to Pre-SMA involvement in visuo-spatial processing. *Front Hum Neurosci.* 2016;10:9. DOI: 10.3389/fnhum.2016.00009. PMID: 26858623.
31. Serra L., Gabrielli G.B., Tuzzi E. et al. Damage to the frontal aslant tract accounts for visuo-constructive deficits in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2017;60(3):1015–1024. DOI: 10.3233/JAD-170638. PMID: 28984608.
17. 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. PMID: 32033106.
18. Ramos Nuñez A.I., Yue Q., Pasalar S., Martin R.C. The role of left vs. right superior temporal gyrus in speech perception: an fMRI-guided TMS study. *Brain Lang.* 2020;209:104838. DOI: 10.1016/j.bandl.2020.104838. PMID: 32801090.
19. 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):CR132-9. DOI: 10.12659/msm.881446. PMID: 21358599.
20. Chou Y.H., Ton That V., Chen A.Y. et al. TMS-induced seizure cases stratified by population, stimulation protocol, and stimulation site: a systematic literature search. *Clin Neurophysiol.* 2020;131(5):1019–1020. DOI: 10.1016/j.clinph.2020.02.008. PMID: 32193163.
21. Rossi S., Antal A., Bestmann S. et al. Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: expert guidelines. *Clin Neurophysiol.* 2021;132(1):269–306. DOI: 10.1016/j.clinph.2020.10.003. PMID: 33243615.
22. Bakulin I.S., Poydasheva A.G., Lagoda D.Yu. et al. Safety and tolerability of different protocols of high-frequency rhythmic transcranial magnetic stimulation. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal.* 2019;(1):26–37. DOI: 10.34014/2227-1848-2019-1-26-37. (in Russ.)
23. 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. PMID: 24632990.
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. PMID: 23867200.
25. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V. et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(4):695–699. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x. PMID: 15817019.
26. Lezak M.D., Howieson D.B., Loring D.W., Fischer J.S. *Neuropsychological assessment.* N.Y.: Oxford University Press, 2012.
27. 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. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018;118(11):64–71. DOI: 10.17116/jnevro201811811164. (in Russ.)
28. Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Морозова С.Н. и др. Method of detecting activation zones for assessment of brain control functions: Patent Russia No. 2688993, 2018. (in Russ.)
29. Tymowski M., Kaspera W., Metta-Pieszka J. et al. Neuropsychological assessment of patients undergoing surgery due to low-grade glioma involving the supplementary motor area. *Clin Neurol Neurosurg.* 2018;175:1–8. DOI: 10.1016/j.clineuro.2018.09.036. PMID: 30292977.
30. Leek E.C., Yuen K.S., Johnston S.J. Domain general sequence operations contribute to Pre-SMA involvement in visuo-spatial processing. *Front Hum Neurosci.* 2016;10:9. DOI: 10.3389/fnhum.2016.00009. PMID: 26858623.
31. Serra L., Gabrielli G.B., Tuzzi E. et al. Damage to the frontal aslant tract accounts for visuo-constructive deficits in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2017;60(3):1015–1024. DOI: 10.3233/JAD-170638. PMID: 28984608.

Информация об авторах

Лагода Дмитрий Юрьевич — м.н.с. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, orcid.org/0000-0002-9267-8315

Добрынина Лариса Анатольевна — д.м.н., рук. 3-го неврологического отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, orcid.org/0000-0001-9929-2725

Супонева Наталья Александровна — д.м.н., проф., член-корреспондент РАН, г.н.с. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, orcid.org/0000-0003-3956-6362

Бакулин Илья Сергеевич — к.м.н., н.с. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, orcid.org/0000-0003-0716-3737

Пойдашева Александра Георгиевна — м.н.с., врач-невролог отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, orcid.org/0000-0003-1841-1177

Цыпуштанова Мария Михайловна — аспирант 3-го неврологического отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, orcid.org/0000-0002-4231-3895

Кадыков Альберт Серафимович — д.м.н., проф., г.н.с. 3-го неврологического отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, orcid.org/0000-0001-7491-7215

Пирадов Михаил Александрович — д.м.н., проф., академик РАН, директор ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, orcid.org/0000-0002-6338-0392

Вклад авторов. *Лагода Д.Ю.* — создание концепции исследования, проведение исследования, анализ данных, подготовка черновика рукописи; *Добрынина Л.А., Кадыков А.С., 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, доработка и редактирование рукописи; *Цыпуштанова М.М.* — проведение исследования, доработка и редактирование рукописи.

Information about the authors

Dmitry Yu. Lagoda — junior researcher, Department of neurorehabilitation and physiotherapy, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0002-9267-8315

Larisa A. Dobrynina — D. Sci. (Med.), Head, 3rd Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0001-9929-2725

Natalya A. Suponeva — D. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, principal researcher, Department of neurorehabilitation and physiotherapy, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0003-3956-6362

Ilya S. Bakulin — Cand. Sci. (Med.), researcher, Department of neurorehabilitation and physiotherapy, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0003-0716-3737

Alexandra G. Poydasheva — junior researcher, neurologist, Department of neurorehabilitation and physiotherapy, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0003-1841-1177

Mariia M. Tsypushanova — postgraduate student, 3rd Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0002-4231-3895

Albert S. Kadykov — D. Sci. (Med.), Professor, senior researcher, 3rd Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0001-7491-7215

Mikhail A. Piradov — D. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0002-6338-0392

Author contribution. *Lagoda D.Yu.* — creating a research concept, conducting research, analyzing data, preparing a draft manuscript; *Dobrynina L.A., Kadykov A.S., Suponeva N.A., Piradov M.A.* — creation of a research concept, management of research work, revision and editing of the manuscript; *Bakulin I.S., Poydasheva A.G.* — development of methodology, research, revision and editing of the manuscript; *Tsypushanova M.M.* — research, revision and editing of the manuscript.