

Метапластичность и неинвазивная стимуляция мозга: поиск новых биомаркеров и направлений терапевтической нейромодуляции

И.С. Бакулин, А.Г. Пойдашева, А.Х. Забирова, Н.А. Супонева, М.А. Пирадов

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Аннотация

Метапластичность (пластичность синаптической пластичности) определяется как изменение направленности или выраженности синаптической пластичности в ответ на предшествующую нейрональную активность. Активное развитие в последние годы методов стимуляции мозга позволяет изучать метапластичность коры неинвазивно, в том числе в клинических условиях. Согласно современным представлениям, эффект неинвазивной нейромодуляции основан на её влиянии на синаптическую пластичность за счёт индукции в коре процессов, сходных с долговременной потеннциацией и депрессией. Для оценки метапластичности обычно используются 2 блока стимуляции — прайминговый и тестовый. Суть технологии изучения метапластичности состоит в оценке влияния прайминга на эффект тестового протокола.

В нескольких десятках исследований изучены эффекты различных комбинаций протоколов стимуляции у здоровых лиц, при этом показано, что прайминг может как усиливать, так и ослаблять или даже менять направленность эффекта тестового протокола. Особенности взаимодействия прайминговой и тестовой стимуляции зависят от многих факторов: направленности их эффекта, продолжительности блоков стимуляции и интервала между ними.

Неинвазивная стимуляция мозга может использоваться для оценки aberrантной метапластичности при заболеваниях нервной системы с целью разработки новых биомаркеров. Нарушения метапластичности выявляются при психе спазме, мигрени с аурой, рассеянном склерозе, хронических нарушениях сознания и возрастных когнитивных нарушениях.

Большие перспективы связаны с разработкой новых, основанных на метапластичности оптимизированных комбинированных протоколов стимуляции для использования терапевтической нейромодуляции в клинической практике.

Ключевые слова: синаптическая пластичность, метапластичность, неинвазивная стимуляция мозга, нейромодуляция, транскраниальная магнитная стимуляция, депрессия

Источник финансирования. Исследование выполнено за счёт гранта Российского научного фонда № 21-75-00040, <https://rscf.ru/project/21-75-00040/>.

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: bakulin@neurology.ru. Бакулин И.С.

Для цитирования: Бакулин И.С., Пойдашева А.Г., Забирова А.Х., Супонева Н.А., Пирадов М.А. Метапластичность и неинвазивная стимуляция мозга: поиск новых биомаркеров и направлений терапевтической нейромодуляции. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2022; 16(3) 74–82.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.3.9>

Поступила 24.01.2022 / Принята в печать 15.02.2022 / Опубликовано 30.09.2022

Metaplasticity and non-invasive brain stimulation: the search for new biomarkers and directions for therapeutic neuromodulation

Ilya S. Bakulin, Alexandra G. Poydasheva, Alfiya H. Zaborova, Natalia A. Suponeva, Michael A. Piradov

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract

Metaplasticity (plasticity of synaptic plasticity) is defined as a change in the direction or degree of synaptic plasticity in response to preceding neuronal activity. Recent advances in brain stimulation methods have enabled us to non-invasively examine cortical metaplasticity, including research in a clinical setting. According to current knowledge, non-invasive neuromodulation affects synaptic plasticity by inducing cortical processes that are similar to long-term potentiation and depression. Two stimulation blocks are usually used to assess metaplasticity — priming and testing blocks. The technology of studying metaplasticity involves assessing the influence of priming on the testing protocol effect.

Several dozen studies have examined the effects of different stimulation protocols in healthy persons. They found that priming can both enhance and weaken, or even change the direction of the testing protocol effect. The interaction between priming and testing stimulation depends on many factors: the direction of their effect, duration of the stimulation blocks, and the interval between them.

Non-invasive brain stimulation can be used to assess aberrant metaplasticity in nervous system diseases, in order to develop new biomarkers. Metaplasticity disorders are found in focal hand dystonia, migraine with aura, multiple sclerosis, chronic disorders of consciousness, and age-related cognitive changes. The development of new, metaplasticity-based, optimized, combined stimulation protocols appears to be highly promising for use in therapeutic neuromodulation in clinical practice.

Keywords: synaptic plasticity, metaplasticity, non-invasive brain stimulation, neuromodulation, transcranial magnetic stimulation, depression

Source of funding. The study was supported by the Russian Science Foundation (RSF), grant No 21-75-00040, <https://rscf.ru/en/project/21-75-00040/>.

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

For correspondence: 125367 Moscow, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology. E-mail: bakulin@neurology.ru. Bakulin I.S.

For citation: Bakulin I.S., Poydasheva A.G., Zabirowa A.H., Suponeva N.A., Piradov M.A. Metaplasticity and non-invasive brain stimulation: the search for new biomarkers and directions for therapeutic neuromodulation. *Annals of clinical and experimental neurology* 2022; 16(3): 74–82. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.3.9>

Received 24.01.2022 / Accepted 15.02.2022 / Published 30.09.2022

Введение

Изучение нейропластичности на разных уровнях (от молекулярного до поведенческого) является одним из важнейших направлений современной нейронауки [1–4]. За последние полвека достигнут большой прогресс в изучении синаптической пластичности в норме и при патологических состояниях [5, 6]. В конце XX в. были получены данные о пластичности более высокого уровня, названной впоследствии метапластичностью (МП), или пластичностью синаптической пластичности [7, 8]. МП определяет направление и выраженность классической синаптической пластичности на основании предшествующей нейрональной активности. В последние годы развитие методов неинвазивной стимуляции мозга (non-invasive brain stimulation — NIBS) позволило открыть новую страницу в изучении МП коры головного мозга человека. В данном обзоре обсуждается применение NIBS для изучения МП с акцентом на разработку новых биомаркеров заболеваний нервной системы и возможности оптимизации протоколов неинвазивной терапевтической нейромодуляции.

Современные представления о метапластичности

Наиболее широко известной формой синаптической пластичности является долговременная потенциация (ДВП), открытая в 1973 г. T.V. Bliss и T. Lomo. В экспериментальных условиях выявлено увеличение амплитуды постсинаптических ответов при предварительной высокочастотной электрической стимуляции синаптического входа к нейрону [9]. Несколько позже был открыт и обратный процесс — долговременная депрессия (ДВД), которая индуцируется низкочастотной стимуляцией синаптического входа [10–12]. ДВП и ДВД рассматриваются как формы так называемой хэббовской пластичности, молекулярные механизмы развития которой достаточно хорошо изучены [5, 6, 13, 14]. Другим вариантом синаптической пластичности является гомеостатическая пластичность, которая служит для стабилизации активности нейронов и регуляции их активности по принципу отрицательной обратной связи [15–18].

Предпосылками к формированию концепции МП послужили результаты серии экспериментальных работ, опубликованных в конце 1980-х — начале 1990-х гг., в которых показано влияние предшествующей синаптической активности

на индукцию ДВП [19–22]. В связи с этим было предположено существование пластичности более высокого уровня, «пластичности синаптической пластичности», впервые обозначенной термином «метапластичность» в работе W.C. Abraham и соавт. [7]. Основная идея концепции МП заключается в том, что порог для индукции ДВП и ДВД является не статичным, а динамичным и напрямую зависит от предшествующей активности (прайминга). Таким образом, МП можно определить как изменение направленности или выраженности синаптической пластичности в ответ на предшествующую нейрональную активность [7, 8, 23–25]. Следует подчеркнуть, что МП, в отличие от хэббовской пластичности, не влияет на синаптическую передачу напрямую, однако модифицирует способность нейронов к ДВП и ДВД [17].

Помимо МП, на порог индукции ДВП и ДВД могут влиять иные механизмы, например, цитокины, гормоны и нейромедиаторы. Однако только МП обеспечивает длительную модуляцию порогов ДВП и ДВД (от минут и часов до нескольких суток и даже недель), которая сохраняется после прекращения действия прайминга [8, 26].

МП может быть аддитивной (усиливающей механизмы синаптической пластичности) и гомеостатической, или стабилизирующей (регулирующей синаптическую пластичность по принципу отрицательной обратной связи). Гомеостатическая МП описывается теорией Bienenstock–Cooper–Munro (BCM), также называемой теорией двунаправленной синаптической пластичности [23, 25, 27–29].

Согласно ей, порог индукции синаптической пластичности (вероятности индукции ДВП против ДВД) зависит от предшествующей активности синапса: при предшествующей высокой активности он уменьшается, смещая равновесие в сторону ДВД, а при низкой — увеличивается, повышая вероятность ДВП [17, 27].

МП также подразделяется на гетеро- и гомосинаптическую. В первом случае она регистрируется в синапсах, не связанных напрямую с прайминговым воздействием, например, за счёт изменения возбудимости дендритов или опосредованной астроцитами межклеточной коммуникации. Во втором варианте МП регистрируется в синапсах, подвергнутых прайминговому воздействию, что может происходить вследствие фосфорилирования субъединицы

AMPA-рецептора глутамата, необходимого для его встраивания в плазматическую мембрану [7, 8]. Однако необходимо отметить, что молекулярные механизмы МП остаются окончательно неизученными [23, 29].

Технология изучения метапластичности мозга человека с помощью неинвазивной стимуляции

В настоящее время одним из немногих доступных способов изучения МП мозга человека является применение методов NIBS, таких как транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) и транскраниальная электрическая стимуляция [23, 30–32]. Оба этих метода используются для индукции нейропластических изменений, которые, вероятно, сходны с ДВП и ДВД [33]. Величина и направленность нейромодулирующего эффекта NIBS может количественно оцениваться путём сравнения амплитуды вызванного моторного ответа (ВМО) до и после стимуляции.

ТМС основана на предъявлении коротких магнитных импульсов, которые посредством генерации в ткани мозга индуцированного электрического поля вызывают деполяризацию нейронов и возникновение потенциала действия. Предъявление большого количества стимулов с заданной частотой (ритмическая ТМС, рТМС) приводит к изменению возбудимости коры в области стимуляции, которое сохраняется после окончания стимуляции [34, 35].

Два наиболее часто используемых протокола рТМС — низкочастотная рТМС (НЧ рТМС, частота обычно 1 Гц) и высокочастотная рТМС (ВЧ рТМС, частота чаще всего 10 или 20 Гц), которые приводят, соответственно, к уменьшению и увеличению возбудимости коры стимулируемой области [35]. Продолжительность одного блока стимуляции при использовании стандартных протоколов ВЧ и НЧ рТМС составляет 20–40 мин, а их нейромодулирующий эффект обычно длится несколько десятков минут [34].

В последние годы широкое распространение получила стимуляция тета-вспышками (theta-burst stimulation — TBS) [36, 37], для которой используются вспышки стимулов, предъявляемые с частотой 5 Гц, при этом каждая вспышка состоит из 3 стимулов, предъявляемых с частотой 50 Гц. Тета-вспышки могут предъявляться в постоянном (continuous theta burst stimulation — cTBS) или интермиттирующем (intermittent theta burst stimulation — iTBS) режимах. cTBS снижает возбудимость коры, в то время как iTBS её увеличивает [38, 39]. Особенностью TBS является относительно высокая продолжительность нейромодулирующего эффекта при короткой продолжительности стимуляции. Например, cTBS, проводимая в течение 40 с, приводит к супрессии возбудимости моторной коры продолжительностью до 50 мин [40].

В исследованиях по изучению МП также нередко используется парно-ассоциированная стимуляция (paired associative stimulation — PAS), при которой проводится электрическая стимуляция периферического нерва и через строго заданное время — ТМС контрлатеральной первичной моторной коры. При интервале между двумя стимулами 10 мс наблюдается снижение амплитуды ВМО (PAS_{ITD}), а при интервале 25 мс — её увеличение (PAS_{ITP}) [41].

Другой распространённый метод NIBS — транскраниальная стимуляция постоянным током (transcranial direct current stimulation — tDCS). При tDCS проводится стиму-

ляция слабым (0,5–2,0 мА) постоянным электрическим током, которая не вызывает формирование потенциала действия, но сдвигает мембранный потенциал в сторону де- или гиперполяризации, влияя на вероятность генерации спайков. Направленность эффекта зависит от полярности электродов: при катодной стимуляции (ctDCS) регистрируется снижение возбудимости коры, при анодной стимуляции (atDCS) — увеличение. Нейромодулирующий эффект одной сессии tDCS сохраняется от нескольких минут до нескольких десятков минут в зависимости от протокола [42, 43].

Основной принцип индукции МП с помощью NIBS — использование двух последовательных блоков стимуляции, первый из которых называется прайминговым, а второй — тестовым (или прекодиционирующая и кондиционирующая стимуляция соответственно), которые могут проводиться с использованием одного или разных протоколов NIBS. Для прайминга могут использоваться и отличные от NIBS способы модуляции нейрональной активности (например, произвольное мышечное сокращение) [23, 31].

Для оценки МП проводится сравнение эффекта комбинированного протокола (прайминговая + тестовая стимуляция) с эффектом только тестовой стимуляции. Меняя функциональное состояние стимулируемой области мозга за счёт прайминговой стимуляции, можно добиться изменения эффекта тестовой стимуляции.

Возможны 2 основных варианта подобных изменений:

- 1) обращение эффекта тестовой стимуляции (замена на противоположный по направленности, например, ингибирование вместо облегчения);
- 2) усиление или пролонгация эффекта тестовой стимуляции, что зависит как от особенностей праймингового и тестового протоколов (направленность эффекта, продолжительность стимуляции), так и от временного интервала между ними [23, 30, 31].

Следует ещё раз подчеркнуть, что при анализе МП эффект комбинированного протокола сопоставляется с ожидаемым эффектом изолированного тестового протокола. Поэтому о нарушениях МП свидетельствует отсутствие или снижение модулирующего влияния прайминга, но не отсутствие или снижение нейромодулирующего эффекта самого тестового протокола (что, скорее, соответствует первичному нарушению синаптической пластичности).

Изучение влияния комбинированных протоколов стимуляции на механизмы МП проводилось в нескольких десятках исследований, их систематическое описание представлено в обзорах [23, 30, 31]. В большинстве работ и при прайминговой, и при тестовой стимуляции в качестве мишени использовалась первичная моторная кора. По направленности эффекта праймингового и тестового протокола комбинированные протоколы могут быть разделены на следующие варианты:

- оба протокола являются активирующими (iTBS–iTBS);
- оба протокола являются ингибирующими (cTBS–cTBS);
- прайминговый протокол — активирующий, тестовый протокол — ингибирующий (iTBS–cTBS);
- прайминговый протокол — ингибирующий, тестовый протокол — активирующий (cTBS–iTBS).

Результаты ряда исследований соответствуют теоретическим представлениям и могут быть объяснены гомеостатической МП с помощью модели ВСМ. Использование в качестве прайминга протокола, индуцирующего однонаправленные с тестовым протоколом изменения синаптической пластичности (ДВП/ДВД), приводит к обращению или снижению выраженности нейрофизиологического эффекта тестового протокола [23, 31]. Например, atDCS в качестве прайминга подавляет активирующий эффект последующей ВЧ рТМС [44, 45], а ctDCS — ингибирующий эффект НЧ рТМС [46]. Сочетание разнонаправленных по эффекту протоколов, напротив, усиливает эффект тестового протокола. Например, ctDCS увеличивает активирующий эффект последующей ВЧ рТМС [44], а iTBS в качестве прайминга усиливает ингибирующий эффект cTBS [47].

В то же время во множестве других работ показана возможность взаимодействия протоколов стимуляции за счёт негомеостатической МП. Более того, одни и те же протоколы могут по-разному взаимодействовать при разном временном интервале между ними. Особенно наглядно это было продемонстрировано при использовании повторных блоков одного и того же протокола. Например, 2 блока iTBS без интервала между ними [48, 49] или с интервалом 5 мин [50] приводят к снижению амплитуды ВМО в соответствии с теорией ВСМ, в то время как при интервале 10–25 мин, напротив, наблюдается увеличение активирующего эффекта iTBS [51–53]. Для протокола cTBS–cTBS обнаружено усиление ингибирующего эффекта тестового протокола при интервале между блоками, равном 20 мин, и ослабление — при интервалах 2 и 5 мин [51].

В связи с данными результатами исследований предложена концепция «критического временного окна», согласно которой влияние прайминга на эффект тестового протокола зависит от временного интервала между ними: при значении интервала внутри «критического окна» активируются механизмы гомеостатической МП, а для интервала меньше или больше критического — негомеостатические (аддитивные) механизмы [31]. «Критическое окно» примерно соответствует средней трети ожидаемой продолжительности эффекта прайминга. Важность данного интервала согласуется с результатами исследований на модельных животных, согласно которым для усиления ДВП, индуцированной iTBS, необходим интервал между сессиями 1–4 ч [54–56]. Используя данную концепцию, можно объяснить противоречия результатов исследований с использованием atDCS–atDCS, в которых было выявлено как изменение направления, так и усиление (продлонгация) эффекта [31].

Указанное «критическое окно» существенно различается для разных протоколов стимуляции, а для одного и того же протокола оно определяется конкретными параметрами стимуляции, в частности, её продолжительностью. При короткой продолжительности эффект стимуляции может быть недостаточен для преодоления порога изменений, подобных ДВП/ДВД, поэтому дальнейшее применение одноименного тестового протокола будет приводить к суммации эффекта. Напротив, при достижении праймингом порога индукции изменений, подобных ДВП/ДВД, эффект тестового протокола будет уменьшаться или менять направленность за счёт гомеостатической МП [31].

Следует отметить, что для применения NIBS с целью изучения МП характерен целый ряд ограничений, которые

необходимо учитывать при интерпретации результатов исследований. Основное ограничение — условность традиционного дихотомического подхода, согласно которому одни протоколы стимуляции рассматриваются как активирующие, а другие — как ингибирующие [35]. Нейрофизиологический эффект протоколов неинвазивной стимуляции мозга определяется большим количеством окончательно неизученных факторов, среди которых важным может быть состояние мозга в момент стимуляции [34, 57, 58]. Другая тесно связанная проблема — крайне высокая внутри- и межиндивидуальная вариабельность нейрофизиологического эффекта стимуляции [59, 60]. Ещё одно ограничение связано с использованием для оценки метапластических изменений такого показателя, как амплитуда ВМО, которая является крайне вариабельной, и до настоящего времени природа этой вариабельности остаётся не совсем понятной [61]. Предметом спекуляций остаётся вопрос о том, насколько по модуляции амплитуды ВМО можно судить о всём спектре эффектов ТМС.

Изменения метапластичности при заболеваниях нервной системы

Патологическая МП описана при многих заболеваниях нервной системы [26]. Она вносит вклад в развитие нарушений памяти на ранних стадиях болезни Альцгеймера, при которой нарушение обратного захвата глутамата вследствие действия олигомеров бета-амилоида может приводить к активации внесинаптических GluN2B-содержащих рецепторов глутамата, ингибирующих ДВП в нейронах гиппокампа [26, 62, 63]. Экспериментальным подтверждением нарушенной МП является отсутствие ингибирующего эффекта стимуляции с частотой 10 Гц на индукцию ДВП, выявляющееся ещё до образования сенильных бляшек [64]. Получены доказательства важной роли абберантной МП и при болезни Паркинсона. В частности, вследствие увеличения экспрессии α -синуклина наблюдается снижение экспрессии переносчиков дофамина в нейронах стриатума, что приводит к ингибированию одной из форм клеточной МП и нарушению двигательного обучения вследствие ингибирования ДВП, причём данные изменения регистрируются до развития дофаминергического дефицита [65]. МП играет большую роль в развитии аддикции, вызывая длительные изменения нейротрансмиссии в структурах мезокортиколимбических путей и способствуя формированию неадаптивной (ригидной) «памяти» о наркотических веществах [66].

Большое значение для улучшения понимания роли МП в патогенезе заболеваний нервной системы и разработки новых биомаркеров может иметь оценка данного феномена в клинических условиях с применением NIBS. Исследований в этом направлении пока немного, но их результаты представляются крайне перспективными.

Ярким примером заболевания с подтверждённым с помощью NIBS нарушением МП является писчий спазм — вариант кинезиоспецифичной фокальной дистонии. У пациентов с писчим спазмом показано отсутствие эффекта прайминга в виде как atDCS, так и ctDCS на нейромодулирующий эффект НЧ рТМС [67]. Также при писчем спазме показано нарушение гомеостатической регуляции практикозависимой пластичности. В данной работе в качестве прайминга использовались PAS_{ЛТД} и PAS_{ЛТР}. Для последующей индукции практикоориентированной пластичности

испытуемые совершали в течение 15 мин повторяющиеся стереотипные движения пальцами, приводящие к быстрому двигательному обучению. У здоровых добровольцев PAS_{LTD} оказывал фасцилирующий, а PAS_{LTP} — ингибирующий эффект на моторное обучение. У пациентов с писчим спазмом ни PAS_{LTD}, ни PAS_{LTP} не оказывали эффекта на моторное обучение, что подтверждает снижение гомеостатической МП [68].

Необычный паттерн нарушений МП был выявлен у пациентов с мигренью со зрительной аурой [69]. В данном исследовании в качестве прайминга использовались atDCS и ctDCS, в качестве тестового протокола — rTMS (5 Гц). Как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с мигренью после протокола ctDCS-rTMS наблюдалось увеличение амплитуды ВМО. Однако при использовании в качестве прайминга atDCS при мигрени не выявлено характерного для нормы уменьшения амплитуды ВМО, что может быть связано с нарушением механизмов подавления избыточного возбуждения вследствие дисфункции тормозной гомеостатической МП. Важно отметить, что данный феномен был выявлен в интерикулярный период [23, 69].

В недавно опубликованном исследовании с помощью NIBS показано нарушение МП у пациентов с ремиттирующим РС [70]. В качестве прайминга использовалось максимально возможное по амплитуде произвольное отведение указательного пальца кисти непосредственно перед стандартным протоколом iTBS. У здоровых добровольцев такой вариант прайминга вызывал обращение эффекта iTBS — уменьшение возбудимости моторной коры. У пациентов с ремиттирующим РС, напротив, отмечалось небольшое увеличение амплитуды ВМО.

Значительный интерес представляют результаты исследования, проведенного A. Nago и соавт. (2018), в котором было показано, что способность моторной коры к индукции метапластических изменений может использоваться для дифференциации хронических нарушений сознания — состояния ареактивного бодрствования (САБ) и состояния минимального сознания (СМС). В данном исследовании изучалось влияние прайминга — tDCS первичной моторной и премоторной коры — на эффект tDCS первичной моторной коры в отношении ряда показателей, характеризующих её возбудимость. Два блока катодной tDCS приводили к статистически значимому увеличению, а два блока анодной — к уменьшению возбудимости первичной моторной коры как у здоровых лиц, так и у пациентов с СМС, при этом у пациентов с СМС величина эффекта была даже больше, чем у здоровых лиц. Данный эффект не выявлен у пациентов с САБ на групповом уровне. Также у пациентов с САБ не обнаружен имеющийся в норме и при СМС эффект прайминговой стимуляции премоторной коры на нейромодулирующий эффект tDCS первичной моторной коры. У 3 из 19 пациентов с САБ при индивидуальном анализе были выявлены сходные с нормой и СМС паттерны метапластических изменений. Таким образом, изучение МП при хронических нарушениях сознания может быть перспективно с точки зрения не только дифференцировки САБ и СМС, но и выделения отдельных пациентов, которые по клиническим данным находятся в САБ, но у которых могут быть выявлены косвенные признаки сохранности корковой реактивности.

Одним из спорных и недостаточно изученных аспектов является изменение синаптической пластичности и МП при старении. У здоровых пожилых лиц (средний балл по MMSE — 29,5) выявлено отсутствие характерного для молодых добровольцев (22,3 года) эффекта прайминга (iTBS/ctBS) на нейромодулирующий эффект iTBS [53]. В другом исследовании, где в качестве прайминга использовалось изометрическое сокращение мышц кисти, а в качестве тестового протокола — iTBS, показано снижение МП первичной моторной коры у пожилых лиц только при наличии когнитивных нарушений [72].

Таким образом, результаты исследований демонстрируют, что нарушения МП характерны для многих заболеваний нервной системы. Они могут быть неинвазивно выявлены с помощью комбинированных протоколов NIBS. Дальнейшие исследования в этой области перспективны для уточнения патофизиологии и разработки новых биомаркеров заболеваний нервной системы. Однако необходимо отметить, что до настоящего времени при большинстве заболеваний исследования с применением NIBS для оценки МП единичны, а сами исследования в большинстве случаев выполнены на небольших выборках пациентов.

Перспективы применения технологии терапевтической неинвазивной стимуляции мозга, основанной на метапластичности

Современные данные о механизмах МП имеют большое значение для оптимизации протоколов терапевтической стимуляции мозга. Применение терапевтической NIBS в клинической практике существенно ограничено выраженной вариабельностью эффекта, которая частично может быть обусловлена различиями состояния мозга в момент стимуляции [73, 74]. МП может использоваться для усиления эффекта за счёт рациональной комбинации нескольких блоков стимуляции, т.е. создания новых, основанных на МП оптимизированных комбинированных протоколов. Кроме того, поскольку в качестве прайминга может выступать, по сути, любое воздействие, модулирующее возбудимость коры (методы физической реабилитации, когнитивный тренинг, психотерапия и т.д.), знания о механизмах МП крайне важны для рациональной комбинации NIBS с другими методами. В данном случае речь идёт как о возможности усиления эффекта, так и об исключении перед проведением терапевтической NIBS активности, которая может выступить в качестве прайминга, способного обратить или нивелировать эффект стимуляции мозга. Этот фактор практически не учитывается при проведении клинических исследований и в клинической практике.

Доказательства возможности повышения эффективности терапевтической ТМС с использованием основанных на МП протоколов получены у пациентов с депрессией. P.V. Fitzgerald и соавт. (2008) в крупном ($n = 60$) двойном слепом рандомизированном исследовании показали, что прайминг в виде ВЧ rTMS перед НЧ rTMS правой дорсолатеральной префронтальной коры приводит к статистически значимому увеличению антидепрессивного эффекта по сравнению с НЧ rTMS, которой предшествовала имитация стимуляции.

Крайне актуальной является интеграция современных представлений о МП в систему реабилитации пациентов с постинсультными двигательными нарушениями, при ко-

торых чаще всего используется несколько реабилитационных методов, эффекты которых могут взаимодействовать [76–78]. В достаточно большом количестве исследований при инсульте проводилось изучение возможности усиления эффекта различных реабилитационных методик (роботизированная механотерапия, эрготерапия и др.) одновременно проводимой tDCS [79]. По данным работ как на здоровых добровольцах, так и на пациентах с инсультом больший эффект регистрируется при проведении tDCS до моторного тренинга, а не во время него [80, 81], что подтверждено результатами метаанализа 17 исследований [79]. В отношении рТМС показано, что её проведение до физической реабилитации более эффективно, чем применение этих методов в обратном порядке [82]. Безусловно, все эти данные нуждаются в подтверждении в более крупных исследованиях, однако они ещё раз акцентируют внимание на важности учёта МП при комбинации различных методов реабилитации с NIBS во времени. Эффективность терапевтического применения комбинированных протоколов NIBS у пациентов с постинсультным парезом остаётся малоизученной [83, 84]. В 2020 г. был опубликован дизайн рандомизированного клинического исследования, в котором планируется сравнение влияния на двигательную функцию руки 3 протоколов (сТBS+iTBS; имитация сТBS+iTBS и имитация сТBS+iTBS, интервал между сессиями 10 мин) с последующей через 60 мин роботизированной механотерапией [85].

В поисках оптимального комбинированного протокола для модуляции возбудимости коркового представительства мышц глотки с целью лечения дисфагии I. Cheng и соавт. провели у здоровых лиц анализ нейрофизиологического эффекта различных вариантов комбинации НЧ рТМС (1 Гц) и ВЧ рТМС (5 Гц) с интервалом между блоками 0, 30, 45 и 60 мин [86]. Среди 8 изученных вариантов комбинированных протоколов были отобраны 2 протокола с более выраженным эффектом, чем у стандартных. Наиболее выраженный активирующий эффект был показан для протокола НЧ рТМС-ВЧ рТМС с интервалом 30 мин, а наиболее выраженный ингибирующий — для протокола ВЧ рТМС-НЧ рТМС с интервалом 90 мин. Результаты данного исследования подтвердили важность временного интервала, разделяющего прайминговую и тестовую стимуляцию, при этом оптимальные для индукции МП интервалы примерно укладываются в среднюю треть длительности эффекта данных протоколов стимуляции. В будущем представляется крайне перспективным изучение клинической эффективности этих протоколов [86].

Одним из активно развивающихся направлений в области терапевтической NIBS, тесно связанным с МП, является использование так называемых ускоренных (акселерированных) протоколов ТМС (аТМС) [25, 87–89], суть которых состоит в проведении нескольких стимуляционных сессий в течение дня с использованием одного и того же протокола для ускорения и увеличения выраженности эффекта. При использовании аТМС можно добиться увеличения эффекта как за счёт увеличения количества стимулов, так и за счёт механизмов аддитивной МП. Данный подход к настоящему времени изучался в нескольких рандомизированных исследованиях у пациентов с депрессией.

В отношении клинической эффективности аТМС в большинстве работ получены негативные результаты — не выявлено статистически значимых различий при сравнении

с имитацией стимуляции [90–93] или стандартной ТМС [94]. Среди исследований с негативным результатом следует отметить работу P.V. Fitzgerald и соавт. (2018) ($n = 115$), в которой не было выявлено различий антидепрессивного эффекта аТМС (3 сессии ВЧ рТМС в день с интервалом 15–30 мин 3 раза в неделю) и стандартной ВЧ рТМС. В другом крупном ($n = 208$) рандомизированном исследовании, опубликованном в 2021 г., показано отсутствие различий в выраженности антидепрессивного эффекта акселерированной iTBS (2 раза в день с интервалом 54 мин) и стандартной iTBS [93]. В то же время в одном из рандомизированных исследований показан статистически значимо более выраженный антидепрессивный эффект аТМС (ВЧ рТМС, 2 сессий по 1500 стимулов с интервалом 120 мин) по сравнению с имитацией стимуляции [95].

Следует отметить, что выраженная гетерогенность исследований касательно параметров протоколов стимуляции затрудняет их прямое сравнение, поскольку изменение конкретных параметров может коренным образом менять конечный эффект стимуляции. Поэтому, с нашей точки зрения, правильнее говорить об эффективности каждого конкретного протокола, а не эффективности аТМС в целом.

На фоне преимущественно негативных результатов исследований с применением аТМС совершенно сенсационными представляются результаты применения оригинального протокола стимуляции, предложенного группой исследователей из Стэнфордского университета (США) [89, 96]. Протокол, получивший название «Стэнфордская акселерированная умная нейромодулирующая терапия» (Stanford Accelerated Intelligent Neuromodulation Therapy, SAINT), основан на 2 основных принципах:

- 1) проведение 10 сессий iTBS в течение суток с интервалом 50 мин между сессиями;
- 2) персонализированный выбор мишени по данным функциональной МРТ покоя (область в пределах левой дорсолатеральной префронтальной коры с максимальной негативной коннективностью с субгенуальной областью).

Следствием применения 10 сеансов iTBS в течение дня является крайне высокая суммарная «доза» стимуляции — 18 тыс. стимулов в день и 90 тыс. стимулов за курс (в 5 раз больше, чем количество стимулов за курс протокола, одобренного FDA). Первоначально протокол был протестирован в нерандомизированном исследовании, показавшем благоприятный профиль безопасности и высокую эффективность — 90,5% пациентов с фармакорезистентной депрессией достигли ремиссии [96]. В октябре 2021 г. были представлены результаты двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования со сравнением эффекта протокола SAINT и его имитации у пациентов с фармакорезистентной депрессией ($n = 29$) [89]. Среднее уменьшение суммарного балла по шкале MADRS через 4 нед после окончания терапии составило 52,5% в группе активной стимуляции и 11,1% в группе имитации стимуляции, что подтверждает высокую эффективность протокола SAINT. Эти данные, безусловно, представляются крайне обнадеживающими, но для подтверждения эффективности данного протокола представляется важным проведение более крупных и желательно многоцентровых исследований.

Следует отметить, что внедрение данного протокола в рутинную клиническую практику может представлять слож-

ности с точки зрения его технической реализации и логистики, т.к. требует непрерывного пребывания пациента в клинике в течение как минимум 10 ч, при этом каждый час пациент должен проходить процедуру iTBS, что диктует дополнительные требования к работе подразделения, выполняющего ТМС. Безусловно, все эти проблемы являются решаемыми при условии подтверждения высокой эффективности протокола.

Высокая эффективность (по предварительным данным) протокола SAINT может рассматриваться как первый прорыв в области применения комбинированных протоколов стимуляции. Тем не менее до настоящего времени крайне остро стоит проблема выбора конкретных параметров оптимизированных комбинированных протоколов стимуляции. Например, протокол SAINT сравнился только с его имитацией, но не с другими протоколами ТМС. Поскольку эффект таких протоколов определяют как минимум несколько варьирующих в широких пределах параметров, количество возможных вариантов, требующих тестирования в экспериментах, является крайне большим. С нашей точки зрения, для решения этой задачи могут использоваться

2 основных подхода. Во-первых, проведение исследований с дизайном по типу «proof-of-concept» с тестированием большого количества протоколов, отличающихся одной переменной (примером является протестированное выше исследование [86]). Во-вторых, представляется важным активное использование результатов экспериментальных исследований по оценке МП. Например, показано, что значительное усиление ДВП возможно при повторении у животных ТБС с интервалом 50–60 мин, при этом достижение максимума эффекта может наблюдаться при повторении 3 блоков стимуляции [55]. Основываясь на этих данных, А.С. Thomson и соавт. предположили, что оптимальный протокол аТМС должен состоять из 3 блоков iTBS, повторяющихся с 60-минутным интервалом [25]. Оба подхода не лишены известных ограничений, связанных с трудностями трансляции в клинику результатов исследований на здоровых добровольцах и, тем более, экспериментальных работ. Возможно, в настоящее время оптимальным является максимальное накопление качественных данных с попыткой разработать теорию (модель), описывающую МП коры при применении NIBS и способную предсказывать эффект различных комбинированных протоколов.

Список источников / References

1. Пирадов М.А., Черникова Л.А., Супонева Н.А. Пластичность мозга и современные технологии нейрореабилитации. *Вестник РАН*. 2018; 88(4): 299–312.
1. Piradov M.A., Chernikova L.A., Suponeva N.A. Brain plasticity and modern neurorehabilitation technologies. *Vestnik RAN*. 2018; 88(4): 299–312. (In Russ.)
DOI: 10.7868/S0869587318040023
2. Sweatt J.D. Neural plasticity and behavior — sixty years of conceptual advances. *J. Neurochem*. 2016; 139(Suppl 2): 179–199.
DOI: 10.1111/jnc.13580
3. Magee J.C., Grienberger C. Synaptic plasticity forms and functions. *Annu. Rev. Neurosci*. 2020; 43: 95–117.
DOI: 10.1146/annurev-neuro-090919-022842
4. Bonfanti L., Charvet C.J. Brain plasticity in humans and model systems: advances, challenges, and future directions. *Int. J. Mol. Sci*. 2021; 22(17): 9358.
DOI: 10.3390/ijms22179358
5. Diering G.H., Huganir R.L. The AMPA receptor code of synaptic plasticity. *Neuron*. 2018; 100(2): 314–329.
DOI: 10.1016/j.neuron.2018.10.018
6. Cheyne J.E., Montgomery J.M. The cellular and molecular basis of in vivo synaptic plasticity in rodents. *Am. J. Physiol. Cell Physiol*. 2020; 318(6): C1264–C1283.
DOI: 10.1152/ajpcell.00416.2019
7. Abraham W.C., Bear M.F. Metaplasticity: the plasticity of synaptic plasticity. *Trends Neurosci*. 1996; 19(4): 126–130.
DOI: 10.1016/s0166-2236(96)80018-x
8. Abraham W.C. Metaplasticity: tuning synapses and networks for plasticity. *Nat. Rev. Neurosci*. 2008; 9(5): 387.
DOI: 10.1038/nrn2356
9. Bliss T.V., Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J. Physiol*. 1973; 232(2): 331–356.
DOI: 10.1113/jphysiol.1973.sp010273
10. Ito M. Long-term depression. *Annu. Rev. Neurosci*. 1989; 12: 85–102.
DOI: 10.1146/annurev.ne.12.030189.000505
11. Bolshakov V.Y., Siegelbaum S.A. Postsynaptic induction and presynaptic expression of hippocampal long-term depression. *Science*. 1994; 264(5162): 1148–1152.
DOI: 10.1126/science.7909958
12. Linden D.J., Connor J.A. Long-term synaptic depression. *Annu. Rev. Neurosci*. 1995; 18: 319–357.
DOI: 10.1146/annurev.ne.18.030195.001535
13. Гуляева Н.В. Молекулярные механизмы нейропластичности: расширяющаяся вселенная. *Биохимия*. 2017; 82(3): 365–371.
13. Gulyaeva N.V. Molecular mechanisms of neuroplasticity: an expanding universe. *Biokhimiya*. 2017; 82(3): 365–371. (In Russ.)
14. Brown R.E., Donald O. Hebb and the Organization of behavior: 17 years in the writing. *Mol. Brain*. 2020; 13(1): 55.
DOI: 10.1186/s13041-020-00567-8
15. Turrigiano G. Homeostatic synaptic plasticity: local and global mechanisms for stabilizing neuronal function. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol*. 2012; 4(1): a005736.
DOI: 10.1101/cshperspect.a005736
16. Fernandes D., Carvalho A.L. Mechanisms of homeostatic plasticity in the excitatory synapse. *J. Neurochem*. 2016; 139(6): 973–996.
DOI: 10.1111/jnc.13687
17. Vose L., Stanton P. Synaptic plasticity, metaplasticity and depression. *Curr. Neuropharmacol*. 2016; 15(1): 71–86.
DOI: 10.2174/1570159x1466616020212111
18. Delvendahl I., Müller M. Homeostatic plasticity—a presynaptic perspective. *Curr. Opin. Neurobiol*. 2019; 54: 155–162.
DOI: 10.1016/j.conb.2018.10.003
19. Coan E.J., Irving A.J., Collingridge G.L. Low-frequency activation of the NMDA receptor system can prevent the induction of LTP. *Neurosci. Lett*. 1989; 105(1-2): 205–10.
DOI: 10.1016/0304-3940(89)90038-4
20. Huang Y.Y., Colino A., Selig D.K., Malenka R.C. The influence of prior synaptic activity on the induction of long-term potentiation. *Science*. 1992; 255(5045): 730–733.
DOI: 10.1126/science.1346729
21. Larkman A., Hannay T., Stratford K., Jack J. Presynaptic release probability influences the locus of long-term potentiation. *Nature*. 1992; 360(6399): 70–73.
DOI: 10.1038/360070a0
22. O'Dell T.J., Kandel E.R. Low-frequency stimulation erases LTP through an NMDA receptor-mediated activation of protein phosphatases. *Learn. Mem*. 1994; 1(2): 129–139.
23. Müller-Dahlhaus F., Ziemann U. Metaplasticity in human cortex. *Neuroscientist*. 2015; 21(2): 185–202.
DOI: 10.1177/1073858414526645
24. Yger P., Gilson M. Models of metaplasticity: a review of concepts. *Front. Comput. Neurosci*. 2015; 9: 138.
DOI: 10.3389/fncom.2015.00138
25. Thomson A.C., Sack A.T. How to design optimal accelerated rTMS protocols capable of promoting therapeutically beneficial metaplasticity. *Front. Neurol*. 2020; 11: 599918.
DOI: 10.3389/fneur.2020.599918
26. Hulme S.R., Jones O.D., Abraham W.C. Emerging roles of metaplasticity in behaviour and disease. *Trends Neurosci*. 2013; 36(6): 353–362.
DOI: 10.1016/j.tins.2013.03.007
27. Bienenstock E.L., Cooper L.N., Munro P.W. Theory for the development of neuron selectivity: orientation specificity and binocular interaction in visual cortex. *J. Neurosci*. 1982; 2(1): 32–48.
DOI: 10.1523/JNEUROSCI.02-01-00032.1982
28. Jedlicka P. Synaptic plasticity, metaplasticity and BCM theory. *Bratisl. Lek. Listy*. 2002; 103(4–5): 137–143.
29. Li J., Park E., Zhong L.R., Chen L. Homeostatic synaptic plasticity as a metaplasticity mechanism - a molecular and cellular perspective. *Curr. Opin. Neurobiol*. 2019; 54: 44–53.
DOI: 10.1016/j.conb.2018.08.010

30. Hurley R., Machado L. Using tDCS priming to improve brain function: can metaplasticity provide the key to boosting outcomes? *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017; 83: 155–159.
DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.09.029
31. Hassanzahraee M., Zoghi M., Jaberzadeh S. How different priming stimulations affect the corticospinal excitability induced by noninvasive brain stimulation techniques: a systematic review and meta-analysis. *Rev. Neurosci.* 2018; 29(8): 883–899.
DOI: 10.1515/revneuro-2017-0111
32. Cantone M., Lanza G., Ranieri F. et al. Editorial: non-invasive brain stimulation in the study and modulation of metaplasticity in neurological disorders. *Front. Neurol.* 2021; 12: 721906.
DOI: 10.3389/fneur.2021.721906
33. Chervyakov A.V., Chernyavsky A.Y., Sinityn 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
34. Valero-Cabré A., Amengual J.L., Stengel C. et al. Transcranial magnetic stimulation in basic and clinical neuroscience: a comprehensive review of fundamental principles and novel insights. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017; 83: 381–404.
DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.10.006
35. Burke M.J., Fried P.J., Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation: Neurophysiological and clinical applications. *Handb. Clin. Neurol.* 2019; 163: 73–92.
DOI: 10.1016/B978-0-12-804281-6.00005-7
36. Larson J., Munkácsy E. Theta-burst LTP. *Brain Res.* 2015; 1621: 38–50.
DOI: 10.1016/j.brainres.2014.10.034
37. Suppa A., Huang Y.Z., Funke K. et al. Ten years of theta burst stimulation in humans: established knowledge, unknowns and prospects. *Brain Stimul.* 2016; 9(3): 323–335.
DOI: 10.1016/j.brs.2016.01.006
38. Huang Y.Z., Edwards M.J., Rounis E. et al. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron.* 2005; 45(2): 201–206.
DOI: 10.1016/j.neuron.2004.12.033
39. Rounis E., Huang Y.Z. Theta burst stimulation in humans: a need for better understanding effects of brain stimulation in health and disease. *Exp. Brain Res.* 2020; 238(7–8): 1707–1714.
DOI: 10.1007/s00221-020-05880-1
40. Wischniewski M., Schutter D.J. Efficacy and time course of theta burst stimulation in healthy humans. *Brain Stimul.* 2015; 8(4): 685–692.
DOI: 10.1016/j.brs.2015.03.004
41. Classen J., Wölters A., Stefan K. et al. Paired associative stimulation. *Suppl. Clin. Neurophysiol.* 2004; 57: 563–569.
42. Stagg C.J., Antal A., Nitsche M.A. Physiology of transcranial direct current stimulation. *J. ECT.* 2018; 34(3): 144–152.
DOI: 10.1097/YCT.0000000000000510
43. Chase H.W., Boudewyn M.A., Carter C.S., Phillips M.L. Transcranial direct current stimulation: a roadmap for research, from mechanism of action to clinical implementation. *Mol. Psychiatry.* 2020; 25(2): 397–407.
DOI: 10.1038/s41380-019-0499-9
44. Lang N., Siebner H.R., Ernst D. et al. Preconditioning with transcranial direct current stimulation sensitizes the motor cortex to rapid-rate transcranial magnetic stimulation and controls the direction of after-effects. *Biol. Psychiatry.* 2004; 56(9): 634–639.
DOI: 10.1016/j.biopsych.2004.07.017
45. Cosentino G., Fierro B., Paladino P. et al. Transcranial direct current stimulation preconditioning modulates the effect of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in the human motor cortex. *Eur. J. Neurosci.* 2012; 35(1): 119–124.
DOI: 10.1111/j.1460-9568.2011.07939.x
46. Siebner H.R., Lang N., Rizzo V. et al. Preconditioning of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation with transcranial direct current stimulation: evidence for homeostatic plasticity in the human motor cortex. *J. Neurosci.* 2004; 24(13): 3379–85.
DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5316-03.2004
47. Todd G., Flavel S.C., Ridding M.C. Priming theta-burst repetitive transcranial magnetic stimulation with low- and high-frequency stimulation. *Exp. Brain Res.* 2009; 195(2): 307–315.
DOI: 10.1007/s00221-009-1791-8
48. Gentner R., Wankerl K., Reinsberger C. et al. Depression of human corticospinal excitability induced by magnetic theta-burst stimulation: evidence of rapid polarity-reversing metaplasticity. *Cereb. Cortex.* 2008; 18(9): 2046–2053.
DOI: 10.1093/cercor/bhm239
49. Gamboa O.L., Antal A., Moliadze V., Paulus W. Simply longer is not better: reversal of theta burst after-effect with prolonged stimulation. *Exp. Brain Res.* 2010; 204(2): 181–187.
DOI: 10.1007/s00221-010-2293-4
50. Tse N.Y., Goldsworthy M.R., Ridding M.C. et al. The effect of stimulation interval on plasticity following repeated blocks of intermittent theta burst stimulation. *Sci. Rep.* 2018; 8(1): 8526.
DOI: 10.1038/s41598-018-26791-w
51. Gamboa O.L., Antal A., Laczó B. et al. Impact of repetitive theta burst stimulation on motor cortex excitability. *Brain Stimul.* 2011; 4(3): 145–151.
DOI: 10.1016/j.brs.2010.09.008
52. Mastroeni C., Bergmann T.O., Rizzo V. et al. Brain-derived neurotrophic factor—a major player in stimulation-induced homeostatic metaplasticity of human motor cortex? *PLoS One.* 2013; 8(2): e57957.
DOI: 10.1371/journal.pone.0057957
53. Opie G.M., Vosnakis E., Ridding M.C. et al. Priming theta burst stimulation enhances motor cortex plasticity in young but not old adults. *Brain Stimul.* 2017; 10(2): 298–304.
DOI: 10.1016/j.brs.2017.01.003
54. Frey U., Schollmeier K., Reymann K.G., Seidenbecher T. Asymptotic hippocampal long-term potentiation in rats does not preclude additional potentiation at later phases. *Neuroscience.* 1995; 67(4): 799–807.
DOI: 10.1016/0306-4522(95)00117-2
55. Kramár E.A., Babayan A.H., Gavin C.F. et al. Synaptic evidence for the efficacy of spaced learning. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012; 109(13): 5121–5126.
DOI: 10.1073/pnas.1120700109
56. Cao G., Harris K.M. Augmenting saturated LTP by broadly spaced episodes of theta-burst stimulation in hippocampal area CA1 of adult rats and mice. *J. Neurophysiol.* 2014; 112(8): 1916–1924.
DOI: 10.1152/jn.00297.2014
57. Bergmann T.O. Brain state-dependent brain stimulation. *Front. Psychol.* 2018; 9: 2108.
DOI: 10.3389/fpsyg.2018.02108
58. Baur D., Galevska D., Hussain S. et al. Induction of LTD-like corticospinal plasticity by low-frequency rTMS depends on pre-stimulus phase of sensorimotor μ -rhythm. *Brain Stimul.* 2020; 13(6): 1580–1587.
DOI: 10.1016/j.brs.2020.09.005
59. Guerra A., López-Alonso V., Cheeran B., Suppa A. Variability in non-invasive brain stimulation studies: Reasons and results. *Neurosci. Lett.* 2020; 719: 133330.
DOI: 10.1016/j.neulet.2017.12.058
60. Ozdemir R.A., Boucher P., Fried P.J. et al. Reproducibility of cortical response modulation induced by intermittent and continuous theta-burst stimulation of the human motor cortex. *Brain Stimul.* 2021; 14(4): 949–964.
DOI: 10.1016/j.brs.2021.05.013
61. Chervyakov A.V., Sinityn D.O., Piradov M.A. Variability of neuronal responses: types and functional significance in neuroplasticity and neural Darwinism. *Front. Hum. Neurosci.* 2016; 10: 603.
DOI: 10.3389/fnhum.2016.00603
62. Li S., Jin M., Koeglsperger T. et al. Soluble A β oligomers inhibit long-term potentiation through a mechanism involving excessive activation of extrasynaptic NR2B-containing NMDA receptors. *J. Neurosci.* 2011; 31(18): 6627–6638.
DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0203-11.2011
63. Rönické R., Mikhaylova M., Rönické S. et al. Early neuronal dysfunction by amyloid β oligomers depends on activation of NR2B-containing NMDA receptors. *Neurobiol. Aging.* 2011; 32(12): 2219–2228.
DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.01.011
64. Balducci C., Tonini R., Zianni E. et al. Cognitive deficits associated with alteration of synaptic metaplasticity precede plaque deposition in A β PP23 transgenic mice. *J. Alzheimers Dis.* 2010; 21(4): 1367–1381.
DOI: 10.3233/jad-2010-100675
65. Giordano N., Iemolo A., Mancini M. et al. Motor learning and metaplasticity in striatal neurons: relevance for Parkinson's disease. *Brain.* 2018; 141(2): 505–520.
DOI: 10.1093/brain/awx351
66. Chiamulera C., Piva A., Abraham W.C. Glutamate receptors and metaplasticity in addiction. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2021; 56: 39–45.
DOI: 10.1016/j.coph.2020.09.005
67. Quartarone A., Rizzo V., Bagnato S. et al. Homeostatic-like plasticity of the primary motor hand area is impaired in focal hand dystonia. *Brain.* 2005; 128(Pt 8): 1943–1950.
DOI: 10.1093/brain/awh527
68. Kang J.S., Terranova C., Hilker R. et al. Deficient homeostatic regulation of practice-dependent plasticity in writer's cramp. *Cereb. Cortex.* 2011; 21(5): 1203–1212.
DOI: 10.1093/cercor/bhq204
69. Antal A., Lang N., Boros K. et al. Homeostatic metaplasticity of the motor cortex is altered during headache-free intervals in migraine with aura. *Cereb. Cortex.* 2008; 18(11): 2701–2705.
DOI: 10.1093/cercor/bhn032
70. Baione V., Belvisi D., Cortese A. et al. Cortical M1 plasticity and metaplasticity in patients with multiple sclerosis. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2020; 38: 101494.
DOI: 10.1016/j.msard.2019.101494
71. Naro A., Bramanti A., Leo A. et al. Metaplasticity: a promising tool to disentangle chronic disorders of consciousness differential diagnosis. *Int. J. Neural Syst.* 2018; 28(6): 1750059.
DOI: 10.1142/S0129065717500599
72. Sundman M.H., Lim K., Ton That V. et al. Transcranial magnetic stimulation reveals diminished homeostatic metaplasticity in cognitively impaired adults. *Brain Commun.* 2020; 2(2): fcaa203.
DOI: 10.1093/braincomms/fcaa203

73. Бакулин И.С., Пойдашева А.Г., Лагода Д.Ю. и др. Перспективы развития терапевтической транскраниальной магнитной стимуляции. *Нервные болезни*. 2021; 4: 3–10.
- Bakulin I.S., Poydasheva A.G., Lagoda D.Yu. et al. Prospects for the development of therapeutic transcranial magnetic stimulation. *Nervnye bolezni*. 2021; 4: 3–10. (In Russ.)
DOI: 10.24412/2226-0757-2021-12371
74. Hordacre B., Ridding M.C., Goldsworthy M.R. Response variability to non-invasive brain stimulation protocols. *Clin. Neurophysiol.* 2015; 126(12): 2249–2250.
DOI: 10.1016/j.clinph.2015.04.052
75. Fitzgerald P.B., Hoy K., McQueen S. et al. Priming stimulation enhances the effectiveness of low-frequency right prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in major depression. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2008; 28(1): 52–58.
DOI: 10.1097/jcp.0b013e3181603f7c
76. Bolognini N., Pascual-Leone A., Fregni F. Using non-invasive brain stimulation to augment motor training-induced plasticity. *J. Neuroeng. Rehabil.* 2009; 6: 8.
DOI: 10.1186/1743-0003-6-8
77. Cassidy J.M., Gillick B.T., Carey J.R. Priming the brain to capitalize on meta-plasticity in stroke rehabilitation. *Phys. Ther.* 2014; 94(1): 139–150.
DOI: 10.2522/ptj.20130027
78. Takeuchi N., Izumi S. Combinations of stroke neurorehabilitation to facilitate motor recovery: perspectives on Hebbian plasticity and homeostatic metaplasticity. *Front. Hum. Neurosci.* 2015; 9: 349.
DOI: 10.3389/fnhum.2015.00349
79. Kang N., Summers J.J., Cauraugh J.H. Transcranial direct current stimulation facilitates motor learning post-stroke: a systematic review and meta-analysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2016; 87(4): 345–355.
DOI: 10.1136/jnnp-2015-311242
80. Giacobbe V., Krebs H.I., Volpe B.T. et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) and robotic practice in chronic stroke: the dimension of timing. *NeuroRehabilitation.* 2013; 33(1): 49–56.
DOI: 10.3233/NRE-130927
81. Cabral M.E., Baltar A., Borba R. et al. Transcranial direct current stimulation: before, during, or after motor training? *Neuroreport.* 2015; 26(11): 618–622.
DOI: 10.1097/WNR.0000000000000397
82. Avenanti A., Coccia M., Ladavas E. et al. Low-frequency rTMS promotes use-dependent motor plasticity in chronic stroke: a randomized trial. *Neurology.* 2012; 78(4): 256–264.
DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182436558
83. Carey J.R., Deng H., Gillick B.T. et al. Serial treatments of primed low-frequency rTMS in stroke: characteristics of responders vs. nonresponders. *Restor. Neurol. Neurosci.* 2014; 32(2): 323–335.
DOI: 10.3233/RNN-130358
84. Cassidy J.M., Chu H., Anderson D.C. et al. A comparison of primed low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation treatments in chronic stroke. *Brain Stimul.* 2015; 8(6): 1074–1084.
DOI: 10.1016/j.brs.2015.06.007
85. Zhang J.J., Fong K.N.K. Effects of priming intermittent theta burst stimulation on upper limb motor recovery after stroke: study protocol for a proof-of-concept randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2020; 10(3): e035348.
DOI: 10.1136/bmjopen-2019-035348
86. Cheng I., Scarlett H., Zhang M., Hamdy S. Preconditioning human pharyngeal motor cortex enhances directional metaplasticity induced by repetitive transcranial magnetic stimulation. *J. Physiol.* 2020; 598(22): 5213–5230.
DOI: 10.1113/JP279977
87. Sonmez A.L., Camsari D.D., Nandakumar A.L. et al. Accelerated TMS for Depression: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2019; 273: 770–781.
DOI: 10.1016/j.psychres.2018.12.041
88. Cheng C.M., Li C.T., Tsai S.J. Current updates on newer forms of transcranial magnetic stimulation in major depression. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2021; 1305: 333–349.
DOI: 10.1007/978-981-33-6044-0_18
89. Cole E.J., Phillips A.L., Bentzley B.S. et al. Stanford Neuromodulation Therapy (SNT): a double-blind randomized controlled trial. *Am. J. Psychiatry.* 2022; 179(2): 132–141.
DOI: 10.1176/appi.ajp.2021.20101429
90. Baeken C., Vanderhasselt M.A., Remue J. et al. Intensive HF-rTMS treatment in refractory medication-resistant unipolar depressed patients. *J. Affect. Disord.* 2013; 151(2): 625–631.
DOI: 10.1016/j.jad.2013.07.008
91. Duprat R., Desmyter S., Rudi de R. et al. Accelerated intermittent theta burst stimulation treatment in medication-resistant major depression: a fast road to remission? *J. Affect. Disord.* 2016; 200: 6–14.
DOI: 10.1016/j.jad.2016.04.015
92. Desmyter S., Duprat R., Baeken C. et al. Accelerated intermittent theta burst stimulation for suicide risk in therapy-resistant depressed patients: a randomized, sham-controlled trial. *Front. Hum. Neurosci.* 2016; 10: 480.
DOI: 10.3389/fnhum.2016.00480
93. Blumberger D.M., Vila-Rodriguez F., Wang W. et al. A randomized sham controlled comparison of once vs twice-daily intermittent theta burst stimulation in depression: A Canadian rTMS treatment and biomarker network in depression (CARTBIND) study. *Brain Stimul.* 2021; 14(6): 1447–1455.
DOI: 10.1016/j.brs.2021.09.003
94. Fitzgerald P.B., Hoy K.E., Elliot D. et al. Accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Neuropsychopharmacology.* 2018; 43(7): 1565–1572.
DOI: 10.1038/s41386-018-0009-9
95. Loo C.K., Mitchell P.B., McFarquhar T.F. et al. A sham-controlled trial of the efficacy and safety of twice-daily rTMS in major depression. *Psychol. Med.* 2007; 37(3): 341–349.
DOI: 10.1017/S0033291706009597
96. Cole E.J., Stimpson K.H., Bentzley B.S. et al. Stanford accelerated intelligent neuromodulation therapy for treatment-resistant depression. *Am. J. Psychiatry.* 2020; 177(8): 716–726.
DOI: 10.1176/appi.ajp.2019.19070720

Информация об авторах

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

Пойдашева Александра Георгиевна — м.н.с. группы неинвазивной нейромодуляции Института нейрореабилитации и восстановительных технологий ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1841-1177>

Забирова Альфия Ходжаевна — аспирант, врач-невролог ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8544-3107>

Супонева Наталья Александровна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор Института нейрореабилитации и восстановительных технологий ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>

Пирадов Михаил Александрович — д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Information about the authors

Ilya S. Bakulin — Cand. Sci. (Med.), researcher, Head, Non-invasive neuromodulation group, Institute of Neurorehabilitation, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0716-3737>

Alexandra G. Poydasheva — junior researcher, Non-invasive neuromodulation group, Institute of Neurorehabilitation, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1841-1177>

Alfiya H. Zabirowa — postgraduate student, neurologist, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8544-3107>

Natalia A. Suponeva — D. Sci. (Med.), Corresponding Member of RAS, Director, Institute of Neurorehabilitation, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>

Michael A. Piradov — D. Sci. (Med.), Professor, Academician of RAS, Director, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.