

УДК 612.014.424

ВОЗМОЖНОСТЬ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОРРЕКЦИИ ДВИГАТЕЛЬНЫХ НАВЫКОВ И КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ С ПОМОЩЬЮ НЕИНВАЗИВНОЙ СТИМУЛЯЦИИ МОЗГА У ЧЕЛОВЕКА

© 2022 г. А. В. Попыванова¹, М. А. Корякина¹, Е. Д. Помелова¹, Н. А. Илюкина^{1, 2}, О. Е. Агранович³, А. Н. Шестакова¹, Е. Д. Благовещенский^{1, *}

¹Центр нейроэкономики и когнитивных исследований, Институт когнитивных нейронаук, Национальный исследовательский университет Высшая школа экономики, Москва, Россия

²Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

³НИИ детской ортопедии им. Т. Турнера, Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: eblagovechensky@hse.ru

Поступила в редакцию 15.03.2022 г.

После доработки 24.05.2022 г.

Принята к публикации 27.06.2022 г.

Существует множество исследований, демонстрирующих влияние неинвазивной стимуляции на различные функции мозга. Основными методами такой стимуляции являются транскраниальная электрическая (ТЭС) и транскраниальная магнитная (ТМС) стимуляция. В клинике уже реализуется ряд протоколов стимуляции, однако достоверность эффектов такого воздействия вызывает ряд вопросов. В данном обзоре мы рассмотрели влияние ТЭС и ТМС на выработку и коррекцию моторных навыков и когнитивных функций и как они связаны между собой. Особый акцент был сделан на эффектах, связанных с коррекцией моторных навыков, так как именно кортикоспинальную систему, связанную с движением (основная мишень стимуляции), можно оценивать максимально объективно при помощи различных методов нейровизуализации и нейростимуляции, что позволяет более точно оценить механизмы воздействия неинвазивной стимуляции мозга (НСМ). Кроме того, в исследованиях с использованием НСМ наблюдается взаимосвязь между когнитивными и моторными функциями, что говорит о необходимости изучать эти области комплексно в контексте рассмотрения повышения эффективности моторных навыков. Рассматриваются как отдельные эффекты ТЭС и ТМС, так и эффекты их совместного использования. На взгляд авторов, нет однозначного ответа на вопрос, можно ли достоверно корректировать при помощи неинвазивной стимуляции выработку двигательных и когнитивных навыков. Приведенные в настоящем обзоре данные позволяют предположить, что такая корректировка возможна. Данный аспект важен как для клинической медицины (пациенты с моторными нарушениями), так и для других направлений — спортивной медицины, образовательных технологий и т.д.

Ключевые слова: неинвазивная стимуляция мозга, ТЭС, ТМС, моторные навыки, обзор

DOI: 10.31857/S0044467722050136

ВВЕДЕНИЕ

Неинвазивная стимуляция мозга (НСМ) — широко используемый исследовательский метод, клиническое применение которого быстро расширяется (Lefaucheur et al., 2014). Имеются различные способы НСМ мозга человека. Стимуляция мозга становится все более популярной благодаря своей уникальной способности временно и неинвазивно модулировать нейронную активность, предлагая

возможность безопасно модулировать основные нейронные процессы, потенциально способствующие развитию памяти. Наиболее часто используемые методы НСМ — это транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) и транскраниальная электростимуляция (ТЭС) (Vosskuhl et al., 2018).

ТМС — метод неинвазивной стимуляции головного мозга, основанный на принципе электромагнитной индукции, состоящем в

возникновении токов проводимости в проводящем теле, помещенном в магнитное поле, за счет изменений магнитного поля со временем (либо при изменении положения этого тела) (Логвинова и др., 2018). ТЭС, в отличие от ТМС, не способна вызвать деполяризацию мембраны нейрона и формирование потенциала действия.

При ТМС магнитное поле проникает в мозг на очень короткое время (меньше 2 мс). Это быстрое изменение напряженности магнитного поля соответственно индуцирует электрическое поле уже в мозге, что создает ток в нейронах коры, который ориентирован параллельно магнитной катушке (Hummel, Cohen, 2006; Hallett, 2007). ТМС позволяет локально и эффективно стимулировать нейроны коры на основе непосредственной генерации потенциалов действия как результата вмешательства в работу мозга (Barker, Shields, 2017). В отличие от ТМС во время ТЭС через накожные электроды производят различные типы непосредственного электрического воздействия (Antal et al., 2003). Такая стимуляция может вызывать достаточное изменение мембранного потенциала нейронов, чтобы повлиять на генерацию нейроном потенциала действия. Этот метод считается подпороговым, так как, в отличие от ТМС, потенциалы действия продуцируются не напрямую при стимуляции, а с помощью эффекта поляризации мембраны.

Эти методы являются мощными инструментами исследования мозга, которые можно использовать для изучения причинно-следственных связей между активностью мозга и наблюдаемым поведением (Hallett, 2007; Rossini et al., 2015). Клиническая применимость НСМ зависит от ее способности вызывать длительные нейромодулирующие эффекты (Eldaief et al., 2013). Перечисленные методы позволили статистически оценить и подтвердить причинно-следственные связи между многими функциями мозга и биоэлектрической активностью (Hermann et al., 2016). Таким образом, внедрение НСМ в нейробиологию открывает перед исследователями новые возможности для понимания нейронных механизмов, лежащих в основе различных когнитивных функций (Vosskuhl et al., 2018).

Данная обзорная статья начинается с обзора основных исследований НСМ человека при помощи ТЭС и ТМС. Затем обсуждаются достижения в применении НСМ для отдель-

ных функций мозга на основе исследований памяти, речи и внимания. Далее приводятся примеры использования НСМ моторных зон мозга для выявления различных эффектов воздействия на моторные навыки. Кроме того, в работе уделяется внимание проблеме интерпретации результатов исследований, обсуждаются причины ее возникновения и важность решения данного вопроса для клиники и развития нейробиологии в будущем. Особый акцент сделан на применении ТЭС и ТМС для коррекции выработки двигательных навыков, так как вопрос использования НСМ в этой сфере является актуальным в различных областях науки.

Цель статьи

В данном обзоре мы хотели показать некоторые плюсы и недостатки неинвазивной стимуляции мозга в целом. Кроме того, мы хотели рассмотреть существующую взаимосвязь когнитивных и моторных функций в исследованиях с применением НСМ. Также особый акцент сделан на особенности применения НСМ для коррекции моторных и когнитивных навыков и неоднозначности имеющихся данных.

Области применения неинвазивной стимуляции мозга

НСМ — метод исследования различных функций головного мозга, который становится все более популярным. В отличие от корреляционных подходов к методам нейровизуализации, НСМ позволяет установить причинно-следственную связь между когнитивными процессами и функционированием определенных областей мозга (Miniussi et al., 2013).

За последнее десятилетие наблюдается быстрый рост применения ТМС и ТЭС для изучения когнитивных функций, функциональных связей между разными областями мозга, поведением и патофизиологией различных неврологических и психических расстройств (Sanches et al., 2020). Кроме того, накоплены данные демонстрируют, что НСМ представляет собой ценный инструмент для нейрофизиологии. Она модулирует активность в определенных сетях мозга, что проявляется в конкретных изменениях в поведении человека. Было обнаружено, что ритмическая ТМС (рТМС) является многообещающим неинвазивным методом лечения различных пси-

хоневрологических состояний, таких как депрессия и слуховые галлюцинации (George et al., 2007; Aleman et al., 2007; Fregni et al., 2007). В литературе упоминается о терапевтическом применении ТМС для лечения психических расстройств, таких как депрессия, острая мания, биполярные расстройства, паника, галлюцинации, навязчивые идеи, шизофрения, кататония, посттравматическое стрессовое расстройство или тяга к наркотикам; неврологических заболеваний, таких как болезнь Паркинсона, дистония, тики, заикание, шум в ушах, спастичность или эпилепсия, реабилитация афазии или функции кисти после инсульта и болевые синдромы, такие как невропатическая боль, висцеральная боль или мигрень (Fregni et al., 2007; Ganguly et al., 2020). В течение последних 20 лет во всем мире увеличивается число лабораторий, использующих НСМ, для исследований здоровых людей и пациентов с различными неврологическими и психиатрическими заболеваниями. В дальнейшем также ожидается рост широкого использования ТМС и ТЭС в клинических исследованиях.

Существуют исследования клинического применения ТЭС постоянным током (ТЭСпт) в других аспектах, например, в спорте.

Например, в нескольких экспертных публикациях, а также в обзорах и статьях метаанализа, обсуждалась возможность использования ТЭС в качестве средства повышения производительности у спортсменов (Banissy, Muggleton, 2013; Machado et al., 2019). Интересно, что ТЭС способна увеличить изометрическую силу, выполнение прыжков с контрдвижением и выносливость даже у тренированных спортсменов. Эти результаты показывают, что ТЭС, при правильном применении, может потенциально иметь положительное влияние на спортивные результаты человека.

Таким образом, метод НСМ используется как в клинике, так и в других областях. Возможность с помощью стимуляции напрямую влиять на активность мозга перспективна и актуальна для будущих фундаментальных и клинических исследований в нейробиологии.

Основные методы неинвазивной стимуляции мозга

В нейробиологии методы НСМ используются для того, чтобы вызвать временные изменения в активности мозга и тем самым из-

менить поведение испытуемого или пациента. Применение метода НСМ направлено на установление возможной роли стимулируемого участка мозга в текущем конкретном двигательном, перцептивном или когнитивном процессе (Hallett, 2000; Walsh, Cowey, 2000).

Среди методов НСМ можно выделить следующие: ТМС, ТЭС (включая как транскраниальную, так и транспинальную), ультразвуковую и световую стимуляции. В данном обзоре мы остановились на наиболее распространенных методах стимуляции: ТМС и ТЭС.

Транскраниальная магнитная стимуляция

Физически методы НСМ влияют на активность нейронов с помощью различных механизмов. В ТМС соленоид (катушка) используется для создания сильного кратковременного магнитного поля, или “импульса”, чтобы вызвать кратковременный электрический ток (наведенное электрическое поле) на кортикальной поверхности под катушкой. Импульс вызывает быструю и сверхпороговую деполяризацию клеточных мембран, на которые оказывалось воздействие электрическим током (Barker et al., 1985, 1987), с последующей транссинаптической деполяризацией или гиперполяризацией взаимосвязанных нейронов, т.е. ТМС индуцирует ток, который вызывает потенциалы действия в нейронах. Чтобы стимулировать область мозга, катушка ТМС, сделанная из витков медной проволоки, помещается на определенную область кожи головы над интересующей областью мозга испытуемого. Магнитное поле создается путем пропускания тока через катушку. По законам электромагнитной индукции в этой области образуется электрический ток. Эффекты ТМС локализуются в основном в корковых областях мозга. Существуют различные типы протоколов НСМ: так, при ТМС может использоваться либо одноимпульсная, двойная (или парная), или рТМС для длительных эффектов. Когда целью является моторная кора головного мозга, импульс ТМС достаточной силы может вызывать определенные мышечные движения или вызванные моторные ответы (ВМО). рТМС может изменять возбудимость нейронов, и эффект может длиться в течение нескольких часов после прекращения стимуляции. Кроме того, реализуя навигационные возможности ТМС,

можно точно визуализировать область головного мозга (область наибольшей напряженности магнитного поля), на которую нацелен индуктор магнитного стимулятора, с помощью наложения в реальном времени на индивидуальное анатомическое МРТ-изображение.

Транскраниальная электрическая стимуляция током

Как упоминалось ранее, ТЭС — это неинвазивный метод корковой стимуляции, при котором слабые постоянные токи используются для поляризации целевых областей мозга. Самый известный и наиболее часто используемый метод — это ТЭС постоянным током (Fregni et al., 2007). В результате ТЭС вызывает подпороговую поляризацию корковых нейронов, которая слишком слаба для генерации потенциала действия. Однако ТЭС может вызывать изменения мембранного потенциала покоя и постсинаптической активности корковых нейронов. Это, в свою очередь, может изменять вероятность спонтанного возбуждения нейронов и модулировать их ответ на афферентные сигналы (Bindman et al., 1964; Purpura et al., 1965), что приводит к изменению синаптической эффективности.

Протоколы ТЭС различаются полярностью используемого электрического тока. Полярности могут быть прямыми (анодная или катодная ТЭС), переменными с фиксированной частотой (ТЭС) или случайными частотами (ТЭС белым шумом) (Nitsche, Walter, 2000). ТЭС постоянным током создает постоянный слабый ток, который течет между катодным и анодным электродами, размещаемыми на голове в различных положениях в зависимости от дизайна исследования. ТЭС постоянным током может вызывать очаговые длительные сдвиги в активности коры, независимо от того, является ли активность возбуждающей или тормозящей (Nitsche, Seeber, 2005). Обычное размещение электродов включает размещение одного электрода на интересующем участке, таком как моторная кора, а другого электрода на плече, после чего между этими двумя электродами проходит электрический ток. Если анодный электрод расположен над моторной корой головного мозга, то, вероятно, под электродом произойдет сдвиг в сторону возбуждения.

Однако следует подчеркнуть одну важную особенность, которая часто может быть не-

правильно интерпретирована: все данные, которые позволяют объективно говорить о “возбуждающей” или “тормозящей” стимуляции, получены на изучении эффектов ТЭС моторной коры, а именно оценке изменения порогов возбудимости. Как правило, в этих исследованиях используются сочетания ТЭС и ТМС (Polanía et al., 2018).

Такие эффекты могут быть связаны с нейроморфологическими особенностями именно моторной коры, и распространять терминологию “возбуждающая/тормозящая” стимуляция на другие части коры не совсем корректно. Кроме того, под возбуждением и торможением подразумевается направление изменения порогов вызванных моторных ответов, а не собственно двигательных навыков.

ТЭС переменным током позволяет стимулировать мозг на определенных частотах, как и рТМС. Было высказано предположение, что такая стимуляция может модулировать текущую нейронную активность (Zachle et al., 2010) и связанное с ней поведение (Kanai et al., 2008) на основе модуляции осцилляторных процессов в мозге. Теоретически можно предсказать осцилляторный сдвиг в стимулированной области коры или в связанных областях во время длительной стимуляции (Kanai et al., 2008).

Также стоит подчеркнуть, что, кроме механизмов воздействия на мозг, ТЭС и ТМС отличаются также в стоимости и портативности. Так, ТМС в разы превосходит ТЭС по стоимости и менее портативна. Однако благодаря существенной фокализации воздействия на мозг и непосредственной генерации ПД у нейронов, ТМС остается популярной методикой НСМ (Sanches et al., 2020). Кроме того, системы навигационной ТМС учитывают индивидуальную анатомию конкретного человека, позволяют наносить стимул целенаправленно и локально, с опорой на МРТ-данные, что невозможно в случае использования ТЭС.

Влияние НСМ на основные когнитивные функции мозга

В данной части статьи мы хотели показать некоторые эффекты НСМ на когнитивные функции, что может также дать большее понимание воздействия НСМ на моторные навыки, так как анализ результатов исследований показывает тесную взаимосвязь моторного обучения и когнитивных способностей.

Память

Исследования показывают, что неинвазивная стимуляция мозга увеличивает рабочую, эпизодическую, ассоциативную, семантическую и процедурную память, причем первые три области имеют наибольшую доказательную базу. Ключевые места для стимуляции включали левую дорсолатеральную префронтальную кору (ПФК), височно-теменную область и первичную моторную кору (Polanía et al., 2018).

Было показано влияние ТЭС на рабочую память. Была обнаружена более быстрая реакция во время стимуляции левой ПФК и после стимуляции, в парадигме зрительно-пространственной рабочей памяти, что соответствует усилению гемодинамической активности в ПФК с обеих сторон (Di Rosa et al., 2019). Также показано, что онлайн-стимуляция улучшает визуальную рабочую память в парадигме расположения элементов (Arciniega et al., 2018). ТЭС постоянным током улучшает производительность при выполнении новых задач, которая сохранялась до месяца после стимуляции (Stephnes, Berryhill, 2021), а двусторонняя стимуляция улучшила вербальную рабочую память и когнитивную тренировку на срок до 4 недель (Seo-Hyun Park et al., 2014). Также наблюдалось улучшение ассоциативной памяти. Были выявлены статистически значимые результаты улучшения обучения “объект-местоположение” (Antonenko et al., 2018; Flöel et al., 2012). Но при этом в некоторых исследованиях показано, что у пожилых людей один сеанс ТЭС постоянным током приводит к снижению способности распознавания имен и лиц из-за специфического нарушения левой нижней ПФК, поскольку у пожилых людей изначально наблюдается дефицит ассоциативной памяти на лица и имена (Leach et al., 2016). Наиболее распространенными способами оценки эпизодической памяти под влиянием ТЭС были задания на заучивание слов и запоминание. Двусторонняя ТЭС постоянным током усиливает распознавание слов через 5 минут после представления списка слов у молодых людей, тогда как у пожилых людей повышается работоспособность только после стимуляции левого полушария (Manenti et al., 2013). Также было показано положительное влияние ТЭС на другие виды памяти (рабочую, эпизодическую, ассоциативную, семантическую и процедурную) (Goldthorpe et al., 2020).

Из этого следует вывод, что ТЭС постоянным током может быть эффективной, когда исходная производительность мозга высока, но эффект снижается при низких исходных когнитивных показателях. Возможно, этот вывод применим и к исследованиям двигательных навыков с использованием ТЭС.

Исследования влияния ТМС на память также очень многообразны. Так, например, есть исследования, показывающие, что от установленной частоты зависит — оказывает ТМС усиливающее действие или приводит к ухудшению эпизодической памяти (Yeh et al., 2019). Во многих исследованиях показывается, что ТМС, так же, как и ТЭС, показывает разные эффекты при разных условиях. Так, ТМС положительно влияет на память пожилых людей и часто дает обратный результат на выборках молодых людей (Nilakantan et al., 2019; Cui et al., 2020). В другом исследовании было показано, что чем выше семантическая связь между новыми и изученными словами, тем выше было ухудшение памяти, вызванное ТМС (Gatti et al., 2021).

Существует не много достоверных данных об улучшении памяти при использовании ТМС и много данных об ухудшении памяти при ее воздействии, при этом эти результаты могут помогать в других вопросах. Так, например, ТМС не была эффективной в лечении дефицита рабочей памяти при шизофрении, но при этом оказалось, что она уменьшает депрессивные симптомы (Voineskos et al., 2021). Кроме того, НСМ могут быть также выгодно использованы для уточнения нейронных основ и процессов рабочей памяти, даже при условии негативных эффектов (Johnson, 2008).

Так, выяснилось, что ТМС над правым полушарием мозжечка нарушает способность участников распознавать правильный порядок появления геометрических стимулов, что говорит нам о роли мозжечка в процессах кратковременной памяти (Ferrari et al., 2018).

Также существуют интересные исследования о влиянии ТЭС на моторное обучение, и, таким образом, на формирование памяти, где показывается, что ТЭС может способствовать пониманию механизмов, лежащих в основе моторного обучения и формирования моторной памяти, тем не менее в каждом исследовании на эту тему присутствует оговорка об индивидуальных особенностях, кото-

рые влияют на эффективность применения ТЭС (Buch et al., 2017).

Таким образом, у нас есть основания предполагать, что, влияя на память, НСМ может также влиять на моторные навыки, связанные с сетями, влияющими на память. Кроме того, описанные выше исследования памяти говорят о том, что НСМ может способствовать пониманию механизмов, лежащих в основе когнитивного, двигательного обучения и формирования моторной памяти и их взаимного влияния. Так, при улучшении памяти могут улучшаться моторные навыки, и наоборот.

Речь

НСМ активно используется в лечении клинических речевых патологий. Эффекты использования метода НСМ отражены во многих исследованиях, связанных с речевыми функциями, например, эффект улучшения простого запоминания слов. Так, было показано, что ТЭС положительно влияет на освоение новых словоформ, как в разных парадигмах, так и в различных семантических представлениях.

В некоторых работах отражено положительное влияние ТЭСпт на освоение конкретных и абстрактных понятий (Kurmakova et al., 2021), а также на эксплицитное и имплицитное обучение языкам (Balboa-Bandeira et al., 2021). Все чаще совершаются попытки модулировать (и улучшить) работу мозга заикающихся людей с помощью НСМ (Busan et al., 2021). На сегодняшний день опубликовано достаточно мало исследований НСМ, относящихся к лечению заикания, что делает эту область исследования наиболее актуальной. Одно из первых исследований ТЭС постоянным током левой нижней лобной коры показало значительное увеличение беглости речи у людей с заиканием при последовательном применении в течение нескольких дней (Chesters et al., 2018). Также исследовали влияние ТЭС постоянным током на беглость речи заикающихся взрослых во время чтения, стимулируя различные нейронные мишени в обоих полушариях, показав положительные эффекты. Также метод НСМ активно используется для лечения афазии (Yada et al., 2019; Yang et al., 2021).

Так же как и в случае с применением ТМС в исследовании ее эффектов на память, в исследованиях речи данная стимуляция дает

больше понимания о нейробиологии когнитивной функции, чем положительных эффектов в ее формировании, что делает ТМС важным инструментом для изучения языка как на когнитивном, так и на нервном уровнях. Так, есть исследования, которые, используя одноимпульсную ТМС первичной моторной коры, предоставили убедительные доказательства того, что сенсорная система играет решающую роль в сопоставлении сенсорного входа (Murakami et al., 2013).

ТМС помогло выявить функциональную связь между пониманием речи и двигательной системой, лежащей в основе производства речи, и в целом довольно много демонстрации тесной связи между функцией речи и моторной функцией, выявленной с помощью ТМС (Devlin et al., 2007). Например, связь между глаголами и моторными программами (Pulvermuller et al., 2005); связь между жестами рук и речью (Meister et al., 2003); связь восприятия речи с двигательной системой (Fadiga et al., 2002; Watkins and Paus, 2004; Watkins et al., 2003).

Кроме этого, есть исследования, показывающие эффективность использования ТМС при афазиях и задержке речевого развития (Martin et al., 2004; Dionisio et al., 2018; Фетисова, 2018).

Таким образом, с помощью НСМ можно определить локализацию речевых функций и взаимосвязь речевых и моторных функций на разных уровнях. Необходимо дальнейшее развитие этой области изучения с применением ТМС и ТЭС, в том числе в сфере развития двигательных навыков, с целью повышения речевых функций.

Внимание

Такой психический процесс, как внимание, имеет фундаментальное значение для когнитивного взаимодействия с окружающей средой, однако устойчивость внимания имеет свойство ухудшаться со временем (Berardi et al., 2001; Whitehurst et al., 2019; Sarter et al., 2001). Это ухудшение связано с возрастом (Berardi et al., 2001) и когнитивными расстройствами, такими как синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) (Russell, Barkley, 1997; Clark et al., 2005). Существует множество исследований, показывающих положительный эффект НСМ на познавательные функции психики (Freedberg et al., 2019; Hermiller et al., 2019; Herpich et al., 2019;

Robert et al., 2019). Благоприятные изменения в поведении после стимуляции могут быть связаны со специфическими осцилляциями в масштабах различных нейрональных сетей, функционально связанных с местом стимуляции (Freedberg et al., 2019; Hermiller et al., 2019; Battelli et al., 2017).

Грейс Эдвардс и соавт. использовали мультиподходную стимуляцию мозга, включающую низкочастотную рТМС и высокочастотную ТЭС случайным шумом в качестве средства для улучшения устойчивого внимания. В своих экспериментах они обнаружили, что данная стимуляция улучшает устойчивость внимания и сохраняет этот эффект до 94 минут после стимуляции. Это одно из первых свидетельств того, что мультиподходная НСМ-стимуляция оказывает длительное влияние на когнитивные функции (Edwards et al., 2020).

На наш взгляд, такой подход имеет большие перспективы также для коррекции моторных навыков.

Кроме того, существуют исследования, показывающие улучшения внимания у пациентов с СДВГ при использовании ТМС (Shahar et al., 2015; Cao et al., 2018; Salehinejad et al., 2019). Также есть исследования, показывающие, что использование ТМС в исследованиях двигательной системы может быть применимо для выявления биомаркеров, относящихся к нарушенным областям функции при СДВГ (Detrick et al., 2021).

Есть множество исследований, показывающих значительное улучшение функции внимания при применении рТМС у пациентов с депрессией и шизофренией, с алкогольной и другой зависимостью (Hauer et al., 2019). Ежедневная рТМС может улучшить контроль внимания у нормально стареющих людей (Kim et al., 2012).

Но при этом есть исследования, которые оценивали внимание с помощью психометрических тестов и не смогли обнаружить каких-либо значительных эффектов рТМС на внимание, в особенности у здоровых людей (Hoppner et al., 2003; Januel et al., 2005; Ullrich et al., 2012). Только одно исследование показало, что односторонняя префронтальная стимуляция левого глаза значительно улучшала результаты теста на быструю визуальную обработку (Levkovitz et al., 2009).

С использованием ТЭС также существует множество исследований, некоторые из них

показывают, что анодальная стимуляция правой теменной и лобной коры может ускорить обучение и время реакции при визуальном поиске, теменная ТЭС может улучшить зрительно-пространственную обработку, префронтальная ТЭС может улучшать устойчивое внимание, но при этом во многих исследованиях также сообщалось о нулевых результатах в исследованиях перечисленных видов внимания или даже о снижении внимания после воздействия ТЭС (Hauer et al., 2019). Использование ТЭС для модуляции возбудимости коры оказалось перспективным для индукции длительных пластических изменений в сенсомоторной и когнитивной системах (Zimerman et al., 2010).

Так же как и в предыдущих разделах, необходимо упомянуть о том, что НСМ может быть эффективным инструментом для раскрытия процессов организации внимания и осуществления этих процессов в мозгу, но вопрос об эффективности влияния этих методов снова неоднозначен, так как результаты исследований часто противоречат друг другу.

Исходя из вышеизложенного можно сделать вывод, что на данный момент в современных исследованиях имеются достоверные данные, позволяющие нам говорить о наличии положительного влияния НСМ на когнитивные функции мозга, но эффективность зависит от индивидуальных особенностей. Это предполагает, что НСМ может использоваться в качестве оценки локализации и взаимосвязей различных когнитивных функций, а в некоторых случаях — коррекции когнитивных функций, а также лечения расстройств, связанных с их нарушением. Кроме того, множество исследований показали тесную связь между когнитивными функциями и моторным развитием, по результатам которых можно прийти к выводу о необходимости в процессе исследований рассматривать эти области комплексно.

Неинвазивная стимуляция моторных зон мозга

Многие исследования ТМС нацелены на первичную моторную кору (M1), потому что изменения возбудимости корковых моторных нейронов могут быть количественно определены с помощью вызванных моторных потенциалов (Chung et al., 2015). ТМС в сочетании с электроэнцефалографией (ЭЭГ) и миографией (ЭМГ) позволяет оценивать

ответы нейронов и возбудимость корковых областей (Hallett, 2007). Была показана потенциальная возможность не только измерять возбудимость коры при помощи ТМС, но и также модулировать ее (Jung et al., 2020).

НСМ влияет как на активность в локальном месте мозга, так и на функционально связанные удаленные области (Koch et al., 2006). Первоначальные исследования стимуляции М1 в состоянии покоя показали, что ТМС производила значительные изменения в целевой области, функционально связанных корковых и подкорковых двигательных областях, а также в немоторных областях, таких как слуховая кора, островковая, лобная и теменная области (Denslow et al., 2005). Так, Bestmann и соавт. стимулировали левую премоторную кору во время выполнения моторной задачи (захват или отсутствие захвата) и сделали вывод о том, что: 1) ТМС вызывает нейронные изменения во всем мозге, включая целевую область и другие отдаленные области; и 2) текущее состояние целевой нейронной системы влияет на эффект ТМС. Однако исследования были сосредоточены на двигательной системе на уровне региональной активности, при этом игнорировались другие мультисенсорные процессы, вызываемые ТМС, связанные со стимуляцией М1 (Bestmann et al., 2008).

Есть исследования, показывающие, что использование ТМС может быть эффективно в отношении временного нарушения моторной возбудимости рук (Tang et al., 2021), а также при дисфагии (Dionisio et al., 2018).

Polania и соавт. сообщили об изменениях нейронных связей в коре, вызванных возбуждающей анодной ТЭС постоянным током над первичной моторной корой. Ученые заметили, что некоторые теменно-затылочные и контралатеральные лобные области значительно увеличили функциональную связь с двигательными областями. Следовательно, изменения, индуцированные ТЭС постоянным током в М1, могут усиливать функциональные связи областей, связанных с моторикой, а также с зонами координации движений. Таким образом, уменьшается затылочное фронтальное сцепление и увеличивается синхронность, связанная с моторикой, и повышение возбудимости, вызванное анодной стимуляцией, усиливает функциональную связь между областями коры, положительно влияя на качество выполнения двигательных задач (Polania et al., 2011).

Sankarasubramanian и соавт. продемонстрировали, что анодная ТЭС постоянным током в области М1 увеличивает функциональную связь между венстропостеролатеральной областью и сенсомоторной корой. Полученные данные свидетельствуют о том, что стимуляция М1 модулирует функциональные связи сенсорных сетей (Sankarasubramanian et al., 2017). Sehm и соавт. изучили несколько способов получаемых эффектов от различных типов ТЭС постоянным током в М1. Односторонняя ТЭС постоянным током М1 вызывала снижение межполушарной связи во время стимуляции, а двусторонняя М1 ТЭС вызывала увеличение внутрикортикальной функциональной связи в правом М1 после стимуляции. Анализ выявил различные эффекты влияния ТЭС на моторные функции, а именно увеличение и снижение внутрикорковой функциональной связности в зависимости от монтажа (Sehm et al., 2013). Есть исследования, показывающие улучшение выполнения двигательной задачи во время двусторонней М1 ТЭС (Vines et al., 2008), а также показывающие отсутствие результатов в моторном обучении при такой же стимуляции (Kang and Paik, 2011). При использовании одновременной анодной ТЭС одного М1 и катодной ТЭС гомологичного М1 (двусторонняя ТЭС) показаны более заметные положительные эффекты у здоровых людей, которые выполняли задание на мелкую моторику (Vines et al., 2008) и улучшение двигательной активности у пациентов с хроническим инсультом (Lindenberg et al., 2010). Это говорит о возможности вызванных изменений в двигательных характеристиках и повышения эффективности двигательного обучения с точки зрения изменения тонких настроек нейронных сетей с помощью ТЭС.

В некоторых исследованиях применялась ТЭС переменным током М1 с целью специфического воздействия на осцилляции мозга. Во время двигательных задач стимуляция применялась с разной частотой, и значительное улучшение производительности наблюдалось при стимуляции с альфа-частотой (10 Гц) (Miniussi et al., 2013). Также было показано, что изменение локальной активности с помощью ТЭС переменного тока может повлиять на функциональные сети, которые отвечают за двигательную активность и улучшение выполнения моторных задач (Miniussi et al., 2013; Joundi et al., 2012).

В данный момент наиболее популярным методом неинвазивной стимуляции моторных зон мозга является ТЭС постоянным током, однако требуется дальнейшее изучение его эффектов для внедрения в клинику, так как наблюдается различная динамика (Morva et al., 2019).

Кроме того, перспективным представляется сочетание ТЭС и ТМС. На данный момент имеется не так много работ, использующих данную комбинацию. Возможно, это связано со сложностью сочетания данных методик. Однако имеющиеся данные позволяют сделать вывод о перспективности данного подхода (Rossinia et al., 2015).

Двигательное обучение крайне важно для реабилитации с моторными нарушениями (Krakauer et al., 2006). В связи с этим ключевой вопрос заключался в том, может ли НСМ способствовать двигательному обучению. Недавние исследования оценивали влияние НСМ на двигательное обучение у пациентов с хроническим инсультом (Wessel et al., 2015). Несколько исследований показали, что анодная ТЭС моторной коры пораженного (ипсилезионного — iM1) полушария и катодная ТЭС моторной коры непораженного (контралезионального — cM1) полушария временно улучшают моторные характеристики пораженных верхних конечностей (Fregni et al., 2005). Дополнительные исследования рТМС показали, что модуляция транскаллозального торможения с помощью ингибирующей рТМС 1 Гц до cM1 (Takeuchi et al., 2005), а возбуждающая рТМС с частотой 20 Гц — на iM1 — улучшают двигательную функцию у пациентов с хроническим инсультом (Yozbatiran et al., 2009). Возбуждающая рТМС к iM1, в качестве дополнения к обычной физиотерапии, в течение 10 дней подряд у пациентов с подострым инсультом улучшала двигательные показатели по сравнению с имитацией (Khedr et al., 2005). Еще одна интересная концепция, особенно для пациентов с тяжелым парезом верхних конечностей, — это комбинация ТЭС постоянным током с роботизированной тренировкой рук. Однако первые многообещающие результаты пилотного исследования не удалось воспроизвести в более крупном исследовании (Hesse et al., 2011, 2007). Возможное объяснение может заключаться в том, что большинство набранных пациентов имели большие корковые поражения. Во вторичном анализе состояние пациентов с чистыми подкорковыми пора-

жениями значительно улучшилось после катодной стимуляции cM1, в сравнении с пациентами с кортикальными поражениями (Wessel et al., 2015). Но в этой и других работах также уточняется, что существует необходимость индивидуального подхода к пациентам, так как были показаны различия эффективности НСМ в зависимости от таких характеристик, как история синаптической активности, генетические полиморфизмы нейротрофинов, использование препаратов, действующих на ЦНС, внимание, возраст, пол, циркадные ритмы, аэробные упражнения (Wessel et al., 2015; Ridding et al., 2010).

Достаточно много исследований подтверждают тот факт, что влияние ТЭС на моторно-двигательные потенциалы у людей подтверждено высокой индивидуальной изменчивости (Lopez-Alonso et al., 2014; Strube et al., 2016; Wiethoff et al., 2014, Dyke et al., 2016; Horvath et al., 2015; Lopez-Alonso et al., 2015). Окончательное решение может состоять в том, чтобы адаптировать дозировку стимуляции и размещение электродов к индивидуальному мозгу, что может быть достигнуто с применением компьютерного моделирования.

На сегодняшний день был проведен ряд плацебо-контролируемых исследований для изучения связанного со стимуляцией улучшения восстановления моторных навыков после инсульта (Talelli et al., 2012; Seniów et al., 2012). Особенной разницы данные исследования не показали, кроме одного, где применение рТМС в противоположном полушарии кратковременно улучшило ловкость пораженной руки (Liepert et al., 2007). Чтобы оценить потенциальные положительные эффекты НСМ, необходимы дальнейшие клинические испытания.

С чем может быть связана неоднозначность результатов НСМ?

Исходя из анализа результатов исследования эффектов НСМ на когнитивные и моторные навыки, мы можем сделать вывод о противоречивости результатов, в связи с тем, что эффективность стимуляции зависит от множества факторов (пол, возраст, исходные когнитивные и моторные данные пациентов).

Важным фактором, влияющим на эффективность использования НСМ, является высокая индивидуальная изменчивость; реше-

ние может быть в том, чтобы адаптировать дозировку стимуляции и размещение электродов к индивидуальному мозгу, что может быть достигнуто с применением компьютерного моделирования, но такой подход требует больше финансовых и временных затрат.

Кроме того, парадигмы неинвазивной стимуляции мозга уникальны по своей способности безопасно модулировать кортикальную пластичность для экспериментальных или терапевтических целей (López-Alonso et al., 2014). Возможно, большая внутрииндивидуальная и межиндивидуальная вариабельность, которую показали несколько исследований, проведенных на большой выборке здоровых испытуемых, затрудняет возможность увидеть эффекты, связанные с конкретными задачами (Terranova et al., 2019).

Сообщается, что у испытуемых наблюдались индивидуальные различия ответов на возбуждающие и тормозящие протоколы рТМС. Так, только у 25% испытуемых ответы на рТМС совпали с ожидаемыми результатами, в то время как у 31% испытуемых ответы показали противоположный результат (Hamada et al., 2013). Доля испытуемых, демонстрирующих ожидаемое увеличение амплитуды вызванных моторных потенциалов после парной ассоциативной стимуляции, составила 53% в большом когортном многоцентровом исследовании, проведенном в Германии (Lahr et al., 2016). Все вместе эти данные предполагают, что вероятность получения “ожидаемого” ответа может быть ниже 50% в большинстве протоколов НСМ, вызывающих пластичность (Nakamura et al., 2016).

В основе такой изменчивости лежат несколько факторов, многие из которых являются неизменными, например, возраст, пол и генетический полиморфизм. Поэтому важно контролировать их с помощью четкого дизайна эксперимента (Nanajima et al., 2017). Еще один важный фактор, который трудно контролировать — это уровень текущей корковой активности. Например, постэффекты парной ассоциативной стимуляции увеличиваются, если субъект фокусируется на стимулируемой руке, в то время как эффекты уменьшаются, если субъект направляет внимание на нестимулируемую руку (Stefan et al., 2004). Менструальный цикл может влиять на возбудимость и пластичность коры; например, эффекты рТМС имеют большее воздействие на испытуемого на 14-й день цикла, поскольку эстрадиол усиливает синаптическую

потенциацию, воздействуя на потенциал-управляемые натриевые каналы (Inghilleri et al., 2004). Другой потенциальный источник изменчивости — генетические факторы. Как пример можно привести следующие данные: испытуемые, имеющие полиморфизм в гене Val66Met, кодирующем нейротрофический фактор головного мозга BDNF, производящий эффект на когнитивные функции, имеют пониженную чувствительность к протоколам НСМ (Kleim et al., 2004).

Из-за неоднородности популяции пациентов и разнообразия протоколов, используемых в исследованиях, сложно провести системный обзор и количественно оценить фактическую терапевтическую пользу различных режимов транскраниальной электро-стимуляции. Большинство испытаний не являются двойными слепыми, и уровень доказательств их эффективности и безопасности неизвестен (Ganguly et al., 2020).

Также одним из объяснений неоднозначности эффектов НСМ может быть тот факт, что в связи с отсутствием локальности стимуляции (даже несмотря на заявленную фокальность ТМС), она существенно отличается от инвазивной стимуляции (Bijsterbosch et al., 2012). Возможно, это приводит к более генерализованному эффекту. Например, можно предположить, что НСМ “предлагает” мозгу использовать новые пути, которые не задействованы из-за устоявшегося баланса синаптических весов. НСМ, возможно, неспецифично меняет такой баланс, и мозг, по сути, “решает”, можно ли использовать новые возможности, или остаться на предыдущем уровне. Этим предположением можно объяснить наличие существенной вариативности эффектов, с сохранением положительной динамики стимуляции различных отделов мозга.

Важность методик НСМ для клиники и других сфер

При двигательных (Ganguly et al., 2020) и нейропсихиатрических (Castrillon et al., 2020) расстройствах неинвазивная стимуляция мозга представляет собой развивающуюся терапевтическую стратегию.

Реабилитация двигательной функции после инсульта — наиболее изученное клиническое применение ТЭС в нейрореабилитации. О положительном влиянии ТЭС после инсульта сообщалось в метаанализах, касаю-

щихся функций верхних, нижних конечностей и подвижности. В целом пациенты в острой, подострой и хронической фазах показали улучшение двигательной активности после ТЭС постоянным током. При этом влияние ТЭС на восстановление моторики было эффективнее при применении метода на испытуемых с хроническим инсультом, а в группе испытуемых с острым инсультом эффект был менее значительным. В сочетании с традиционным лечением ТЭС постоянным током может уменьшить двигательные нарушения у пациентов в большей степени, чем изолированные двигательные тренировки (Morya et al., 2019).

Имеются данные, демонстрирующие изменение возбудимости в первичной моторной коре у пациентов с идиопатической болезнью Паркинсона. Повышение возбудимости коры головного мозга с помощью ТЭС может дополнительно и усилить компенсаторный механизм, и улучшить двигательную функцию (предварительные исследования показали, что ТЭС постоянным током может улучшить функциональную подвижность при брадикинезии и похожих болезненных состояниях (Ganguly et al., 2020)).

Существуют исследования, предполагающие потенциальную терапевтическую пользу от ТЭСпт при дистонии. ТЭСпт сама по себе или в сочетании с реабилитационной терапией может быть эффективным способом модуляции дисфункциональной сети дистонии. Такие параметры, как место стимуляции, продолжительность и устойчивость стимуляции, должны быть оценены в дальнейших исследованиях (Ganguly et al., 2020).

Большинство исследований лечения большого депрессивного расстройства направлены на изучение рТМС, примененной к дорсолатеральной префронтальной коре (DLPFC). Различные исследования показали, что серия ежедневных сеансов высокочастотного рТМС, направленного на левую DLPFC, или низкочастотного рТМС, примененного к правому DLPFC, эффективна для уменьшения симптомов у пациентов с клинической депрессией (Baeken et al., 2011). На сегодняшний день рТМС одобрен в качестве клинической терапии большого депрессивного расстройства в нескольких регионах, включая США, Канаду и Европейский Союз (Liu et al., 2017).

На данный момент нельзя сделать однозначного вывода относительно эффективно-

сти НСМ для улучшения когнитивных функций при шизофрении. Но есть некоторые исследования, показывающие, что низкочастотная ТМС левой височно-теменной коры может уменьшить положительные симптомы, особенно слуховые галлюцинации, о которых сообщают пациенты. Также есть доказательства того, что ТМС может улучшить корковую синхронность, улучшить когнитивные способности пациентов с шизофренией (Pinault, 2017). Таким образом, НСМ может быть патофизиологически ориентированным лечением когнитивных нарушений (Hasan et al., 2016).

Исследования ТЭС постоянным током показывают, что это ценный инструмент для повышения физической работоспособности у здоровых людей. Например, было показано, что ТЭС увеличивает изометрическую силу мышц-вращателей плеча у гандболистов (Nazime et al., 2021). Кроме того, анодная ТЭСпт способна оказывать положительное влияние на время истощения у спортсменов-велосипедистов, и эта более длительная толерантность к физической нагрузке связана с увеличением внутрикортикальной фасилитации и возбудимости моторной коры (Vitor-Costa et al., 2015).

Кроме того, ТЭС связывается с глутаматергической, ГАМКергической, дофаминергической, серотонинергической и холинергической модуляциями активности, а также ТЭС индуцирует пластичность, жизнеспособность нейронов, влияет на морфологию нейронов, модулирует синаптическую передачу и биосинтез молекул (Caumo et al., 2012). Эти результаты тем не менее требуют дополнительного подтверждения, и в будущем могут способствовать теоретическому и прикладному использованию ТЭС для улучшения спортивных результатов и его изучению в будущих исследованиях, чтобы лучше понять нейрофизиологические механизмы толерантности к физической нагрузке и усталости.

Помимо этого, Окано и соавт. изучили влияние 20-минутной ТЭСпт с анодом на левую височную кору на тренированных велосипедистов во время пошагового теста на велосипеде и обнаружили значительное улучшение пиковой мощности, а также снижение частоты сердечных сокращений и восприятия усилий при субмаксимальных рабочих нагрузках. Это исследование показывает, что ТЭС в височной коре модулирует активность

вегетативной нервной системы и сенсорное восприятие усилий и результатов физических упражнений, что указывает на решающую роль мозга в регуляции результатов физических упражнений (Okano et al., 2015).

Также ТЭС может улучшить когнитивные способности и снизить показатели депрессии у профессиональных спортсменов, что может способствовать повышению производительности, улучшению самочувствия и более быстрому восстановлению (Borducchi et al., 2016). Эти данные свидетельствуют о том, что ТЭС потенциально может облегчить работу спортсмена в лабораторных условиях. Однако нет никаких доказательств того, что это может привести к положительному эффекту во время соревнований (Seidel, Ragert, 2019).

Таким образом, встает вопрос — почему НСМ не получила широкого распространения в клинике, несмотря на большое количество статей, где показывается ее положительный эффект? Учитывая то, что некоторые эффекты стимуляции, упомянутые выше, сохраняются на длительный период (до нескольких месяцев). Тут, на наш взгляд, имеется ряд причин. Одна из первых причин — сильный разброс во внутригрупповой выборке. Вторая причина заключается в том, что, рассматривая эффекты стимуляции, мы наблюдаем разнонаправленные тенденции. Как правило, в клинику и популярную практику входят те воздействия на человека, которые имеют либо положительный, либо нулевой эффект. В ходе анализа исследований использования НМС и его эффектов в применении к когнитивным и моторным функциям мы видим, как различаются результаты в зависимости от множества факторов, таких как дозировка стимуляции, расположение электродов, исходная производительность мозга, история синаптической активности, генетические полиморфизмы нейротрофинов, использование препаратов, действующих на ЦНС, внимание, возраст, пол, циркадные ритмы и пр.

Например, при высокой исходной производительности мозга применение НМС приводит к снижению когнитивных функций, а в некоторых случаях установленная частота влияет на то, положительным или отрицательным будет эффект стимуляции.

Таким образом, мы можем сделать вывод о необходимости индивидуального подхода при применении НСМ для повышения эф-

фективности выработки новых двигательных навыков, с учетом всех вышеописанных особенностей, и более тщательной разработки парадигм в исследованиях, связанных с эффектами НМС.

Кроме того, анализ литературы показал, что НСМ имеет широкий диапазон воздействия. Так, например, эффект стимуляции моторных зон отражается не только на двигательных функциях, но и на когнитивных, а исследование влияния НМС на когнитивные функции может выявить их взаимосвязь с моторными зонами мозга. Одно из возможных решений — большая батарея тестов для оценки эффектов стимуляции. Однако многие исследователи отказываются от такого пути, так как поправка на множественные сравнения может нивелировать “искомые” эффекты.

ВЫВОДЫ

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

- 1) На данный момент имеется существенный интерес к методам НСМ, и с каждым годом он только растет;
- 2) Методы НСМ показали возможность влияния на различные когнитивные функции мозга;
- 3) Влияние НСМ на моторные функции мозга неоднозначно, это может быть связано с: а) индивидуальностью выборки; б) фокальностью НСМ; в) особенностями протоколов стимуляции мозга;
- 4) Возможно, продуктивным шагом будет являться комбинация разных методов НСМ, для усиления их эффектов.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Исследования были проведены с использованием Уникальной научной установки НИУ ВШЭ “Автоматизированная система неинвазивной стимуляции мозга с возможностью синхронной регистрации биотоков мозга и отслеживания глазодвижения” при финансовой поддержке Российской Федерации, грант № 075-15-2021-673.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Логвинова О.В., Пойдашева А.Г., Бакулин И.С., Лагода О.В., Кремнева Е.И., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Супонева Н.А., Танащян М.М., Дедов И.И., Пирадов М.А. Современные представления о патогенезе ожирения и новых

- подходах к его коррекции. Ожирение и метаболизм 2018. 15(2): 11–16.
- Фетисова Т.В.** Способ лечения задержки речевого развития у детей с использованием транскраниальной магнитной стимуляции. 2018. RU2675737C1.
- Aleman A., Sommer I.E., Kahn R.S.** Efficacy of slow repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of resistant auditory hallucinations in schizophrenia: A meta-analysis. *J. Clin. Psychiatry* 2007. 68: 416–421.
<https://doi.org/10.4088/JCP.v68n0310>
- Antal A., Kincses T.Z., Nitsche M.A., Paulus W.** Manipulation of phosphene thresholds by transcranial direct current stimulation in man. *Exp. Brain Res.* 2003. 150: 375–378.
<https://doi.org/10.1007/S00221-003-1459-8>
- Antonenko D., Külzow N., Sousa A., Prehn K., Grittner U., Flöel A.** Neuronal and behavioral effects of multi-day brain stimulation and memory training. *Neurobiol. Aging* 2018. 61: 245–254.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.09.017>
- Arciniega H., Gözenman F., Jones K.T., Stephens J.A., Berryhill M.E.** Frontoparietal tDCS Benefits Visual Working Memory in Older Adults With Low Working Memory Capacity. *Front. Aging Neurosci.* 2018. 10.
<https://doi.org/10.3389/FNAGI.2018.00057>
- Barker A.T., Shields K.** Transcranial Magnetic Stimulation: Basic Principles and Clinical Applications in Migraine. *Headache*. 2017. 57: 517–524.
<https://doi.org/10.1111/HEAD.13002>
- Baeken C., Raedt R.De.** Neurobiological mechanisms of repetitive transcranial magnetic stimulation on the underlying neuro circuitry in unipolar depression. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2011. 13: 139.
<https://doi.org/10.31887/DCNS.2011.13.1/CBA EKEN>
- Balboa-Bandeira Y., Zubiaurre-Elorza L., Ibarretxe-Bilbao N., Ojeda N., Peña J.** Effects of transcranial electrical stimulation techniques on second and foreign language learning enhancement in healthy adults: A systematic review and meta-analysis. *Neuropsychologia* 2021. 160: 107985.
<https://doi.org/10.1016/J.NEUROPSYCHOLOGIA.2021.107985>
- Banissy M.J., Muggleton N.G.** Transcranial direct current stimulation in sports training: Potential approaches. *Front. Hum. Neurosci.* 2013.
<https://doi.org/10.3389/FNHUM.2013.00129>
- Barker A.T., Freeston I.L., Jalinous R., Jarratt J.A.** Magnetic stimulation of the human brain and peripheral nervous system. *Neurosurgery* 1987. 20: 100–119.
<https://doi.org/10.1097/00006123-198701000-00024>
- Barker A.T., Jalinous R., Freeston I.L.** NON-INVASIVE MAGNETIC STIMULATION OF HUMAN MOTOR CORTEX. *Lancet*. 1985.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(85\)92413-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(85)92413-4)
- Battelli L., Grossman E.D., Plow E.B.** Local Immediate versus Long-Range Delayed Changes in Functional Connectivity Following rTMS on the Visual Attention Network. *Brain Stimul.* 2017. 10: 263–269.
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.10.009>
- Berardi R.P., James V.A.** Overall Vigilance and Sustained Attention Decrements in Healthy Aging. *Exp. Aging Res.* 2001. 27: 19–39.
<https://doi.org/10.1080/03610730126014>
- Bestmann S., Swayne O., Blankenburg F., Ruff C.C., Haggard P., Weiskopf N., Josephs O., Driver J., Rothwell J.C., Ward N.S.** Dorsal premotor cortex exerts state-dependent causal influences on activity in contralateral primary motor and dorsal premotor cortex. *Cereb. Cortex* 2008. 18: 1281.
<https://doi.org/10.1093/CERCOR/BHM159>
- Bijsterbosch J.D., Barker A.T., Lee K.H., Woodruff P.W.R.** Where does transcranial magnetic stimulation (TMS) stimulate? Modelling of induced field maps for some common cortical and cerebellar targets. *Med. Biol. Eng. Comput.* 2012. 50: 671–681.
<https://doi.org/10.1007/s11517-012-0922-8>
- Bindman L.J., Lippold O.C.J., Redfearn J.W.T.** The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of long-lasting after-effects. *J. Physiol.* 1964. 172: 369–382.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.1964.sp007425>
- Borducchi D.M.M., Gomes J.S., Akiba H., Cordeiro Q., Borducchi J.H.M., Valentin L.S.S., Borducchi G.M., Dias Á.M.** Transcranial Direct Current Stimulation Effects on Athletes' Cognitive Performance: An Exploratory Proof of Concept Trial. *Front. Psychiatry* 2016. 7.
<https://doi.org/10.3389/FPSYT.2016.00183>
- Buch E.R., Santarnecchi E., Antal A., Born J., Celnik P.A., Classen J., Gerloff C., Hallett M., Hummel F.C., Nitsche M.A., Pascual-Leone A., Paulus W.J., Reis J., Robertson E.M., Rothwell J.C., Sandrini M., Schambra H.M., Wassermann E.M., Ziemann U., Cohen L.G.** Effects of tDCS on motor learning and memory formation: A consensus and critical position paper. *Clin. Neurophysiol.* 2017. 128: 589–603.
<https://doi.org/10.1016/J.CLINPH.2017.01.004>
- Busan P., Moret B., Masina F., Ben G. Del, Campana G.** Speech Fluency Improvement in Developmental Stuttering Using Non-invasive Brain Stimulation: Insights From Available Evidence. *Front. Hum. Neurosci.* 2021. 15: 662016.
<https://doi.org/10.3389/FNHUM.2021.662016>

- Cao P., Xing J., Cao Y., Cheng Q., Sun X., Kang Q., Dai L., Zhou X., Song Z. Clinical effects of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with atomoxetine in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2018. 14: 3231–3240.
<https://doi.org/10.2147/NDT.S182527>
- Castrillon G., Sollmann N., Kurcyus K., Razi A., Krieg S.M., Riedl V. The physiological effects of noninvasive brain stimulation fundamentally differ across the human cortex. *Sci. Adv.* 2020. 6.
<https://doi.org/10.1126/SCIADV.AAY2739>
- Chesters J., Möttönen R., Watkins K.E. Transcranial direct current stimulation over left inferior frontal cortex improves speech fluency in adults who stutter. *Brain* 2018. 141, 1161–1171.
<https://doi.org/10.1093/brain/awy011>
- Chung S.W., Rogasch N.C., Hoy K.E., Fitzgerald P.B. Measuring brain stimulation induced changes in cortical properties using TMS-EEG. *Brain Stimul.* 2015.
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.07.029>
- Clark L., Kempton M.J., Scarnà A., Grasby P.M., Goodwin G.M. Sustained attention-deficit confirmed in euthymic bipolar disorder but not in first-degree relatives of bipolar patients or euthymic unipolar depression. *Biol. Psychiatry* 2005. 57: 183–187.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.11.007>
- Cui X., Ren W., Zheng Z., Li J. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Improved Source Memory and Modulated Recollection-Based Retrieval in Healthy Older Adults. *Front. Psychol.* 2020. 11: 1137.
<https://doi.org/10.3389/FPSYG.2020.01137/BIBTEX>
- Denslow S., Lomarev M., George M.S., Bohning D.E. Cortical and subcortical brain effects of Transcranial Magnetic Stimulation (TMS)-induced movement: An interleaved TMS/functional magnetic resonance imaging study. *Biol. Psychiatry* 2005. 57: 752–760.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.12.017>
- Detrick J.A., Zink C., Rosch K.S., Horn P.S., Huddeleston D.A., Crocetti D., Wu S.W., Pedapati E.V., Wassermann E.M., Mostofsky S.H., Gilbert D.L. Motor cortex modulation and reward in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Brain Commun.* 2021. 3.
<https://doi.org/10.1093/BRAINCOM-MS/FCAB093>
- Devlin J.T., Watkins K.E. Stimulating language: insights from TMS. *Brain* 2007. 130: 610–622.
<https://doi.org/10.1093/BRAIN/AWL331>
- Dionísio A., Duarte I.C., Patrício M., Castelo-Branco M. Transcranial Magnetic Stimulation as an Intervention Tool to Recover from Language, Swallowing and Attentional Deficits after Stroke: A Systematic Review. *Cerebrovasc. Dis.* 2018. 46: 176–183.
<https://doi.org/10.1159/000494213>
- Edwards G., Contò F., Bucci L.K., Battelli L. Controlling Brain State Prior to Stimulation of Parietal Cortex Prevents Deterioration of Sustained Attention. *Cereb. Cortex Commun.* 2020. 1.
<https://doi.org/10.1093/TEXCOM/TGAA069>
- Eldaief M.C., Press D.Z., Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology: A review of established and prospective applications. *Neurol. Clin. Pract.* 2013. 3: 519.
<https://doi.org/10.1212/01.CPJ.0000436213.11132.8E>
- Fadiga L., Craighero L., Buccino G., Rizzolatti G. Speech listening specifically modulates the excitability of tongue muscles: a TMS study. *Eur. J. Neurosci.* 2002. 15: 399–402.
<https://doi.org/10.1046/J.0953-816X.2001.01874.X>
- Ferrari C., Cattaneo Z., Oldrati V., Casiraghi L., Castelli F., D'Angelo E., Vecchi T. TMS Over the Cerebellum Interferes with Short-term Memory of Visual Sequences. *Sci. Rep.* 2018. 8: 6722.
<https://doi.org/10.1038/S41598-018-25151-Y>
- Flöel A., Suttrop W., Kohl O., Kürten J., Lohmann H., Breitenstein C., Knecht S. Non-invasive brain stimulation improves object-location learning in the elderly. *Neurobiol. Aging* 2012. 33: 1682–1689.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.05.007>
- Freedberg M., Reeves J.A., Toader A.C., Hermiller M.S., Voss J.L., Wassermann E.M. Persistent enhancement of hippocampal network connectivity by parietal rTMS is reproducible. *eNeuro* 2019. 6.
<https://doi.org/10.1523/ENEURO.0129-19.2019>
- Fregni F., Boggio P.S., Mansur C.G., Wagner T., Ferreira M.J.L., Lima M.C., Rigonatti S.P., Marcolin M.A., Freedman S.D., Nitsche M.A., Pascual-Leone A. Transcranial direct current stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neuroreport* 2005. 16: 1551–1555.
<https://doi.org/10.1097/01.WNR.0000177010.44602.5E>
- Fregni F., Pascual-Leone A. Technology Insight: Non-invasive brain stimulation in neurology - Perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS. *Nat. Clin. Pract. Neurol.* 2007.
<https://doi.org/10.1038/ncpneuro0530>
- Ganguly J., Murgai A., Sharma S., Aur D., Jog M. Non-invasive Transcranial Electrical Stimulation in Movement Disorders. *Front. Neurosci.* 2020. 14.
<https://doi.org/10.3389/FNINS.2020.00522>
- Gatti D., Vecchi T., Mazzoni G. Cerebellum and semantic memory: A TMS study using the DRM

- paradigm. *Cortex*. 2021. 135: 78–91.
<https://doi.org/10.1016/J.CORTEX.2020.11.017>
- George M.S., Nahas Z., Borckardt J.J., Anderson B., Foust M.J., Burns C., Kose S., Short E.B. Brain stimulation for the treatment of psychiatric disorders. *Curr. Opin. Psychiatry*. 2007.
<https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e3280ad4698>
- Goldthorpe R.A., Rapley J.M., Violante I.R. A Systematic Review of Non-invasive Brain Stimulation Applications to Memory in Healthy Aging. *Front. Neurol*. 2020. 11.
<https://doi.org/10.3389/FNEUR.2020.575075>
- Hallett M. Transcranial Magnetic Stimulation: A Primer. *Neuron*. 2007.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.06.026>
- Hallett M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature*. 2000.
<https://doi.org/10.1038/35018000>
- Hamada M., Murase N., Hasan A., Balaratnam M., Rothwell J.C. The Role of Interneuron Networks in Driving Human Motor Cortical Plasticity. *Cereb. Cortex* 2013. 23: 1593–1605.
<https://doi.org/10.1093/CERCOR/BHS147>
- Hanajima R., Tanaka N., Tsutsumi R., Enomoto H., Abe M., Nakamura K., Kobayashi S., Hamada M., Shimizu T., Terao Y., Ugawa Y. The effect of age on the homotopic motor cortical long-term potentiation-like effect induced by quadripulse stimulation. *Exp. Brain Res*. 2017. 235: 2103–2108.
<https://doi.org/10.1007/S00221-017-4953-0>
- Hasan A., Strube W., Palm U., Wobrock T. Repetitive Noninvasive Brain Stimulation to Modulate Cognitive Functions in Schizophrenia: A Systematic Review of Primary and Secondary Outcomes. *Schizophr. Bull*. 2016. 42: 95.
<https://doi.org/10.1093/SCHBUL/SBV158>
- Hauer L., Sellner J., Brigo F., Trinka E., Sebastianelli L., Saltuari L., Versace V., Höller Y., Nardone R. Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation over Prefrontal Cortex on Attention in Psychiatric Disorders: A Systematic Review. *J. Clin. Med*. 2019. 8.
<https://doi.org/10.3390/JCM8040416>
- Hazime F.A., Cunha R.A., Solieman R.R., Romancini A.C.B., Pochini A. de C., Ejnisman B., Baptista A.F. Anodal transcranial direct current stimulation (TDCS) increases isometric strength of shoulder rotators muscles in handball players. *Int. J. Sports Phys. Ther*. 2017. 12: 402.
- Hermiller M.S., Karp E., Nilakantan A.S., Voss J.L. Episodic memory improvements due to noninvasive stimulation targeting the cortical–hippocampal network: A replication and extension experiment. *Brain Behav*. 2019. 9.
<https://doi.org/10.1002/brb3.1393>
- Herpich F., Melnick M.D., Agosta S., Huxlin K.R., Tadin D., Battelli L. Boosting learning efficacy with noninvasive brain stimulation in intact and brain-damaged humans. *J. Neurosci*. 2019. 39: 5551–5561.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3248-18.2019>
- Hesse S., Waldner A., Mehrholz J., Tomelleri C., Pohl M., Werner C. Combined Transcranial Direct Current Stimulation and Robot-Assisted Arm Training in Subacute Stroke Patients: An Exploratory, Randomized Multicenter Trial. [http://dx.doi.org/2011.25:838–846](http://dx.doi.org/2011.25:838-846).
<https://doi.org/10.1177/1545968311413906>
- Hesse S., Werner C., Schonhardt E.M., Bardeleben A., Jenrich W., Kirker S.G.B. Combined transcranial direct current stimulation and robot-assisted arm training in subacute stroke patients: A pilot study. *Restor. Neurol. Neurosci*. 2007. 25: 9–15.
- Höppner J., Schulz M., Irmisch G., Mau R., Schläpke D., Richter J. Antidepressant efficacy of two different rTMS procedures. High frequency over left versus low frequency over right prefrontal cortex compared with sham stimulation. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci*. 2003. 253: 103–109.
<https://doi.org/10.1007/S00406-003-0416-7>
- Horvath J.C., Forte J.D., Carter O. Quantitative Review Finds No Evidence of Cognitive Effects in Healthy Populations From Single-session Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). *Brain Stimul*. 2015. 8: 535–550.
<https://doi.org/10.1016/J.BRS.2015.01.400>
- Hummel F.C., Cohen L.G. Non-invasive brain stimulation: a new strategy to improve neurorehabilitation after stroke? *Lancet Neurol*. 2006. 5: 708–712.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70525-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70525-7)
- Inghilleri M., Conte A., Currà A., Frasca V., Lorenzano C., Berardelli A. Ovarian hormones and cortical excitability. An rTMS study in humans. *Clin. Neurophysiol*. 2004. 115: 1063–1068.
<https://doi.org/10.1016/J.CLINPH.2003.12.003>
- Januel D., Dumortier G., Verdon C.M., Stamatidis L., Saba G., Cabaret W., Benadhira R., Rocamora J.F., Braha S., Kalalou K., Vicaut P.E., Fermanian J. A double-blind sham controlled study of right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): Therapeutic and cognitive effect in medication free unipolar depression during 4 weeks. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry* 2006. 30: 126–130.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2005.08.016>
- Johnson J.S., Feredoes E., Postle B.R. TMS in working memory research. *Oxford Handb. Transcranial Stimul*. Second Ed. 2021.
<https://doi.org/10.1093/OXFORD-HB/9780198832256.013.34>

- Joundi R.A., Jenkinson N., Brittain J.S., Aziz T.Z., Brown P. Driving Oscillatory Activity in the Human Cortex Enhances Motor Performance. *Curr. Biol.* 2012. 22: 403–407.
https://doi.org/10.1016/J.CUB.2012.01.024
- Jung J.Y., Bungert A., Bowtell R., Jackson S.R. Modulating Brain Networks With Transcranial Magnetic Stimulation Over the Primary Motor Cortex: A Concurrent TMS/fMRI Study. *Front. Hum. Neurosci.* 2020. 14.
https://doi.org/10.3389/FNHUM.2020.00031/-FULL
- Kanai R., Chaieb L., Antal A., Walsh V., Paulus W. Frequency-Dependent Electrical Stimulation of the Visual Cortex. *Curr. Biol.* 2008. 18: 1839–1843.
https://doi.org/10.1016/J.CUB.2008.10.027
- Kang E.K., Paik N.J. Effect of a tDCS electrode montage on implicit motor sequence learning in healthy subjects. *Exp. Transl. Stroke Med.* 2011. 3.
https://doi.org/10.1186/2040-7378-3-4
- Khedr E.M., Ahmed M.A., Fathy N., Rothwell J.C. Therapeutic trial of repetitive transcranial magnetic stimulation after acute ischemic stroke. *Neurology* 2005. 65: 466–468.
https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000173067.84247.36
- Kim S.H., Han H.J., Ahn H.M., Kim S.A., Kim S.E. Effects of five daily high-frequency rTMS on Stroop task performance in aging individuals. *Neurosci. Res.* 2012. 74: 256–260.
https://doi.org/10.1016/J.NEURES.2012.08.008
- Kleim J.A., Chan S., Pringle E., Schallert K., Procaccio V., Jimenez R., Cramer S.C. BDNF val66met polymorphism is associated with modified experience-dependent plasticity in human motor cortex. *Nat. Neurosci.* 2006. 9: 735–737.
https://doi.org/10.1038/nn1699
- Koch G., Franca M., Albrecht U.V., Caltagirone C., Rothwell J.C. Effects of paired pulse TMS of primary somatosensory cortex on perception of a peripheral electrical stimulus. *Exp. Brain Res.* 2006. 172: 416–424.
https://doi.org/10.1007/s00221-006-0359-0
- Krakauer J.W. Motor learning: Its relevance to stroke recovery and neurorehabilitation. *Curr. Opin. Neurol.* 2006. 19: 84–90.
https://doi.org/10.1097/01.WCO.0000200544.29915.CC
- Kurmakaeva D., Blagovechtchenski E., Gnedykh D., Mkrtychian N., Kostromina S., Shtyrov Y. Acquisition of concrete and abstract words is modulated by tDCS of Wernicke's area. *Sci. Rep.* 2021. 11.
https://doi.org/10.1038/S41598-020-79967-8
- Lahr J., Paßmann S., List J., Vach W., Flöel A., Klöppel S. Effects of Different Analysis Strategies on Paired Associative Stimulation. A Pooled Data Analysis from Three Research Labs. *PLoS One* 2016. 11: e0154880.
https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0154880
- Leach R.C., McCurdy M.P., Trumbo M.C., Matzen L.E., Leshikar E.D. Transcranial stimulation over the left inferior frontal gyrus increases false alarms in an associative memory task in older adults. *Heal. Aging Res.* 2016. 5: 1–6.
https://doi.org/10.1097/01.hxr.0000491108.83234.85
- Lefaucheur J.P., André-Obadia N., Antal A., Ayache S.S., Baeken C., Benninger D.H., Cantello R.M., Cincotta M., de Carvalho M., De Ridder D., Devanne H., Di Lazzaro V., Filipović S.R., Hummel F.C., Jääskeläinen S.K., Kimiskidis V.K., Koch G., Langguth B., Nyffeler T., Oliviero A., Padberg F., Poulet E., Rossi S., Rossini P.M., Rothwell J.C., Schönfeldt-Lecuona C., Siebner, H.R., Slotema C.W., Stagg C.J., Valls-Sole J., Ziemann U., Paulus W., Garcia-Larrea L. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin. Neurophysiol.* 2014. 125: 2150–2206.
https://doi.org/10.1016/J.CLINPH.2014.05.021
- Levkovitz Y., Harel E.V., Roth Y., Braw Y., Most D., Katz L.N., Sheer A., Gersner R., Zangen A. Deep transcranial magnetic stimulation over the prefrontal cortex: evaluation of antidepressant and cognitive effects in depressive patients. *Brain Stimul.* 2009. 2: 188–200.
https://doi.org/10.1016/J.BRS.2009.08.002
- Liepert J., Zittel S., Weiller C. Improvement of dexterity by single session low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the contralateral motor cortex in acute stroke: a double-blind placebo-controlled crossover trial - PubMed. *Restor Neurol Neurosci.* 2007.
- Lindenberg R., Renga V., Zhu L.L., Nair D., Schlaug G. Bihemispheric brain stimulation facilitates motor recovery in chronic stroke patients. *Neurology.* 2010. 75: 2176–2184.
https://doi.org/10.1212/WNL.0B013E318202013A
- Liu S., Sheng J., Li B., Zhang X. Recent Advances in Non-invasive Brain Stimulation for Major Depressive Disorder. *Front. Hum. Neurosci.* 2017. 11.
https://doi.org/10.3389/FNHUM.2017.00526
- López-Alonso V., Cheeran B., Río-Rodríguez D., Fernández-Del-Olmo M. Inter-individual Variability in Response to Non-invasive Brain Stimulation Paradigms. *Brain Stimul. Basic, Transl. Clin. Res. Neuromodulation.* 2014. 7: 372–380.
https://doi.org/10.1016/J.BRS.2014.02.004
- López-Alonso V., Fernández-del-Olmo M., Costantini A., Gonzalez-Henriquez J.J., Cheeran B. Intra-individual variability in the response to anodal transcranial direct current stimulation. *Clin. Neurophysiol.* 2015. 126: 2342–2347.
https://doi.org/10.1016/J.CLINPH.2015.03.022

- Machado S., Jansen P., Almeida V., Veldema J.* Is tDCS an adjunct ergogenic resource for improving muscular strength and endurance performance? A systematic review. *Front. Psychol.* 2019. 10. <https://doi.org/10.3389/FPSYG.2019.01127>
- Manenti R., Brambilla M., Petesi M., Ferrari C., Cotelli M.* Enhancing verbal episodic memory in older and young subjects after non-invasive brain stimulation. *Front. Aging Neurosci.* 2013. 5. <https://doi.org/10.3389/FNAGI.2013.00049>
- Martin P.I., Naeser M.A., Theoret H., Mariatormos J., Nicholas M., Kurland J., Fregni F., Seekins H., Doron K., Pascual-Leone A.* Complementary and Alternative Approaches to Treating Communication Disorders, *Seminars in Speech and Language.* 2004.
- Medeiros L.F., de Souza I.C.C., Vidor L.P., de Souza A., Deitos A., Volz M.S., Fregni F., Caumo W., Torres I.L.S.* Neurobiological effects of transcranial direct current stimulation: a review. *Front. psychiatry.* 2012. 3. <https://doi.org/10.3389/FPSYT.2012.00110>
- Meister I.G., Boroojerdi B., Foltys H., Sparing R., Huber W., Töpper R.* Motor cortex hand area and speech: implications for the development of language. *Neuropsychologia.* 2003. 41: 401–406. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(02\)00179-3](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(02)00179-3)
- Miniussi C., Harris J.A., Ruzzoli M.* Modelling non-invasive brain stimulation in cognitive neuroscience. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2013. 37: 1702–1712. <https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOR-EV.2013.06.014>
- Morya E., Monte-Silva K., Bikson M., Esmaeilpour Z., Bizoli C.E., Jr Fonseca A., Bocci T., Farzan F., Chatterjee R., Hausdorff J.M., Machado D.G. da S., Brunoni A.R., Mezger E., Moscaleski L.A., Pegado R., Sato J.R., Caetano M.S., Sá K.N., Tanaka C., Li L.M., Baptista A.F., Okano A.H.* Beyond the target area: an integrative view of tDCS-induced motor cortex modulation in patients and athletes. *J. Neuroeng. Rehabil.* 2019. 16. <https://doi.org/10.1186/S12984-019-0581-1>
- Murakami T., Ugawa Y., Ziemann U.* Utility of TMS to understand the neurobiology of speech. *Front. Psychol.* 2013. 4: 446. <https://doi.org/10.3389/FPSYG.2013.00446/BIOTEX>
- Nakamura K., Groiss S.J., Hamada M., Enomoto H., Kadowaki S., Abe M., Murakami T., Wiratman W., Chang F., Kobayashi S., Hanajima R., Terao Y., Ugawa Y.* Variability in Response to Quadripulse Stimulation of the Motor Cortex. *Brain Stimul. Basic, Transl. Clin. Res. Neuromodulation.* 2016. 9: 859–866. <https://doi.org/10.1016/J.BRS.2016.01.008>
- Nilakantan A.S., Mesulam M.M., Weintraub S., Karp E.L., Vanhaerents S., Voss J.L.* Network-targeted stimulation engages neurobehavioral hallmarks of age-related memory decline. *Neurology.* 2019. 92: 2349–2354. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007502>
- Nitsche M.A., Paulus W.* Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J. Physiol.* 2000. 527:633–639. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-0-0633.x>
- Nitsche M.A., Seeber A., Frommann K., Klein C.C., Rochford C., Nitsche M.S., Fricke K., Liebetanz D., Lang N., Antal A., Paulus W., Tergau F.* Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J. Physiol.* 2005. 568: 291–303. <https://doi.org/10.1113/JPHYSIOL.2005.092429>
- Okano A.H., Fontes E.B., Montenegro R.A., De Tarso Veras Farinatti P., Cyrino E.S., Li L.M., Bikson M., Noakes T.D.* Brain stimulation modulates the autonomic nervous system, rating of perceived exertion and performance during maximal exercise. *Br. J. Sports Med.* 2015. 49: 1213–1218. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2012-091658>
- Park S.H., Seo J.H., Kim Y.H., Ko M.H.* Long-term effects of transcranial direct current stimulation combined with computer-assisted cognitive training in healthy older adults. *Neuroreport.* 2014. 25: 122–126. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000080>
- Pinault D. A.* Neurophysiological Perspective on a Preventive Treatment against Schizophrenia Using Transcranial Electric Stimulation of the Corticothalamic Pathway. *Brain Sci.* 2017. 7. <https://doi.org/10.3390/BRAINS17040034>
- Polanía R., Nitsche M.A., Paulus W.* Modulating functional connectivity patterns and topological functional organization of the human brain with transcranial direct current stimulation. *Hum. Brain Mapp.* 2011. 32: 1236. <https://doi.org/10.1002/HBM.21104>
- Polanía R., Nitsche M.A., Ruff C.C.* Studying and modifying brain function with non-invasive brain stimulation. *Nat. Neurosci.* 2018. <https://doi.org/10.1038/s41593-017-0054-4>
- Pulvermüller F., Hauk O., Nikulin V.V., Ilmoniemi R.J.* Functional links between motor and language systems. *Eur. J. Neurosci.* 2005. 21: 793–797. <https://doi.org/10.1111/J.1460-9568.2005.03900.X>
- Purpura D.P., McMurtry J.G.* Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex. *J. Neurophysiol.* 1965. 28: 66–185. <https://doi.org/10.1152/jn.1965.28.1.166>
- Reinhart R.M.G., Nguyen J.A.* Working memory revived in older adults by synchronizing rhythmic

- brain circuits. *Nat. Neurosci.* 2019. 22: 820–827.
<https://doi.org/10.1038/S41593-019-0371-X>
- Ridding M.C., Ziemann U.* Determinants of the induction of cortical plasticity by non-invasive brain stimulation in healthy subjects. *J. Physiol.* 2010. 588: 2291.
<https://doi.org/10.1113/JPHYSIOL.2010.190314>
- Rosa E.Di, Brigadoi S., Cutini S., Tarantino V., Dell'Acqua R., Mapelli D., Braver T.S., Vallesi A.* Reward motivation and neurostimulation interact to improve working memory performance in healthy older adults: A simultaneous tDCS-fNIRS study. *Neuroimage.* 2019. 202: 116062.
<https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2019.-116062>
- Rossini P.M., Burke D., Chen R., Cohen L.G., Daskalakis Z., Di Iorio R., Di Lazzaro V., Ferreri F., Fitzgerald P.B., George M.S., Hallett, M., Lefaucheur J.P., Langguth B., Matsumoto H., Miniussi C., Nitsche M.A., Pascual-Leone A., Paulus W., Rossi S., Rothwell J.C., Siebner H.R., Ugawa Y., Walsh V., Ziemann U.* Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application: An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin. Neurophysiol.* 2015.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.02.001>
- Salehinejad M.A., Wischniewski M., Nejati V., Vicario C.M., Nitsche M.A.* Transcranial direct current stimulation in attention-deficit hyperactivity disorder: A meta-analysis of neuropsychological deficits. *PLoS One.* 2019. 14.
<https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0215095>
- Sanchez C., Stengel C., Godard J., Mertz J., Teichmann M., Migliaccio R., Valero-Cabré A.* Past, Present, and Future of Non-invasive Brain Stimulation Approaches to Treat Cognitive Impairment in Neurodegenerative Diseases: Time for a Comprehensive Critical Review. *Front. Aging Neurosci.* 2020. 12.
<https://doi.org/10.3389/FNAGI.2020.578339>
- Sankarasubramanian V., Cunningham D.A., Potter-Baker K.A., Beall E.B., Roelle S.M., Varnerin N.M., Machado A.G., Jones S.E., Lowe M.J., Plow E.B.* Transcranial Direct Current Stimulation Targeting Primary Motor Versus Dorsolateral Prefrontal Cortices: Proof-of-Concept Study Investigating Functional Connectivity of Thalamocortical Networks Specific to Sensory-Affective Information Processing. *Brain Connect.* 2017. 7: 182.
<https://doi.org/10.1089/BRAIN.2016.0440>
- Sarter M., Givens B., Bruno J.P.* The cognitive neuroscience of sustained attention: Where top-down meets bottom-up. *Brain Research Reviews.* 2001. 35(2): 146–160.
[https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(01\)00044-3](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(01)00044-3)
- Sehm B., Kipping J., Schäfer A., Villringer A., Ragert P.* A Comparison between Uni- and Bilateral tDCS Effects on Functional Connectivity of the Human Motor Cortex. *Front. Hum. Neurosci.* 2013. 7: 183.
<https://doi.org/10.3389/FNHUM.2013.00183>
- Seidel O., Ragert P.* Effects of Transcranial Direct Current Stimulation of Primary Motor Cortex on Reaction Time and Tapping Performance: A Comparison Between Athletes and Non-athletes. *Front. Hum. Neurosci.* 2019. 13: 103.
<https://doi.org/10.3389/FNHUM.2019.00103>
- Seniów J., Bilik M., Leśniak M., Waldowski K., Iwański S., Członkowska A.* Transcranial magnetic stimulation combined with physiotherapy in rehabilitation of poststroke hemiparesis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurorehabil Neural Repair.* 2012. 26(9): 1072–1079.
<https://doi.org/10.1177/1545968312445635>
- Shahar H., Alyagon U., Lazarovits A., Hadar A., Cohen D., Shalev H., Zangen A.* Right Prefrontal Deep Tms Effects On Attention Symptoms: Behavioral Outcomes and Electrophysiological Correlates. *Eur. Psychiatry.* 2015. 30(1): 841.
[https://doi.org/10.1016/S0924-9338\(15\)30656-8](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(15)30656-8)
- Stefan K., Wycislo M., Classen J.* Modulation of Associative Human Motor Cortical Plasticity by Attention. *J Neurophysiol.* 2004. 92: 66–72
<https://doi.org/10.1152/JN.00383.2003>
- Stephens J.A., Berryhill M.E.* Older Adults Improve on Everyday Tasks after Working Memory Training and Neurostimulation. *Brain Stimul.* 2016. 9: 553–559.
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.04.001>
- Strube A., Rose M., Fazeli S., Büchel C.* The temporal and spectral characteristics of expectations and prediction errors in pain and thermoception. *Elife.* 2021. 10: 1–41.
<https://doi.org/10.7554/ELIFE.62809>
- Takeuchi N., Chuma T., Matsuo Y., Watanabe I., Ikoma K.* Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of Contralesional Primary Motor Cortex Improves Hand Function After Stroke. *Stroke.* 2005. 36: 2681–2686.
<https://doi.org/10.1161/01.STR.0000189658.51972.34>
- Talelli P.E., Wallace A., Dileone M., Hoad D., Cheeran B., Oliver R., Vandenbos M., Hammerbeck U., Barratt K., Gillini C., Musumeci G., Boudrias M.H., Cloud G.C., Ball J., Marsden J.F., Ward N.S., Di Lazzaro V., Greenwood R.G., Rothwell J.C.* Theta burst stimulation in the rehabilitation of the upper limb: A semirandomized, placebo-controlled trial in chronic stroke patients. *Neurorehabil. Neural Repair.* 2012. 26: 976–987.
<https://doi.org/10.1177/1545968312437940>
- Tang D.L., McDaniel A., Watkins K.E.* Disruption of speech motor adaptation with repetitive transcranial magnetic stimulation of the articulatory repre-

- sensation in primary motor cortex. *Cortex*. 2021. 145: 115–130.
<https://doi.org/10.1016/J.CORTEX.2021.09.008>
- Terranova C., Rizzo V., Cacciola A., Chillemi G., Calamuneri A., Milardi D., Quartarone A.* Is There a Future for Non-invasive Brain Stimulation as a Therapeutic Tool? *Front. Neurol.* 2019. 9: 1146.
<https://doi.org/10.3389/FNEUR.2018.01146>
- Ullrich H., Kranaster L., Sigges E., Andrich J., Sartorius A.* Ultra-high-frequency left prefrontal transcranial magnetic stimulation as augmentation in severely ill patients with depression: a naturalistic sham-controlled, double-blind, randomized trial. *Neuropsychobiology*. 2012. 66: 141–148.
<https://doi.org/10.1159/000339561>
- Van Dyke D.L., Werner L., Rassenti L.Z., Neuberg D., Ghia E., Heerema N.A., Dal Cin P., Dell Aquila M., Sreekantaiah C., Greaves A.W., Kipps T.J., Kay N.E.* The Dohner fluorescence in situ hybridization prognostic classification of chronic lymphocytic leukaemia (CLL): the CLL Research Consortium experience. *Br. J. Haematol.* 2016. 173: 105–113.
<https://doi.org/10.1111/BJH.13933>
- Vines B.W., Cerruti C., Schlaug G.* 2008. Dual-hemisphere tDCS facilitates greater improvements for healthy subjects' non-dominant hand compared to uni-hemisphere stimulation. *BMC Neurosci.* 2008. 9: 1–7.
<https://doi.org/10.1186/1471-2202-9-103/FIGURES/1>
- Vitor-Costa M., Okuno N.M., Bortolotti H., Bertollo M., Boggio P.S., Fregni F., Altimari L.R.* Improving Cycling Performance: Transcranial Direct Current Stimulation Increases Time to Exhaustion in Cycling. *PLoS One*. 2015. 10(12): e0144916.
<https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0144916>
- Voineskos A.N., Blumberger D.M., Schifani C., Hawco C., Dickie E.W., Rajji T.K., Mulsant B.H., Foussias G., Wang W., Daskalakis Z.J.* Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Working Memory Performance and Brain Structure in People With Schizophrenia Spectrum Disorders: A Double-Blind, Randomized, Sham-Controlled Trial. *Biol. psychiatry. Cogn. Neurosci. neuroimaging*. 2021. 6: 449–458.
<https://doi.org/10.1016/J.BPSC.2020.11.011>
- Voskuhl J., Strüber D., Herrmann C.S.* Non-invasive Brain Stimulation: A Paradigm Shift in Understanding Brain Oscillations. *Front. Hum. Neurosci.* 2018. 12:1–19.
<https://doi.org/10.3389/FNHUM.2018.00211>
- Walsh V., Cowey A.* Transcranial magnetic stimulation and cognitive neuroscience. *Nat. Rev. Neurosci.* 2000. 1: 73–80.
<https://doi.org/10.1038/35036239>
- Watkins K., Paus T.* Modulation of motor excitability during speech perception: the role of Broca's area. *J. Cogn. Neurosci.* 2004. 16: 978–987.
<https://doi.org/10.1162/0898929041502616>
- Watkins K.E., Strafella A.P., Paus T.* Seeing and hearing speech excites the motor system involved in speech production. *Neuropsychologia*. 2003. 41: 989–994.
[https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(02\)00316-0](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(02)00316-0)
- Wessel M.J., Zimmerman M., Hummel F.C.* Non-Invasive Brain Stimulation: An Interventional Tool for Enhancing Behavioral Training after Stroke. *Front. Hum. Neurosci.* 2015. 9: 265.
<https://doi.org/10.3389/FNHUM.2015.00265>
- Whitehurst L.N., Agosta S., Castaños R., Battelli L., Mednick S.C.* The impact of psychostimulants on sustained attention over a 24-h period. *Cognition*. 2019. 193: 104015
<https://doi.org/10.1016/j.cognition.2019.104015>
- Wiethoff S., Hamada M., Rothwell J.C.* Variability in response to transcranial direct current stimulation of the motor cortex. *Brain Stimul.* 2014. 7: 468–475.
<https://doi.org/10.1016/J.BRS.2014.02.003>
- Yada Y., Tomisato S., Hashimoto R.* Online cathodal transcranial direct current stimulation to the right homologue of Broca's area improves speech fluency in people who stutter. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2019. 73: 63–69.
<https://doi.org/10.1111/PCN.12796>
- Yang D., Shin Y.I., Hong K.S.* Systemic Review on Transcranial Electrical Stimulation Parameters and EEG/fNIRS Features for Brain Diseases. *Front. Neurosci.* 2021. 15: 629323.
<https://doi.org/10.3389/FNINS.2021.629323>
- Yeh N., Rose N.S.* How Can Transcranial Magnetic Stimulation Be Used to Modulate Episodic Memory?: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Psychol.* 2019. 10: 993.
<https://doi.org/10.3389/FPSYG.2019.00993>
- Yozbatiran N., Alonso-Alonso M., See J., Demirtas-Tatlidede A., Luu D., Motiwala R.R., Pascual-Leone A., Cramer S.C.* Safety and Behavioral Effects of High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Stroke. *Stroke*. 2009. 40: 309–312.
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.522144>
- Zaehle T., Rach S., Herrmann C.S.* Transcranial Alternating Current Stimulation Enhances Individual Alpha Activity in Human EEG. *PLoS One*. 2010. 5: e13766.
<https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0013766>
- Zimmerman M., Hummel F.C.* 2010. Non-invasive brain stimulation: enhancing motor and cognitive functions in healthy old subjects. *Front. Aging Neurosci.* 2010. 2: 149.
<https://doi.org/10.3389/FNAGI.2010.00149>

THE POSSIBILITY OF INCREASING THE EFFICIENCY OF THE CORRECTION OF MOTOR SKILLS AND COGNITIVE FUNCTIONS USING NON-INVASIVE BRAIN STIMULATION IN HUMANS

**A. V. Poppyvanova^a, M. A. Koriakina^a, E. D. Pomelova^a, N. A. Ilyukina^{a, b},
O. E. Agranovich^c, A. N. Shestakova^a, E. D. Blagovechtchenski^{a, #}**

*^aCentre for Cognition and Decision Making, Institute for Cognitive Neuroscience,
National Research University Higher School of Economics, Moscow, Russia*

^bPrivolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

*^cH. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery
of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia*

[#]e-mail: eblagovechensky@hse.ru

The effect of non-invasive stimulation on various brain functions has been described in many studies. The primary methods of noninvasive brain stimulation (NIBS) are transcranial electrical (TES) and transcranial magnetic (TMS) stimulations. Stimulation protocols are available for use in clinical practice, but the question of the reliability of stimulation effects is still unresolved. In this review we have estimated the effects of TES and TMS on the development and correction of motor skills and cognitive functions. The interrelation of motor and cognitive functions was also discussed. Accent was placed on the effects associated with the correction of motor skills. The corticospinal system associated with movement (the main stimulation target) can be objectively estimated as possible approach using various methods of neuroimaging and neurostimulation. This allows a more accurate assessment the mechanisms of action of NIBS. Furthermore, studies involving the NIBS has showed a relationship between cognitive and motor functions. This leads to the necessity of a comprehensive study of these areas in the context of considering the improvement of motor skills. In addition, the paper considers both the special effects of TES and TMS and the effects of their combined application. The results of our review indicate that there is no definite answer to the question whether the development of motor and cognitive skills can be reliably corrected by noninvasive stimulation. The data mentioned in our review suggest that such an adjustment is possible. This aspect is important both for clinical medicine (patients with motor disorders) and for other areas - sports medicine, educational technologies, etc.

Keywords: non-invasive brain stimulation, TES, TMS, motor skills, review