

Интермиттирующая стимуляция тета-вспышками первичной моторной коры в коррекции двигательных нарушений при болезни Паркинсона: рандомизированное контролируемое исследование

 Коцоев Г.А.*  Федотова Е.Ю.,  Бакулин И.С.,  Пойдашева А.Г.,  Лагода Д.Ю.,
 Забирова А.Х.,  Супонева Н.А.

Российский центр неврологии и нейронаук, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Существенной проблемой при болезни Паркинсона (БП) являются поструральные нарушения. Перспективным методом коррекции данных нарушений является терапевтическая транскраниальная магнитная стимуляция (тТМС), в частности, протоколы стимуляции тета-вспышками. Несмотря на показанную ранее эффективность тТМС в отношении двигательных нарушений, в отношении поструральных существует недостаточно данных.

ЦЕЛЬ. Изучить эффективность билатеральной интермиттирующей стимуляции тета-вспышками (intermittent theta burst stimulation — iTBS) первичной моторной коры (M1) у пациентов с БП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В рамках двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования было отобрано 24 пациента с БП II–III стадии по Hoehn — Yahr в возрасте 42–75 лет. Проводились 10 сессий тТМС: в группе стимуляции первичной моторной коры (группа M1) проводилась билатеральная iTBS M1, в группе имитации стимуляции (ИС-группа) — имитация стимуляции с помощью специальной катушки. Оценка проводилась в off- и on- фазах 4 раза — до, после курса стимуляции, через 1 и через 3 месяца после окончания курса. Оценка проводилась с применением шкалы MDS-UPDRS, шкалы баланса Берг, 10-метрового теста ходьбы и стабилотметрии (тест Ромберга, тест на устойчивость), выполненной на аппарате «Стабилан-01-2». Статистический анализ выполнялся с применением программы IBM SPSS Statistics 27.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. В группе M1 в off-фазе отмечалось краткосрочное улучшение на 5 баллов (12,6 %) по III части шкалы MDS-UPDRS и долгосрочное уменьшение поструральной неустойчивости в обеих фазах. По данным стабилотметрии, в группе M1 долгосрочная положительная динамика в тесте на устойчивость отмечалась в обеих фазах. Значимое межгрупповое различие отмечалось только в тесте на устойчивость. Частота и выраженность нежелательных явлений в группе M1 не отличались значимо от ИС-группы; жизнеугрожающих нежелательных явлений не отмечалось. iTBS M1 оказывает умеренный положительный эффект на двигательные и поструральные нарушения при БП. Наблюдаемые тенденции (улучшение в off-фазе, уменьшение поструральной неустойчивости) могут свидетельствовать о вовлечении как дофаминергических механизмов, так и иных нейромедиаторных систем. Протокол iTBS M1 безопасен и обладает удовлетворительной переносимостью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Билатеральная iTBS M1 не является достоверно эффективным методом коррекции двигательных и поструральных нарушений при БП. Тем не менее, учитывая тенденцию к положительному эффекту, безопасность и переносимость протокола, актуально проведение дальнейших исследований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: болезнь Паркинсона, транскраниальная магнитная стимуляция, первичная моторная кора, физическая реабилитация

Для цитирования / For citation: Коцоев Г.А., Федотова Е.Ю., Бакулин И.С., Пойдашева А.Г., Лагода Д.Ю., Забирова А.Х., Супонева Н.А. Интермиттирующая стимуляция тета-вспышками первичной моторной коры в коррекции двигательных нарушений при болезни Паркинсона: рандомизированное контролируемое исследование. Вестник восстановительной медицины. 2025; 24(4):76–88. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2025-24-4-76-88> [Kotsoev G.A., Fedotova E.Yu., Bakulin I.S., Poydasheva A.G., Lagoda D.Yu., Zabirowa A.Kh., Suponeva N.A. Intermittent Theta Burst Stimulation of the Primary Motor Cortex in the Correction of Motor Symptoms in Parkinson's Disease: a Randomized Controlled Study. Bulletin of Rehabilitation Medicine. 2025; 24(4):76–88. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2025-24-4-76-88> (In Russ.).]

* **Для корреспонденции:** Коцоев Георгий Александрович, E-mail: kotsoev@neurology.ru

Статья получена: 10.10.2024
Статья принята к печати: 22.01.2025
Статья опубликована: 16.08.2025

Intermittent Theta Burst Stimulation of the Primary Motor Cortex in the Correction of Motor Symptoms in Parkinson's Disease: a Randomized Controlled Study

 Georgii A. Kotsoev*,  Ekaterina Yu. Fedotova,  Ilya S. Bakulin,  Alexandra G. Poydasheva,  Dmitry Yu. Lagoda,  Alfiia Kh. Zabirova,  Natalia A. Suponeva

Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia

ABSTRACT

INTRODUCTION. Postural disorders are a significant issue among Parkinson's disease (PD) patients. Therapeutic transcranial magnetic stimulation (tTMS), specifically theta burst stimulation (TBS) protocols, is a promising rehabilitation method. Though tTMS efficacy in terms of motor improvement was shown, its efficacy for postural disorders treatment is questionable.

AIM. To study the efficacy of bilateral primary motor core (M1) intermittent theta burst stimulation (iTBS) in PD patients.

MATERIALS AND METHODS. 24 PD patients, aged 42–75 years, with II and III Hoehn — Yahr stages were selected as part of this double-blinded, sham-controlled, randomized study. 10 sessions were performed both in active (M1 group) and sham (sham group) stimulation. All tests were performed both in off- and on- states, 4 times altogether: before and shortly after the course, then 1 and 3 months after the course. MDS-UPDRS, Berg balance scale, 10-meter walking test and stabilometric tests (Romberg test and dynamic stability test), performed with the Stabitan-01-2 complex, were used as assessment tools. Statistical analysis was performed with the IBM SPSS Statistics 27.

RESULTS AND DISCUSSION. In M1 group there was a short-term motor improvement by 5 points (12.6 %) according to part III of MDS-UPDRS in off state, and a long-term postural stability improvement in both states. Stabilometry results showed long-term improvement in dynamic stability test in M1 group in both states; the only significant group effect was also found. Adverse events (AE) did not significantly differ in prevalence and severity between the two groups; no life-threatening AE were observed. M1 iTBS has a moderate positive effect on motor and postural disorders in PD patients. The observed trends (mostly off state improvement and postural stability improvement) lead to suggestion of stimulation acting through both dopaminergic and dopamine-independent pathways. The protocol appears to be safe and tolerable.

CONCLUSION. Bilateral M1 iTBS does not appear to have a definite effect on motor and postural disorders in PD patients. Nevertheless, given its tendency to have a positive effect and its good safety and tolerability profile, further research is essential.

KEYWORDS: Parkinson's disease, transcranial magnetic stimulation, primary motor core, physical rehabilitation

For citation: Kotsoev G.A., Fedotova E.Yu., Bakulin I.S., Poydasheva A.G., Lagoda D.Yu., Zabirova A.Kh., Suponeva N.A. Intermittent Theta Burst Stimulation of the Primary Motor Cortex in the Correction of Motor Symptoms in Parkinson's Disease: a Randomized Controlled Study. Bulletin of Rehabilitation Medicine. 2025; 24(4):76–88. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2025-24-4-76-88> (In Russ.).

* **For correspondence:** Georgii A. Kotsoev, E-mail: kotsoev@neurology.ru

Received: 10.10.2024

Accepted: 22.01.2025

Published: 16.08.2025

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Паркинсона (БП) является одним из наиболее распространенных расстройств движений. Ядром клинической картины данного заболевания являются двигательные нарушения, в первую очередь, брадикинезия, мышечная ригидность и тремор [1]. По мере прогрессирования заболевания двигательные нарушения усугубляются и становятся более разнообразными. Начиная с ранних стадий БП, отдельной существенной проблемой являются постуральные нарушения, приводящие к падениям и травмам, усугубляющим инвалидизацию пациентов. БП стоит на первом месте среди неврологических причин падений: до 20 % от общей популяции, при этом среди пациентов с БП от падений страдают до 62 % [2]. Несмотря на существующий обширный спектр медикаментозного и хирургического лечения, вопрос коррекции двигательных нарушений, в частности постуральных нарушений, остается актуальным, что требует поиска альтернативных методов лечения [3].

Одним из перспективных методов нефармакологического воздействия является терапевтическая транскраниальная магнитная стимуляция (тТМС). В основе

данного метода лежит использование сфокусированного электромагнитного поля, что позволяет проводить неинвазивную стимуляцию головного мозга, при этом оказывается модулирующее воздействие как на непосредственно стимулируемую область, так и на другие области коры и подкорковые структуры, связанные с ней [4, 5]. В структуре терапевтической стимуляции различают ритмическую ТМС, которую в свою очередь подразделяют на низкочастотную (1 Гц и менее) и высокочастотную (5 Гц и более), а также стимуляцию тета-вспышками (theta burst stimulation — TBS), которую также делят на интермиттирующую (intermittent TBS — iTBS) и постоянную (continuous TBS — cTBS). При этом принято считать, что низкочастотная ритмическая стимуляция и cTBS оказывают ингибирующий эффект, в то время как две другие разновидности (высокочастотная ритмическая и iTBS) — активирующий эффект [4, 6]. Проведение тТМС позволяет добиться как кратковременного, так и долговременного модулирующего эффекта, что определяет значительный интерес к применению тТМС для лечения и реабилитации пациентов с различными заболеваниями нервной системы, в том числе с БП [5, 7].

Возможности применения тТМС при БП в течение длительного времени являются объектом активного изучения. В большей части работ использовали в качестве мишени для стимуляции на первичную моторную кору (M1), которая играет важную роль в патофизиологии моторных нарушений при БП и легко доступна для неинвазивной стимуляции [8–10]. Помимо этого, в работах Strafella A.P. et al. было показано, что стимуляция зоны M1 приводит к снижению связывания антагониста дофаминовых рецепторов — [¹¹C]-раклоприда — в базальных ганглиях по данным позитронной эмиссионной томографии как у пациентов с БП, так и у здоровых испытуемых, что свидетельствует об увеличении выработки дофамина в данной области под влиянием тТМС [11, 12]. По данным нескольких метаанализов, было показано, что наиболее эффективным протоколом для коррекции двигательных нарушений является билатеральная высокочастотная ритмическая ТМС М1 [13, 14], что отражено в рекомендациях группы экспертов: данный протокол имеет уровень доказательности В (вероятно, эффективно) в коррекции двигательных нарушений при БП [7].

Влияние протоколов с применением тета-вспышек при данном заболевании изучено мало, в большей части исследований применялась лишь одна сессия ТМС. В недавнем метаанализе [15] изучалось влияние ТБС как на моторные, так и на немоторные симптомы при БП. По его результатам было показано, что применение тета-вспышек существенно не влияет на двигательную симптоматику пациента в on-фазу, однако значительно улучшает состояние в off-фазу. В то же время, в отличие от данных по ритмической ТМС, достоверное улучшение отмечалось при применении «тормозящей» разновидности ТБС (сТБС) и стимуляции другой мишени — дополнительной моторной области, в то время как iTBS зоны М1 существенных изменений не показала; однако авторами было отмечено, что полученное расхождение может быть связано с малой выборкой. Учитывая большее количество свидетельств в пользу активирующего типа стимуляции первичной моторной коры, в том числе в отношении нарушений ходьбы, дальнейшее изучение возможностей данного протокола является актуальным.

Ранее были описаны специфика постуральных нарушений при БП в зависимости от формы заболевания и степени тяжести и положительные изменения стабилметрических показателей на фоне медикаментозной терапии [16]. Несмотря на большое количество работ, посвященных влиянию ритмической ТМС на моторные нарушения при БП, проблема постуральной неустойчивости затронута лишь в малой их части. Так, ранее было показано, что билатеральная высокочастотная стимуляция зоны М1 с последующей высокочастотной стимуляцией левой дорсолатеральной префронтальной коры снижает выраженность постуральной неустойчивости по шкале MDS-UPDRS (Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale) — унифицированной рейтинговой шкале БП, предложенной Международным обществом расстройств движений [17]. Билатеральная высокочастотная ритмическая ТМС зоны М1 в другой работе показала достоверное уменьшение выраженности как двигательных нарушений по шкале MDS-UPDRS, так и уменьшение нарушений баланса по шкале GABS (Gait And Balance Scale) [18]. Еще в одном исследовании применение аналогичного прото-

кола продемонстрировало положительный результат в виде снижения комплексного показателя постуральной неустойчивости и затруднений при ходьбе (Postural Instability and Gait Difficulty — PIGD) [19]. Тем не менее до настоящего времени не проводились работы с проведением комплексной оценки нарушений баланса с применением аппаратных методов, таких как стабилметрия.

ЦЕЛЬ

Оценка эффективности iTBS М1 в отношении двигательных нарушений, в частности, постуральной неустойчивости и нарушений баланса у пациентов с БП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Набор участников

Данное исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук» от 20.04.2022 (протокол № 3–6/22). В исследование было включено 24 пациента с клинически установленным диагнозом «болезнь Паркинсона», находившихся на стационарном лечении в 5-м неврологическом отделении и/или наблюдавшихся амбулаторно в клинко-диагностическом отделении ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук». С целью исключения возможных противопоказаний всем пациентам проводилась рутинная электроэнцефалография с функциональными пробами.

Критериями включения являлись возраст от 40 до 80 лет, II–III стадия по шкале Hoehn — Yahr и добровольное информированное согласие на участие. В исследование не включались пациенты с риском развития эпилепсии (наличие приступов в анамнезе, эпилепсия по данным рутинной электроэнцефалографии), иными противопоказаниями к проведению тТМС и магнитно-резонансной томографии (наличие металлических имплантатов в теле, клаустрофобия и т. д.), оперативными вмешательствами по поводу БП, предшествующими проведением тТМС, тяжелыми соматическими, когнитивными и психическими нарушениями, а также пациенты, принимающие мексантин. Пациенты исключались из исследования при добровольном отказе от продолжения участия, развитии тяжелых побочных эффектов от тТМС, тяжелой соматической/неврологической патологии после включения в исследование, а также при необходимости коррекции противопаркинсонической терапии (изменение суточной дозы/коррекция режима приема/замена препарата на аналог). В течение всего времени исследования подобранная на момент вступления противопаркинсоническая терапия оставалась неизменной.

Протокол стимуляции

Методом слепых конвертов все участники были распределены в одну из групп: группу активной стимуляции М1 или группу имитации стимуляции (sham-группа). Характеристики протоколов представлены в таблице 1.

Перед началом курса тТМС пациентам проводилась магнитно-резонансная томография головного мозга в режиме T1 MPR (multiplanar reconstruction) для построения индивидуальной модели головного мозга для выявления индивидуальных точек-мишеней для стимуляции. Стимуляция выполнялась на аппарате MagProX100 + MagOption (Tonica Elektronik A/S, Дания) с навигационной системой

Таблица 1. Протоколы стимуляции в исследуемых группах
Table 1. Stimulation protocols in the study groups

Группы / Groups	Мишень / Area	Протокол стимуляции / Stimulation protocol	Интенсивность стимуляции / Intensity	Стимулов за сессию / Stimuli per session	Количество сессий / Number of sessions
M1	Билатерально M1 (корковое представительство <i>m. dorsalis interosseus</i>) / M1 hand area bilaterally	iTBS (блоки по 10 вспышек с частотой 5 Гц, интервал между блоками — 8 сек; 1 вспышка = 3 стимула с частотой 50 Гц) / iTBS (trains of 10 bursts at 5 Hz frequency, intertrain interval — 8 sec, 3 pulses at 50 Hz frequency per burst)	80 % от порога ВМО / 80 % of RMT	1200 (600 с каждой стороны) / 1200 (600 per side)	10
Sham	Звуковая имитация и имитация ощущений в месте стимуляции с помощью специальной катушки с электродами; билатерально в проекции M1 со схожими с iTBS протоколом и продолжительностью процедуры / Audial and sensory imitation at the stimulation area with a special coil, bilaterally at the M1 projection, using same stimulation protocols				10

Примечание: M1 — первичная моторная кора, ВМО — вызванный моторный ответ, sham — имитация стимуляции, iTBS — перемежающаяся стимуляция тета-вспышками.

Note: M1 — primary motor core, RMT — resting motor threshold, iTBS — intermittent theta burst stimulation.

Localite TMS Navigator (Localite GmbH, Германия) и роботизированной системой удержания катушки Axillum Robotics TMS-Cobot (Axillum Robotics, Франция). Каждая стимуляция выполнялась в он-фазу (через 1–1,5 часа от приема противопаркинсонической терапии).

Клиническая оценка

Общая оценка двигательной функции проводилась по III части шкалы MDS-UPDRS, а также с применением 10-метрового теста ходьбы (в обуви, с комфортной и максимальной скоростью). С целью оценки выраженности поструральных нарушений проводились оценка по шкале баланса Берг, а также стабилметрия с использованием аппаратно-программного комплекса «Стабилан-01-2» (тест Ромберга, с открытыми и закрытыми глазами, тест на устойчивость): в тесте Ромберга оценивались площадь статокинезиограммы (ПСКГ), в тесте на устойчивость — диапазон максимально возможного отклонения от центра без падения в сагиттальной плоскости (СДОmax). Каждый тест проводился в off-фазу (до первого приема противопаркинсонических препаратов) и он-фазу (через 1–1,5 часа после приема). Тесты проводились перед первой сессией, на 1-е–3-и сутки после десятой сессии, а также с целью оценки отсроченного эффекта — через 1 и 3 месяца после десятой сессии.

Таблица 2. Характеристики групп
Table 2. Group characteristics

Характеристика / Characteristic	Группа / Group		P
	M1 (n = 12)	Sham (n = 12)	
Возраст, лет / Age, years	65,5 [60,0; 72,5]	64,5 [57,0; 72,8]	0,64
Пол (мужчины/женщины) / Gender (male/female)	2/10	6/6	0,19
Длительность заболевания, лет / Disease duration, years	8,5 [4,0; 10,0]	6,0 [4,0; 9,0]	0,73
Преобладающая сторона (правая/левая) / Prevalent manifestation side (right/left)	7/5	6/6	1,00

Характеристика / Characteristic	Группа / Group		P
	M1 (n = 12)	Sham (n = 12)	
Форма (смешанная/акинетико-ригидная) / Type (combined/akinetetic-rigid)	8/4	8/4	1,00
Стадия по Hoehn — Yahr (II/III) / Hoehn — Yahr stage (II/III)	4/8	6/6	0,68
Суточная эквивалентная доза леводопы, мг / LEDD, mg	923,8 [828,1; 1130,0]	650,0 [531,9; 888,1]	0,20

Примечание: M1 — первичная моторная кора, sham — имитация стимуляции. Расчет эквивалентной дозы леводопы проводился с применением онлайн-калькулятора [20].

Note: M1 — primary motor core, sham — simulated stimulation, LEDD — levodopa-equivalent daily dose. LEDD was calculated with an online calculator [20].

Процесс отбора, рандомизация и динамика повторных наблюдений схематически представлены на рисунке 1. Одному из пациентов в группе M1 не проводился 10-метровый тест ходьбы в off-фазе ни на одном из этапов в связи с выраженной болезненной дистонией стоп.

Клиническая оценка

Исходные оценки по MDS-UPDRS-III и шкале баланса Берг значимо не различались между группами. В группе M1 в off-фазе после окончания курса стимуляции было выявлено статистически значимое улучшение в виде снижения на 5,0 [1,8; 7,0] баллов (12,6 % [4,3; 21,0]) по III части шкалы MDS-UPDRS. Выявленное улучшение не сохранилось при отсроченных наблюдениях. Снижение поструральной неустойчивости по той же шкале в свою очередь отмечалось в группе M1 как в off-, так и в on-фазе. Улучшение в обеих фазах отмечалось уже после

окончания курса: в off-фазе — на 1,0 [0,0; 1,0] балл при каждом тестировании, в on-фазе — на 1,0 [0,0; 1,0] балл сразу после курса и на 1,0 [1,0; 2,0] балл при тестировании через 1 месяц. Значимых изменений данных показателей в sham-группе, как и различий группового эффекта, отмечено не было.

Статистически значимое изменение по шкале баланса Берг отмечалось только в sham-группе в виде слабого улучшения (увеличения суммарного балла) на 0,5 [0,0; 2,0] балла (0,9 % [0,0; 3,8]) в on-фазе: изменение отмечалось сразу после стимуляции и не сохранилось при повторных измерениях. Значимых изменений в группе M1 и групповых различий по шкале баланса Берг также не отмечалось. Изменения по III части шкалы MDS-UPDRS представлены на рисунке 2. Общая динамика изменений показателей по шкалам MDS-UPDRS-III и баланса Берг представлена в таблице 3.

Таблица 3. Динамика изменений по шкале MDS-UPDRS-III и шкале баланса Берг в обеих группах

Table 3. MDS-UPDRS part III and Berg balance scale change for both groups

Параметр / Parameter	Фаза / State	Группа / Group	T1	T2	p(W)	T3	p(W)	T4	p(W)
MDS-UPDRS-III, баллы / MDS-UPDRS part III, scores	off	M1	42,0 [31,8; 44,5]	35,0 [27,3; 41,8]	0,01*	45,0 [25,0; 46,0]	0,27	39,0 [28,0; 48,0]	0,93
		sham	37,0 [30,5; 47,8]	34,0 [28,3; 48,3]	0,16	33,0 [27,5; 45,5]	0,40	32,0 [28,5; 38,0]	0,35
	on	M1	29,0 [22,3; 37,8]	27,5 [22,3; 34,5]	0,69	28,0 [16,0; 37,0]	0,15	27,0 [17,0; 40,0]	0,73
		sham	26,5 [19,5; 35,8]	23,5 [20,3; 32,8]	0,53	28,0 [23,5; 35,5]	0,26	24,0 [21,5; 32,5]	0,20
Постуральная неустойчи- вость, баллы / Postural instability, scores	off	M1	2,0 [1,0; 2,0]	1,0 [0,0; 2,0]	< 0,01*	1,0 [0,0; 2,0]	0,01*	1,0 [0,0; 2,0]	0,03*
		sham	1,5 [0,0; 2,0]	1,5 [0,0; 2,0]	0,32	0,0 [0,0; 2,0]	0,32	0,0 [0,0; 0,5]	1,00
	on	M1	1,0 [1,0; 1,8]	0,0 [0,0; 1,8]	< 0,01*	0,0 [0,0; 1,0]	0,02*	0,0 [0,0; 1,0]	0,10
		sham	0,5 [0,0; 1,8]	0,0 [0,0; 1,8]	0,16	0,0 [0,0; 2,0]	1,00	0,0 [0,0; 0,0]	1,00
Шкала баланса Берг, баллы / Berg balance scale, scores	off	M1	50,0 [45,5; 55,8]	53,0 [47,8; 55,0]	0,08	51,0 [44,0; 56,0]	0,58	54,0 [49,0; 56,0]	0,10
		sham	51,5 [45,5; 54,0]	54,0 [46,3; 55,8]	0,06	54,0 [46,5; 56,0]	0,09	56,0 [54,0; 56,0]	0,10
	on	M1	53,5 [49,3; 55,8]	53,5 [51,3; 56,0]	0,22	55,0 [47,0; 56,0]	0,79	56,0 [53,0; 56,0]	0,07
		sham	54,5 [50,0; 56,0]	55,0 [52,3; 56,0]	0,04*	56,0 [51,5; 56,0]	0,68	56,0 [54,0; 56,0]	0,66

Примечание: * — статистически значимое изменение, T1 — тест до стимуляции, T2 — тест непосредственно после курса стимуляции, T3 — тест через 1 месяц, T4 — тест через 3 месяца. Указанные уровни значимости p(W) — сравнение результатов повторных тестирований с исходным значением для обеих групп.

Note: * — statistical significance, T1 — baseline, T2 — after the course, T3 — 1 month after the course, T4 — 3 months after the course. Significance levels p(W) refer to comparison of follow-ups with the baseline, for both groups.

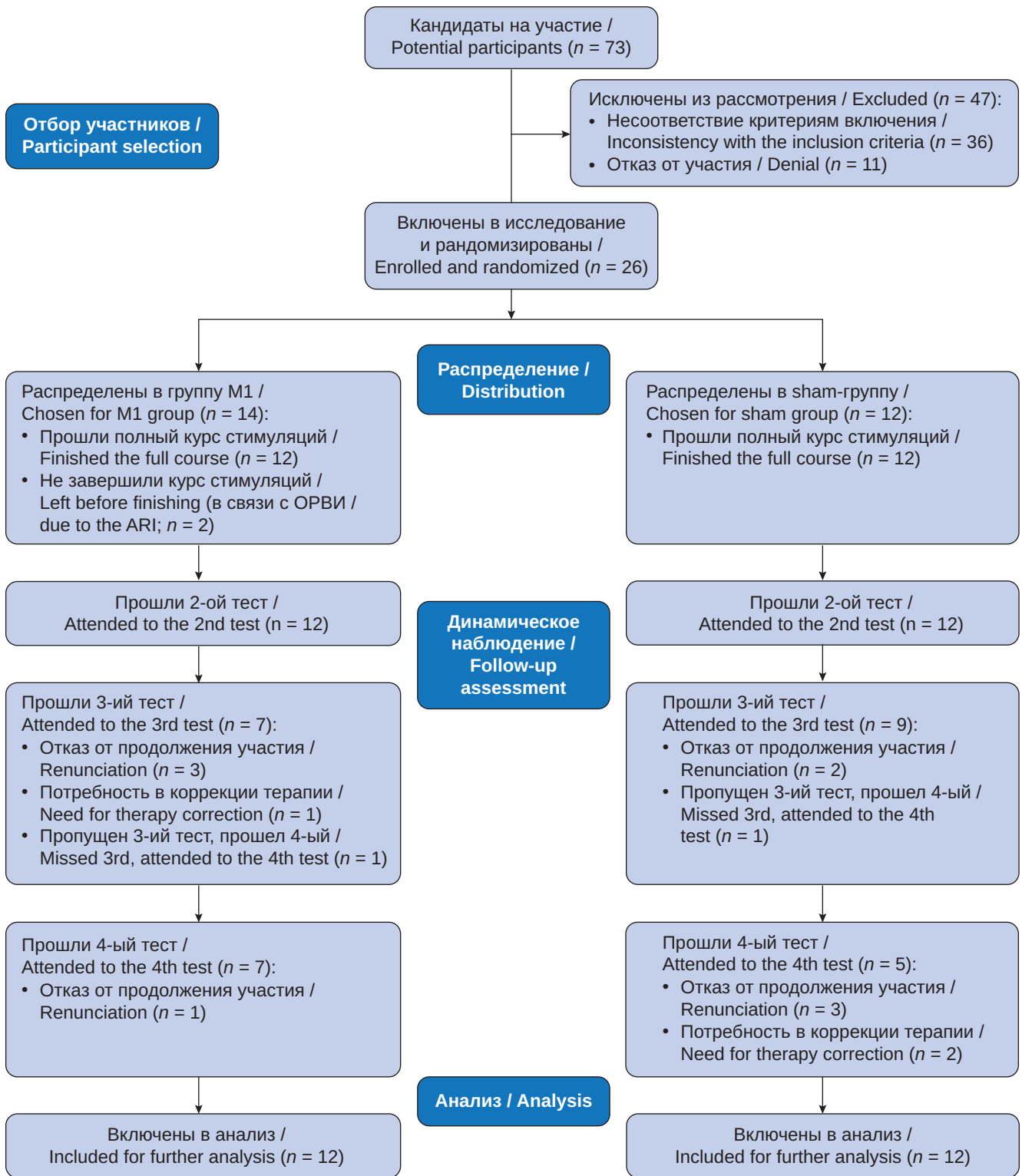


Рис.1. Отбор пациентов и динамика повторных наблюдений

Fig. 1. Patients' selection and follow-up assessment

Примечание: M1 — первичная моторная кора, sham — имитация стимуляции, ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция.

Note: M1 — primary motor core, sham — simulated stimulation, ARI — acute respiratory infection.

Исходные показатели 10-метрового теста ходьбы между группами не различались. Улучшение прохождения теста с комфортной скоростью после стимуляции в обеих группах выражалось в уменьшении времени прохождения в off-фазе — на 0,6 сек [0,3; 1,8] в группе M1 и меньше (на 0,0 сек [-0,0; 1,6]) в sham-группе. Улучшение в группе M1 при этом не сохранилось в динамике, а вот в sham-группе стало более выражен-

ным при оценке через 3 месяца — на 1,2 сек [1,0; 1,4]. В группе M1 также отмечалось небольшое уменьшение числа шагов на 0,0 [0,0; 2,0] после стимуляции; в динамике различий не отмечалось. Сравнение величины эффекта между группами не выявило значимых различий. Динамика показателей 10-метрового теста ходьбы с комфортной скоростью представлена в таблице 4.

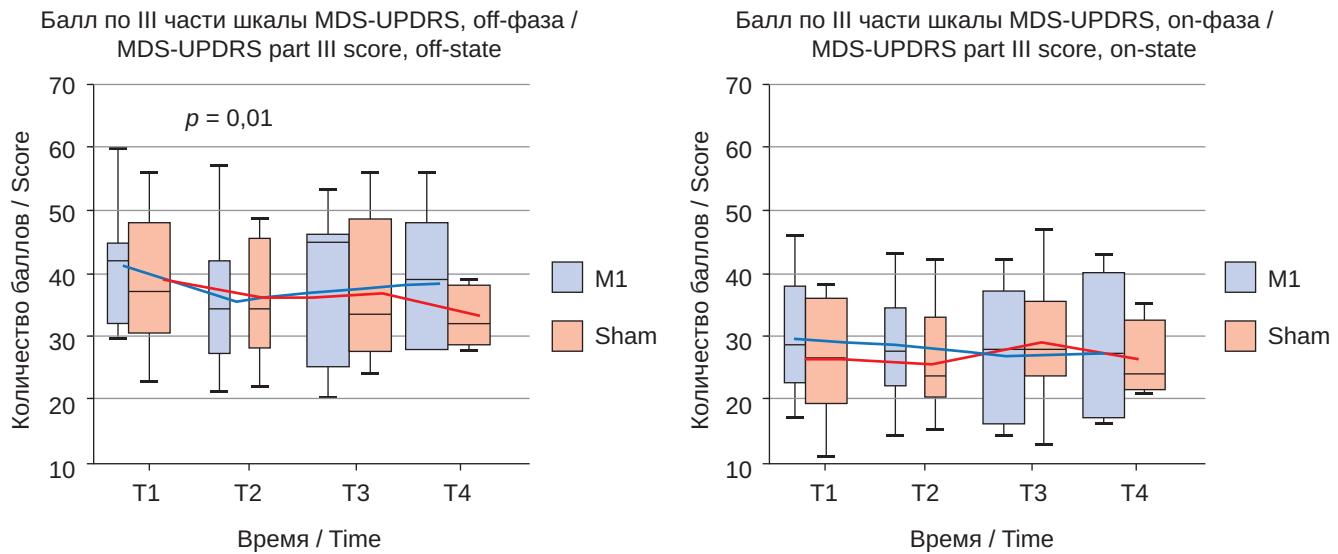


Рис. 2. Изменение балла по III части шкалы MDS-UPDRS-III в обеих группах

Fig. 2. MDS-UPDRS part III change in both groups

Примечания: T1 — тест до стимуляции, T2 — тест непосредственно после курса стимуляции, T3 — тест через 1 месяц, T4 — тест через 3 месяца. Указанные уровни значимости $p(W)$ — сравнение результатов повторных тестирований с исходным значением для обеих групп.

Note: T1 — baseline, T2 — after the course, T3 — 1 month after the course, T4 — 3 months after the course. Significance levels $p(W)$ refer to comparison of follow-ups with the baseline, for both groups.

Таблица 4. Динамика изменений показателей 10-метрового теста ходьбы с комфортной скоростью в обеих группах
Table 4. Comfortable speed 10-meter walking test parameters change for both groups

Параметр / Parameter	Фаза / State	Группа / Group	T1	T2	$p(W)$	T3	$p(W)$	T4	$p(W)$
Время, сек / Time, sec	off	M1	10,8 [8,9; 12,2]	10,3 [8,1; 11,8]	< 0,01*	10,2 [7,8; 11,9]	0,13	9,5 [7,6; 11,9]	0,25
		sham	9,1 [8,4; 10,1]	8,3 [7,4; 9,5]	0,03*	7,8 [7,3; 10,1]	0,14	7,6 [7,1; 8,6]	0,04*
	on	M1	9,0 [8,5; 11,0]	9,4 [7,4; 12,0]	1,00	7,9 [6,9; 10,7]	0,06	7,7 [7,1; 8,6]	0,13
		sham	8,3 [8,0; 9,1]	8,0 [6,9; 9,0]	0,10	8,5 [7,0; 8,8]	0,11	7,2 [7,0; 8,3]	0,23
Шаги, n / Steps, n	off	M1	19,0 [17,0; 22,0]	19,0 [15,0; 21,0]	0,04*	18,0 [14,0; 23,0]	0,15	17,0 [14,0; 19,5]	0,10
		sham	16,5 [14,0; 19,5]	15,5 [14,3; 19,3]	0,06	15,0 [14,5; 19,0]	0,16	15,0 [13,0; 17,0]	0,08
	on	M1	17,0 [16,0; 19,0]	17,5 [15,0; 20,0]	0,81	15,0 [14,0; 19,0]	0,49	16,0 [14,0; 17,0]	0,17
		sham	15,0 [14,0; 17,8]	14,0 [14,0; 16,8]	0,13	15,0 [14,0; 17,0]	0,32	15,0 [13,5; 16,0]	0,56

Примечание: * — статистически значимое изменение, T1 — тест до стимуляции, T2 — тест непосредственно после курса стимуляции, T3 — тест через 1 месяц, T4 — тест через 3 месяца. Указанные уровни значимости $p(W)$ — сравнение результатов повторных тестирований с исходным значением для обеих групп.

Note: * — statistical significance, T1 — baseline, T2 — after the course, T3 — 1 month after the course, T4 — 3 months after the course. Significance levels $p(W)$ refer to comparison of follow-ups with the baseline, for both groups.

Показатели 10-метрового теста с максимальной скоростью изменились меньше. После окончания курса изменений в группах не отмечалось; через 3 месяца отмечалось статистически значимое улучшение (в виде уменьшения времени прохождения на 0,82 сек [0,59; 0,87]) в off-фазе в группе M1. Динамика показателей прохождения теста с максимальной скоростью представлена в таблице 5.

Стабилометрическая оценка

При сравнении исходных значений было выявлено статистически значимо более низкое значение ПСКГ при выполнении теста Ромберга с закрытыми глаза-

ми в off-фазе в sham-группе (то есть пациенты в sham-группе выполняли тест лучше, чем в основной группе активной стимуляции).

При анализе стабиллометрических показателей теста Ромберга с открытыми глазами в группе M1 в on-фазе было выявлено улучшение в виде статистически значимого снижения ПСКГ после окончания курса стимуляции на 96,4 мм² [36,8; 158,7] (32,2 % [3,0; 49,0]), однако в динамике данное улучшение не сохранилось. Значимых изменений в тесте Ромберга с открытыми глазами в sham-группе выявлено не было. Сравнение величины эффекта не выявило различий между группами. Значимых изменений при выполнении теста с закрытыми

глазами не отмечалось ни в одной из групп. Динамика показателей теста Ромберга представлена в таблице 6.

В тесте на устойчивость сравнение исходных значений показателей показало, что в группе M1 исходно

были статистически значимо более низкие значения СДОмах, и в off-, и в on-фазе (то есть пациенты в sham-группе выполняли тест лучше, чем в основной группе).

Таблица 5. Динамика изменений показателей 10-метрового теста ходьбы с максимальной скоростью в обеих группах

Table 5. Maximum speed 10-meter walking test parameters change for both groups

Параметр / Parameter	Фаза / State	Группа / Group	T1	T2	p(W)	T3	p(W)	T4	p(W)
Время, сек / Time, sec	off	M1	7,8 [6,9; 8,7]	7,8 [6,6; 8,4]	0,09	7,3 [5,7; 8,5]	0,74	6,9 [5,9; 7,1]	0,046*
		sham	6,8 [5,5; 8,1]	6,9 [5,7; 7,8]	0,61	6,7 [5,9; 7,5]	0,59	5,9 [5,3; 7,0]	0,08
	on	M1	7,0 [6,4; 8,4]	6,9 [5,9; 8,1]	0,39	6,3 [5,9; 8,0]	0,24	6,2 [5,8; 7,1]	0,09
		sham	6,4 [5,5; 7,4]	6,5 [5,5; 7,0]	0,12	6,5 [5,3; 7,0]	0,44	6,0 [4,7; 6,9]	0,47
Шаги, n / Steps, n	off	M1	16,0 [13,0; 19,0]	16,0 [14,0; 18,0]	0,75	14,5 [12,8; 16,0]	0,16	17,0 [13,0; 18,0]	0,20
		sham	14,0 [12,3; 16,8]	14,0 [13,0; 17,3]	0,76	13,0 [12,5; 16,0]	0,32	15,0 [13,0; 17,5]	0,19
	on	M1	15,0 [14,0; 16,8]	15,5 [13,3; 17,8]	0,40	14,0 [13,0; 17,0]	1,00	14,0 [13,0; 15,0]	0,06
		sham	13,5 [12,0; 16,0]	13,5 [13,0; 15,8]	0,66	14,0 [12,5; 16,5]	0,45	13,0 [11,5; 15,5]	1,00

Примечание: * — статистически значимое изменение, T1 — тест до стимуляции, T2 — тест непосредственно после курса стимуляции, T3 — тест через 1 месяц, T4 — тест через 3 месяца. Указанные уровни значимости p(W) — сравнение результатов повторных тестирований с исходным значением для обеих групп.

Note: * — statistical significance, T1 — baseline, T2 — after the course, T3 — 1 month after the course, T4 — 3 months after the course. Significance levels p(W) refer to comparison of follow-ups with the baseline, for both groups.

Таблица 6. Динамика изменений площади статокенизограммы в тесте Ромберга в обеих группах

Table 6. Center of pressure (COP) ellipse area change in Romberg test for both groups

Параметр / Parameter	Фаза / State	Группа / Group	T1	T2	p(W)	T3	p(W)	T4	p(W)
ОГ-ПСКГ, мм ² / EO-COPEA, mm ²	off	M1	213,6 [135,7; 449,8]	292,5 [173,3; 449,1]	0,81	193,2 [133,6; 298,1]	0,13	165,1 [89,6; 190,3]	0,60
		sham	158,5 [92,6; 223,7]	219,9 [176,2; 286,1]	0,08	196,4 [90,7; 421,6]	0,11	133,7 [126,0; 286,0]	0,50
	on	M1	294,4 [260,1; 538,7]	200,8 [165,5; 428,7]	< 0,01*	391,3 [155,0; 615,1]	0,13	227,1 [89,3; 441,3]	0,60
		sham	248,2 [177,6; 467,0]	261,8 [164,1; 326,2]	0,70	220,7 [168,9; 266,8]	0,86	205,8 [85,9; 266,6]	0,59
ЗГ-ПСКГ, мм ² / EC-COPEA, mm ²	off	M1	447,5 [245,6; 823,5]	380,3 [249,9; 1326,5]	0,88	496,2 [175,0; 822,7]	0,40	278,3 [189,5; 685,0]	0,75
		sham	237,4 [151,9; 321,1]	300,4 [220,6; 491,5]	0,21	353,3 [122,8; 735,2]	0,26	195,4 [106,1; 1049,4]	0,69
	on	M1	439,4 [388,1; 856,0]	288,8 [238,8; 848,4]	0,24	525,6 [252,3; 1395,3]	0,50	402,3 [307,6; 680,8]	0,46
		sham	430,9 [210,0; 930,0]	505,7 [258,7; 845,5]	0,75	372,2 [215,2; 600,8]	0,95	371,9 [161,7; 533,5]	0,08

Примечание: * — статистически значимое изменение, T1 — тест до стимуляции, T2 — тест непосредственно после курса стимуляции, T3 — тест через 1 месяц, T4 — тест через 3 месяца, ПСКГ — площадь статокенизограммы, ОГ — открытые глаза, ЗГ — закрытые глаза. Указанные уровни значимости p(W) — сравнение результатов повторных тестирований с исходным значением для обеих групп.

Note: * — statistical significance, T1 — baseline, T2 — after the course, T3 — 1 month after the course, T4 — 3 months after the course, COPEA — center of pressure ellipse area, EO — eyes opened, EC — eyes closed. Significance levels p(W) refer to comparison of follow-ups with the baseline, for both groups.

В off-фазе после окончания курса были получены разнонаправленные изменения: в группе М1 была отмечена положительная динамика — статистически значимое увеличение СДОмах на 9,5 мм [5,5; 20,5] (10,2 % [3,5; 15,2]). В sham-группе было отмечено статистически значимое снижение данного показателя в off-фазе на 17,5 мм [–1,0; 24,3] (9,0 % [–0,5; 14,2]); отмечалось также значимое различие величины эффекта между группами ($p(U) < 0,01$). Ни то, ни другое изменение не отмечалось при повторных тестированиях.

В on-фазе было выявлено статистически значимое увеличение СДОмах в группе М1 как сразу после курса стимуляции на 14,5 мм [9,5; 51,3] (10,8 % [6,6; 44,0]), так и более выраженное при тестировании в динамике через 3 месяца на 22 мм [9,5; 29,3] (16 % [6,7; 17,5]). Тем не менее значимых отличий эффекта от sham-группы не отмечалось; в sham-группе величина СДОмах в on-фазе значимо не изменилась. Динамика изменения данного показателя представлена в таблице 7.

Безопасность и переносимость

За время проведения курса стимуляций не было отмечено жизнеугрожающих нежелательных явлений. Отказов от дальнейшего участия в связи с нежелательными явлениями также не отмечалось. Выраженные нежелательные явления в группе М1 отмечались у 3 пациентов. У 2 пациентов отмечалась головная боль (8 баллов по визуальной аналоговой шкале), в обоих случаях возникала в течение 24 часов после стимуляции и ранее не отмечалась. Еще у 1 пациентки в пределах суток отмечалась боль в руке; локализация совпадала со стороной преобладания паркинсонической симптоматики, эпизодически отмечалась ранее в off-фазе. Все указанные эпизоды отмечались однократно, длились не более 4 часов и регрессировали самостоятельно.

Во время проведения сессии стимуляции нежелательные явления отмечались у 11 пациентов группы М1 и 9 пациентов sham-группы; в пределах суток после стимуляции нежелательные явления отмечались у 8 па-

циентов группы М1 и 5 пациентов sham-группы. Важно отметить, что во всех случаях нежелательные явления возникали в самом начале курса (в пределах 1–3 стимуляций), в большинстве случаев однократно, не повторялись в дальнейшем в течение всего курса стимуляций. Значимых различий по частоте возникновения нежелательных явлений между группами не отмечалось.

Наиболее часто встречаемым нежелательным явлением во время стимуляции в обеих группах была сонливость. Среди нежелательных явлений, возникающих в пределах 24 часов после стимуляции, в группе М1 самым частым была головная боль, а в sham-группе — снижение слуха/шум в ушах и усиление двигательных нарушений. Значимых различий по встречаемости отдельных нежелательных явлений между группами не отмечалось. Спектр возможных нежелательных явлений в группе М1 представлен в таблице 8.

В ходе работы был выявлен ряд положительных изменений двигательной симптоматики и постуральных нарушений после применения iTBS М1. Однако в силу отсутствия значимого группового эффекта в большинстве случаев, к сожалению, нельзя однозначно вынести заключение об эффективности данного протокола. Ранее полученные данные по применению ритмической ТМС указывают на М1 как на наиболее эффективную мишень в коррекции двигательных нарушений при БП [13]. Тем не менее использование протоколов тета-вспышек, в частности iTBS, напротив, существенного эффекта действительно не оказывало [15, 21].

Уменьшение выраженности двигательной симптоматики и нарушений ходьбы отмечалось в группе М1 исключительно в off-фазе. В литературе в целом мало уделено внимания тому, в какой фазе терапевтическая ТМС оказывает наибольший эффект; в большинстве их пациенты тестируются скорее в on-, нежели в off-фазе. Данные нейровизуализации [11, 12] свидетельствуют об увеличении высвобождения дофамина в базальных ганглиях как у пациентов с БП на постоянной терапии, так и у пациентов без нее, что позволяет предполагать

Таблица 7. Динамика изменений диапазона максимального отклонения в сагиттальной плоскости в тесте на устойчивость в обеих группах

Table 7. Maximum sagittal deviation range change in stability test for both groups

Параметр / Parameter	Фаза / State	Группа / Group	T1	T2	p(W)	T3	p(W)	T4	p(W)
СДОмах, мм / SDRmax, mm	off	M1	146,5 [104,8; 174,8]	171,0 [121,5; 184,3]	0,03*	166,0 [135,0; 189,0]	0,50	177,0 [156,5; 199,8]	0,35
		sham	181,5 [152,8; 210,3]	162,5 [147,0; 196,3]	0,03*	185,0 [165,5; 200,0]	0,55	204,0 [191,0; 213,5]	0,50
	on	M1	141,0 [100,3; 170,0]	163,5 [141,5; 186,5]	0,02*	167,0 [164,0; 193,0]	0,09	187,0 [168,3; 195,0]	0,03*
		sham	185,0 [174,3; 206,8]	187,0 [179,5; 191,3]	0,91	175,0 [132,5; 213,5]	0,29	215,0 [190,5; 231,5]	0,47

Примечание: * — статистически значимое изменение, T1 — тест до стимуляции, T2 — тест непосредственно после курса стимуляции, T3 — тест через 1 месяца, T4 — тест через 3 месяца, СДОмах — диапазон максимального отклонения в сагиттальной плоскости. Указанные уровни значимости p(W) — сравнение результатов повторных тестирований с исходным значением для обеих групп.

Note: * — statistical significance, T1 — baseline, T2 — after the course, T3 — 1 month after the course, T4 — 3 months after the course, SDRmax — maximum sagittal deviation range. Significance levels p(W) refer to comparison of follow-ups with the baseline, for both groups.

Таблица 8. Спектр нежелательных явлений в группе M1
Table 8. Adverse events spectrum in M1 group

Нежелательные явления / Adverse events		Частота / Incidence	Нежелательные явления / Adverse events		Частота / Incidence
Во время стимуляции / During session	Сонливость / Sleepiness	10/12 (83,3 %)	Головная боль / Headache: • Легкая (до 3 баллов по ВАШ) / Mild (VAS scores < 3) • Умеренная (3–7 баллов по ВАШ) / Moderate (VAS scores < 3) • Выраженная (более 7 баллов по ВАШ) / Severe (VAS scores < 3)		6/12 (50 %): 2/12 (16,7 %) 3/12 (25 %) 1/12 (8,3 %)
	Головная боль / Headache: • Легкая (< 3 баллов по ВАШ) / Mild (VAS scores < 3)	3/12 (25 %)	Шум в ушах/снижение слуха / Tinnitus/hearing impairment		3/12 (25 %)
	Трудности концентрации внимания / Attention span deficiency	2/12 (16,7 %)	Боли/дискомфорт других локализаций / Other localized pain/discomfort: • Шея / Neck • Рука / Arm		2/12 (16,7 %): 1/12 (8,3 %) 1/12 (8,3 %)
	Пресинкопальное состояние / Pre-syncope: • Ассоциировано со снижением артериального давления / Hypotension-related • Не ассоциировано со снижением артериального давления / Hypotension-unrelated	2/12 (16,7 %) 1/12 (8,3 %) 1/12 (8,3 %)	Дискомфорт в области головы / Head area discomfort		2/12 (16,7 %)
	Боли/дискомфорт других локализаций / Other localized pain/discomfort: • Шея / Neck	1/12 (8,3 %)	Сонливость / Sleepiness		2/12 (16,7 %)
	Головокружение / Dizziness	1/12 (8,3 %)	Трудности концентрации внимания / Attention span deficiency		2/12 (16,7 %)
	—	—	Преходящее ухудшение движений / Transient movement worsening		1/12 (8,3 %)
	—	—	Головокружение / Dizziness		1/12 (8,3 %)
	—	—	«Мушки» в глазах / Eye floaters		1/12 (8,3 %)
	—	—	Снижение фона настроения / Mood disturbance		1/12 (8,3 %)
			В течение 24 часов после стимуляции / In 24 hour duration after session		

Примечание: ВАШ — визуальная аналоговая шкала.
Note: VAS — visual analogue scale.

наличие положительного эффекта ритмической ТМС в обеих фазах. Данное предположение также подтверждается и клиническими методами оценки [22]. Однако при использовании протоколов тета-вспышек, согласно данным метаанализа, более ожидаемо улучшение именно в off-фазе при отсутствии изменений в on-фазе [15].

Полученная величина относительного улучшения двигательной симптоматики по III части шкалы MDS-UPDRS (12,6 %) в сравнении с полученной в работах с использованием ритмической ТМС M1 немного уступает им: как правило, в большинстве данных работ уменьшение отмечается на 13–30 % от исходного [18, 23–25]. Увеличение скорости ходьбы у пациентов в группе M1 в данном случае является слишком незначительным как в силу малой величины изменений, так и в силу наличия улучшения в sham-группе. Изменения в обеих груп-

пах, вероятно, связаны с научением выполнения тестов ходьбы и флуктуациями двигательной симптоматики, свойственной БП даже в пределах одной фазы, нежели с реальным клиническим эффектом. Стоит отметить, что стимуляция M1 в целом оказывает непостоянный положительный эффект в отношении нарушений ходьбы в работах с ритмической ТМС [18, 26–28], а в немногочисленных работах с применением тета-вспышек так и вовсе его не оказывает [29, 30].

Интересны полученные результаты в отношении поструральных нарушений. Уменьшение поструральной неустойчивости в группе M1 наблюдалось в обеих фазах, в отличие от двигательных нарушений в целом. Постуральная неустойчивость как феномен достаточно слабо зависит от дофаминергического влияния и, как следствие, основных противопаркинсонических препаратов.

GEORGII A. KOTSOEV ET AL. | ORIGINAL ARTICLE

В обеспечение постуральных реакций преимущественно вовлечены такие структуры, как педункулопонтинное ядро (холин- и глутаматергическое) и голубоватое пятно (норадренергическое) [31, 32]. В подтверждение данной гипотезы в ранних работах был показан потенциальный положительный эффект препаратов с норадренергическим [16, 33] и холинергическим влиянием [34]. Таким образом, можно предположить, что помимо уже известного влияния на дофаминергическую активность, iTBS M1, вероятно, задействует также и другие нейромедиаторные системы. Отсутствие изменений по шкале баланса Берг, наиболее вероятно, связано с эффектом потолка шкалы: большая часть пациентов даже на момент начала исследования имела близкие к идеальным показателям.

Данные стабилотрии также показывают ряд положительных эффектов. В первую очередь стоит отметить увеличение диапазона максимально возможного отклонения в тесте на устойчивость, наблюдаемого, подобно ранее описанным эффектам, в обеих фазах. Поскольку выполнение теста зависит от постурального контроля при произвольном изменении положения тела, можно предположить, что полученный результат является инструментальным отражением наблюдаемого клинически улучшения (уменьшения постуральной неустойчивости по III части шкалы MDS-UPDRS) и связан с аналогичными механизмами. В отличие от прочих показателей, улучшение в тесте Ромберга наблюдалось только в оп-фазе, притом только в тесте с открытыми глазами, что может предполагать связь полученного эффекта с дофаминергическими механизмами и зрительным контролем равновесия [35].

К сожалению, данная работа имела достаточно значительные ограничения. Кроме небольших размеров выборок, существенным ограничивающим фактором также послужила большая численность выбывших

при динамических наблюдениях (около 50 %), что, скорее всего, непредсказуемо сдвинуло итоговые результаты отсроченных тестирований. В связи с этим полученные при тестированиях через 1 и 3 месяца результаты как с положительными изменениями, так и с их отсутствием не подлежат какому-либо толкованию. Стоит лишь отметить, что в соответствии с данными литературы эффект развивается уже в краткосрочный период (сразу после курса стимуляций) [17, 36].

Наконец, немаловажно подчеркнуть полученные результаты по переносимости. Применение iTBS M1 показало удовлетворительную переносимость и безопасность как непосредственно во время проведения стимуляции, так и в течение суток после нее. Спектр встречаемости различных нежелательных явлений также в целом соответствует данным литературы [37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты работы показали умеренную эффективность билатеральной интермиттирующей стимуляции тета-вспышками первичной моторной коры в коррекции двигательных нарушений у пациентов с БП. Было показано уменьшение постуральных нарушений как с помощью клинической оценки, так и с помощью стабилотрического анализа. Данные изменения наблюдались преимущественно в off-фазе, то есть не зависели от медикаментозной терапии. Улучшение показателей отмечалось сразу после окончания курса стимуляции, что свидетельствует о наличии краткосрочного эффекта; наличие долгосрочного эффекта остается спорным. Применяемый протокол безопасен для применения и обладает удовлетворительной переносимостью. Учитывая потенциальную эффективность и безопасность данного протокола, продолжение исследований в данной области сохраняет свою актуальность.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Коцов Георгий Александрович, врач-невролог 5-го неврологического отделения с молекулярно-генетической лабораторией, Российский центр неврологии и нейронаук. E-mail: kotsoev@neurology.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7417-1402>

Федотова Екатерина Юрьевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, руководитель 5-го неврологического отделения с молекулярно-генетической лабораторией, Российский центр неврологии и нейронаук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8070-7644>

Бакулин Илья Сергеевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, руководитель группы неинвазивной нейромодуляции, Российский центр неврологии и нейронаук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0716-3737>

Пойдашева Александра Георгиевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, врач-невролог группы неинвазивной нейромодуляции, Российский центр неврологии и нейронаук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1841-1177>

Лагода Дмитрий Юрьевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, врач-невролог группы неинвазивной нейромодуляции, Российский центр неврологии и нейронаук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9267-8315>

Забирова Альфия Ходжаевна, врач-невролог группы неинвазивной нейромодуляции, Российский центр неврологии и нейронаук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8544-3107>

Супонева Наталья Александровна, доктор медицинских наук, член-корреспондент Российской академии наук, директор Института нейрореабилитации и восстановительных технологий, главный научный сотрудник, Российский центр неврологии и нейронаук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>

Вклад авторов. Авторы данного исследования подтверждают соответствие своего авторства согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределен следующим образом: Коцов Г.А. — научное обоснование, методология, верификация, курация и анализ данных, обеспечение материалов для исследования, проведение исследования, написание черновика рукописи, визуализация; Федотова Е.Ю. — научное обоснование, методология, обеспечение материалов для исследования, проверка и редактирование рукописи, курирование проекта, руководство проектом; Бакулин И.С. — научное обоснование, методология, курация данных, обеспечение материалов

для исследования, проверка и редактирование рукописи; Пойдашева А.Г. — научное обоснование, методология, курация данных, обеспечение материалов для исследования, проверка и редактирование рукописи; Лагода Д.Ю. — курация данных, обеспечение материалов для исследования; Забилова А.Х. — курация данных, обеспечение материалов для исследования; Супонева Н.А. — научное обоснование, методология, обеспечение материалов для исследования, проверка и редактирование рукописи, курирование проекта, руководство проектом.

Источники финансирования. Данное исследование не было поддержано никакими внешними источниками финансирования.

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

ADDITIONAL INFORMATION

Georgii A. Kotsoev, Neurologist 5th Neurology Department with Molecular Genetics Laboratory, Russian Center of Neurology and Neurosciences.

E-mail: kotsoev@neurology.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7417-1402>

Ekaterina Yu. Fedotova, Ph.D. (Med.), Leading Researcher, Head of the 5th Neurology Department with Molecular Genetics Laboratory, Russian Center of Neurology and Neurosciences.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8070-7644>

Ilya S. Bakulin, Ph.D. (Med.), Senior Researcher, Head of Non-Invasive Neuromodulation Group, Russian Center of Neurology and Neurosciences.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0716-3737>

Alexandra G. Poydasheva, Ph.D. (Med.), Researcher, Non-Invasive Neuromodulation Group Neurologist, Russian Center of Neurology and Neurosciences.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1841-1177>

Dmitry Yu. Lagoda, Ph.D. (Med.), Researcher, Non-Invasive Neuromodulation Group Neurologist, Russian Center of Neurology and Neurosciences.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9267-8315>

Alfiia Kh. Zabirova, Non-Invasive Neuromodulation Group Neurologist, Russian Center of Neurology and Neurosciences.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8544-3107>

Natalia A. Suponeva, D.Sc. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of Neurorehabilitation and Restorative Technology Institute, Chief Researcher, Russian Center of Neurology and Neurosciences.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>

Author Contributions. All authors confirm their authorship according to the international ICMJE criteria (all authors

Этическое утверждение. Авторы заявляют, что все процедуры, использованные в данной статье, соответствуют этическим стандартам учреждений, проводивших исследование, и соответствуют Хельсинкской декларации в редакции 2013 г. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейро-наук» (г. Москва, Россия) (протокол № 3–6/22 от 20.04.2022).

Информированное согласие. В исследовании не раскрывается сведений, позволяющих идентифицировать личность пациента(ов). От всех пациентов (законных представителей) было получено письменное согласие на публикацию всей соответствующей медицинской информации, включенной в рукопись.

Доступ к данным. Данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить по обоснованному запросу у корреспондирующего автора.

contributed significantly to the conception, study design and preparation of the article, read and approved the final version before publication). Special contributions: Kotsoev G.A. — conceptualization, methodology, validation, data curation, formal analysis, investigation, resources, writing — original draft, visualization; Fedotova E.Yu. — conceptualization, methodology, resources, writing — review & editing, supervision, project administration; Bakulin I.S. — conceptualization, methodology, data curation, resources, writing — review & editing; Poydasheva A.G. — conceptualization, methodology, data curation, resources, writing — review & editing; Lagoda D.Yu. — data curation, resources; Zabirova A.Kh. — data curation, resources; Suponeva N.A. — conceptualization, methodology, resources, writing — review & editing, supervision, project administration.

Funding. This study was not supported by any external funding sources.

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

Ethics Approval. The authors declare that all procedures used in this article are in accordance with the ethical standards of the institutions that conducted the study and are consistent with the 2013 Declaration of Helsinki. The study was approved by the Local Ethics Committee of the Russian Center of Neurology and Neurosciences (Moscow, Russia), Protocol No. 3–6/22 dated 20.04.2022.

Informed Consent for Publication. The study does not disclose information to identify the patients. Written consent was obtained from all patients (legal representatives) for publication of all relevant medical information included in the manuscript.

Data Access Statement. The data that support the findings of this study are available on reasonable request from the corresponding author.

Список литературы / References

- Postuma R.B., Berg D., Stern M., et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015; 30(12): 1591–1601. <https://doi.org/10.1002/mds.26424>
- Stolze H., Klebe S., Zechlin C., et al. Falls in frequent neurological diseases — prevalence, risk factors and aetiology. *J Neurol.* 2004; 251(1): 79–84. <https://doi.org/10.1007/s00415-004-0276-8>
- Debû B., De Oliveira Godeiro C., Lino J.C., Moro E. Managing Gait, Balance, and Posture in Parkinson's Disease. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018; 18(5): 23. <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0828-4>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.10.006>
- Burke M.J., Fried P.J., Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation: Neurophysiological and clinical applications. *Handb Clin Neurol.* 2019; 163: 73–92. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804281-6.00005-7>

6. Fitzgerald P.B., Fountain S., Daskalakis Z.J. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clin Neurophysiol.* 2006; 117(12): 2584–2596. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.06.712>
7. Lefaucheur J.P., Aleman A., Baeken C., et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clin Neurophysiol.* 2020; 131(2): 474–528. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.11.002>
8. Chen K.S., Chen R. Invasive and Noninvasive Brain Stimulation in Parkinson's Disease: Clinical Effects and Future Perspectives. *Clin Pharmacol Ther.* 2019; 106(4): 763–775. <https://doi.org/10.1002/cpt.1542>
9. Bologna M., Merola A., Ricciardi L. Editorial: Innovative Technologies and Clinical Applications for Invasive and Non-invasive Neuromodulation: From the Workbench to the Bedside. *Front Neurol.* 2020; 10: 1350. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01350>
10. Underwood C.F., Parr-Brownlie L.C. Primary motor cortex in Parkinson's disease: Functional changes and opportunities for neurostimulation. *Neurobiol Dis.* 2021; 147: 105159. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.105159>
11. Strafella A.P., Paus T., Fraraccio M., Dagher A. Striatal dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain.* 2003; 126(Pt 12): 2609–2615. <https://doi.org/10.1093/brain/awg268>
12. Strafella A.P., Ko J.H., Grant J., et al. Corticostriatal functional interactions in Parkinson's disease: a rTMS/[¹¹C]raclopride PET study. *Eur J Neurosci.* 2005; 22(11): 2946–2952. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04476.x>
13. Yang C., Guo Z., Peng H., et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation therapy for motor recovery in Parkinson's disease: A Meta-analysis. *Brain Behav.* 2018; 8(11): e01132. <https://doi.org/10.1002/brb3.1132>
14. Deng S., Dong Z., Pan L., et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on gait disorders and cognitive dysfunction in Parkinson's disease: A systematic review with meta-analysis. *Brain Behav.* 2022; 12(8): e2697. <https://doi.org/10.1002/brb3.2697>
15. Cheng B., Zhu T., Zhao W., et al. Effect of Theta Burst Stimulation-Patterned rTMS on Motor and Nonmotor Dysfunction of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Metaanalysis. *Front Neurol.* 2022; 12: 762100. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.762100>
16. Карпова Е.А. Постуральные нарушения при болезни Паркинсона (клинико-стабилометрический анализ). Диссертация кандидата медицинских наук. ФГБНУ НЦН. Москва. 2003. [Karpova E.A. Postural disorders in Parkinson's disease (clinical and stabilometric analysis). Dissertation of candidate of medical sciences. FGBNU NCN. Moscow. 2003 (In Russ.).]
17. Афтана Л.И., Брак И.В., Куликова К.И. и др. Клинические и нейрофизиологические эффекты терапевтической сочетанной высокочастотной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции моторной и лобной коры при болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020; 120(5): 29–36. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012005129> [Aftanas L.I., Brack I.V., Kulikova K.I., et al. Clinical and neurophysiological effects of dual-target high-frequency rTMS over the primary motor and prefrontal cortex in Parkinson's disease. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2020; 120(5): 29–36. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012005129> (In Russ.).]
18. Кашежев А.Г., Синкин М.В., Куликов А.Г., Левин О.С. Влияние ритмической транскраниальной магнитной стимуляции на динамику моторных и немоторных проявлений болезни Паркинсона. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2019; 96(6): 17–21. <https://doi.org/10.17116/kurort20199606117> [Kashezhnev A.G., Sinkin M.V., Kulikov A.G., Levin O.S. Impact of rhythmic transcranial magnetic stimulation on the dynamics of motor and non-motor manifestations of Parkinson's disease. Problems of Balneology, Physiotherapy and Exercise Therapy. 2019; 96(6): 17–21. <https://doi.org/10.17116/kurort20199606117> (In Russ.).]
19. Okada K.I., Takahira M., Mano T., et al. Concomitant improvement in anti-saccade success rate and postural instability gait difficulty after rTMS treatment for Parkinson's disease. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 2472. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81795-3>
20. Schade S., Mollenhauer B., Trenkwalder C. Levodopa Equivalent Dose Conversion Factors: An Updated Proposal Including Opicapone and Safinamide. *Mov Disord Clin Pract.* 2020; 7(3): 343–345. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12921>
21. Benninger D.H., Berman B.D., Houdayer E., et al. Intermittent theta-burst transcranial magnetic stimulation for treatment of Parkinson disease. *Neurology.* 2011; 76(7): 601–609. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31820ce6bb>
22. Börnke Ch., Schulte T., Przuntek H., Müller T. Clinical effects of repetitive transcranial magnetic stimulation versus acute levodopa challenge in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl.* 2004; Suppl. (68): 61–67. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-0579-5_7
23. Makkos A., Pál E., Aschermann Z., et al. High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Can Improve Depression in Parkinson's Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Neuropsychobiology.* 2016; 73(3): 169–177. <https://doi.org/10.1159/000445296>
24. Khedr E.M., Al-Fawal B., Abdel Wraith A., et al. The Effect of 20 Hz versus 1 Hz Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Motor Dysfunction in Parkinson's Disease: Which Is More Beneficial? *J Parkinsons Dis.* 2019; 9(2): 379–387. <https://doi.org/10.3233/JPD-181540>
25. Khedr E.M., Mohamed K.O., Ali A.M., Hasan A.M. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive impairment in Parkinson's disease with dementia: Pilot study. *Restor Neurol Neurosci.* 2020; 38(1): 55–66. <https://doi.org/10.3233/RNN-190956>
26. Lefaucheur J.P., Drouot X., Von Raison F., et al. Improvement of motor performance and modulation of cortical excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol.* 2004; 115(11): 2530–2541. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.05.025>
27. Khedr E.M., Rothwell J.C., Shawky O.A., et al. Effect of daily repetitive transcranial magnetic stimulation on motor performance in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006; 21(12): 2201–2205. <https://doi.org/10.1002/mds.21089>
28. Yokoe M., Mano T., Maruo T., et al. The optimal stimulation site for high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease: A double-blind crossover pilot study. *J Clin Neurosci.* 2018; 47: 72–78. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2017.09.023>
29. Benninger D.H., Iseki K., Kranick S., et al. Controlled study of 50-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of Parkinson disease. *Neurorehabil Neural Repair.* 2012; 26(9): 1096–1105. <https://doi.org/10.1177/1545968312445636>
30. Degardin A., Devos D., Defebvre L., et al. Effect of intermittent theta-burst stimulation on akinesia and sensorimotor integration in patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurosci.* 2012; 36(5): 2669–2678. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2012.08158.x>
31. Grimbergen Y.A., Langston J.W., Roos R.A., Bloem B.R. Postural instability in Parkinson's disease: the adrenergic hypothesis and the locus coeruleus. *Expert Rev Neurother.* 2009; 9(2): 279–290. <https://doi.org/10.1586/14737175.9.2.279>
32. Müller M.L., Bohnen N.J. Cholinergic dysfunction in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013; 13(9): 377. <https://doi.org/10.1007/s11910-013-0377-9>
33. McDonald J., Corbeil P., Pourcher E. Balance control improves following replacement of paroxetine with venlafaxine and levodopa in a case of microvascular dementia. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2011; 9(2): 133–137. <https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2011.03.002>
34. Chung K.A., Lobb B.M., Nutt J.G., Horak F.B. Effects of a central cholinesterase inhibitor on reducing falls in Parkinson disease. *Neurology.* 2010; 75(14): 1263–1269. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f6128c>
35. Ickenstein G.W., Ambach H., Klödtz A., et al. Static posturography in aging and Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci.* 2012; 4: 20. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2012.00020>
36. Brys M., Fox M.D., Agarwal S., et al. Multifocal repetitive TMS for motor and mood symptoms of Parkinson disease: A randomized trial. *Neurology.* 2016; 87(18): 1907–1915. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003279>
37. Бакулин И.С., Пойдашева А.Г., Лагода Д.Ю. и др. Безопасность и переносимость различных протоколов высокочастотной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции. Ульяновский медико-биологический журнал. 2019; 1: 26–37. <https://doi.org/10.34014/2227-1848-2019-1-26-37> [Bakulin I.S., Poydasheva A.G., Lagoda D.Yu., et al. Safety and tolerability of different protocols of high-frequency rhythmic transcranial magnetic stimulation. Ulyanovsk Medico-biological Journal 2019; 1: 26–37. <https://doi.org/10.34014/2227-1848-2019-1-26-37> (In Russ.).]