

DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab637432>

Фенотипассоциированная эффективность регресса постинсультного пареза кисти непосредственно после курса адъювантной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции в реальной клинической практике

Я.Ю. Захаров^{1, 2}, А.А. Белкин^{1, 2}, Д.Г. Поздняков¹¹ Автономная некоммерческая организация «Клинический институт мозга», Березовский, Россия;² Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Для повышения эффективности постинсультного двигательного восстановления актуальным остаётся внедрение в реабилитационную практику методик неинвазивной стимуляции мозга, доказавших свою эффективность в клинических исследованиях. Одним из важных трансляционных ограничений является неопределённость фенотипов благоприятного ответа на неинвазивную стимуляцию мозга.

Цель исследования — определить фенотипассоциированную эффективность регресса церебрального постинсультного пареза кисти непосредственно после курса адъювантной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции в реальной клинической практике.

Материалы и методы. В ретроспективном обсервационном исследовании принимали участие 1295 человек (возраст от 23 до 83 лет; 52,4% мужчин) с постинсультным парезом кисти. По степени двигательного дефицита (шкала Комитета медицинских исследований, MRC) и уровню порога моторного ответа покоя (ПМО_{покоя}) кортикального представительства m. Abductor pollicis brevis поражённой гемисферы пациенты были разделены на четыре фенотипа: 1-й (4–3 балла по MRC без повышения ПМО_{покоя}); 2-й (4–3 балла по MRC при повышенном ПМО_{покоя}); 3-й (2–0 балла по MRC без повышения ПМО_{покоя}); 4-й (2–0 балла по MRC при повышенном ПМО_{покоя}). Представители фенотипов 1 и 3 получали адъювантную высокочастотную ритмическую транскраниальную магнитную стимуляцию поражённой гемисферы, представители фенотипов 2 и 4 — низкочастотную ритмическую транскраниальную магнитную стимуляцию непоражённой гемисферы. В подгруппе сравнения каждого фенотипа неинвазивная стимуляция мозга не проводилась. Клиническая эффективность оценивалась непосредственно по окончании курса лечения по увеличению показателя MRC на ≥ 1 балл.

Результаты. Повышение клинической эффективности в подгруппах ритмической транскраниальной магнитной стимуляции было определено для фенотипов 2 ($p < 0,022$) и 4 ($p < 0,0002$). Дополнительный благоприятный исход ожидается в среднем у каждого седьмого (фенотип 4) и девятого (фенотип 2) пролеченного пациента. При исследовании фенотипа 1 отмечалась меньшая ($p < 0,031$) клиническая эффективность в подгруппе ритмической транскраниальной магнитной стимуляции относительно подгруппы сравнения. Адъювантная эффективность ритмической транскраниальной магнитной стимуляции у представителей фенотипа 3 не выявлялась.

Заключение. Определено повышение эффективности регресса мышечной слабости после ритмической транскраниальной магнитной стимуляции у пациентов с фенотипами 2 и 4. Выявлено дестабилизирующее влияние ритмической транскраниальной магнитной стимуляции на саногенетический процесс двигательного восстановления в субпопуляции пациентов с фенотипом 1. Обозначены предпосылки выделения фенотипа у пациентов с постинсультным двигательным дефицитом непаретического характера.

Ключевые слова: фенотипы инсульта; двигательная реабилитация; неинвазивная стимуляция мозга; транскраниальная магнитная стимуляция.

Как цитировать:

Захаров Я.Ю., Белкин А.А., Поздняков Д.Г. Фенотипассоциированная эффективность регресса постинсультного пареза кисти непосредственно после курса адъювантной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции в реальной клинической практике // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2024. Т. 6, № 4. С. 312–323. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab637432>

DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab637432>

Phenotype-associated strength of regression of post-stroke hand paresis immediately after adjuvant treatment with repetitive transcranial magnetic stimulation in real-life clinical setting

Yakov Yu. Zakharov^{1, 2}, Andrey A. Belkin^{1, 2}, Dmitry G. Pozdnyakov¹¹ Autonomous non-profit organization "Clinical Institute of Brain", Berezovsky, Russia;² Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: To enhance post-stroke motor recovery, integrating proven noninvasive brain stimulation techniques into clinical practice is essential. An important translational limitation is that phenotypes of beneficial response to noninvasive brain stimulation remain underdetermined.

AIM: This study aims to evaluate the strength of regression of post-stroke hand paresis following adjuvant treatment with repetitive transcranial magnetic stimulation in a real-world clinical setting, based on patient phenotype.

MATERIALS AND METHODS: The retrospective observational study involved 1,295 subjects (age: 23–83; men: 52.4%) with post-stroke hand paresis. Patients were divided into four phenotypes based on the motor deficit grade (Medical Research Committee (MRC) Scale for Muscle Strength) and resting motor threshold of the cortical representation of m. Abductor pollicis brevis in the affected hemisphere. They are Phenotype 1 (MRC grade 4–3 w/o resting motor threshold increase); Phenotype 2 (MRC grade 4–3 with an increased resting motor threshold); Phenotype 3 (MRC grade 2–0 w/o resting motor threshold increase); Phenotype 4 (MRC grade 2–0 with an increased resting motor threshold). Phenotype 1 and 3 subjects received adjuvant treatment with high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the affected hemisphere; Phenotype 2 and 4 subjects received low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere. In the comparator group of each phenotype, noninvasive brain stimulation was not performed. Clinical efficacy was assessed immediately after the treatment based on an increase in MRC score by ≥ 1 .

RESULTS: Increased clinical efficacy in repetitive transcranial magnetic stimulation groups was detected for Phenotypes 2 ($p < 0.022$) and 4 ($p < 0.0002$). An additional beneficial outcome is expected, on average, in every seventh (Phenotype 4) and ninth (Phenotype 2) treated patient. Phenotype 1 showed lower ($p < 0.031$) clinical efficacy in the repetitive transcranial magnetic stimulation group versus the comparator group. Repetitive transcranial magnetic stimulation in Phenotype 3 subjects showed no adjuvant efficacy.

CONCLUSION: The study showed an increased strength of muscle weakness regression after repetitive transcranial magnetic stimulation in Phenotype 2 and 4 patients. The study showed that rhythmic transcranial magnetic stimulation affected the sanogenetic process of motor recovery in Phenotype 1 subpopulation. The study outlined prerequisites to identifying phenotypes in patients with post-stroke, non-paretic motor deficit.

Keywords: stroke phenotypes; motor rehabilitation; transcranial magnetic stimulation; non-invasive brain stimulation.

To cite this article:

Zakharov YaYu, Belkin AA, Pozdnyakov DG. Phenotype-associated strength of regression of post-stroke hand paresis immediately after adjuvant treatment with repetitive transcranial magnetic stimulation in real-life clinical setting. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2024;6(4):312–323. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab637432>

Список сокращений

МВП — моторные вызванные потенциалы

НГ — непоражённая гемисфера

ПГ — поражённая гемисфера

ПМО_{покоя} — порог моторного ответа покоя

рТМС — ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция

ОБОСНОВАНИЕ

Многочисленные исследования технологий неинвазивной стимуляции мозга привели к разработке новых терапевтических подходов, способствующих восстановлению при различных неврологических заболеваниях, включая церебральный инсульт [1]. Транскраниальная электро-стимуляция постоянным током и ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС) являются двумя наиболее распространёнными методами неинвазивной стимуляции мозга с установленным профилем безопасности для выживших после инсульта пациентов [2]. Доказанная эффективность неинвазивной стимуляции мозга при различных постинсультных дефицитах определена в сотнях рандомизированных контролируемых испытаниях на различных этапах восстановления [3–5] и фрагментарно учтена в клинических рекомендациях отдельных юрисдикций [6–8], тем не менее недостаточное внедрение в реабилитационную практику положительных результатов интервенционных исследований неинвазивной стимуляции мозга при инсульте обусловлено рядом трансляционных барьеров. Одним из наиболее важных трансляционных ограничений является неопределённость фенотипов благоприятного ответа на неинвазивную стимуляцию мозга [9], особенно в свете доменспецифичного фенотипирования (когнитивные, эмоциональные, сенсорные, двигательные нарушения, афазия, дисфагия и др.) [10].

Доменспецифичное фенотипирование индивидуумов на основе рутинно измеряемых сходных клинико-нейрофизиологических характеристик может помочь в определении надлежащего терапевтического режима транскраниальной нейромодуляции в стандартной клинической практике.

Цель исследования — определить фенотипассоциированную эффективность регресса церебрального постинсультного пареза кисти непосредственно после курса адьювантной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции в реальной клинической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

В ретроспективное обсервационное исследование по данным регистра нейрореабилитационного центра на основании обработки обезличенных информационных карт включены пациенты с верифицированным постинсультным парезом верхней конечности, проходившие стандартный курс реабилитационного лечения в сочетании

или без рТМС. Выборка пациентов на основании клинико-нейрофизиологических показателей была разделена на четыре фенотипа. В рамках каждого фенотипа изучалась адьювантная эффективность регресса пареза кисти непосредственно после курса рТМС (основная подгруппа лечения) в сравнении с подгруппой стандартной реабилитации без транскраниальной стимуляции.

Критерии соответствия

Критерии включения: односторонний постинсультный парез верхней конечности (при обязательном двигательном дефиците сегмента «кисть»), обусловленный нейровизуализационно (магнитная резонансная томография, компьютерная томография) подтверждённым первичным ишемическим инсультом головного мозга сроком от 8 до 365 суток с локализацией очага в бассейнах внутрених сонных артерий.

Критерии невключения: повторный инсульт; нарушение сознания; другие заболевания и травмы центральной и/или периферической нервной системы; нейрохирургическое вмешательство на головном мозге в анамнезе; острые инфекционные заболевания и лихорадка; тяжёлая соматическая патология; эпилепсия или эпилептические приступы в анамнезе, эпилептиформная активность, выявленная при проведении электроэнцефалографии; сопутствующее лечение препаратами, влияющими на возбудимость коры головного мозга (антидепрессанты, стимуляторы нервной системы и антипсихотические препараты), приём алкоголя и/или наркотических препаратов (или период их резкой отмены); ранее проводимая стимуляция головного мозга; отсутствие регистрации вызванного моторного ответа от поражённой гемисферы.

Критерии исключения: невыполнение протокола обследования и/или лечения.

Условия проведения

Исследование проведено на базе Клиники института мозга (г. Березовский, Свердловская область).

Продолжительность исследования

В рамках одного курса реабилитационного лечения общей продолжительностью 14 дней.

Анализ в подгруппах

Выраженность двигательного дефицита определялась методом функционального мышечного тестирования

с использованием шкалы Комитета медицинских исследований (Medical Research Council Weakness Scale, MRC) согласно регламенту рутинной клинической практики отдельно посегментно для поражённой и непоражённой верхней конечности («плечо» — отведение плеча; «предплечье» — сгибание в локтевом суставе; «кисть» — разгибание в лучезапястном суставе). Интерпретация по шкале MRC: полное отсутствие произвольной мышечной активности — 0 баллов; нормальная мышечная сила — 5 баллов; суммарно для одной конечности при отсутствии пареза — 15 баллов.

Всем участникам проводилось исследование моторных вызванных потенциалов (МВП) методом транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) на электронейромиографах «Нейро-МВП-5», «Нейро-МВП-Микро» с использованием магнитного стимулятора «Нейро-МС/Д» и двойного («восьмёрка») индуктора «ИДУ-02-100-0» (Нейрософт, Россия). Одноимпульсная диагностическая ТМС осуществлялась в области кортикального представительства короткой мышцы, отводящей большой палец кисти (*musculus Abductor pollicis brevis*), первичной моторной коры (M1) обоих полушарий и фокусировалась по максимальной амплитуде вызванного моторного ответа контрлатеральной верхней конечности (*hotspot* — зона «горячей точки»). Для характеристики возбудимости первичной моторной коры головного мозга изучался уровень порога моторного ответа покоя (ПМО_{покоя}), который определялся как минимальная интенсивность (магнитная индукция) стимулятора, выраженная в процентах от максимально возможной интенсивности аппарата с использованием описанного выше койла, необходимая для вызова моторных вызванных потенциалов амплитудой не менее 50 мкВ в 50% и более предъявленных стимулов (не менее 10 стимулов) в *hotspot*-фокусе M1 индикаторных мышц. Доминантное полушарие определялось с помощью Эдинбургского опросника право- и леворукости (Edinburgh Handedness Inventory) [11].

Все пациенты по степени двигательного дефицита в сегменте «кисть» паретичной руки и уровню ПМО_{покоя} кортикального представительства индикаторной мышцы (*m. Abductor pollicis brevis*) поражённой гемисферы головного мозга были разделены на четыре фенотипа: 1-й фенотип (4-3 балла по MRC без повышения ПМО_{покоя}); 2-й фенотип (4-3 балла по MRC при повышенном ПМО_{покоя}); 3-й фенотип (2-0 балла по MRC без повышения ПМО_{покоя}); 4-й фенотип (2-0 балла по MRC при повышенном ПМО_{покоя}).

Описание медицинского вмешательства

В дополнение к стандартному реабилитационному комплексу (в соответствии с целью и подцелями текущего этапа реабилитации) пациентам основной подгруппы каждого фенотипа осуществлялась курсовая (10 ежедневных процедур) ординарная рТМС: в подгруппах фенотипов 1 и 3 — в проекции кортикального представительства индикаторной мышцы поражённой гемисферы

в высокочастотном (активирующем) режиме (сдвоенным индуктором; трейнами по 4–5 секунд, 40–50 импульсов в трейне, межтрейновый интервал 10–20 секунд, частота импульсов 10 Гц; магнитная индукция 90–100% ПМО_{покоя}; 1000–1200 импульсов за процедуру); в подгруппах фенотипов 2 и 4 — в проекции кортикального представительства индикаторной мышцы непоражённой гемисферы в низкочастотном (ингибирующем) режиме (сдвоенным индуктором; непрерывно с частотой импульсов 1 Гц; магнитная индукция 100–110% ПМО_{покоя}; 900–1200 импульсов за процедуру).

Для каждого фенотипа в подгруппах сравнения проводился стандартный комплекс реабилитации без адьювантной стимуляции мозга (рТМС).

Методы регистрации исходов

Степень двигательного дефицита в сегменте «кисть» паретичной верхней конечности определялась по шкале MRC до и непосредственно после курса реабилитационного лечения.

Основной исход исследования

Клинический эффект — благоприятный исход в коррекции двигательного дефицита констатировался при увеличении показателя MRC сегмента «кисть» поражённой конечности на 1 балл и более непосредственно по окончании курса реабилитационного лечения.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ООО «Клиника института мозга» (протокол № 006/0503 от 13.05.2024).

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Статистические расчёты проводились с использованием пакета программ StatPlus (США). Данные представлены в виде выборочного среднего (M) и выборочного стандартного отклонения (SD), а также медианы (Me) и 25% и 75% процентилей [25%; 75%]; *p* — достигнутый уровень значимости (статистическая значимость определялась при *p* < 0,05). Для проверки нормальности распределения был выбран критерий Шапиро–Уилка; в случае нормального (Гауссовского) распределения при сравнении двух групп использовался одновыборочный *t*-критерий Стьюдента; в условиях отклонения гипотезы нормальности распределения выборок при сравнении двух групп применялся непараметрический критерий Манна–Уитни; для корреляционного анализа использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена; для обработки качественных показателей использовался критерий хи-квадрат (χ^2) для произвольной таблицы сопряжённости.

Оценка клинической эффективности лечения проводилась с помощью сопоставления числа благоприятных

исходов в основной подгруппе (рТМС) и подгруппе сравнения каждого фенотипа с помощью таблицы сопряжённости и расчёта следующих показателей: ЧИЛ — частота благоприятных исходов в основной подгруппе лечения (рТМС), выраженная в процентах [$\text{ЧИЛ} = (A/A+B) \times 100\%$, где A — количество пациентов с благоприятным исходом в основной подгруппе; B — количество пациентов без благоприятного исхода в основной подгруппе]; ЧИС — частота благоприятных исходов в подгруппе сравнения (без рТМС), выраженная в процентах [$\text{ЧИС} = (C/C+D) \times 100\%$, где C — количество пациентов с благоприятным исходом в подгруппе сравнения; D — количество пациентов без благоприятного исхода в подгруппе сравнения]; ПАП (повышение абсолютной пользы) — абсолютная арифметическая разница в частоте благоприятных исходов между подгруппой рТМС (основной) и подгруппой сравнения, выраженная в процентах [$\text{ПАП} = |\text{ЧИЛ} - \text{ЧИС}| \times 100\%$ (вместо круглых скобок использован знак модуля, т.е. следует игнорировать знак «минус», который может быть получен в результате вычитания)]; САП (снижение абсолютной пользы) — абсолютная арифметическая разница в частоте благоприятных исходов между подгруппой рТМС (основной) и подгруппой сравнения, выраженная в процентах [$\text{САП} = |\text{ЧИЛ} - \text{ЧИС}| \times 100\%$ в случае если число благоприятных исходов в подгруппе сравнения больше, чем в подгруппе рТМС (основной)]; ПОП (повышение относительной пользы) — относительное повышение частоты благоприятных исходов в подгруппе рТМС (основной) в сопоставлении с подгруппой сравнения [$\text{ПОП} = |\text{ЧИЛ} - \text{ЧИС}| / \text{ЧИС}$]; ЧБНЛ (число больных, которых необходимо лечить определённым методом в течение определённого времени, чтобы достичь благоприятного эффекта).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование отобрано 1295 пациентов в возрасте от 23 до 83 лет (мужчин 52,4%) с верифицированным постинсультным парезом верхней конечности, проходивших стандартное реабилитационное лечение, в контрольную группу — 40 здоровых волонтеров в возрасте от 20 до 85 лет (мужчин 55%). Схема исследования представлена на рис. 1. Общие демографические и клинические характеристики группы пациентов и здоровых добровольцев приведены в табл. 1. Репрезентативность сравниваемых подгрупп в рамках каждого фенотипа отражена в табл. 2. Дополнительно определено, что для фенотипа 1 характерно статистически достоверное ($p < 0,0001$) снижение ПМО_{покоя} для поражённой и непоражённой гемисфер в обеих подгруппах по сравнению с группой здоровых добровольцев. Фенотипы 1 и 3 характеризуются положительной межполушарной корреляцией ПМО_{покоя}, фенотип 2 — отрицательной, а фенотип 4 — отсутствием корреляционной связи.

Основные результаты исследования

При изучении фенотипассоциированного двигательного восстановления кисти статистически значимое повышение клинической эффективности в подгруппах рТМС было определено для фенотипов 2 и 4 (табл. 3). Исходя из полученных результатов, дополнительный благоприятный исход ожидается в среднем у каждого седьмого (фенотип 4) и девятого (фенотип 2) пролеченного пациента. При исследовании фенотипа 1 отмечалась меньшая клиническая эффективность в подгруппе рТМС относительно подгруппы сравнения. Адыювантная клиническая эффективность рТМС в субпопуляции пациентов с фенотипом 3 не выявлялась.

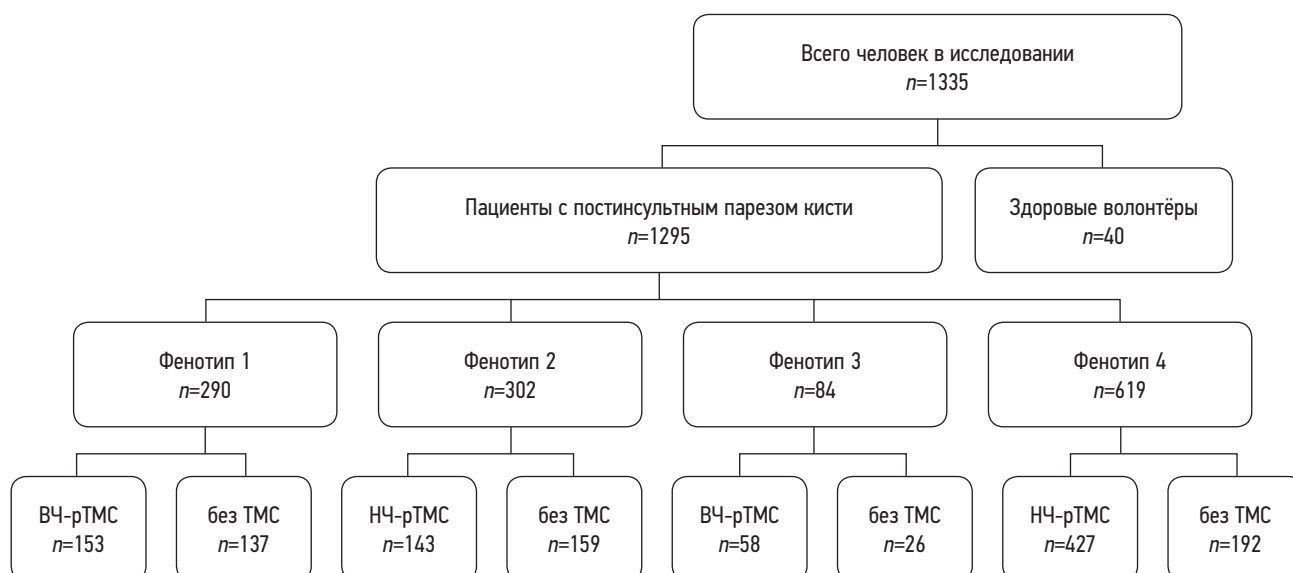


Рис. 1. Схема исследования. ВЧ-рТМС — высокочастотная ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция; НЧ-рТМС — низкочастотная ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция; ТМС — транскраниальная магнитная стимуляция.

Fig. 1. Study design ВЧ-рТМС, high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation; НЧ-рТМС, low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation; ТМС, transcranial magnetic stimulation.

Таблица 1. Общие демографические и клинические характеристики групп
Table 1. General demographic and clinical parameters of groups

Показатель	Статистический анализ	Пациенты n=1295	Контрольная группа n=40
Возраст, лет	M±SD Me [25%; 75%]	61,05±11,62 60 [53; 70]	60,63±13,83 62 [54; 69]
Пол, женщины		617 (47,6)	18 (45,0)
Поражённая гемисфера, правая	n (%)	576 (44,5)	-
Доминантная гемисфера, левая		1197 (92,4)	37 (92,5)
Степень пареза по MRC, балл	M±SD Me [25%; 75%]	2,13±1,5 2 [1; 3]	-
Структура пареза: 4/ 3/ 2/ 1/ 0 балла по MRC	%	24,9/ 20,8/ 19,5/ 12,3/ 22,5	-
МВП (отведение с верхних конечностей — m. Abductor pollicis brevis):			
• ПМО _{покоя} ДГ здоровых волонтеров, %		-	45,65±5,58 46 [41; 50]
• ПМО _{покоя} НДГ здоровых волонтеров, %		-	45,95±4,91 47 [43; 49]
• ПМО _{покоя} БиГ _{зд} , %	M±SD Me [25%; 75%]	-	
• ПМО _{покоя} ПГ/БиГ _{зд} , %		67,91±19,87 68 [50; 84]* p <1,0E-10	45,80±5,23 46 [42; 49]
• ПМО _{покоя} НГ/БиГ _{зд} , %		44,45±7,16 44 [40; 49]^ p <1,0E-10	
Корреляция ПМО _{покоя} ПГ и НГ/ ДГ и НДГ	коэффициент Спирмена	R=0,17 p=3,04E-10	R=0,42 p=0,007

Примечание. Статистическая достоверность отличий: * — группы пациентов и здоровых (p <0,05); ^ — ПМО_{покоя} поражённой и не-поражённой гемисферы (p <0,05). МВП — моторные вызванные потенциалы, индуцированные транскраниальной магнитной стимуляцией; ПМО_{покоя} — порог моторного ответа покоя; ДГ, НДГ, ПГ, НГ — доминантная, недоминантная, поражённая и непоражённая гемисфера головного мозга; БиГ_{зд} — бигемисферные (объединённые) показатели в группе здоровых волонтеров; MRC — шкала Комитета медицинских исследований; E-n — ×10⁻ⁿ.

Note. Significance of differences: *, patients and healthy subjects (p <0.05); ^, RMT of the affected and unaffected hemisphere (p <0.05). MEPs, motor evoked potentials induced by transcranial magnetic stimulation; RMT, resting motor threshold; DH, NDH, AH, UAH, dominant, non-dominant, affected and unaffected brain hemisphere; Bi-H_{healthy}, bihemispheric (combined) values in healthy volunteers; MRC, Medical Research Committee Scale for Muscle Strength; E-n, ×10⁻ⁿ.

Таблица 2. Характеристики фенотипстратифицированных подгрупп
Table 2. Parameters of phenotype-stratified groups

Показатель	Статистический анализ	pTMC	без pTMC
Фенотип 1 (n=290)	n	153	137
Возраст, лет	M±SD Me [25%; 75%]	62,67±10,75 62 [54; 70]	61,34±12,61 62 [53; 73]
Пол, женщины		70 (45,7)	66 (48,2)
Поражённая гемисфера, правая	n (%)	62 (40,5)	59 (43,1)
Доминантная гемисфера, левая		142 (92,8)	125 (91,2)
Степень пареза по MRC, балл	M±SD Me [25%; 75%]	3,52±0,5 4 [3; 4]	3,47±0,5 3 [3; 4]
Структура пареза: 4/3 балла MRC	%	51,6/48,4	47,4/52,6

Таблица 2. Продолжение

Table 2. Continuation

Показатель	Статистический анализ	pTMC	без pTMC
МВП (отведение с верхних конечностей — m. Abductor pollicis brevis):			
• ПМО _{покоя} ПГ, %	M±SD	42,1±6,39 42 [37; 47]	42,15±6,21 43 [37; 47]
• ПМО _{покоя} НГ, %	Me [25%; 75%]	40,06±6,21 41 [35; 45]	40,42±6,03 41 [35; 45]
Корреляция ПМО _{покоя} ПГ и НГ	коэффициент Спирмена	R=0,83 $p < 1,0E-14$	R=0,75 $p < 1,0E-14$
Фенотип 2 (n=302)			
	n	143	159
Возраст, лет	M±SD	60,2±12,21	62,49±11,23
	Me [25%; 75%]	59 [51; 68]	63 [56; 70]
Пол, женщины		68 (47,6)	71 (44,7)
Поражённая гемисфера, правая	n (%)	55 (38,5)	67 (42,1)
Доминантная гемисфера, левая		129 (90,2)	149 (93,7)
Степень пареза по MRC, балл	M±SD	3,60±0,5	3,58±0,5
	Me [25%; 75%]	4 [3; 4]	4 [3; 4]
Структура пареза: 4/3 балла MRC	%	60,1/39,9	57,9/42,1
МВП (отведение с верхних конечностей — m. Abductor pollicis brevis):			
• ПМО _{покоя} ПГ, %	M±SD	65,18±6,73 64 [60; 68]^ $p < 1,0E-14$	63,53±5,51 64 [60; 66]^ $p < 1,0E-14$
• ПМО _{покоя} НГ, %	Me [25%; 75%]	45,56±6,31 43 [41; 51]	46,83±6,32 45 [41; 53]
Корреляция ПМО _{покоя} ПГ и НГ	коэффициент Спирмена	R=-0,74 $p < 1,0E-14$	R=-0,74 $p < 1,0E-14$
Фенотип 3 (n=84)			
	n	58	26
Возраст, лет	M±SD	60,31±11,15	60,15±11,81
	Me [25%; 75%]	59 [51; 68]	62 [60; 69]
Пол, женщины		26 (44,8)	11 (42,3)
Поражённая гемисфера, правая	n (%)	27 (46,6)	12 (46,2)
Доминантная гемисфера, левая		53 (91,4)	23 (88,5)
Степень пареза по MRC, балл	M±SD	0,95±0,9	1,04±0,9
	Me [25%; 75%]	1 [0; 2]	1 [0; 2]
Структура пареза: 2/1/0 балла MRC	%	36,2/22,4/41,4	42,3/19,2/38,5
МВП (отведение с верхних конечностей — m. Abductor pollicis brevis):			
• ПМО _{покоя} ПГ, %	M±SD	46,86±6,7 46 [42; 53]	46,35±5,71 46 [42; 51]
• ПМО _{покоя} НГ, %	Me [25%; 75%]	45,91±5,58 46 [42; 50]	45,08±6,24 45 [43; 48]
Корреляция ПМО _{покоя} ПГ и НГ	коэффициент Спирмена	R=0,57 $p=2,5E-6$	R=0,65 $p=0,0003$
Фенотип 4 (n=619)			
	n	427	192
Возраст, лет	M±SD	60,54±11,53	60,47±11,70
	Me [25%; 75%]	60 [51; 70]	59 [54; 68]
Пол, женщины		206 (48,2)	99 (51,6)
Поражённая гемисфера, правая	n (%)	204 (47,8)	90 (46,9)
Доминантная гемисфера, левая		397 (93,0)	179 (93,2)
Степень пареза по MRC, балл	M±SD	0,92±0,9	0,99±0,9
	Me [25%; 75%]	1 [0; 2]	1 [0; 2]
Структура пареза: 2/1/0 балла MRC	%	34,9/22,0/43,1	37,5/24,5/38,0

Таблица 2. Окончание
Table 2. Ending

Показатель	Статистический анализ	рТМС	без рТМС
МВП (отведение с верхних конечностей — m. Abductor pollicis brevis):			
• ПМО _{покоя} ПГ, %	M±SD Me [25%; 75%]	85,47±10,29 88 [78; 94] [^] <i>p</i> <1,0E-14	82,74±12,77 83 [73; 95] [^] <i>p</i> <1,0E-14
• ПМО _{покоя} НГ, %		45,46±7,71 45 [40; 50]	45,28±6,71 45 [41; 49]
Корреляция ПМО _{покоя} ПГ и НГ	коэффициент Спирмена	R=0,02 <i>p</i> =0,66	R=-0,10 <i>p</i> =0,16

Примечание. Статистическая достоверность отличий: * — между сравниваемыми подгруппами одного фенотипа (*p* <0,05); ^ — ПМО_{покоя} поражённой и непоражённой гемисферы (*p* <0,05). МВП — моторные вызванные потенциалы, индуцированные транскраниальной магнитной стимуляцией; ПМО_{покоя} — порог моторного ответа покоя; ПГ, НГ — поражённая и непоражённая гемисфера головного мозга; MRC — шкала Комитета медицинских исследований; E-n — ×10⁻ⁿ.

Note. Significance of differences: *, analyzed groups of the same phenotype (*p* <0.05); ^, RMT of the affected and unaffected hemisphere (*p* <0.05). MEPs, motor evoked potentials induced by transcranial magnetic stimulation; RMT, resting motor threshold; AH, UAH, affected and unaffected brain hemisphere; MRC, Medical Research Committee Scale for Muscle Strength; E-n, ×10⁻ⁿ.

Таблица 3. Фенотипассоциированная клиническая эффективность адъювантной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции

Table 3. Phenotype-associated clinical efficacy of adjuvant repetitive treatment with repetitive transcranial magnetic stimulation

Показатель	рТМС	без рТМС
Фенотип 1 (n=290)	n=153	n=137
ЧИЛ/ЧИС, %	26,8* <i>p</i> =0,031	38,7
САП, %	11,9 (95% ДИ 2,1–19,5)	
Фенотип 2 (n=302)	n=143	n=159
ЧИЛ/ЧИС, %	28,7* <i>p</i> =0,022	17,6
ПАП, %	11,1 (95% ДИ 1,1–26,2)	
ПОП	0,63	
ЧБНЛ	9	
Фенотип 3 (n=84)	n=58	n=26
ЧИЛ/ЧИС, %	39,7	38,5
Фенотип 4 (n=619)	n=427	n=192
ЧИЛ/ЧИС, %	37,9* <i>p</i> =0,0002	22,9
ПАП, %	15,0 (95% ДИ 5,6–27,6)	
ПОП	0,65	
ЧБНЛ	7	

Примечание. * Статистическая достоверность отличий между сравниваемыми подгруппами одного фенотипа (*p* <0,05). рТМС — ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция; ЧИЛ — частота благоприятных исходов лечения в подгруппе «рТМС»; ЧИС — частота благоприятных исходов лечения в подгруппе «без рТМС»; САП — снижение абсолютной пользы лечения в основной подгруппе в сопоставлении с подгруппой сравнения; ПАП — повышение абсолютной пользы лечения в основной подгруппе в сопоставлении с подгруппой сравнения; ПОП — повышение относительной пользы лечения в основной подгруппе в сопоставлении с подгруппой сравнения; ЧБНЛ — число больных, которых необходимо лечить данным методом в течение определённого времени, чтобы получить благоприятный эффект у одного дополнительного больного.

Note. *, significance of differences in compared groups of the same phenotype (*p* <0.05). rTMS, repetitive transcranial magnetic stimulation; FOT, frequency of beneficial treatment outcomes in the rTMS group; FOT1, frequency of favorable treatment outcomes in the w/o rTMS group; DBT, decrease in the absolute benefit of treatment in the study group versus the comparator; IBT, increase in the absolute benefit of treatment in the study group versus the comparator; RBT, increase in the relative benefit of treatment in the study group versus the comparator; NNT, number needed to treat.

Нежелательные явления

В процессе лечения нежелательных явлений не отмечено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Повышение эффективности двигательного восстановления вследствие рТМС непоражённой гемисферы указывает на сохранность межполушарной функциональной коннективности [12] у пациентов с фенотипами 2 и 4, при этом отрицательная межполушарная корреляция ПМО_{покоя} на фоне снижения кортикальной возбудимости поражённой гемисферы, характерная для фенотипа 2, иллюстрирует процесс дезадаптивной межполушарной конкуренции в пользу непоражённой гемисферы, который корректируется ингибирующим воздействием рТМС на расторможенное непоражённое полушарие [13–15].

В свою очередь, в подгруппах с фенотипом 4 (при отсутствующей межполушарной корреляции ПМО_{покоя} симметричных кортикальных зон) прирост моторной эффективности лечения вследствие рТМС, по-видимому, реализуется также через функциональную межполушарную связность, но уже несимметричных участков коры головного мозга. Функциональное межполушарное разобщение симметричных представительства кисти М1 гипотетически указывает на необходимость поиска нового моторного фокуса (образованного в процессе кортикальной реорганизации) в данной клинической субпопуляции [16–18]. Новый моторный фокус представительства индикаторной мышцы М1 в поражённой гемисфере, предположительно, формирует неоконнект с уже существующим фокусом в непоражённой гемисфере, в проекции которого и осуществляется воздействие рТМС. Рутинно определяемая область представительства индикаторной мышцы в непоражённой гемисфере, возможно, является наиболее предпочтительной терапевтической локацией для рТМС в субпопуляции фенотипа 4 до момента навигационного картирования нового моторного фокуса в поражённом полушарии.

Истинное растормаживание (снижение ПМО_{покоя}) М1 обоих полушарий, наблюдаемое при лёгкой/умеренной степенях пареза (фенотип 1), отражает (с учётом положительной межполушарной корреляции ПМО_{покоя}) активационный паттерн изменения моторной кортикальной возбудимости обеих гемисфер в ответ на патологический процесс [19]. Активирующий протокол стимуляции поражённого полушария в условиях его повышенной возбудимости нарушает естественный саногенетический процесс, что проявляется снижением эффективности моторного восстановления в подгруппе рТМС фенотипа 1 относительно подгруппы стандартной реабилитации.

Нейрофизиологические показатели выборки фенотипа 3, не отличавшиеся от нормативных (группа здоровых добровольцев), гипотетически могут указывать

(с учётом выраженной степени двигательного дефицита и одинаковой эффективности реабилитации в сравниваемых подгруппах) на непаретический (полный или частичный) характер центрального нарушения моторного контроля [20].

Ограничения исследования

Данное исследование ограничено единственным критерием клинической эффективности — степенью мышечного пареза в сегменте «кисть»; краткосрочным периодом определения эффективности двигательной реабилитации (непосредственно после окончания курса рТМС); отсутствием распределения пациентов по срокам восстановительного периода после поражения головного мозга. В дальнейшем планируется расширение параметров стратификации (продолжительность постинсультного периода), увеличение количества маркеров клинической эффективности двигательного восстановления, оценка динамики регресса двигательного дефицита в отдалённом периоде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведённого исследования на основе доступных в рутинной практике клинко-нейрофизиологических биомаркеров выделены доменспецифические фенотипы пациентов с постинсультным парезом кисти, ассоциированные с клиническим эффектом двигательного восстановления после курса адьювантной рТМС. Определено повышение клинической эффективности регресса мышечной слабости у пациентов со сниженной кортикальной моторной возбудимостью поражённого полушария ингибирующим протоколом рТМС непоражённой гемисферы в стандартной клинической практике. Выявлено дестабилизирующее влияние на саногенетический процесс двигательного восстановления активирующего протокола рТМС поражённой гемисферы в субпопуляции пациентов с лёгким/умеренным парезом без признаков сниженной кортикальной моторной возбудимости поражённого полушария. Обозначены гипотетические предпосылки выделения в когорте пациентов с постинсультным моторным дефицитом непаретического фенотипа центрального нарушения моторного контроля, что требует поиска альтернативных локаций транскраниальной нейромодуляции.

Настоящее исследование доказывает обоснованность доменспецифичного фенотипирования, ассоциированного с эффективностью адьювантной неинвазивной стимуляции мозга, для оптимизации реальной реабилитационной практики.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование и публикация статьи осуществляются за счёт средств федерального бюджета

в рамках государственного научного задания KRWJ-2024-0003, выполняемого ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», по теме «Разработка прецизионной мультимодальной транскраниальной модуляции нейропластичности в нейрореабилитации».

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

Вклад авторов. Я.Ю. Захаров — концепция и дизайн исследования, обзор литературы, формирование выборки, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста; А.А. Белкин — структурирование первичной документации, редактирование, утверждение окончательного варианта; Д.Г. Поздняков — сбор и обработка материала. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The research and publication of the article is funded from the federal budget under the state scientific assignment KRWJ-2024-0003, carried out by the Ural State Medical University on the topic “Development of precision multimodal transcranial modulation of neuroplasticity in neurorehabilitation”.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Author contribution. Ya.Yu. Zakharov — concept and design of the study, literature review, collecting and preparation of samples, data analysis, writing the main part of the text; A.A. Belkin — structuring of primary documentation, editing, approval of the final version; D.G. Pozdnyakov — collecting and preparation of samples. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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. Vol. 131, N 2. P. 474–528. doi: 10.1016/j.clinph.2019.11.002
2. Fregni F., El-Haggrassy M.M., Pacheco-Barrios K., et al. Evidence-based guidelines and secondary meta-analysis for the use of transcranial direct current stimulation in neurological and psychiatric disorders // *Int J Neuropsychopharmacol.* 2021. Vol. 24, N 4. P. 256–313. EDN: OHXDZX doi: 10.1093/ijnp/pyaa051
3. Guo Z., Jin Y., Bai X., et al. Distinction of high- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on the functional reorganization of the motor network in stroke patients // *Neural Plast.* 2021. Vol. 2021. P. 8873221. doi: 10.1155/2021/8873221
4. Di Pino G., Pellegrino G., Assenza G., et al. Modulation of brain plasticity in stroke: A novel model for neurorehabilitation // *Nat Rev Neurol.* 2014. Vol. 10, N 10. P. 597–608. doi: 10.1038/nrneurol.2014.162
5. Lin Y.L., Potter-Baker K.A., Cunningham D.A., et al. Stratifying chronic stroke patients based on the influence of contralesional motor cortices: An inter-hemispheric inhibition study // *Clin Neurophysiol.* 2020. Vol. 131, N 10. P. 2516–2525. doi: 10.1016/j.clinph.2020.06.016
6. Hummel F.C., Cohen L.G. Non-invasive brain stimulation: A new strategy to improve neurorehabilitation after stroke? // *Lancet Neurol.* 2006. Vol. 5, N 8. P. 708–712. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70525-7
7. Grefkes C., Fink G.R. Reorganization of cerebral networks after stroke: New insights from neuroimaging with connectivity approaches // *Brain.* 2011. Vol. 134, N 5. P. 1264–1276. EDN: OLUBSZ doi: 10.1093/brain/awr033
8. Sebastianelli L., Versace V., Martignago S., et al. Low-frequency rTMS of the unaffected hemisphere in stroke patients: A systematic review // *Acta Neurol Scand.* 2017. Vol. 136, N 6. P. 585–605. doi: 10.1111/ane.12773
9. Harvey R.L., Edwards D., Dunning K., et al. Randomized sham-controlled trial of navigated repetitive transcranial magnetic stimulation for motor recovery in stroke // *Stroke.* 2018. Vol. 49, N 9. P. 2138–2146. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.020607
10. Dodd K.C., Nair V.A., Prabhakaran V. Role of the contralesional vs. ipsilesional hemisphere in stroke recovery // *Front Hum Neurosci.* 2017. N 11. P. 469. doi: 10.3389/fnhum.2017.00469
11. Jaillard A., Martin C.D., Garambois K., et al. Vicarious function within the human primary motor cortex? A longitudinal fMRI stroke study // *Brain.* 2005. Vol. 128, N 5. P. 1122–1138. EDN: ILYNKX doi: 10.1093/brain/awh456
12. McCambridge A.B., Stinear J.W., Byblow W.D. Revisiting interhemispheric imbalance in chronic stroke: A tDCS study // *Clin Neurophysiol.* 2018. Vol. 129, N 1. P. 42–50. doi: 10.1016/j.clinph.2017.10.016
13. Sankarasubramanian V., Machado A.G., Conforto A.B., et al. Inhibition versus facilitation of contralesional motor cortices in stroke: Deriving a model to tailor brain stimulation // *Clin Neurophysiol.* 2017. Vol. 128, N 6. P. 892–902. doi: 10.1016/j.clinph.2017.03.030
14. Oldfield R.C. The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory // *Neuropsychologia.* 1971. Vol. 9, N 1. P. 97–113. doi: 10.1016/0028-3932(71)90067-4
15. Veldema J., Nowak D.A., Gharabaghi A. Resting motor threshold in the course of hand motor recovery after stroke: A systematic review // *J Neur Rehab.* 2021. Vol. 18, N 1. P. 158. EDN: MFWRSJ doi: 10.1186/s12984-021-00947-8
16. Rossini P.M., Di Iorio R., Bentivoglio M., et al. Methods for analysis of brain connectivity: An IFCN-sponsored review // *Clin Neurophysiol.* 2019. Vol. 130, N 10. P. 1833–1858. doi: 10.1016/j.clinph.2019.06.006
17. Rosso C., Lamy J.C. Does resting motor threshold predict motor hand recovery after stroke? // *Front Neurol.* 2018. N 9. P. 1020. doi: 10.3389/fneur.2018.01020
18. Luft A.R., Forrester L., Macko R.F., et al. Brain activation of lower extremity movement in chronically impaired stroke

survivors // *Neuroimage*. 2005. Vol. 26, N 1. P. 184–194. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.01.027

19. Dobkin B.H., Firestone A., West M., et al. Ankle dorsiflexion as an fMRI paradigm to assay motor control for walking during

rehabilitation // *Neuroimage*. 2004. Vol. 23, N 1. P. 370–381. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.06.008

20. Mezaki T. Dystonia as a patterned motor malflow // *Med Hypotheses*. 2017. Vol. 105. P. 32–33. doi: 10.1016/j.mehy.2017.06.021

REFERENCES

1. Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clin Neurophysiol*. 2020;131(2):474–528. doi: 10.1016/j.clinph.2019.11.002

2. Fregni F, El-Hagrassy MM, Pacheco-Barrios K, et al. Evidence-based guidelines and secondary meta-analysis for the use of transcranial direct current stimulation in neurological and psychiatric disorders. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2021;24(4):256–313. EDN: OHXDZX doi: 10.1093/ijnp/pyaa051

3. Guo Z, Jin Y, Bai X, et al. Distinction of high- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on the functional reorganization of the motor network in stroke patients. *Neural Plast*. 2021;2021:8873221. doi: 10.1155/2021/8873221

4. Di Pino G, Pellegrino G, Assenza G, et al. Modulation of brain plasticity in stroke: A novel model for neurorehabilitation. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(10):597–608. doi: 10.1038/nrneurol.2014.162

5. Lin YL, Potter-Baker KA, Cunningham DA, et al. Stratifying chronic stroke patients based on the influence of contralesional motor cortices: An inter-hemispheric inhibition study. *Clin Neurophysiol*. 2020;131(10):2516–2525. doi: 10.1016/j.clinph.2020.06.016

6. Hummel FC, Cohen LG. Non-invasive brain stimulation: A new strategy to improve neurorehabilitation after stroke? *Lancet Neurol*. 2006;5(8):708–712. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70525-7

7. Grefkes C, Fink GR. Reorganization of cerebral networks after stroke: New insights from neuroimaging with connectivity approaches. *Brain*. 2011;134(5):1264–1276. EDN: OLUBSZ doi: 10.1093/brain/awr033

8. Sebastianelli L, Versace V, Martignago S, et al. Low-frequency rTMS of the unaffected hemisphere in stroke patients: A systematic review. *Acta Neurol Scand*. 2017;136(6):585–605. doi: 10.1111/ane.12773

9. Harvey RL, Edwards D, Dunning K, et al. Randomized sham-controlled trial of navigated repetitive transcranial magnetic stimulation for motor recovery in stroke. *Stroke*. 2018;49(9):2138–2146. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.020607

10. Dodd KC, Nair VA, Prabhakaran V. Role of the contralesional vs. ipsilesional hemisphere in stroke recovery. *Front Hum Neurosci*. 2017;11:469. doi: 10.3389/fnhum.2017.00469

11. Jaillard A, Martin CD, Garambois K, et al. Vicarious function within the human primary motor cortex? A longitudinal fMRI stroke study. *Brain*. 2005;128(5):1122–1138. EDN: ILYNKX doi: 10.1093/brain/awh456

12. McCambridge AB, Stinear JW, Byblow WD. Revisiting interhemispheric imbalance in chronic stroke: A tDCS study. *Clin Neurophysiol*. 2018;129(1):42–50. doi: 10.1016/j.clinph.2017.10.016

13. Sankarasubramanian V, Machado AG, Conforto AB, et al. Inhibition versus facilitation of contralesional motor cortices in stroke: Deriving a model to tailor brain stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2017;128(6):892–902. doi: 10.1016/j.clinph.2017.03.030

14. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*. 1971;9(1):97–113. doi: 10.1016/0028-3932(71)90067-4

15. Veldema J, Nowak DA, Gharabaghi A. Resting motor threshold in the course of hand motor recovery after stroke: A systematic review. *J Neur Rehab*. 2021;18(1):158. EDN: MFWRSJ doi: 10.1186/s12984-021-00947-8

16. Rossini PM, Di Iorio R, Bentivoglio M, et al. Methods for analysis of brain connectivity: An IFCN-sponsored review. *Clin Neurophysiol*. 2019;130(10):1833–1858. doi: 10.1016/j.clinph.2019.06.006

17. Rosso C, Lamy JC. Does resting motor threshold predict motor hand recovery after stroke? *Front Neurol*. 2018;9:1020. doi: 10.3389/fneur.2018.01020

18. Luft AR, Forrester L, Macko RF, et al. Brain activation of lower extremity movement in chronically impaired stroke survivors. *Neuroimage*. 2005;26(1):184–194. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.01.027

19. Dobkin BH, Firestone A, West M, et al. Ankle dorsiflexion as an fMRI paradigm to assay motor control for walking during rehabilitation. *Neuroimage*. 2004;23(1):370–381. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.06.008

20. Mezaki T. Dystonia as a patterned motor malflow. *Med Hypotheses*. 2017;105:32–33. doi: 10.1016/j.mehy.2017.06.021

ОБ АВТОРАХ

* **Захаров Яков Юрьевич**, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 623702, Свердловская область,
Березовский, ул. Шиловская, д. 28-6;
ORCID: 0000-0001-5605-011X;
eLibrary SPIN: 7945-6264;
e-mail: ya.zakharov@gmail.com

AUTHORS' INFO

* **Yakov Yu. Zakharov**, MD, Cand. Sci. (Medicine);
address: 28-6 Shilovskaya street, Berzovsky,
623702 Sverdlovsk region, Russia;
ORCID: 0000-0001-5605-011X;
eLibrary SPIN: 7945-6264;
e-mail: ya.zakharov@gmail.com

Белкин Андрей Августович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-0544-1492;
eLibrary SPIN: 6683-4704;
e-mail: belkin@neuro-ural.ru

Поздняков Дмитрий Геннадьевич;
ORCID: 0000-0003-0496-1899;
e-mail: dg.pozdnykov@mail.ru

Andrey A. Belkin, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-0544-1492;
eLibrary SPIN: 6683-4704;
e-mail: belkin@neuro-ural.ru

Dmitry G. Pozdnyakov;
ORCID: 0000-0003-0496-1899;
e-mail: dg.pozdnykov@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author