

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯТЫ НЕЙРО- И МАГНИТОСТИМУЛЯЦИИ В ТЕРАПИИ ЭПИЛЕПСИИ

© Н.Д. Сорокина¹, С.С. Перцов^{1,2}, Г.В. Селицкий¹

ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия (1)

ФГБНУ Научно-исследовательский институт нормальной физиологии
им. П.К. Анохина, Москва, Россия (2)

В обзоре литературы рассмотрены исследования нефармакологических методов терапии эпилепсии, среди которых электростимуляция блуждающего и тройничного нерва, воздействие магнитным полем и транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС). Коррелятами эффективности электро- и магнитостимуляции являются электрофизиологические показатели, клинические данные и влияние на психические и когнитивные функции. Использование ритмической транскраниальной магнитной стимуляции в дополнение к противоэpileптическим препаратам имеет свое обоснование. Согласно современным представлениям и результатам экспериментальных исследований, механизм модуляторных ингибиторных изменений связан с возможностью ритмической ТМС вызывать долговременную синаптическую депрессию или долговременную потенциацию. Эти длительно существующие феномены, возможно, лежат в основе противосудорожных эффектов низкочастотной магнитной стимуляции. Включение в исследовательские работы физиологов, нейрофизиологов будет способствовать решению столь важной задачи как исследование физиологических механизмов эффективности нефармакологического электро- и магнитного воздействия при эпилепсии.

Ключевые слова: электростимуляция блуждающего и тройничного нерва; транскраниальная магнитная стимуляция; магнитное поле; эпилепсия.

PHYSIOLOGICAL CORRELATES OF NEURO- AND MAGNETIC STIMULATION IN THERAPY OF EPILEPSY

N.D. Sorokina¹, S.S. Pertsov^{1,2}, G.V. Selitsky

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia (1)

P.K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology, Moscow, Russia (2)

In the literature survey, non-pharmaceutical methods of therapy of epilepsy are considered including electrostimulation of vagus nerve, exposure to magnetic field and transcranial magnetic stimulation (TMS). Correlates of the effectiveness of electro- and magnetic stimulation are electrophysiological parameters, clinical data and influence on the mental and cognitive functions. Use of repetitive transcranial magnetic stimulation in addition to antiepileptic drugs has a certain ground. According to modern understanding and the results of experimental studies, the mechanism of modulator inhibitory alterations is associated with a potential of TMS to cause long-term synaptic depression or long-term potentiation. These long-lasting phenomena probably underlie anticonvulsant effects of low frequency magnetic stimulation. Inclusion of physiologists and neurophysiologists into the research will permit to solve such an important problem as a study of physiological mechanisms of the effectiveness of non-pharmacological electro- and magnetic action in epilepsy.



Keywords: *vagus and trigeminal nerves stimulation; transcranial magnetic stimulation; magnetic field; epilepsy.*

Проблема влияния фармакологических препаратов на функции центральной нервной системы, психофизиологические показатели, психическую сферу и когнитивные функции остается актуальной проблемой, в том числе негативное воздействие антиэпилептических препаратов (АЭП). Достаточно часто негативные последствия терапии, обусловленные побочными реакциями, могут превосходить положительный результат купирования приступов. Поэтому остается актуальной задачей поиск использования немедикаментозных аппаратных средств терапии. Среди них стимуляция блуждающего нерва [1,2] и транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) [3,4]. Хорошо известны также методы магнитотерапии – применения магнитного поля в виде постоянных, переменных, импульсных и других видов магнитных полей [5,6].

Среди переменного магнитного поля (ПеМП) наиболее часто встречается синусоидальное магнитное поле, которое образуется при питании индуктора током городской сети или от специального генератора синусоидальных колебаний. В современной магнитотерапии наряду с синусоидальной все чаще используют и другие формы магнитных полей. Для усиления повышения терапевтической активности магнитных полей и биологического эффекта в магнитотерапии нередко прибегают к различным дополнительным приемам: комбинации переменного поля с постоянным или другими видами магнитных полей. Кроме того, магнитное поле может быть импульсным или непрерывным, высоко- и низкочастотным. Магнитотерапия также бывает локальной и общей. Чаще всего проводится местное воздействие, нередко с последовательным воздействием на несколько зон [6].

Исследования применения такого метода, как магнитотерапия, при эпилепсии показывают возможность положительного влияния магнитных полей на со-

стояние пациента, однако они немногочисленны. Так, в работе С. Rivadulla et al. (2018) показано, что постоянное магнитное поле от магнитера в области коры (в диапазоне 0,3-0,5 Т), как правило, оказывает тормозящее действие на эпилептогенез у животных и у человека [7].

Приборов, основанных на действие магнитного поля (магнитер) имеется довольно много, но, однако в инструкциях к таким приборам для магнитотерапии эпилепсии нет ни в показаниях, ни в противопоказаниях. Это означает, что подобные приборы широко не испытывались в терапии эпилепсии.

В работе Г.В. Селицкого с соавт. (1996) применяли локальное переменное магнитное поле (экспозиция на кисть попеременно обеих рук) в двойном слепом исследовании и регистрировали параметры биоэлектрической активности мозга. Показано, что как у здоровых, так и у больных эпилепсией экспозиция переменного магнитного поля в терапевтических дозах изменяла параметры биоэлектрической активности, отмечали повышение синхронизации в альфа- и тета-ритме, причем более выраженные изменения регистрировали в правом полушарии головного мозга [5].

Скорость кровотока по крупным сосудам головного мозга создает электрическое поле, которое может быть зарегистрировано с поверхности головы [8]. Магнитное воздействие извне, соответственно, меняет как параметры мозгового кровотока, кровоснабжение мозга и доставку кислорода и клеткам мозга, так и особенности биоэлектрической активности головного мозга, что позволяет использовать этот метод для диагностики воздействия магнитных полей.

Влияние повышения, так и понижения (гипогеомагнитное поле – ГГМП), оказывает воздействие на параметры биоэлектрической активности электроэнцефалограммы (ЭЭГ). Исследования влияния

ГГМП на биоэлектрическую активность мозга при эпилепсии показали повышение синхронизации биоэлектрической активности и повышение мощности спектра в областях, ассоциированных с эпилептическим очагом [9,10].

Кроме воздействия магнитного поля, активно применяют метод нейростимуляции. Электрическая стимуляция (ЭС) периферической и центральной нервной системы проводится с использованием имплантированных электродов и генераторов электрического тока. Многолетние исследования в этом направлении доказали эффективность нейростимуляции. Наибольший интерес представляют факторы, влияющие на стабильность положительных результатов. Известно, что именно ухудшение результатов в катамнезе является одним из камней преткновения на пути к более широкому распространению метода нейростимуляции [11].

Согласно данным научно-исследовательского Калифорнийского Университета в Лос-Анджелесе совместно с Университетом Южной Калифорнии, внешняя электростимуляция тройничного нерва используется при лечении фармакорезистентных форм эпилепсии у взрослых и детей старше 9 лет, а также при депрессивных расстройствах, которые нередко сопровождают этот диагноз [12].

Нейростимуляция в основном разрабатывается в качестве терапии для пациентов с лекарственно-устойчивой эпилепсией, не являющихся кандидатами на хирургическое лечение при эпилепсии. Стимуляция блуждающего нерва – наиболее широко применяемый подход, примененный более чем у 70 000 пациентов по всему миру в течение последних 15 лет, с доказанным последовательным снижением судорожной готовности более, чем на 50%, более чем у половины пациентов. Также около 5% пациентов достигли полной ремиссии приступов. При чрескожной стимуляции блуждающего и тройничного нервов проведено доказательство клинической эффективности, однако остается необходимость теоре-

тического обоснования этих методов в дальнейших исследованиях [13].

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) – это метод нейростимуляции и нейромодуляции, основанный на использовании узконаправленного на заданный участок головного мозга магнитного поля, создаваемого электромагнитной индукцией электрического поля. ТМС была впервые предложена А.Т. Barker (1985) и в настоящее время широко используется во всем мире [14].

В последние 10-20 лет в клиническую практику вошла новая технология – ритмическая ТМС (рТМС). рТМС – вид ТМС, при котором генерируется сразу серия импульсов частотой от 1 до 100 Гц. Разделяют два основных режима рТМС: низкочастотная и высокочастотная. При низкочастотной магнитной стимуляции происходит снижение возбудимости нейронов коры головного мозга, а при высокочастотной – повышение [15].

Стимуляция головного мозга, в некоторых случаях способная вызвать судорожный приступ, может являться и методом лечения эпилепсии. Речь идет, в первую очередь, о фармакорезистентных формах эпилепсии, которых насчитывается порядка 20% среди первично генерализованных форм и до 60% – среди фокальных форм [16].

В базе данных PubMed имеется огромное количество публикаций по применению рТМС при эпилепсии. Многие из них демонстрируют противоречивые результаты, кроме [17,18], в которых достоверно доказывается эффективность рТМС по снижению частоты приступов по сравнению с плацебо.

В метаанализе 2011 г., включившем 11 контролируемых исследований с общим охватом 164 пациента [19], был сделан вывод о достоверном снижении частоты приступов при низкочастотной стимуляции эпилептического фокуса, при неокортикальных эпилепсиях и корковых дисплазиях.

В исследовании Докукиной Т.В. с соавт. (2018) показано, что применение импульсной магнитотерапии в комплекс-

ном лечении пациентов с эпилепсией и сопутствующими психическими расстройствами обеспечивает выраженное и стойкое улучшение показателей памяти и внимания [20]. Когнитивные функции были восстановлены до возрастной нормы, либо существенно улучшены у 94% пациентов, в комплекс лечения которых входила импульсная магнитотерапия в сравнении с пациентами, не получившими магнитотерапию, а также получившими имитацию магнитотерапии. Наиболее выраженное улучшение отмечалось по показателю истощаемости психических процессов через 1 месяц и 1 год, а также показателю удержания информации через 1 месяц. Воздействие осуществлялось пульсирующим магнитным полем с экспоненциальными импульсами с длительностью 15 мс и частотой следования импульсов 10 Гц. Индукция магнитного поля составляла 50 мТл. Индукторы с рабочей поверхностью 20 см² фиксировались битемпорально индукторо-держателями, контактно располагаясь непосредственно над вершиной ушной раковины пациента. Процедура проводилась в положении лежа. Экспозиция составляла 15 минут. Курс лечения состоял из 10-12 процедур. При проведении имитации МТ прибор был выключен из электросети [20].

Некоторые режимы рТМС (например, низкочастотная <1 Гц рТМС, либо постоянная ТМС в режиме тета-волн) могут подавлять возбуждение в коре, видимо, в результате модуляции активности ГАМК и повышения порога судорожной готовности [14]. Поэтому можно объяснить воздействие рТМС быстро купировать приступ – например, при фокальном эпилептическом статусе, при постоянной парциальной эпилепсии [21]. При локально обусловленной эпилепсии с помощью ТМС возможно воздействовать непосредственно на корковый фокус эпилептической активности либо при субкортикальном фокусе – на прилегающую корковую зону; при этом медиальные отделы височной доли, например, не доступны стимуляции. Достаточно многие, но не все исследования продемонстри-

ровали уменьшение частоты эпилептических приступов при воздействии ТМС, кроме того, не все из них были рандомизированными плацебо-контролируемыми исследованиями [22,23]. В ряде случаев низкая эффективность рТМС объясняется неточностью попадания в эпилептогенный фокус, поэтому современные навигационные системы, возможно, позволят улучшить результаты терапии [24].

В обзоре литературы [25] проанализировано 7 исследований, в котором участвовали 230 больных эпилепсией. Авторы показали, что только в 2-х из 7 исследований показано статистически значимое урежение приступов по сравнению с фоном (72 и 78,9%, соответственно). Авторы делают вывод, что в связи с невозможностью сопоставить методику проведения исследований, разницу оценок и отчетов в результатах, невозможно сделать вывод об эффективности метода в снижении числа приступов при рТМС. Показана безопасность процедуры и небольшое число побочных эффектов в виде головной боли, головокружений и шума в ушах.

Исследователи [26] представили анализ результатов клинического, электроэнцефалографического (ЭЭГ) и нейровизуализационного исследований 19 пациентов с эпилепсией, которым проведен курс рТМС наряду с приемом субтерапевтических доз антиконвульсантов. Установлено, что рТМС частотой 1 Гц низкой интенсивности над проекцией височной доли в сочетании с антиконвульсантами способна уменьшать число эпилептических приступов в неделю на 91,9% в течение курса данной процедуры и на 75% – спустя месяц после завершения сочетанной терапии. Курсовое применение рТМС приводит к уменьшению количества интериктальных разрядов и числа пациентов с интериктальными эпилептическими ЭЭГ-феноменами, что наблюдается не только в период проведения стимуляции, но и в течение последующих 4-12 недель. Магнитная стимуляция вызывает долгосрочные изменения в картине ЭЭГ – увеличение индекса и улуч-

шение частотно-пространственной структуры альфа-ритма, снижение индекса тета-ритма и патологического бета-ритма, уменьшение количества и размеров фокусов тета- и бета-ритмов. Применение рТМС низкой частоты и интенсивности в комплексной терапии эпилепсии вместе с субтерапевтическими дозами антиконвульсантов позволяет избежать развития побочных эффектов, обеспечивая высокую противосудорожную эффективность. Полученные результаты свидетельствуют о снижении частоты приступов на 91,9% в течение курса рТМС и на 75% в последующие 4 недели.

Авторы [27] представили систематический обзор 46 публикаций с подробным анализом влияния рТМС на течение эпилепсии. Среди общего числа исследованных, побочные эффекты отмечали в 18,3% пациентов, среди которых 85% были мягкими. Головная боль или головокружение отмечали в 8,9%. Риск приступов зарегистрировали у 2,9% пациентов. Только у одного пациента приступов стал нетипичным по сравнению с исходным фоном исследования. В целом, авторы заключают, что риск возникновения приступов у пациентов небольшой, побочные эффекты аналогичны здоровым испытуемым.

Отбор людей для участия в процедуре ТМС терапии требует использования специального опросника, включающего в себя 15 вопросов и позволяющего проводить скрининг [28]. Противопоказаниями к данному виду воздействия являются, в частности, присутствие металлических предметов вблизи магнитной катушки (слуховые импланты, помпы, имплантированные электроды), наличие в анамнезе эпилепсии (если это не специальное лечение ТМС эпилепсии), сосудистых, травматических, опухолевых или инфекционных поражений головного мозга. В случае присутствия у больного импланта обязательно определяется возможная степень нагревания или намагничивания для каждого конкретного протокола стимуляции и используемого типа катушки. Наиболее частыми побочными эффектами ТМС являются

умеренная локальная боль или дискомфорт в области воздействия (до 40%) и головные боли (до 30%), что связано со стимуляцией ветвей тройничного нерва и мышечными спазмами. Болевые ощущения во время рТМС сходны с таковыми при повторной стимуляции периферических мышц лица или скальпа, что у части людей приводит к головным болям вследствие напряжения мышц. Кроме того, магнитная стимуляция производит высокочастотный шум, который может вызвать кратковременное изменение порога слухового восприятия. В литературе описаны отдельные случаи развития эпилептических припадков после воздействия ТМС: при депрессии на фоне приема антидепрессантов, тинните. Риск их развития невелик, составляя лишь 1,4% даже у больных эпилепсией [28].

Использование рТМС в дополнение к АЭП имеет свое обоснование. Согласно современным представлениям и результатам экспериментальных исследований, механизм модуляторных ингибиторных изменений связан с возможностью рТМС вызывать долговременную синаптическую депрессию или долговременную потенциацию. Эти длительно существующие феномены, возможно, лежат в основе противосудорожных эффектов низкочастотной магнитной стимуляции [29].

Механизмы рТМС связаны с ее возможностью вызывать эффекты долговременного постсинаптического торможения в возбуждающих нейротрансмиттерных системах и редукцию возбудимости нейронов через инактивацию вольтаж-зависимых каналов [30,31].

Ритмическая ТМС вызывает увеличение внеклеточной концентрации дофамина и глутамата в регионах мозга, контролирующими циркадианные биологические ритмы и зоны ответственные за аддиктивное поведение [32].

Использование интрацеребрального микродиализа *in vivo* у крыс после проведения ритмической ТМС над лобными долями позволило обнаружить увеличение высвобождения таурина, аспартата и серотонина в

паравентрикулярном гипоталамическом ядре. В крови крыс после рТМС прослежено увеличение концентрации холецистокинина, влияющего на обмен нейротрансмиттеров, дофамина и деривата нейротрофического фактора мозга, который обладает антидепрессантным эффектом. Показано, что рТМС может влиять на ГАМК- и глутаматергические системы головного мозга [33].

С помощью ЭЭГ с высокой разрешающей способностью показано появление немедленного ответа в месте стимуляции с последующим распространением возбуждения в течение 5-10 мс на ипсилатеральные и 20 мс – на контралатеральные двигательные зоны [34]. Таким образом, фактор функциональной асимметрии воздействия необходимо учитывать. Полученные данные свидетельствуют о снижении корковой возбудимости после низкочастотной рТМС, что явилось основанием использования магнитной стимуляции в лечении лиц с фокальной дистонией, эпилепсией, слуховыми галлюцинациями [34].

M. Kinoshita et al. использовали рТМС частотой 0,9 Гц в течение 5 дней у 7 пациентов с фармакорезистентной экстра-темпоральной эпилепсией. Частота всех приступов снизилась на 19,1%, причем простые парциальные приступы урежались на 7,4%, а сложные парциальные приступы – на 35,9% [35].

R. Cantello et al. использовали рТМС частотой 0,3 Гц при интенсивности, равной 100% от максимального порога круглым индуктором, располагающимся над *vertex*, в течение 5 дней у 43 больных с фокальными неокортикальными эпилептическими синдромами. Было обнаружено снижение числа приступов по сравнению с периодом до магнитной стимуляции, что было наиболее выражено на 3-й неделе после курса рТМС. В данном исследовании у 1/3 пациентов снизились число и продолжительность пароксизмальной эпиктивности на ЭЭГ [36]. В исследовании с более длительным курсом рТМС (2 недели) над эпилептогенной зоной (0,5 Гц, 120% от МП) отмечено достоверное сни-

жение частоты припадков на 71% в течение этого времени, а в течение последующих двух месяцев – на 50% [24].

Кистень О.В. и Евстигнеев В.В. (2014) показали эффективность сочетанной терапии АЭП с использованием рТМС, которая зависит от ряда факторов, наиболее благоприятными из которых является отсутствие сложных парциальных приступов, частота приступов не более трех в неделю, длительность заболевания менее 10 лет и отсутствие значимых структурных повреждений по данным диффузионной тензорной магнитно-резонансной томографии (МРТ) [37]. Наличие перечисленных предикторов позволяет проводить рТМС с надежным результатом ее эффективности.

Опубликованные в настоящее время данные, с учетом всех ограничений, позволили Европейской группе экспертов присвоить класс доказательности С («вероятно эффективный») низкочастотному режиму стимуляции эпилептического фокуса (расположенном в правом или левом полушарии коры головного мозга) или непосредственной близости от корковой дисплазии [18].

Фактор асимметрии воздействия рТМС имеет значение не только для терапии эпилепсии, редукции числа припадков, но и для терапии сопутствующих аффективных расстройств при эпилепсии. Так, исследователи [38] изучали механизмы организации межполушарной асимметрии знака эмоции у здоровых испытуемых и больных эпилепсией. Исследование проводили на трех группах: 1-я и 2-я группы – практически здоровых испытуемых и 3-я группа – больных идиопатической эпилепсией. 1-я и 3-я группы получали воздействие транскраниальной магнитной стимуляции на правую и левую лобную область. 2-я группа была контрольной (ложное воздействие). Показано, что транскраниальная магнитная стимуляция правой лобной области приводит к достоверному увеличению времени рассмотрения негативных фотографий и к уменьшению времени рассмотрения позитивных фотографий. Транскраниальная магнитная

стимуляция левой лобной области у здоровых испытуемых и больных эпилепсией приводит к достоверному увеличению среднего времени рассмотрения позитивных фотографий и к уменьшению среднего времени рассмотрения негативных фотографий. Правое полушарие у здоровых испытуемых и больных эпилепсией в большей степени связано с негативными знаками эмоций, а левое полушарие – с позитивными знаками эмоций.

Заключение

Таким образом, в аппаратном немедикаментозном лечении эпилепсии широко применяют стимуляцию блуждающего нерва, транскраниальную магнитную стимуляцию, в то время как постоянные, переменные, импульсные и другие магнитные поля от аппаратов магнитотерапии периферического или центрального воздействия изучено недостаточно. Постоянное магнитное поле от магнитера в области коры на расстоянии 1 см (диапазона 0,3-0,5 Т) оказывает тормозящее действие на эпилептогенез, в то время как магнитер периферического воздействия усиливает синхронизацию эпилептической активности. Если нейростимуляция имеет длительную историю и доказательную базу, и стимуляция блуждающего нерва применяется в настоящее время все чаще в неинвазивном (чрескожном) устройстве [39] (что снижает риск воспалительных реакций и других побочных эффектов), то

использование ритмической транскраниальной магнитной стимуляции в дополнение к антиэпилептическим препаратам в настоящее время, с учетом всех ограничений, позволили Европейской группе экспертов присвоить класс доказательности С («вероятно эффективный») низкочастотному режиму стимуляции эпилептического фокуса при его расположении в коре или непосредственной близости от корковой дисплазии. Согласно современным представлениям и результатам экспериментальных исследований, механизм модуляторных ингибиторных изменений связан с возможностью ритмической транскраниальной магнитной стимуляции вызывать долговременную синаптическую депрессию или долговременную потенциацию. Эти длительно существующие феномены, возможно, лежат в основе противосудорожных эффектов низкочастотной магнитной стимуляции. При локально обусловленной эпилепсии с помощью ритмической транскраниальной магнитной стимуляции возможно воздействовать непосредственно на корковый фокус эпилептической активности, или при субкортикальном фокусе – на прилегающую корковую зону, используя данные о функциональной локализации (электроэнцефалография) и органической составляющей (магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография) эпилептического фокуса.

Литература

1. Shon Y.M., Lim S.C., Lim S.H. Therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on non-lesional focal refractory epilepsy // *Journal of Clinical Neuroscience*. 2019. Vol. 63. P. 130-133. doi:10.1016/j.jocn.2019.01.025
2. Nardone R., Versace V., Höller Y., et al. Transcranial magnetic stimulation in myoclonus of different etiologies // *Brain Research Bulletin*. 2018. Vol. 140. P. 258-269. doi:10.1016/j.brainresbull.2018.05.016
3. Dibué-Adjei M., Kamp M.A., Vonck K. 30 years of vagus nerve stimulation trials in epilepsy: Do we need neuromodulation-specific trial designs? // *Epilepsy Research*. 2019. Vol. 153. P. 71-75. doi:10.1016/j.eplepsyres.2019.02.004
4. González H.F.J., Yengo-Kahn A., Englot D.J. Vagus Nerve Stimulation for the Treatment of Epilepsy // *Neurosurgery Clinics of North America*. 2019. Vol. 30, №2. P. 219-230. doi:10.1016/j.nec.2018.12.005
5. Селицкий Г.В., Карлов В.А., Сорокина Н.Д. Механизмы восприятия мозгом человека магнитного поля // *Физиология человека*. 1996. Т. 22, №4. С. 66-72.
6. Улащик В.С., Плетнев А.С., Войченко Н.В., и др. Магнитотерапия: Теоретические основы и практическое применение. Минск: Беларуская навука; 2015.
7. Rivadulla C., Aguilar J., Coletti M., et al. Static magnetic fields reduce epileptiform activity in anesthetized rat and monkey // *Scientific Reports*. 2018. Vol. 8, №1. P. 15985. doi:10.1038/s41598-018-33808-x

8. Фокин В.Ф., Пономарёва Н.В., Кунцевич Г.И. Электрофизиологические корреляты скорости движения крови по средней мозговой артерии здорового человека // Вестник РАМН. 2013. №10. С. 57-60.
9. Селицкий Г.В., Карлов В.А., Сорокина Н.Д. Влияние пониженного геомагнитного поля на биоэлектрическую активность мозга при эпилепсии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1999. Т. 99, №4. С. 48-50.
10. Карлов В.А., Жидкова И.А., Карахан Г.В., и др. Префронтальная эпилепсия // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1997. Т. 97, №7. С. 8-12.
11. Шабалов В.А., Исагулян Э.Д. Хроническая электростимуляция в лечении невропатических болевых синдромов. Критерии длительной эффективности // Атмосфера. Нервные болезни. 2010. №4. С. 2-10.
12. DeGiorgio C.M., Shewmon A., Murray D., et al. Pilot study of trigeminal nerve stimulation (TNS) for epilepsy: a proof-of concept trial // *Epilepsia*. 2006. Vol. 47, №7. P. 1213-1215. doi:10.1111/j.1528-1167.2006.00594.x
13. Балабанова А.И., Бавдурный А.А., Больба М.В., и др. Образ жизни и немедикаментозные методы лечения при эпилепсии // Медицинская наука и образование Урала. 2015. Т. 16, №2-1. С. 139-145.
14. Eldaief M., Press D.Z., Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology: A review of established and prospective applications // *Neurology. Clinical Practice*. 2013. Vol. 3, №6. P. 519-526. doi:10.1212/01.CPJ.0000436213.11132.8e
15. Червяков А.В., Пойдашева А.Г., Коржова Ю.Е., и др. Современные терапевтические возможности ритмической транскраниальной магнитной стимуляции в лечении заболеваний нервной системы // Русский медицинский журнал. 2014. №22. P. 1567-1572.
16. Pati S., Alexopoulos A.V. Pharmacoresistant epilepsy: from pathogenesis to current and emerging therapies // *Cleveland Clinical Journal of Medicine*. 2010. Vol. 77, №7. P. 457-467. doi:10.3949/ccjm.77a.09061
17. Fregni F., Otachi P.T., Do Valle A., et al. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with refractory epilepsy // *Annals of Neurology*. 2006. Vol. 60, №4. P. 447-455. doi:10.1002/ana.20950
18. Sun W., Mao W., Meng X., et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of refractory partial epilepsy: a controlled clinical study // *Epilepsia*. 2012. Vol. 53, №10. P. 1782-1789. doi:10.1111/j.1528-1167.2012.03626.x
19. Hsu W.Y., Cheng C.H., Lin M.W., et al. Antiepileptic effects of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: A meta-analysis // *Epilepsy Research*. 2011. Vol. 96, №3. P. 231-240. doi:10.1016/j.eplesyres.2011.06.002
20. Докукина Т.В., Мисюк Н.Н., Хлебоказов Ф.П., и др. Применение транскраниальной магнитотерапии в комплексном лечении эпилепсии. В сб.: Современные методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний. Минск; 2018.
21. Rotenberg A. Prospects for clinical applications of transcranial magnetic stimulation and real-time EEG in epilepsy // *Brain Topography*. 2010. Vol. 22, №4. P. 257-266. doi:10.1007/s10548-009-0116-3
22. Rotenberg A., Bae E.H., Takeoka M., et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of epilepsy partialis continua // *Epilepsy & Behavior*. 2009. Vol. 14, №1. P. 253-257. doi:10.1016/j.yebeh.2008.09.007
23. Santiago-Rodríguez E., Cárdenas-Morales L., Harmony T., et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation decreases the number of seizures in patients with focal neocortical epilepsy // *Seizure*. 2008. Vol. 17, №8. P. 677-683. doi:10.1016/j.seizure.2008.04.005
24. Najib U., Bashir Sh., Edwards D., et al. Transcranial Brain Stimulation: Clinical Applications and Future Directions // *Neurosurgery Clinics of North America*. 2011. Vol. 22, №2. P. 233-258. doi:10.1016/j.nec.2011.01.002
25. Chen R., Spencer D.C., Weston J., et al. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of epilepsy (Review) // *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016. №8. P. CD011025. doi:10.1002/14651858.CD011025.pub2
26. Евстигнеев В.В., Кистень О.В. Транскраниальная магнитная стимуляция в комплексной терапии эпилепсии // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2013. Т. 7, №2. С. 20-26.
27. Pereira L.S., Müller V.T., Gomes M., et al. Safety of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy: A systematic review // *Epilepsy & Behavior*. 2016. Vol. 57, Pt A. P. 167-176. doi:10.1016/j.yebeh.2016.01.015
28. Rossi S., Hallett M., Rossini P., et al. Safety of TMS Consensus Group. Clinical safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research // *Clinical Neurophysiology*. 2009. Vol. 120, №12. P. 2008-2039. doi:10.1016/j.clinph.2009.08.016
29. Кистень О.В., Евстигнеев В.В. Возможности ритмической транскраниальной магнитной стимуляции в оптимизации блокады эпилептогенеза // *Лечебное дело*. 2014. №4(38). С. 19-28.
30. Funke K., Benali A. Modulation of cortical inhibition by rTMS – findings obtained from animal models // *Journal of Physiology*. 2011. Vol. 589, Pt 18. P. 4423-4435. doi:10.1113/jphysiol.2011.206573
31. Hoffmann R.E., Cavus I. Slow transcranial magnetic stimulation, long-term depotentiation, and brain hyperexcitability disorders // *The American Journal of Psychiatry*. 2002. Vol. 159, №7. P. 1093-1102. doi:10.1176/appi.ajp.159.7.1093

32. Pettoruso M., Di Giuda, D., Martinotti G., et al. Dopaminergic and clinical correlates of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in gambling addiction: a SPECT case study // *Addictive Behaviors*. 2019. Vol. 93. P. 246-249. doi:10.1016/j.addbeh.2019.02.013
33. Zhang J.Q., Yu J.M., Wang X.M., et al. The Effects of Pretreatment with Low-Frequency Repetitive Transcranial mMagnetic Stimulation on Expressions of Hippocampal GAD65 and NMDAR1 in Rats with Pilocarpine-Induced Seizures // *Chinese Journal of Neuroimmunology and Neurology*. 2008. №6. P. 430-433.
34. Conway C.R., Udaiyar A., Schachter S.C. Neurostimulation for depression in epilepsy // *Epilepsy & Behavior*. 2018. Vol. 88S. P. 25-32. doi:10.1016/j.yebeh.2018.06.007
35. Kinoshita M., Ikeda A., Begum T., et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for seizure suppression in patients with extratemporal lobe epilepsy: a pilot study // *Seizure*. 2005. Vol. 14, №6. P. 387-392. doi:10.1016/j.seizure.2005.05.002
36. Cantello R., Rossi S., Varrasi C., et al. Slow repetitive TMS for drug-resistant epilepsy: clinical and EEG findings of a placebo-controlled trial // *Epilepsia*. 2007. Vol. 48, №2. P. 366-374. doi:10.1111/j.1528-1167.2006.00938.x
37. Кистень О.В., Евстигнеев В.В. Возможные противосудорожные механизмы ритмической транскраниальной магнитной стимуляции и предикторы ее эффективности // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2014. Т. 6, №1. С. 19-26.
38. Гимранов Р.Ф., Курдюкова Е.Н. Транскраниальная магнитная стимуляция в исследовании эмоций у здоровых испытуемых и больных эпилепсией // *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2005. Т. 55, №2. С. 202-206.
39. Yang J., Phi J.H. The Present and Future of Vagus Nerve Stimulation // *Journal of Korean Neurosurgical Society*. 2019. Vol. 62, №3. P. 344-352. doi:10.3340/jkns.2019.0037
- References**
1. Shon Y.M., Lim S.C., Lim S.H. Therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on non-lesional focal refractory epilepsy. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2019;63:130-3. doi:10.1016/j.jocn.2019.01.025
2. Nardone R, Versace V, Höller Y, et al. Transcranial magnetic stimulation in myoclonus of different etiologies. *Brain Research Bulletin*. 2018;140:258-69. doi:10.1016/j.brainresbull.2018.05.016
3. Dibué-Adjei M, Kamp M.A., Vonck K. 30 years of vagus nerve stimulation trials in epilepsy: Do we need neuromodulation-specific trial designs? *Epilepsy Research*. 2019;153:71-5. doi:10.1016/j.eplepsyres.2019.02.004
4. González HFJ., Yengo-Kahn A, Englot DJ. Vagus Nerve Stimulation for the Treatment of Epilepsy. *Neurosurgery Clinics of North America*. 2019;30(2):219-30. doi:10.1016/j.nec.2018.12.005
5. Selitskiy G.V., Karlov V.A., Sorokina N.D. Mekhanizmy vospriyatya mozgom cheloveka magnitnogo polya. *Fiziologiya Cheloveka*. 1996;22(4):66-72. (In Russ).
6. Ulashchik V.S., Pletnev A.S., Voychenko N.V., et al. *Magnitoterapiya: Teoreticheskiye osnovy i prakticheskoye primeneniye*. Minsk: Belaruskaya navuka; 2015. (In Russ).
7. Rivadulla C, Aguilar J, Coletti M, et al. Static magnetic fields reduce epileptiform activity in anesthetized rat and monkey. *Scientific Reports*. 2018; 8(1):15985. doi:10.1038/s41598-018-33808-x
8. Fokin V.F., Ponomareva N.V., Kuntsevich G.I. Electrophysiological Markers of Middle Cerebral Artery Blood Flow Velocity in Healthy Subjects. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2013;(10):57-60. (In Russ).
9. Selitskiy G.V., Karlov V.A., Sorokina N.D. Vliyaniye ponizhennogo geomagnitnogo polya na bioelektricheskuyu aktivnost' mozga pri epilepsii. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni C.C. Korsakova*. 1999; 99(4):48-50. (In Russ).
10. Karlov V.A., Zhidkova I.A., Karakhan G.V., et al. Pre-frontal'naya epilepsiya. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. C.C. Korsakova*. 1997;97(7):8-12. (In Russ).
11. Shabalov V.A., Isagulyan E.D. Khronicheskaya elektrostimulyatsiya v lechenii nevropaticheskikh bolevykh sindromov. Kriterii dlitel'noy effektivnosti. *Atmosfera. Nervnyye bolezni*. 2010;(4):2-10. (In Russ).
12. DeGiorgio C.M., Shewmon A, Murray D, et al. Pilot study of trigeminal nerve stimulation (TNS) for epilepsy: a proof-of concept trial. *Epilepsia*. 2006; 47(7):1213-5. doi:10.1111/j.1528-1167.2006.00594.x
13. Balabanova A.I., Bavdurnuy A.A., Bolba M.V., et al. Life style and non-medication treatment methods of epilepsy. *Meditinskaya Nauka i Obrazovaniye Urala*. 2015;1(2):139-45. (In Russ).
14. Eldaief M, Press D.Z., Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology: A review of established and prospective applications. *Neurology. Clinical Practice*. 2013;3(6):519-26. doi:10.1212/01.CPJ.0000436213.11132.8e
15. Chervyakov A.V., Poydasheva A.G., Korzhova Y.E., et al. Sovremennyye terapevticheskiye vozmozhnosti ritmicheskoy transkranial'noy magnitnoy stimulyatsii v lechenii zabolovaniy nervnoy sistemy. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2014;(22):1567-72. (In Russ).
16. Pati S, Alexopoulos A.V. Pharmacoresistant epilepsy: from pathogenesis to current and emerging therapies. *Cleveland Clinical Journal of Medicine*. 2010;77(7): 457-67. doi:10.3949/ccjm.77a.09061
17. Fregni F, Otachi P.T., Do Valle A, et al. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with refractory epilepsy. *Annals of Neurology*. 2006;60(4):447-55. doi:10.1002/ana.20950
18. Sun W, Mao W, Meng X, et al. Low-frequency

- repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of refractory partial epilepsy: a controlled clinical study. *Epilepsia*. 2012;53(10):1782-9. doi:10.1111/j.1528-1167.2012.03626.x
19. Hsu WY, Cheng CH, Lin MW, et al. Antiepileptic effects of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: a meta-analysis. *Epilepsy Research*. 2011;96(3):231-40. doi:10.1016/j.epilepsyres.2011.06.002
 20. Dokukina TV, Misyuk NN, Hlebokazov FP, et al. *Primenenie transkranial'noj magnitoterapii v kompleksnom lechenii epilepsii*. In: *Covremennye metody diagnostiki, lecheniya i profilaktiki zabolevanij*. Minsk; 2018. (In Russ).
 21. Rotenberg A. Prospects for clinical applications of transcranial magnetic stimulation and real-time EEG in epilepsy. *Brain Topography*. 2010;22(4):257-66. doi:10.1007/s10548-009-0116-3
 22. Rotenberg A, Bae EH, Takeoka M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of epilepsia partialis continua. *Epilepsy Behavior*. 2009;14(1):253-7. doi:10.1016/j.yebeh.2008.09.007
 23. Santiago-Rodriguez E, Cardenas-Morales L, Harmony T, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation decreases the number of seizures in patients with focal neocortical epilepsy. *Seizure*. 2008;17 (8): 677-683.
 24. Najib U, Bashir Sh, Edwards D, et al. Transcranial Brain Stimulation: Clinical Applications and Future Directions. *Neurosurgery Clinics of North America*. 2011;22(2):233-58. doi:10.1016/j.nec.2011.01.002
 25. Chen R, Spencer DC, Weston J, et al. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of epilepsy (Review). *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;(8):CD011025. doi:10.1002/14651858.CD011025.pub2
 26. Evstigneev VV, Kisten' OV. Transcranial magnetic stimulation in complex therapy of epilepsy. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2013;7(2):20-6. (In Russ).
 27. Pereira LS, Müller VT, Gomes M, et al. Safety of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy: A systematic review. *Epilepsy & Behavior*. 2016;57(Pt A):167-76. doi:10.1016/j.yebeh.2016.01.015
 28. Rossi S, Hallett M, Rossini P, et al. Safety of TMS Consensus Group. Clinical safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology*. 2009;120(12):2008-39. doi:10.1016/j.clinph.2009.08.016
 29. Kisten' OV, Evstigneyev VV. Vozmozhnosti ritmi-cheskoy transkranial'noy magnitnoy stimulyatsii v optimizatsii blokady epileptogeneza. *Lechebnoye Delo*. 2014;4(38):19-28. (In Russ).
 30. Funke K, Benali A. Modulation of cortical inhibition by rTMS – findings obtained from animal models. *Journal of Physiology*. 2011;589(Pt 18):4423-35. doi:10.1113/jphysiol.2011.206573
 31. Hoffmann RE, Cavus I. Slow transcranial magnetic stimulation, long-term depotentiation, and brain hyperexcitability disorders. *The American Journal of Psychiatry*. 2002;159(7):1093-102. doi:10.1176/appi.ajp.159.7.1093
 32. Pettorruso M, Di Giuda D., Martinotti G, et al. Dopaminergic and clinical correlates of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in gambling addiction: a SPECT case study. *Addictive Behaviors*. 2019;93:246-9. doi:10.1016/j.addbeh.2019.02.013
 33. Zhang JQ, Yu JM, Wang XM, et al. The Effects of Pretreatment with Low-Frequency Repetitive Transcranial mMagnetic Stimulation on Expressions of Hippocampns GAD65 and NMDAR1 in Rats with Pilocarpine-Induced Seizures. *Chinese Journal of Neuroimmunology and Neurology*. 2008;(6):430-3.
 34. Conway CR, Udaiyar A, Schachter SC. Neurostimulation for depression in epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2018;88S:25-32. doi:10.1016/j.yebeh.2018.06.007
 35. Kinoshita M, Ikeda A, Begum T, et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for seizure suppression in patients with extratemporal lobe epilepsy: a pilot study. *Seizure*. 2005;14(6):387-92. doi:10.1016/j.seizure.2005.05.002
 36. Cantello R, Rossi S, Varrasi C, et al. Slow repetitive TMS for drug-resistant epilepsy: clinical and EEG findings of a placebo-controlled trial. *Epilepsia*. 2007;48(2):366-74. doi:10.1111/j.1528-1167.2006.00938.x
 37. Kisten' OV, Evstigneev VV. Probable anticonvulsive mechanisms of repetitive transcranial magnetic stimulation and predictors of its effectivity. *Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2014;6(1): 19-26. (In Russ).
 38. Gimranov RF, Kurdyukova EN. Transcranial Magnetic Stimulation in Research of Emotion in the Healthy and Patients with Epilepsy. *I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity*. 2005;55(2):202-6. (In Russ).
 39. Yang J, Phi JH. The Present and Future of Vagus Nerve Stimulation. *Journal of Korean Neurosurgical Society*. 2019;62(3):344-52. doi:10.3340/jkns.2019.0037

Дополнительная информация [Additional Info]

Источник финансирования. Бюджет ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России, ФГБНУ Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина. [Financing of study. Budget of A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, P.K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology.]

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить в связи с публикацией данной статьи. [**Conflict of interests.** The authors declare no actual and potential conflict of interests which should be stated in connection with publication of the article.]

Участие авторов. Сорокина Н.Д., Перцов С.С., Селицкий Г.В. – концепция статьи, сбор и обработка материала, написание и редактирование текста. [**Participation of authors.** N.D. Sorokina, S.S. Pertsov, G.V. Selitsky – the concept of article, collection and processing of material, writing and editing of text.]

Информация об авторах [Authors Info]

*Сорокина Наталья Дмитриевна – д.б.н., профессор кафедры нормальной физиологии и медицинской физики лечебного факультета, ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия. [Nataliya D. Sorokina – PhD in Biological Sciences, Professor of the Department of Normal Physiology and Medical Physics, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia.]
SPIN: 6820-6477, ORCID ID: 0000-0002-5709-1041. E-mail: sonata5577@mail.ru

Перцов Сергей Сергеевич – д.м.н., член-корр. РАН, проф., зам. директора по научной работе, зав. лабораторией системных механизмов эмоционального стресса, ФГБНУ Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина; зав. кафедрой нормальной физиологии и медицинской физики, ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия. [Sergey S. Pertsov – MD, PhD, Corresponding Member of RAS, Professor, Deputy Director on Scientific Work, Head of the System Mechanisms of Emotional Stress Laboratory, P.K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology; Head of the Department of Normal Physiology and Medical Physics, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia.]
SPIN: 3876-0513, ORCID ID: 0000-0001-5530-4990, Researcher ID: A-6697-2017.

Селицкий Геннадий Вацлавович – д.м.н., профессор кафедры нервных болезней, ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия. [Gennadiy V. Selitskiy – MD, PhD, Professor of the Department of Nervous Diseases, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia.]
SPIN: 2173-9401, ORCID ID: 0000-0003-0642-4739.

Цитировать: Сорокина Н.Д., Перцов С.С., Селицкий Г.В. Физиологические корреляты нейро- и магнитостимуляции в терапии эпилепсии // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2019. Т. 27, №4. С. 88-98. doi:10.23888/PAVLOVJ202028188-98

To cite this article: Sorokina ND, Pertsov SS, Selitsky GV. Physiological correlates of neuro- and magnetic stimulation in therapy of epilepsy. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald.* 2020;28(1):88-98. doi:10.23888/PAVLOVJ202028188-98

Поступила/Received: 08.10.2019
Принята в печать/Accepted: 31.03.2020