



¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова

² Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе

Адаптивная нейропластичность, связанная с ишемическим повреждением головного мозга, и ее роль в восстановлении больных после инсульта: теоретические предпосылки эффективной нейрореабилитации

С.А. Живолупов, д.м.н., проф.¹, И.А. Вознюк, д.м.н., проф.^{1,2},
И.Н. Самарцев, д.м.н.¹, А.Ю. Кравчук¹, Ж.Э. Бондаренко¹

Адрес для переписки: Сергей Анатольевич Живолупов, peroslava@yandex.ru

Для цитирования: Живолупов С.А., Вознюк И.А., Самарцев И.Н. и др. Адаптивная нейропластичность, связанная с ишемическим повреждением головного мозга, и ее роль в восстановлении больных после инсульта: теоретические предпосылки эффективной нейрореабилитации // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 31. С. 24–38.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-31-24-38

Ишемическое повреждение головного мозга, как и другие патогенные факторы, инициирует реорганизацию корковых центров и проводящих путей за пределами «ядерной зоны» острой или хронической ишемии, что ограничивает самопроизвольное восстановление функций у пострадавших. Соответственно знание основных закономерностей постинсультного нейропластического ремоделирования имеет решающее значение для разработки более эффективных стратегий реабилитации больных после инсульта. В статье обсуждаются современные представления о нейропластичности: основные закономерности постинсультной реорганизации центральной нервной системы, изученные на грызунах, а также клинические маркеры компенсаторно-восстановительных процессов в условиях хронической ишемии мозга при цереброваскулярных заболеваниях, что позволяет выявить механизмы, лежащие в основе ремоделирования нейронных сетей в зоне пенумбры и контралатеральном полушарии на фоне ишемического повреждения. При этом анализ электрофизиологических экспериментальных данных продемонстрировал реструктуризацию функциональных связей в обоих полушариях далеко за пределами очага инфаркта мозга, а клинические и биохимические исследования на модели хронической ишемии мозга у больных помогли выявить ключевые трофические факторы, определяющие компенсаторно-восстановительные процессы. Полученные результаты позволяют обосновать применение методов неинвазивной стимуляции мозга и некоторых фармакологических средств для ускорения восстановления нарушенных функций у больных данного профиля, а следовательно, сформировать реабилитационные протоколы с использованием роботизированных устройств, чтобы способствовать развитию адаптивной нейропластичности и полноценному функциональному восстановлению.

Ключевые слова: инсульт, моторная кора, нейропластичность, межполушарные связи, неинвазивная стимуляция мозга, потенциалы локального поля, реабилитация, робототехника

Ишемические повреждения головного мозга развиваются в рамках острых (инсульт) или хронических (цереброваскулярные заболевания) нозологических форм. Их клинические проявления определяются параметрами временной и пространственной организации возникших патоморфологических и нейрофункциональных изменений центральной нервной системы. Существенное влияние на прогноз реабилитации больных оказывают двигательные расстройства достаточно широко-

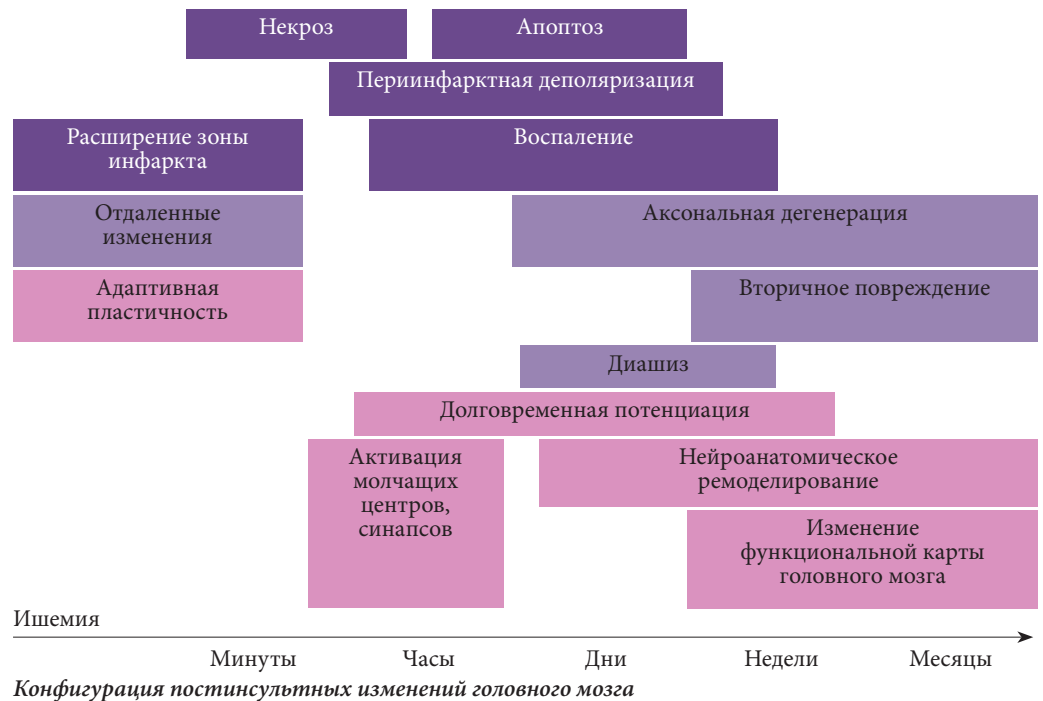


го спектра (от парезов и параличей до статодинамических нарушений). При этом степень двигательных расстройств зависит не только от объема и локализации повреждения мозговой ткани, но и от эффективности своевременной медицинской помощи. Тем не менее значительное функциональное восстановление может произойти спонтанно в первые недели после острого нарушения мозгового кровообращения благодаря компенсаторно-восстановительным механизмам в рамках адаптивной нейропластичности [1–7], что позволяет вернуться к повседневной деятельности около 26% больных, выживших после инсульта [8].

В связи с этим представляется актуальным проанализировать результаты последних экспериментальных и клинических исследований, в которых изучались процессы нейропластичности при ишемических поражениях головного мозга, чтобы разработать и реализовать новые реабилитационные стратегии. Термин «пластичность мозга», или «нейропластичность», определяет все (морфологические и функциональные) изменения нейрональных сетей и глиальных комплексов, происходящие в центральной нервной системе в течение всей жизни человека [9]. Данные изменения не только тесно связаны с механизмами обучения, развития, старения и приспособления к окружающей среде, но и лежат в основе адаптивной нейропластичности – компенсаторно-восстановительных реакций, которые возникают при формировании патоморфологических и/или функциональных нарушений, обусловленных заболеваниями или травмами нервной системы [10]. В частности, острая ишемия и хроническая ишемия вызывают многоуровневые (в коре головного мозга, зоне пенумбры пораженного полушария и контралатеральном полушарии, субкортикальных и спинномозговых областях) нейропластические реакции нейрональных сетей, имеющие временную и пространственную организацию (рисунок) [11, 12], причем эти изменения чувствительны к последующим повреждениям независимо от их природы [13, 14].

Наиболее убедительное проявление нейропластичности – корковая реорганизация после острого ишемического повреждения мозга, подробно исследованная путем анализа картирования моторных кортикальных областей (полей) [15]. Они формируются уже в раннем возрасте и остаются достаточно стабильными в зрелом, но могут меняться даже у взрослых в результате физической активности (например, после интенсивных тренировок). Корковая реорганизация моторных кортикальных областей обнаружена клинически у постинсультных пациентов при проведении функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) или транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) [16–20], а экспериментально – у животных с использованием интракортикальной микроstimуляции [21–23] или оптогенетических методов [15]. Так, исследование на приматах показали значительное снижение репрезентативности верхней конечности после острого ишемического повреждения первичной моторной коры в отсутствие реабилитационной тренировки [12], которая стимулирует повторное приобретение двигательных навыков в поврежденной конечности, поддерживая активность и взаимосвязь

корковых и спинальных мотонейронов работающей конечности [12]. Аналогичные результаты получены в экспериментах на крысах [22–25]. В основе реабилитационного обучения и спонтанного восстановления функций после инсульта могут лежать различные механизмы [26, 27]. Сложные движения, инициированные интракортикальной микроstimуляцией, не вызывают развития нейропластических реакций в период обучения, но переформатируют корковые функциональные зоны во время восстановления после инсульта. При этом холинергическая система играет решающую роль в корковой реорганизации после инсульта, поскольку участвует в регуляции процессов внимания, памяти и обучения [28]. Активация модуляторных нейротрансмиттеров (посредством стимуляции блуждающего нерва) в сочетании с двигательными упражнениями (вытягиванием рычага) у грызунов ускоряет устранение двигательных расстройств после инсульта [29]. В клинических исследованиях выявлено положительное влияние некоторых специфических нейромодуляторов (ацетилхолина, дофамина, норадреналина или серотонина) на восстановление больных после инсульта [30].





Степень и диапазон нейропластических изменений зависят от размеров и скорости формирования ишемического повреждения мозга (острого или хронического). При микроинфарктах, развивающихся в области коры головного мозга на фоне транзиторных ишемических атак или хронической ишемии мозга, обусловленной, например, болезнью мелких сосудов, периинфарктные зоны могут компенсировать утраченные функции в кратчайшие сроки, что объясняет существование «немых» инсультов [31, 32]. Особенно это касается вентральной премоторной области, которая, находясь в тесной взаимосвязи с первичной моторной корой, продуцирует и высвобождает фактор роста эндотелия сосудов, обладающий ангиогенными и нейропротективными свойствами в ранний период после инфаркта [12]. У грызунов после инсульта происходит устойчивая реорганизация моторной карты роstralной зоны представительства передних конечностей (премоторной коры) [28, 33, 34]. Соответственно развитие в ней вторичных пост-ишемических нарушений метаболизма усугубляет первичный моторный дефицит [35].

Механизмы, лежащие в основе корковой реорганизации и восстановления нарушенных функций, остаются не до конца изученными [31]. Особенно это касается системы гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и нейроглии, которые могут играть важную роль в контроле нейропластических реакций. Пока установлено, что нейроглиальный матрикс, который состоит из конденсированных хондроитинсульфатных протеогликанов, окружающих преимущественно тела ГАМКергических нейронов, коррелирует по принципу обратной связи с адаптивной нейропластичностью и репарацией мозга за счет интернейронов, содержащих парвальбумин [36]. Значение перинеурональных сетей тщательно исследовалось во время созревания зрительной системы. Обнаружено их стабилизирующее влияние на зрелые нейрональные сети и негативное – на нейропластич-

ность [37, 38]. Так, ингибирование перинеурональных сетей путем инъекций бактериального фермента хондроитиназы ABC после повреждения центральной нервной системы ускоряло восстановление сенсомоторных функций [39–41], а спонтанное уменьшение количества перинеурональных сетей в коре в зоне пенумбры свидетельствовало об увеличении адаптивной нейропластичности [23]. В свою очередь усиление ГАМКергической активности после инсульта не улучшало показатели восстановления [42], а скорее усугубляло моторный дефицит [43]. Более того, клинически подтверждено, что искусственное снижение ГАМКергической активности положительно сказывалось на функциональном восстановлении [44].

Ингибирующее влияние ГАМКергической системы на нейропластичность реализуется в мозге посредством особого патофизиологического процесса – распространяющейся «волны депрессии» (фазовой и тонической передачи сигналов) через обширное семейство рецепторов ГАМК_A [45–47]. При этом после инсульта происходит существенная реорганизация этих рецепторных комплексов. В частности, увеличивается тоническая ГАМКергическая сигнализация, что приводит к наращиванию интенсивности ингибирования в пирамидальных нейронах слоя 2/3 [48, 49]. В свою очередь медикаментозное снижение этих реакций в первые недели после инсульта в эксперименте с использованием бензодиазепинов значительно улучшало функции передних конечностей. Соответственно у трансгенных мышей, которые лишены рецепторов альфа-5- или дельта-ГАМК_A, реализующих тонические эффекты ГАМК, наблюдался более низкий функциональный дефицит после инсульта [48, 50]. Однако эти данные не коррелируют с клиническими наблюдениями о том, что применение мидазолама способствовало регрессу моторного дефицита у пациентов с постинсультным гемипарезом [43]. В целом в экспериментах показано, что ГАМКергическая систе-

ма – важная мишень для терапевтического воздействия при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения. Это отчетливо продемонстрировано в исследованиях терапевтической эффективности нейропротектора Диваза, обладающего ноотропным, сосудистым и антиоксидантным эффектом [51].

Не менее интенсивно изучается роль возбуждающей нейротрансмиссии при остром и хроническом ишемическом повреждении головного мозга. Установлено, что фармакологическая активация рецепторов альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты положительно влияет на результаты восстановления двигательных расстройств за счет высвобождения нейротрофического фактора мозга (brain-derived neurotrophic factor – BDNF) и фосфорилирования рецепторов TrkB так же, как блокирование NMDA-рецепторов на фоне применения селективного антагониста (мемантина). При этом активация сигнального пути BDNF связана не только с улучшением двигательной функции, но и с увеличением площади сенсорных карт передней конечности предположительно за счет усиления биоэлектрической активности коры в зоне пенумбры (как при транскраниальной стимуляции постоянным током) [52–54]. Однако, как было выявлено в наших клинических исследованиях, фармакологическая стимуляция синтеза BDNF с помощью винпоцетина (Кавинтон форте) при хронической ишемии мозга приводила не только к ускорению восстановления статодинамических расстройств, но и к коррекции когнитивных нарушений. Схожие результаты наблюдались и при использовании Дивазы [55, 56]. Так, после терапии препаратом Диваза средний балл по Монреальской шкале оценки когнитивных функций повысился с $19,58 \pm 5,13$ до $23,99 \pm 4,21$ ($p < 0,0001$) у пациентов с хронической ишемией мозга (данные Всероссийской неинтервенционной наблюдательной программы ДИАМАНТ) [56].

Кроме нейрофизиологических реакций, острая и хроническая ише-



мозга инициирует ряд биохимических каскадов, и это не только хорошо изученные окислительный стресс, эксайтотоксичность, но и малоизвестные процессы, ингибирующие адаптивную нейропластичность. Среди них наиболее исследована индукция выработки различных ингибиторов компенсаторно-восстановительных процессов, в частности миелиновых компонентов (антител к миелин-ассоциированному гликопротеину – antibodies to myelin-associated glycoprotein (Anti-MAG)) и направляющих молекул (эфринов, семафоринов). Поэтому прием лекарственных средств (например, Anti-MAG, Диваза), способных нейтрализовать действие вышеуказанных веществ, стимулирует регенерацию и функциональное восстановление аксонов при различных корковых и спинальных повреждениях у животных [56–59], что положительно влияет на восстановление моторной функции [60]. Применение препарата Диваза приводило к снижению количества продуктов перекисного окисления липидов (диеновых конъюгатов) на 27,5% по сравнению с контролем ($p < 0,05$), что свидетельствует об антиоксидантном свойстве препарата [61].

Острая ишемия также вызывает активацию генов, ингибирующих невральную рост (ephrin-A5 и cspG) [62–64].

Особую роль в развитии неврологического дефицита при острой и хронической ишемии и дальнейшем функциональном восстановлении играет полушарие, контралатеральное актуальному очагу повреждения, поскольку в исследованиях на животных и в клинической практике хорошо показано, что нейрональные связи после острой ишемии изменяются не только в поврежденном полушарии головного мозга, но и на противоположной стороне [65–69]. В частности, по данным позитронно-эмиссионной томографии и фМРТ, у пациентов в первые десять дней после инсульта повышалась нейрональная активность в контралатеральном полушарии. Позже аналогичная реакция на-

блюдалась и в поврежденном полушарии в течение трех – шести месяцев. Такая последовательная активация ассоциировалась с улучшением двигательных функций [70, 71]. В экспериментальных исследованиях на грызунах было обнаружено, что нейрональная активность здорового полушария усиливалась в острой стадии инсульта, когда неврологический дефицит был более выраженным, и сменялась «околоинфарктной» активностью на поздних стадиях восстановительного процесса [72]. Ишемическое фокальное повреждение соматосенсорной коры вызывало временное, но последовательное наращивание интенсивности мозгового метаболизма и биоэлектрической активности в контралатеральном полушарии, сопоставимое с реакциями соматосенсорной коры на электростимуляцию непораженной передней конечности [73]. В других экспериментальных исследованиях выявлены пост-ишемические изменения сенсорной карты контралатеральной соматосенсорной коры с ростом количества дендритных ветвей пирамидальных клеток V слоя, особенно если животные с ранних сроков выполняли упражнения, направленные на улучшение двигательных навыков [74, 75]. Более того, исследования с помощью двухфотонной визуализации *in vivo* выявили структурные изменения не только отдельных нейронов в контралатеральном ишемическом очагу полушария, но и нейронных сетей в виде временного (в течение одной недели после инсульта) локального увеличения обвитости дендритных грибовидных шипиков, которые обычно остаются высокостабильными в здоровом мозге [73]. Данный феномен может считаться основным отличием постинсультных изменений между поврежденным и контралатеральным полушарием [76]. Очевидно, что постишемические изменения межполушарной асимметрии влияют на нейропластические процессы. В частности, экспериментальное подавление биоэлектрической активности здорового полушария с помощью агониста ГАМК_A (мусцимола) в течение

нескольких часов после инсульта может улучшить функциональное восстановление, а продолжительность инактивации напрямую связана со степенью улучшения [77]. Эти результаты указывают на участие здорового полушария в компенсаторно-восстановительных процессах после одностороннего ишемического повреждения мозга, но вопрос о полярности (положительной или отрицательной) этого влияния на выздоровление остается спорным [78–80]. Например, количественная электроэнцефалография (ЭЭГ), проведенная у выживших после инсульта больных, показала, что увеличение биоэлектрической активности контралатерального полушария во время острой фазы инсульта ассоциируется с неблагоприятным исходом заболевания [81].

Предполагается, что позитивное или негативное воздействие контралатерального полушария головного мозга на компенсаторно-восстановительные процессы определяется объемом поврежденной ткани на стороне инсульта. Если при малых инфарктах мозга биоэлектрическая активность противоположного полушария может отрицательно сказаться на выздоровлении, то при больших – стать важным и необходимым фактором для восстановления утраченных функций [80]. Так, следствием фармакологической инактивации здорового полушария (посредством инъекции лидокаина) у крыс с большим объемом ишемического повреждения мозговой ткани стало выраженное ухудшение двигательной активности при выполнении поставленных задач [82]. Это объясняется тем, что нейрональная активность моторных областей мозга функционально объединяет полушария [39, 83], а ее латерализация во время движений, вероятно, приводит к межполушарному торможению, реализующемуся посредством межполушарных связей [84]. Ишемические повреждения коры головного мозга изменяют межполушарное взаимодействие, что может стать препятствием для восстановления неврологических функций. Например, транскаллозальные связи могут переда-



вать чрезмерное межполушарное торможение поврежденного инсульта полушария на контралатеральное через ГАМКергические интернейроны (канделябровидные клетки), образующие характерные продолговатые аксо-аксональные соединения исключительно с начальными сегментами аксонов пирамидальных клеток [78, 85–87]. Роль мозолистого тела в реализации ингибирующих межполушарных механизмов была четко продемонстрирована посредством ТМС у пациентов с агенезией мозолистого тела [88]. В раннем периоде инсульта с помощью фМРТ была выявлена активация обоих полушарий во время движений пораженной конечности [89], что подразумевает постоянные изменения внутрикортикальных и транскаллозальных связей, несмотря на хорошую степень функционального выздоровления [90], и приводит к уменьшению активности нейронов в поврежденной гемисфере и увеличению – в контралатеральной [78, 91]. По этой причине несбалансированная активация неповрежденного полушария усиливает ингибирующую транскаллозальную импульсацию к пострадавшей гемисфере. В таком случае низкочастотная (ингибирующая) ТМС может применяться на неповрежденной стороне головы для повышения эффективности двигательной реабилитации, особенно при длительном лечении, что убедительно продемонстрировано в экспериментальных и клинических исследованиях [62, 65, 77, 92–95]. В целом межполушарное сбалансированное взаимное торможение нарушается при односторонних повреждениях головного мозга. При этом интактное полушарие доминирует и «вмешивается» в компенсаторно-восстановительные процессы пораженной гемисферы, в том числе в зоне пенумбры [78, 87]. Тем не менее данные вопросы остаются спорными с точки зрения роли контралатерального полушария в развитии адаптивной нейропластичности. Благодаря совершенствованию научных методов появилась возможность изучать изменения отдален-

ных областей мозга при локальном ишемическом повреждении на основании концепции коннекционизма в рамках микроскопических (синапсы), мезоскопических (гомотопические области мозга) и макроскопических (таламо-кортикальные связи) нейропластических реакций [7, 95–98]. Трудность исследования нейрональных сетей заключается в том, что человеческий мозг представляет собой чрезвычайно сложную информационную систему, содержащую огромное количество нейронов (порядка 10^{11}), множеством и специфически взаимосвязанных (каждый нейрон обычно получает в среднем 10^4 входных сигналов от других клеток), что создает препятствия для моделирования искусственного разума [95]. Решить эту задачу помогают специальные математические (линейные и нелинейные) методы обработки биоэлектрических сигналов, которые используются в качестве индикаторов функциональной связи между различными областями мозга у людей и животных после инсульта. Продольные вариации значений таких показателей могут применяться для количественного определения уровня постинсультной синаптической реорганизации и пластичности в процессе реабилитации, медикаментозной терапии и установления информативных прогностических показателей. В клинических исследованиях регистрация постинсультной нейрональной активности головного мозга осуществляется с помощью фМРТ [99, 100], электро- и магнитоэнцефалографии [7, 96, 97]. В экспериментах наиболее информативным методом исследования постишемической нейропластичности признается внутрикорковый анализ локальных полевых потенциалов (ЛПП). Это низкочастотный регистр (< 500 Гц) внеклеточного потенциала, который генерируется потоком трансмембранных токов в популяциях нейронов, расположенных вблизи регистрирующего электрода [101]. В отличие от высокочастотного регистра, который отражает всплески нейрональной активности, ЛПП передает «коллективную» синаптическую ак-

тивность тысяч взаимосвязанных нейронов. Интерпретация ЛПП представляет собой сложную задачу, поскольку «случайные» афферентные потоки, пики кальция, щелевые контакты, нейрон-глиальные взаимодействия и эфаптические эффекты могут влиять на конфигурацию ЛПП. Тем не менее ЛПП считаются наиболее информативными сигналами базисной нейронной активности, генерируемой ансамблем связанных нейронов [101]. В клинических исследованиях, по результатам магнитоэнцефалографии в состоянии покоя, увеличение функциональных связей альфа-диапазона между пораженной и контралатеральной корой коррелировало с лучшими исходами восстановления нарушенных функций рук у пациентов, перенесших инсульт [102]. В более ранних экспериментальных исследованиях посредством фМРТ продемонстрирована отчетливая связь между степенью сенсомоторных расстройств после инсульта и масштабом нарушения межполушарных функциональных связей [103]. В клинических исследованиях межполушарные взаимодействия оценивались в основном с помощью фМРТ в состоянии покоя [7, 96, 97]. Было выявлено, что потеря когерентности полушарной активности позволяет прогнозировать постинсультный поведенческий дефицит. В свою очередь результаты анализа ЭЭГ у пациентов, перенесших инсульт, подтверждают корреляцию между снижением межполушарного взаимодействия и степенью неврологического дефицита, что определяет значимость межполушарного взаимодействия как терапевтической мишени для повышения эффективности реабилитации [104–106]. Наиболее детально нейропластическая реорганизация в премоторной области коры изучена на фототромботической модели инсульта у мышей (одностороннего коркового поражения в каудальной части) [87]. Постишемические электрофизиологические изменения внутри премоторных зон и между ними оценивались с помощью ЛПП, записанных через 9, 16 и 23 дня после операции с обеих роstralных ча-



стей представительств передних конечностей у свободно движущихся мышей [107]. Для оценки продолжительных изменений биоэлектрической нейрональной активности использовались количественные методы анализа временных рядов [87], что позволило выявить ослабление функциональной связи между ростральными отделами премоторной коры у животных с экспериментальной ишемией (по отношению к контрольной группе) на 16-й и 23-й дни после операции [87]. При этом функциональные связи между двумя полушариями после инсульта восстанавливаются медленно параллельно со спонтанными улучшениями двигательных функций. Тем не менее период максимальной интенсивности адаптивной нейропластичности после инсульта составляет три месяца. Эти данные согласуются с результатами МРТ в состоянии покоя у людей [7, 96, 97] и крыс [103]. Снижение межполушарной взаимосвязи больше всего затрагивает гамма-диапазон (30–50 Гц) и дельта-диапазон (0,5–4 Гц) на девятый день после острой ишемии, что предшествует изменениям, наблюдаемым во всем диапазоне сигнала ЛПП. Это обстоятельство подтверждает ключевую роль гамма-колебаний в перекрестном взаимодействии между различными областями мозга [108], особенно в сочетании с более медленными частотами [108, 109], и концепцию развития межполушарного дефицита взаимодействия как основополагающего фактора неврологических расстройств после инсульта [96]. Динамическое моделирование межполушарных связей с помощью фМРТ [110] у пациентов с инсультом выявило снижение возбуждающего действия контралатеральной коры на пораженную, а последняя в свою очередь оказывала значительно меньшее ингибирующее влияние на контралатеральную кору [7]. Однако межполушарные связи налаживались в ходе восстановления нарушенных функций и были прогностическим маркером лучшего функционального исхода через три – шесть месяцев [7]. Это согласуется с концепцией адаптивной (позитивной) нейропластичности, которая за

счет физиологической активизации «коммуникативности» между нейрональными сетями позволяет восстанавливать утраченные навыки, обучаться, запоминать, приспосабливаться к новым условиям на протяжении всей жизни [111, 112]. В случае преобладания патофизиологической доминанты в регистре биоэлектрической активности нейрональных сетей включается негативный тип нейропластичности – маладаптивная нейропластичность, которая проявляется с задержкой компенсаторными или замещающими (ненормальными) движениями в пораженной конечности, ослабляет моторную функцию, ограничивает восстановление двигательной активности после инсульта, способствует формированию фантомной боли и дистонии [78, 113–117]. Полученные результаты создают предпосылки для разработки методов инструментальной и фармакологической модуляции адаптивной нейропластичности для повышения эффективности распространенных нейрореабилитационных методик [83, 118–127]. Среди инструментальных методов особое место занимает ТМС, которая дает возможность изучать и модулировать возбудимость коры головного мозга. Низкочастотная (1 Гц) стимуляция подавляет возбудимость коры, создавая временную «волну депрессии» [128], а высокочастотная (5–20 Гц) – увеличивает возбудимость коры [129, 130]. Применение тета-вспышек (трех импульсов с частотой 50 Гц, последовательно повторяемых с интервалами 200 мс) обеспечивает более длительные нейрофизиологические эффекты. Гибридным методом стимуляции, широко используемым для долгосрочного потенцирования или длительной депрессии мозговой активности, является парная ассоциативная стимуляция – низкочастотная периферическая стимуляция срединного нерва и ТМС контралатеральной моторной коры с интервалом между стимулами 10–25 мс [131]. Интервал между стимулами в 10 мс индуцирует депрессию стимулируемых корковых полей, а в 25 мс – повышает воз-

будимость коры продолжительностью не менее часа.

Для нейромодуляции также широко применяется транскраниальная электростимуляция, которая способствует улучшению поведенческих и когнитивных показателей у здоровых и больных [131]. Различные модификации транскраниальной электростимуляции (которые зависят, например, от того, применяется ток постоянный или переменный) формируют разнонаправленные нейромодулирующие воздействия на корковые сети. Кроме того, ответ коры можно менять в зависимости от полярности электродов: анодная стимуляция вызывает возбуждение, а катодная – торможение [53, 132–134]. Медицинская коррекция межполушарной «конкуренции» базируется на представлении о том, что тяжесть неврологического дефицита после инсульта зависит от уменьшения активности пораженного полушария и торможения, оказываемого здоровым полушарием на поврежденное [78, 135–137]. В связи с этим снижение неврологического дефицита может быть достигнуто путем усиления активности нейрональных сетей пораженного полушария или подавления активности нейрональных сетей контралатерального полушария [94, 138]. В частности, повышение нейрональной активности моторной коры необходимо для обучения двигательным навыкам [139–143]. Именно поэтому стимуляционные методы могут ускорить восстановление двигательных расстройств после инсульта в течение трех месяцев после их применения, прямо или косвенно увеличивая биоэлектрическую активность в ипсилатеральной моторной коре. Более того, комбинирование двигательных тренировок с ритмической ТМС, в отличие от их использования по отдельности, приводит к более стойким эффектам адаптивной нейропластичности в ипсилатеральной моторной коре [94, 144]. При этом, по данным МРТ и ЭЭГ, ТМС способна модулировать нейронные сети даже в отдаленных областях мозга: возбуждающая методика стимуляции



пораженного полушария снижала нейрональную активность в моторной коре противоположного в дополнение к улучшению нейрофизиологического состояния ипсилатеральной моторной коры [145–147]. А ингибирующая ТМС неповрежденного полушария ослабляла межполушарную активность и усиливала связь между первичными и ассоциативными моторными кортикальными полями в пораженном полушарии [146, 147].

Характер активации нейронных сетей в обоих полушариях зависит от фоновой биоэлектрической активности мозга и существенно влияет на эффективность комплексной терапии пациентов, перенесших инсульт [94, 148]. В связи с этим в последнее время предлагается использовать ЭЭГ в сочетании с ТМС, что с точностью до миллисекунды обеспечивает избирательное «вмешательство» в текущую деятельность мозга с высокой временной, пространственной и спектральной точностью. Данный подход имеет важное преимущество, поскольку создает условия для персонализированной медицинской помощи с учетом корковой реорганизации во время реабилитации после инсульта и таким образом оптимизирует нейромодулирующие воздействия. Применение в 1990-х гг. для этих целей роботизированных устройств MIT-Manus и ARM Guide позволило добиться значительного прогресса в нейрореабилитации [149, 150].

В настоящее время устройства для реабилитации больных с двигательными расстройствами верхних конечностей можно разделить на три типа в зависимости от помощи при движении, которую они могут предоставить:

- активные устройства, которые реально помогают при движении и снабжаются по крайней мере одним приводом, способным производить движение верхней конечности вдоль определенной траектории;
- пассивные устройства, которые обеспечивают безграничную поддержку конечности во время попыток движения (эластичные ленты или пружины);

- интерактивные устройства, которые сочетают в себе исполнительные механизмы и системы управления, позволяющие корректировать неправильные движения, а также изменять параметры управления на основе текущих результатов пациента во время тренировки [151].

Эти робототехнические устройства по механической конструкции делятся на два типа: фиксируемые на дистальном отделе конечности и экзоскелет [152]. Более сложный механизм экзоскелета имитирует структуру конечности пациента и имеет большое количество степеней свободы, что обеспечивает значительную повторяемость, возможность выполнять большое количество упражнений за один сеанс и высокую интенсивность целенаправленного обучения [153]. Повысить мотивацию к реабилитации и скорректировать когнитивные нарушения у больных, перенесших инсульт или страдающих сосудистой деменцией, можно путем использования роботизированных устройств в сочетании с элементами виртуальной реальности, например аудиовизуальными стимулами, отображением оценок и когнитивными задачами [154]. Для этого применяются энкодеры, акселерометры, тензодатчики и т.д., которые предоставляют качественную обратную связь и мониторинг прогресса терапии в течение времени, регулируют помощь робота с учетом улучшения двигательной функции пациента [155, 156].

В целом робототехнические технологии и механизированные устройства представляют собой современную версию физической реабилитации, обеспечивающую высокую эффективность целенаправленных тренировок при различной степени функциональных нарушений (в том числе статодинамических) и позволяющую снизить затраты на восстановление больных [157]. Особое значение в практической неврологии имеют роботизированные системы для восстановления походки: G-EO System [158], LokoHelp [159] и Gait Trainer GT 1 [158], а среди экзоскелетных систем выделяются LOPES [160] и Lokomat

[161]. Тем не менее результаты исследований не подтверждают явного преимущества роботизированной физической реабилитации по сравнению с занятиями со специалистом лечебной физкультуры [155, 162–167]. По крайней мере роботизированная тренировка ходьбы эквивалентна тренировке на беговой дорожке под контролем врача с точки зрения эффективности, но приводит к меньшей спастичности, формированию более симметричного рисунка и более физиологической кинематики ходьбы [168, 169].

Большинство роботизированных устройств, применяемых в клинической практике, предлагают возможность выбора между четырьмя режимами реабилитации: активным, активно-вспомогательным, пассивным и резистивным [170]. В активном режиме производительность зависит только от пациента, тогда как в пассивном режиме движение выполняется роботом, независимо от усилий больного. В активно-вспомогательном режиме пользователь сам инициирует активное движение, а робот действует только в определенных условиях (например, если цель не достигнута за определенное время), систематически приводя к достижению результата. Наконец, при резистивном режиме больной совершает движение, преодолевая сопротивление устройства, поэтому данный режим наиболее трудный для пациента [171]. При этом положительное влияние роботизированной терапии на возможность осуществлять повседневную деятельность выявлено только в раннем восстановительном периоде инсульта, хотя рандомизированных контролируемых исследований на эту тему пока не проводилось [170]. Следовательно, в настоящее время нет достаточных данных для однозначного понимания реальной эффективности экзоскелета для реабилитации больных после инсульта.

Нейрофизиологические механизмы, лежащие в основе терапевтической эффективности роботизированной реабилитации, активно изучаются в экспериментальных условиях [154, 172–175]. Роботы,

ДИВАЗА

Голова ясная – жизнь прекрасна!

**Современный ноотроп,
нормализует мозговое
кровообращение**

рекомендуется курсовой прием



улучшает память, внимание, обучение¹



уменьшает интенсивность головной боли,
головокружений, шум/звон в ушах²



снижает слабость, быструю утомляемость²

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Диваза

2. Табеева Г.Р. Возможности таргетной терапии хронической ишемии мозга. Лечащий врач. 2018;5:19-23.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

горячая линия: 8 (495) 681 93 00
www.materiamedica.ru

реклама
РУ ЛП-Н (000033)-(РГ-РУ)



ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ», 127473, Россия, г. Москва, 3-й Самотечный пер. д.9, +7 (495) 681 93 00

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО
ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ



предназначенные для использования у животных, имитируют взаимодействие «робот – человек» и дают возможность исследовать механизмы, лежащие в основе реабилитации. Первый образец экзоскелета Rat-Stepper был предложен для грызунов [176]. Это устройство состоит из двух легких роботизированных передних лап, соединенных с задними конечностями крысы, системы поддержки массы тела и моторизованной беговой дорожки. Та же научная группа сконструировала похожее устройство меньшего размера Mice-Stepper для реабилитации мышей со спинальной травмой. Его использование в комбинации с агонистом серотонина квипазином позволило достичь значительного восстановления двигательных функций [177]. Кроме того, разработано роботизированное устройство для реабилитации с М-платформой с одной степенью свободы, которое имитирует систему «робот – человек» и применяется после инсульта верхних конечностей у мышей [150, 178]. Необходимо отметить, что в настоящее время исследуется совместное использование этой системы и передовых технологий (оптогенетики и мезомасштабной визуализации мозга) для изучения механизмов нейропластичности после инсульта и фармакологиче-

ских методов лечения, позволяющих ускорить выздоровление.

Таким образом, в основе эффективной нейрореабилитации лежит контролируемая рациональная модуляция адаптивной нейропластичности, которая формирует функционально полезную реструктуризацию нейросетей, направленную на восстановление или компенсацию неврологического дефицита при острой или хронической ишемии мозговой ткани. В реализации адаптивной нейропластичности участвуют различные нейромедиаторные системы, контролируемые метаболические и биоэлектрические процессы в поврежденном и контралатеральном полушариях головного мозга. В частности, после инсульта зарегистрированы дополнительная активность и изменение карты нейронных полей в противоположном поражению полушарии и у людей, и у животных, особенно в острой стадии инсульта. Однако роль неповрежденного полушария в восстановлении нарушенных функций остается спорной и еще исследуется, хотя известно, что у пациентов, перенесших инсульт, изменяются межполушарные связи, вероятно, из-за уменьшения активности ипсилатеральных ишемическому очагу нейронов и повышения активности нейронов противополо-

ложной стороны. Их нормализация происходит в случае обратного развития неврологического дефицита как при острой, так и при хронической ишемии мозга и может быть ускорена с помощью роботизированных технологий, фармакологической коррекции (приема нейропротекторов) и нейростимуляции. При этом выбор препаратов из группы нейропротекторов определяется спектром их действия, в большей степени способностью влиять на принципиальные механизмы адаптивной нейропластичности. К таким нейропротекторам по праву относятся Кавинтон форте и Диваза, которые, обладая мультимодальным действием, позволяют контролировать несколько патофизиологических каскадов ишемического повреждения мозговой ткани и поддерживать принципиальные компоненты адаптивной нейропластичности, что создает предпосылки для успешной нейрореабилитации. Однако необходимы дальнейшие исследования механизмов нейропластического действия нейропротекторов для разработки персонифицированных протоколов комплексной профилактики и лечения острых и хронических ишемических поражений нервной системы. *

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Живолупов С.А., Самарцев И.Н. Нейропластичность – патофизиологические аспекты и возможности терапевтической модуляции // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009. Т. 109. № 4. С. 78–84.
2. Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Сыроежкин Ф.А. Современная концепция нейропластичности (теоретические аспекты и практическая значимость) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013. Т. 113. № 10. С. 102–108.
3. Kwakkel G., Kollen B., Lindeman E. Understanding the pattern of functional recovery after stroke: facts and theories // Restor. Neurol. Neurosci. 2004. Vol. 22. № 3–5. P. 281–299.
4. Cramer S.C. Repairing the human brain after stroke. II. Restorative therapies // Ann. Neurol. 2008. Vol. 63. № 5. P. 549–560.
5. Darling W.G., Pizzimenti M.A., Morecraft R.J. Functional recovery following motor cortex lesions in non-human primates: experimental implications for human stroke patients // J. Integr. Neurosci. 2011. Vol. 10. № 3. P. 353–384.
6. Ward N. Assessment of cortical reorganisation for hand function after stroke // J. Physiol. 2011. Vol. 589. Pt. 23. P. 5625–5632.
7. Grefkes C., Fink G.R. Connectivity-based approaches in stroke and recovery of function // Lancet Neurol. 2014. Vol. 13. № 2. P. 206–216.
8. Carmichael S.T. Rodent models of focal stroke: size, mechanism, and purpose // NeuroRx. 2005. Vol. 2. № 3. P. 396–409.
9. Sale A., Berardi N., Maffei L. Enrich the environment to empower the brain // Trends Neurosci. 2009. Vol. 32. № 4. P. 233–239.
10. Nudo R.J. Mechanisms for recovery of motor function following cortical damage // Curr. Opin. Neurobiol. 2006. Vol. 16. № 6. P. 638–644.
11. Gerloff C., Bushara K., Sailer A. et al. Multimodal imaging of brain reorganization in motor areas of the contralesional hemisphere of well recovered patients after capsular stroke // Brain. 2006. Vol. 129. Pt. 3. P. 791–808.
12. Nudo R.J. Postinfarct cortical plasticity and behavioral recovery // Stroke. 2007. Vol. 38. № 2. Suppl. P. 840–845.



13. *Stroemer R.P., Kent T.A., Hulsebosch C.E.* Acute increase in expression of growth associated protein GAP-43 following cortical ischemia in rat // *Neurosci. Lett.* 1993. Vol. 162. № 1–2. P. 51–54.
14. *Li S., Carmichael S.T.* Growth-associated gene and protein expression in the region of axonal sprouting in the aged brain after stroke // *Neurobiol. Dis.* 2006. Vol. 23. № 2. P. 362–373.
15. *Harrison T.C., Silasi G., Boyd J.D., Murphy T.H.* Displacement of sensory maps and disorganization of motor cortex after targeted stroke in mice // *Stroke.* 2013. Vol. 44. № 8. P. 2300–2306.
16. *Cicinelli P., Pasqualetti P., Zaccagnini M. et al.* Interhemispheric asymmetries of motor cortex excitability in the postacute stroke stage: a paired-pulse transcranial magnetic stimulation study // *Stroke.* 2003. Vol. 34. № 11. P. 2653–2658.
17. *Cicinelli P., Traversa R., Rossini P.M.* Post-stroke reorganization of brain motor output to the hand: a 2-4 month follow-up with focal magnetic transcranial stimulation // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1997. Vol. 105. № 6. P. 438–450.
18. *Traversa R., Cicinelli P., Bassi A. et al.* Mapping of motor cortical reorganization after stroke. A brain stimulation study with focal magnetic pulses // *Stroke.* 1997. Vol. 28. № 1. P. 110–117.
19. *Liepert J., Miltner W.H., Bauder H. et al.* Motor cortex plasticity during constraint-induced movement therapy in stroke patients // *Neurosci. Lett.* 1998. Vol. 250. № 1. P. 5–8.
20. *Rossini P.M., Tecchio F., Pizzella V. et al.* Interhemispheric differences of sensory hand areas after monohemispheric stroke: MEG/MRI integrative study // *Neuroimage.* 2001. Vol. 14. № 2. P. 474–485.
21. *Nudo R.J., Milliken G.W.* Reorganization of movement representations in primary motor cortex following focal ischemic infarcts in adult squirrel monkeys // *J. Neurophysiol.* 1996. Vol. 75. № 5. P. 2144–2149.
22. *Nishibe M., Urban E.T.R., Barbay S., Nudo R.J.* Rehabilitative training promotes rapid motor recovery but delayed motor map reorganization in a rat cortical ischemic infarct model // *Neurorehabil. Neural Repair.* 2015. Vol. 29. № 5. P. 472–482.
23. *Alia C., Spalletti C., Lai S. et al.* Reducing GABA_A-mediated inhibition improves forelimb motor function after focal cortical stroke in mice // *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. ID 37823.
24. *Nudo R.J.* Recovery after brain injury: mechanisms and principles // *Front. Hum. Neurosci.* 2013. Vol. 7. ID 887.
25. *Combs H.L., Jones T.A., Kozlowski D.A., Adkins D.L.* Combinatorial motor training results in functional reorganization of remaining motor cortex after controlled cortical impact in rats // *J. Neurotrauma.* 2016. Vol. 33. № 8. P. 741–747.
26. *Krakauer J.W.* Motor learning: its relevance to stroke recovery and neurorehabilitation // *Curr. Opin. Neurol.* 2006. Vol. 19. № 1. P. 84–90.
27. *Ramanathan D., Conner J.M., Tuszynski M.H.* A form of motor cortical plasticity that correlates with recovery of function after brain injury // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006. Vol. 103. № 30. P. 11370–11375.
28. *Conner J.M., Chiba A.A., Tuszynski M.H.* The basal forebrain cholinergic system is essential for cortical plasticity and functional recovery following brain injury // *Neuron.* 2005. Vol. 46. № 2. P. 173–179.
29. *Hays S.A., Ruiz A., Bethea T. et al.* Vagus nerve stimulation during rehabilitative training enhances recovery of forelimb function after ischemic stroke in aged rats // *Neurobiol. Aging.* 2016. Vol. 43. P. 111–118.
30. *Berends H.I., Nijlant J.M., Movig K.L. et al.* The clinical use of drugs influencing neurotransmitters in the brain to promote motor recovery after stroke: a Cochrane systematic review // *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* 2009. Vol. 45. № 4. P. 621–630.
31. *Murphy T.H., Corbett D.* Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour // *Nat. Rev. Neurosci.* 2009. Vol. 10. № 12. P. 861–872.
32. *Dancause N., Nudo R.J.* Shaping plasticity to enhance recovery after injury // *Prog. Brain Res.* 2011. Vol. 192. P. 273–295.
33. *Tennant K.A., Kerr A.L., Adkins D.L. et al.* Age-dependent reorganization of peri-infarct “premotor” cortex with task-specific rehabilitative training in mice // *Neurorehabil. Neural Repair.* 2015. Vol. 29. № 2. P. 193–202.
34. *Touvykine B., Mansoori B.K., Jean-Charles L. et al.* The effect of lesion size on the organization of the ipsilesional and contralesional motor cortex // *Neurorehabil. Neural Repair.* 2016. Vol. 30. № 3. P. 280–292.
35. *Okabe N., Shiromoto T., Himi N. et al.* Neural network remodeling underlying motor map reorganization induced by rehabilitative training after ischemic stroke // *Neuroscience.* 2016. Vol. 339. P. 338–362.
36. *Fawcett J.W.* The extracellular matrix in plasticity and regeneration after CNS injury and neurodegenerative disease // *Prog. Brain Res.* 2015. Vol. 218. P. 213–226.
37. *Pizzorusso T., Medini P., Berardi N. et al.* Reactivation of ocular dominance plasticity in the adult visual cortex // *Science.* 2002. Vol. 298. № 5596. P. 1248–1251.
38. *Deidda G., Allegra M., Cerri C. et al.* Early depolarizing GABA controls critical-period plasticity in the rat visual cortex // *Nat. Neurosci.* 2015. Vol. 18. № 1. P. 87–96.
39. *Bradbury E.J., Moon L.D.F., Popat R.J. et al.* Chondroitinase ABC promotes functional recovery after spinal cord injury // *Nature.* 2002. Vol. 416. № 6881. P. 636–640.
40. *Soleman S., Yip P.K., Duricki D.A., Moon L.D.* Delayed treatment with chondroitinase ABC promotes sensorimotor recovery and plasticity after stroke in aged rats // *Brain.* 2012. Vol. 135. Pt. 4. P. 1210–1223.
41. *Gherardini L., Genmaro M., Pizzorusso T.* Perilesional treatment with chondroitinase ABC and motor training promote functional recovery after stroke in rats // *Cereb. Cortex.* 2015. Vol. 25. № 1. P. 202–212.
42. *Madden K., Clark W., Lessov N.* Failure of ischemic neuroprotection by potentiators of gamma-aminobutyric acid // *Clin. Med. Res.* 2003. Vol. 1. № 2. P. 119–124.
43. *Lazar R.M., Berman M.F., Festa J.R. et al.* GABAergic but not anti-cholinergic agents re-induce clinical deficits after stroke // *J. Neurol. Sci.* 2010. Vol. 292. № 1–2. P. 72–76.



44. Kim Y.K., Yang E.J., Cho K. et al. Functional recovery after ischemic stroke is associated with reduced GABAergic inhibition in the cerebral cortex: a GABA PET study // *Neurorehabil. Neural Repair*. 2014. Vol. 28. № 6. P. 576–583.
45. Cherubini E. Phasic GABA_A-mediated inhibition // *Jasper's basic mechanisms of the epilepsies* / ed. by J.L. Noebels, M. Avoli, M.A. Rogawski et al. Bethesda, MD: National Center for Biotechnology Information (US), 2012. P. 127–146.
46. Farrant M., Nusser Z. Variations on an inhibitory theme: phasic and tonic activation of GABA_A receptors // *Nat. Rev. Neurosci.* 2005. Vol. 6. № 3. P. 215–229.
47. Fritschy J.M., Panzanelli P. GABA_A receptors and plasticity of inhibitory neurotransmission in the central nervous system // *Eur. J. Neurosci.* 2014. Vol. 39. № 11. P. 1845–1865.
48. Clarkson A.N., Huang B.S., Macisaac S.E. et al. Reducing excessive GABA-mediated tonic inhibition promotes functional recovery after stroke // *Nature*. 2010. Vol. 468. № 7321. P. 305–309.
49. Schiene K., Bruehl C., Zilles K. et al. Neuronal hyperexcitability and reduction of GABA_A-receptor expression in the surround of cerebral photothrombosis // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1996. Vol. 16. № 5. P. 906–914.
50. Lake E.M., Chaudhuri J., Thomason L. et al. The effects of delayed reduction of tonic inhibition on ischemic lesion and sensorimotor function // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2015. Vol. 35. № 10. P. 1601–1609.
51. Parfenov V.A., Ostroumova O.D., Ostroumova T.M. et al. Vascular cognitive impairment: pathophysiological mechanisms, insights into structural basis, and perspectives in specific treatments // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2019. Vol. 15. P. 1381–1402.
52. Clarkson A.N., Carmichael S.T. Cortical excitability and post-stroke recovery // *Biochem. Soc. Trans.* 2009. Vol. 37. Pt. 6. P. 1412–1414.
53. Fritsch B., Reis J., Martinowich K. et al. Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning // *Neuron*. 2010. Vol. 66. № 2. P. 198–204.
54. López-Valdés H.E., Clarkson A.N., Ao Y. et al. Memantine enhances recovery from stroke // *Stroke*. 2014. Vol. 45. № 7. P. 2093–2100.
55. Самарцев И.Н., Живолупов С.А., Бутакова Ю.С. и др. Эффективность длительного приема винпоцетина при лечении головокружения и ассоциированных статодинамических нарушений у пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения (исследование ЭДЕЛЬВЕЙС) // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019. Т. 11. № 1. С. 36–47.
56. Парфенов В.А., Живолупов С.А., Никулина К.В. и др. Диагностика и лечение когнитивных нарушений у пациентов с хронической ишемией головного мозга: результаты Всероссийской неинтервенционной наблюдательной программы ДИАМАНТ // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018. Т. 118. № 6. С. 15–23.
57. García-Álías G., Barkhuysen S., Buckle M., Fawcett J.W. Chondroitinase ABC treatment opens a window of opportunity for task-specific rehabilitation // *Nat. Neurosci.* 2009. Vol. 12. № 9. P. 1145–1151.
58. Maier I.C., Ichiyama R.M., Courtine G. et al. Differential effects of anti-Nogo-A antibody treatment and treadmill training in rats with incomplete spinal cord injury // *Brain*. 2009. Vol. 132. Pt. 6. P. 1426–1440.
59. Alilain W.J., Horn K.P., Hu H. et al. Functional regeneration of respiratory pathways after spinal cord injury // *Nature*. 2011. Vol. 475. № 7355. P. 196–200.
60. Wahl A.S., Schwab M.E. Finding an optimal rehabilitation paradigm after stroke: enhancing fiber growth and training of the brain at the right moment // *Front. Hum. Neurosci.* 2014. Vol. 8. ID 381.
61. Жавберт Е.С., Гурьянова Н.Н., Суркова Е.И. и др. Исследование влияния Дивазы на процессы перекисного окисления липидов // *Сборник материалов XXI Российского национального конгресса «Человек и лекарство»: тезисы докладов*. М., 2014. С. 242.
62. Caleo M. Rehabilitation and plasticity following stroke: insights from rodent models // *Neuroscience*. 2015. Vol. 311. P. 180–194.
63. Carmichael S.T., Archibeque I., Luke L. et al. Growth-associated gene expression after stroke: evidence for a growth-promoting region in peri-infarct cortex // *Exp. Neurol.* 2005. Vol. 193. № 2. P. 291–311.
64. Carmichael S.T., Wei L., Rovainen C.M., Woolsey T.A. New patterns of intracortical projections after focal cortical stroke // *Neurobiol. Dis.* 2001. Vol. 8. № 5. P. 910–922.
65. Dancause N., Touvykine B., Mansoori B.K. Inhibition of the contralesional hemisphere after stroke reviewing a few of the building blocks with a focus on animal models // *Prog. Brain Res.* 2015. Vol. 218. P. 361–387.
66. Jones T.A. Multiple synapse formation in the motor cortex opposite unilateral sensorimotor cortex lesions in adult rats // *J. Comp. Neurol.* 1999. Vol. 414. № 1. P. 57–66.
67. Jones T.A., Jefferson S.C. Reflections of experience-expectant development in repair of the adult damaged brain // *Dev. Psychobiol.* 2011. Vol. 53. № 5. P. 466–475.
68. Papadopoulos C.M., Tsai S.Y., Cheatwood J.L. et al. Dendritic plasticity in the adult rat following middle cerebral artery occlusion and Nogo-A neutralization // *Cereb. Cortex*. 2006. Vol. 16. № 4. P. 529–536.
69. Witte O.W., Bidmon H.J., Schiene K. et al. Functional differentiation of multiple perilesional zones after focal cerebral ischemia // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2000. Vol. 20. № 8. P. 1149–1165.
70. Marshall R.S., Perera G.M., Lazar R.M. et al. Evolution of cortical activation during recovery from corticospinal tract infarction // *Stroke*. 2000. Vol. 31. № 3. P. 656–661.
71. Ward N.S., Brown M.M., Thompson A.J., Frackowiak R.S. Neural correlates of motor recovery after stroke: a longitudinal fMRI study // *Brain*. 2003. Vol. 126. Pt. 11. P. 2476–2496.



72. *Dijkhuizen R.M., Ren J., Mandeville J.B. et al.* Functional magnetic resonance imaging of reorganization in rat brain after stroke // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2001. Vol. 98. № 22. P. 12766–12771.
73. *Takatsuru Y., Fukumoto D., Yoshitomo M. et al.* Neuronal circuit remodeling in the contralateral cortical hemisphere during functional recovery from cerebral infarction // J. Neurosci. 2009. Vol. 29. № 32. P. 10081–10086.
74. *Biernaskie J., Chernenko G., Corbett D.* Efficacy of rehabilitative experience declines with time after focal ischemic brain injury // J. Neurosci. 2004. Vol. 24. № 5. P. 1245–1254.
75. *Gonzalez C.L., Gharbawie O.A., Williams P.T. et al.* Evidence for bilateral control of skilled movements: ipsilateral skilled forelimb reaching deficits and functional recovery in rats follow motor cortex and lateral frontal cortex lesions // Eur. J. Neurosci. 2004. Vol. 20. № 12. P. 3442–3452.
76. *Brown C.E., Li P., Boyd J.D. et al.* Extensive turnover of dendritic spines and vascular remodeling in cortical tissues recovering from stroke // J. Neurosci. 2007. Vol. 27. № 15. P. 4101–4109.
77. *Mansoori B.K., Jean-Charles L., Touvykine B. et al.* Acute inactivation of the contralesional hemisphere for longer durations improves recovery after cortical injury // Exp. Neurol. 2014. Vol. 254. P. 18–28.
78. *Murase N., Duque J., Mazzocchio R., Cohen L.G.* Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke // Ann. Neurol. 2004. Vol. 55. № 3. P. 400–409.
79. *Hummel F.C., Celnik P., Pascual-Leone A. et al.* Controversy: noninvasive and invasive cortical stimulation show efficacy in treating stroke patients // Brain Stimul. 2008. Vol. 1. № 4. P. 370–382.
80. *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. № 10. P. 597–608.
81. *Assenza G., Zappasodi F., Pasqualetti P. et al.* A contralesional EEG power increase mediated by interhemispheric disconnection provides negative prognosis in acute stroke // Restor. Neurol. Neurosci. 2013. Vol. 31. № 2. P. 177–188.
82. *Biernaskie J., Szymanska A., Windle V., Corbett D.* Bi-hemispheric contribution to functional motor recovery of the affected forelimb following focal ischemic brain injury in rats // Eur. J. Neurosci. 2005. Vol. 21. № 4. P. 989–999.
83. *Kinsbourne M., McMurray J.* The effect of cerebral dominance on time sharing between speaking and tapping by preschool children // Child Dev. 1974. Vol. 46. № 1. P. 240–242.
84. *Bütefisch C.M., Weßling M., Netz J. et al.* Relationship between interhemispheric inhibition and motor cortex excitability in subacute stroke patients // Neurorehabil. Neural Repair. 2008. Vol. 22. № 1. P. 4–21.
85. *Kobayashi M., Pascual-Leone A.* Transcranial magnetic stimulation in neurology // Lancet Neurol. 2003. Vol. 2. № 3. P. 145–156.
86. *Mohajerani M.H., Aminoltejari K., Murphy T.H.* Targeted mini-strokes produce changes in interhemispheric sensory signal processing that are indicative of disinhibition within minutes // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2011. Vol. 108. № 22. P. E183–E191.
87. *Vallone F., Lai S., Spalletti C. et al.* Post-stroke longitudinal alterations of inter-hemispheric correlation and hemispheric dominance in mouse pre-motor cortex // PLoS One. 2016. Vol. 11. № 1. ID e0146858.
88. *Meyer B.U., Röricht S., Gräfin von Einsiedel H. et al.* Inhibitory and excitatory interhemispheric transfers between motor cortical areas in normal humans and patients with abnormalities of the corpus callosum // Brain. 1995. Vol. 118. Pt. 2. P. 429–440.
89. *Loubinoux I., Carel C., Pariente J. et al.* Correlation between cerebral reorganization and motor recovery after subcortical infarcts // Neuroimage. 2003. Vol. 20. № 4. P. 2166–2180.
90. *Nair D.G., Hutchinson S., Fregni F. et al.* Imaging correlates of motor recovery from cerebral infarction and their physiological significance in well-recovered patients // Neuroimage. 2007. Vol. 34. № 1. P. 253–263.
91. *Fregni F., Pascual-Leone A.* Technology insight: noninvasive brain stimulation in neurology-perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS // Nat. Clin. Pract. Neurol. 2007. Vol. 3. № 7. P. 383–393.
92. *Barry M.D., Boddington L.J., Igelström K.M. et al.* Utility of intracerebral theta burst electrical stimulation to attenuate interhemispheric inhibition and to promote motor recovery after cortical injury in an animal model // Exp. Neurol. 2014. Vol. 261. P. 258–266.
93. *Kim D.Y., Lim J.Y., Kang E.K. et al.* Effect of transcranial direct current stimulation on motor recovery in patients with subacute stroke // Am. J. Phys. Med. Rehabil. 2010. Vol. 89. № 11. P. 879–886.
94. *Nowak D.A., Grefkes C., Ameli M., Fink G.R.* Interhemispheric competition after stroke: brain stimulation to enhance recovery of function of the affected hand // Neurorehabil. Neural Repair. 2009. Vol. 23. № 7. P. 641–656.
95. *Silasi G., Murphy T.H.* Stroke and the connectome: how connectivity guides therapeutic intervention // Neuron. 2014. Vol. 83. № 6. P. 1354–1368.
96. *Carter A.R., Shulman G.L., Corbetta M.* Why use a connectivity-based approach to study stroke and recovery of function? // Neuroimage. 2012. Vol. 62. № 4. P. 2271–2280.
97. *Grefkes C., Fink G.R.* Reorganization of cerebral networks after stroke: new insights from neuroimaging with connectivity approaches // Brain. 2011. Vol. 134. Pt. 5. P. 1264–1276.
98. *Sporns O., Tononi G., Kötter R.* The human connectome: a structural description of the human brain // PLoS Comput. Biol. 2005. Vol. 1. № 4. ID e42.
99. *James G.A., Lu Z.L., VanMeter J.W. et al.* Changes in resting state effective connectivity in the motor network following rehabilitation of upper extremity poststroke paresis // Top. Stroke Rehabil. 2009. Vol. 16. № 4. P. 270–281.
100. *Logothetis N.K.* What we can do and what we cannot do with fMRI // Nature. 2008. Vol. 453. № 7197. P. 869–878.



101. *Buzsáki G., Anastassiou C.A., Koch C.* The origin of extracellular fields and currents – EEG, ECoG, LFP and spikes // *Nat. Rev. Neurosci.* 2012. Vol. 13. № 6. P. 407–420.
102. *Westlake K.P., Hinkley L.B., Bucci M. et al.* Resting state α -band functional connectivity and recovery after stroke // *Exp. Neurol.* 2012. Vol. 237. № 1. P. 160–169.
103. *Van Meer M.P., van der Marel K., Otte W.M. et al.* Correspondence between altered functional and structural connectivity in the contralesional sensorimotor cortex after unilateral stroke in rats: a combined resting-state functional MRI and manganese-enhanced MRI study // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2010. Vol. 30. № 10. P. 1707–1711.
104. *Barbeau H., Visintin M.* Optimal outcomes obtained with body-weight support combined with treadmill training in stroke subjects // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2003. Vol. 84. № 10. P. 1458–1465.
105. *Finnigan S., van Putten M.J.* EEG in ischaemic stroke: quantitative EEG can uniquely inform (sub-)acute prognoses and clinical management // *Clin. Neurophysiol.* 2013. Vol. 124. № 1. P. 10–19.
106. *Wu W., Sun J., Jin Z. et al.* Impaired neuronal synchrony after focal ischemic stroke in elderly patients // *Clin. Neurophysiol.* 2011. Vol. 122. № 1. P. 21–26.
107. *Zeiler S.R., Krakauer J.W.* The interaction between training and plasticity in the poststroke brain // *Curr. Opin. Neurol.* 2013. Vol. 26. № 6. P. 609–616.
108. *Buzsáki G., Schomburg E.W.* What does gamma coherence tell us about inter-regional neural communication? // *Nat. Neurosci.* 2015. Vol. 18. № 4. P. 484–489.
109. *Lisman J.E., Jensen O.* The θ - γ neural code // *Neuron.* 2013. Vol. 77. № 6. P. 1002–1016.
110. *Friston K., Moran R., Seth A.K.* Analysing connectivity with Granger causality and dynamic causal modelling // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2013. Vol. 23. № 2. P. 172–178.
111. *Hosp J.A., Luft A.R.* Cortical plasticity during motor learning and recovery after ischemic stroke // *Neural Plast.* 2011. Vol. 2011. ID 871296.
112. *Rossi S., Pasqualetti P., Tecchio F. et al.* Corticospinal excitability modulation during mental simulation of wrist movements in human subjects // *Neurosci. Lett.* 1998. Vol. 243. № 1–3. P. 147–151.
113. *Rijntjes M.* Mechanisms of recovery in stroke patients with hemiparesis or aphasia: new insights, old questions and the meaning of therapies // *Curr. Opin. Neurol.* 2006. Vol. 19. № 1. P. 76–83.
114. *Takeuchi N., Tada T., Chuma T. et al.* Disinhibition of the premotor cortex contributes to a maladaptive change in the affected hand after stroke // *Stroke.* 2007. Vol. 38. № 5. P. 1551–1556.
115. *Quartarone A., Siebner H.R., Rothwell J.C.* Task-specific hand dystonia: can too much plasticity be bad for you? // *Trends Neurosci.* 2006. Vol. 29. № 4. P. 192–199.
116. *Takeuchi N., Izumi S.* Maladaptive plasticity for motor recovery after stroke: mechanisms and approaches // *Neural Plast.* 2012. Vol. 2012. ID 359728.
117. *Flor H.* Maladaptive plasticity, memory for pain and phantom limb pain: review and suggestions for new therapies // *Expert Rev. Neurother.* 2008. Vol. 8. № 5. P. 809–818.
118. *Chisari C.* Bottom-up or top-down approach? Understanding the way to reach the milestone of recovery in stroke // *Int. J. Neurorehabil.* 2015. Vol. 2. № 1. ID e107.
119. *Chisari C., Bertolucci F., Monaco V. et al.* Robot-assisted gait training improves motor performances and modifies Motor Unit firing in poststroke patients // *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* 2015. Vol. 51. № 1. P. 59–69.
120. *Dayan E., Censor N., Buch E.R. et al.* Noninvasive brain stimulation: from physiology to network dynamics and back // *Nat. Neurosci.* 2013. Vol. 16. № 7. P. 838–844.
121. *Dayan E., Cohen L.G.* Neuroplasticity subserving motor skill learning // *Neuron.* 2011. Vol. 72. № 3. P. 443–454.
122. *Sandrini M., Cohen L.G.* Noninvasive brain stimulation in neurorehabilitation // *Handb. Clin. Neurol.* 2013. Vol. 116. P. 499–524.
123. *Wessel M.J., Zimmerman M., Hummel F.C.* Non-invasive brain stimulation: an interventional tool for enhancing behavioral training after stroke // *Front. Hum. Neurosci.* 2015. Vol. 9. ID 265.
124. *Huang Y.Z., Edwards M.J., Rounis E. et al.* Theta burst stimulation of the human motor cortex // *Neuron.* 2005. Vol. 45. № 2. P. 201–206.
125. *Hummel F.C., Cohen L.G.* Non-invasive brain stimulation: a new strategy to improve neurorehabilitation after stroke? // *Lancet Neurol.* 2006. Vol. 5. № 8. P. 708–712.
126. *Ziemann U., Rothwell J.C., Ridding M.C.* Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex // *J. Physiol.* 1996. Vol. 496. Pt. 3. P. 873–881.
127. *Liew S.L., Santarnecchi E., Buch E.R., Cohen L.G.* Non-invasive brain stimulation in neurorehabilitation: local and distant effects for motor recovery // *Front. Hum. Neurosci.* 2014. Vol. 8. ID 378.
128. *Chen R., Classen J., Gerloff C. et al.* Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation // *Neurology.* 1997. Vol. 48. № 5. P. 1398–1403.
129. *Pascual-Leone A., Grafman J., Hallett M.* Modulation of cortical motor output maps during development of implicit and explicit knowledge // *Science.* 1994. Vol. 263. № 5151. P. 1287–1289.
130. *Huerta P.T., Volpe B.T.* Transcranial magnetic stimulation, synaptic plasticity and network oscillations // *J. Neuroeng. Rehabil.* 2009. Vol. 6. ID 7.
131. *Stefan K., Kunesch E., Cohen L.G. et al.* Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation // *Brain.* 2000. Vol. 123. Pt. 3. P. 572–584.



132. *Nitsche M.A., Paulus W.* Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation // *J. Physiol.* 2000. Vol. 527. Pt. 3. P. 633–639.
133. *Utz K.S., Dimova V., Oppenländer K., Kerkhoff G.* Electrified minds: transcranial direct current stimulation (tDCS) and galvanic vestibular stimulation (GVS) as methods of non-invasive brain stimulation in neuropsychology: a review of current data and future implications // *Neuropsychologia.* 2010. Vol. 48. № 10. P. 2789–2810.
134. *Liebetanz D., Nitsche M.A., Tergau F., Paulus W.* Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability // *Brain.* 2002. Vol. 125. Pt. 10. P. 2238–2247.
135. *Kinsbourne M.* Hemi-neglect and hemisphere rivalry // *Adv. Neurol.* 1977. Vol. 18. P. 41–49.
136. *Kinsbourne M.* Dichotic imbalance due to isolated hemisphere occlusion or directional rivalry? // *Brain Lang.* 1980. Vol. 11. № 1. P. 221–224.
137. *Takeuchi N., Chuma T., Matsuo Y. et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation of contralesional primary motor cortex improves hand function after stroke // *Stroke.* 2005. Vol. 36. № 12. P. 2681–2686.
138. *Ward N.S., Cohen L.G.* Mechanisms underlying recovery of motor function after stroke // *Arch. Neurol.* 2004. Vol. 61. № 12. P. 1844–1848.
139. *Censor N., Dimyan M.A., Cohen L.G.* Modification of existing human motor memories is enabled by primary cortical processing during memory reactivation // *Curr. Biol.* 2010. Vol. 20. № 17. P. 1545–1549.
140. *Muellbacher W., Ziemann U., Wissel J. et al.* Early consolidation in human primary motor cortex // *Nature.* 2002. Vol. 415. № 6872. P. 640–644.
141. *Pascual-Leone A., Tarazona F., Keenan J. et al.* Transcranial magnetic stimulation and neuroplasticity // *Neuropsychologia.* 1998. Vol. 37. № 2. P. 207–217.
142. *Reis J., Schambra H.M., Cohen L.G. et al.* Noninvasive cortical stimulation enhances motor skill acquisition over multiple days through an effect on consolidation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009. Vol. 106. № 5. P. 1590–1595.
143. *Schambra H.M., Abe M., Luckenbaugh D.A. et al.* Probing for hemispheric specialization for motor skill learning: a transcranial direct current stimulation study // *J. Neurophysiol.* 2011. Vol. 106. № 2. P. 652–661.
144. *Takeuchi N., Tada T., Tushima M. et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation over bilateral hemispheres enhances motor function and training effect of paretic hand in patients after stroke // *J. Rehabil. Med.* 2009. Vol. 41. № 13. P. 1049–1054.
145. *Ameli M., Grefkes C., Kemper F. et al.* Differential effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over ipsilesional primary motor cortex in cortical and subcortical middle cerebral artery stroke // *Ann. Neurol.* 2009. Vol. 66. № 3. P. 298–309.
146. *Grefkes C., Nowak D.A., Wang L.E. et al.* Modulating cortical connectivity in stroke patients by rTMS assessed with fMRI and dynamic causal modeling // *Neuroimage.* 2010. Vol. 50. № 1. P. 233–242.
147. *Takeuchi N., Tada T., Tushima M., Ikoma K.* Correlation of motor function with transcallosal and intracortical inhibition after stroke // *J. Rehabil. Med.* 2010. Vol. 42. № 10. P. 962–966.
148. *Agostino R., Iezzi E., Dinapoli L. et al.* Effects of 5 Hz subthreshold magnetic stimulation of primary motor cortex on fast finger movements in normal subjects // *Exp. Brain Res.* 2007. Vol. 180. № 1. P. 105–111.
149. *Aisen M.L., Krebs H.I., Hogan N. et al.* The effect of robot-assisted therapy and rehabilitative training on motor recovery following stroke // *Arch. Neurol.* 1997. Vol. 54. № 4. P. 443–446.
150. *Reinkensmeyer D.J., Kahn L.E., Averbuch M. et al.* Understanding and treating arm movement impairment after chronic brain injury: progress with the ARM guide // *J. Rehabil. Res. Dev.* 2000. Vol. 37. № 6. P. 653–662.
151. *Marchal-Crespo L., Reinkensmeyer D.J.* Review of control strategies for robotic movement training after neurologic injury // *J. Neuroeng. Rehabil.* 2009. Vol. 6. ID 20.
152. *Maciejasz P., Eschweiler J., Gerlach-Hahn K. et al.* A survey on robotic devices for upper limb rehabilitation // *J. Neuroeng. Rehabil.* 2014. Vol. 11. ID 3.
153. *Posteraro F., Mazzoleni S., Aliboni S. et al.* Robot-mediated therapy for paretic upper limb of chronic patients following neurological injury // *J. Rehabil. Med.* 2009. Vol. 41. № 12. P. 976–980.
154. *Novak D., Nagle A., Keller U. et al.* Increasing motivation in robot-aided arm rehabilitation with competitive and cooperative gameplay // *J. Neuroeng. Rehabil.* 2014. Vol. 11. ID 64.
155. *Hidler J., Nichols D., Pelliccio M., Brady K.* Advances in the understanding and treatment of stroke impairment using robotic devices // *Top. Stroke Rehabil.* 2005. Vol. 12. № 2. P. 22–35.
156. *Prange G.B., Jannink M.J., Groothuis-Oudshoorn C.G. et al.* Systematic review of the effect of robot-aided therapy on recovery of the hemiparetic arm after stroke // *J. Rehabil. Res. Dev.* 2006. Vol. 43. № 2. P. 171–184.
157. *Fasoli S.E., Krebs H.I., Stein J. et al.* Robotic therapy for chronic motor impairments after stroke: follow-up results // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2004. Vol. 85. № 7. P. 1106–1111.
158. *Hesse S., Waldner A., Tomelleri C.* Innovative gait robot for the repetitive practice of floor walking and stair climbing up and down in stroke patients // *J. Neuroeng. Rehabil.* 2010. Vol. 7. ID 30.
159. *Freivogel S., Schmalohr D., Mehrholz J.* Improved walking ability and reduced therapeutic stress with an electromechanical gait device // *J. Rehabil. Med.* 2009. Vol. 41. № 9. P. 734–739.
160. *Veneman J.F., Ekkelenkamp R., Kruidhof R. et al.* A series elastic and Bowden cable-based actuation system for use as torque-actuator in exoskeleton-type robots // *Int. J. Rob. Res.* 2006. Vol. 25. № 3. P. 261–268.



161. Colombo G., Joerg M., Schreier R., Dietz V. Treadmill training of paraplegic patients using a robotic orthosis // J. Rehabil. Res. Dev. 2000. Vol. 37. № 6. P. 693–700.
162. Hornby T.G., Campbell D.D., Kahn J.H. et al. Enhanced gait-related improvements after therapist- versus robotic-assisted locomotor training in subjects with chronic stroke // Stroke. 2008. Vol. 39. № 6. P. 1786–1792.
163. Husemann B., Müller F., Krewer C. et al. Effects of locomotion training with assistance of a robot-driven gait orthosis in hemiparetic patients after stroke: a randomized controlled pilot study // Stroke. 2007. Vol. 38. № 2. P. 349–354.
164. Colombo G., Wirz M., Dietz V. Driven gait orthosis for improvement of locomotor training in paraplegic patients // Spinal Cord. 2001. Vol. 39. № 5. P. 252–255.
165. Schwartz I., Sajin A., Fisher I. et al. The effectiveness of locomotor therapy using robotic-assisted gait training in subacute stroke patients: a randomized controlled trial // PM R. 2009. Vol. 1. № 6. P. 516–523.
166. Werner C., von Frankenberg S., Treig T. et al. Treadmill training with partial body weight support and an electromechanical gait trainer for restoration of gait in subacute stroke patients: a randomized crossover study // Stroke. 2002. Vol. 33. № 12. P. 2895–2901.
167. Westlake K.P., Patten C. Pilot study of Lokomat versus manual-assisted treadmill training for locomotor recovery post-stroke // J. Neuroeng. Rehabil. 2009. Vol. 6. ID 18.
168. Chisari C., Fanciullacci C., Lamola G. et al. NIBS-driven brain plasticity // Arch. Ital. Biol. 2014. Vol. 152. № 4. P. 247–258.
169. Mayr A., Kofler M., Quirbach E. et al. Prospective, blinded, randomized crossover study of gait rehabilitation in stroke patients using the Lokomat gait orthosis // Neurorehabil. Neural Repair. 2007. Vol. 21. № 4. P. 307–314.
170. Chang W.H., Kim Y.H. Robot-assisted therapy in stroke rehabilitation // J. Stroke. 2013. Vol. 15. № 3. P. 174–181.
171. Basteris A., Nijenhuis S.M., Stienen A.H. et al. Training modalities in robot-mediated upper limb rehabilitation in stroke: a framework for classification based on a systematic review // J. Neuroeng. Rehabil. 2014. Vol. 11. ID 111.
172. Edwards D.J. On the understanding and development of modern physical neurorehabilitation methods: robotics and non-invasive brain stimulation // J. Neuroeng. Rehabil. 2009. Vol. 6. ID 3.
173. Pellegrino G., Tomasevic L., Tombini M. et al. Inter-hemispheric coupling changes associate with motor improvements after robotic stroke rehabilitation // Restor. Neurol. Neurosci. 2012. Vol. 30. № 6. P. 497–510.
174. Takahashi C.D., Der-Yeghiaian L., Le V. et al. Robot-based hand motor therapy after stroke // Brain. 2008. Vol. 131. Pt. 2. P. 425–437.
175. Várkuti B., Guan C., Pan Y. et al. Resting state changes in functional connectivity correlate with movement recovery for BCI and robot-assisted upper-extremity training after stroke // Neurorehabil. Neural Repair. 2013. Vol. 27. № 1. P. 53–62.
176. Nessler J.A., Timoszyk W., Merlo M. et al. A robotic device for studying rodent locomotion after spinal cord injury // IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng. 2005. Vol. 13. № 4. P. 497–506.
177. Fong A.J., Cai L.L., Otsoshi C.K. et al. Spinal cord-transected mice learn to step in response to quipazine treatment and robotic training // J. Neurosci. 2005. Vol. 25. № 50. P. 11738–11747.
178. Spalletti C., Lai S., Mainardi M. et al. A robotic system for quantitative assessment and poststroke training of forelimb retraction in mice // Neurorehabil. Neural Repair. 2014. Vol. 28. № 2. P. 188–196.

Adaptive Neuroplasticity After Ischemic Brain Damage and Its Contribution to the Recovery of Patients After Stroke: Theoretical Prerequisites for Effective Neurorehabilitation

S.A. Zhivolupov, PhD, Prof.¹, I.A. Voznyuk, PhD, Prof.^{1,2}, I.N. Samartsev, PhD¹, A.Yu. Kravchuk¹, Zh.E. Bondarenko¹

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov

² Saint Petersburg I.I. Dzhanlidze Research Institute of Emergency Medicine

Contact person: Sergey A. Zhivolupov, peroslava@yandex.ru

Ischemic brain damage, like other pathogenic factors, initiates the reorganization of cortical centers and conductive pathways beyond the 'nuclear zone' of the heart attack, which limits spontaneous recovery of functions in victims. Accordingly, knowledge of the underlying patterns of post-ischemic neuroplastic remodeling is critical to the development of more effective post-stroke rehabilitation strategies. The paper discusses modern insights into the patterns of post-insult reorganization of the central nervous system, studied in rodents as well as in clinical settings, which has revealed the mechanisms behind the remodeling of neural networks in the penumbra zone and contralateral hemisphere following ischemic damage. At the same time, analysis of electrophysiological experimental data demonstrated the restructuring of functional bonds in both hemispheres, far beyond the infarct focus; and biochemical studies on the model of chronic brain ischemia in patients revealed key trophic factors determining compensatory recovery processes. The obtained results allow to justify the use of methods of non-invasive brain stimulation and some pharmacological agents to accelerate recovery of disturbed functions in patients of this profile, which allows to form rehabilitation protocols using robotic devices, as a tool contributing to the development of adaptive neuroplasticity and functional recovery.

Key words: stroke, motor cortex, neuroplasticity, interfloor connections, non-invasive brain stimulation, local field potentials, rehabilitation, robotics