

О РОЛИ ПРАЙМИНГА В РАЗВИТИИ СОВРЕМЕННЫХ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

© 2024 г. А.И. Федотчев*,#

**Институт биофизики клетки РАН — обособленное подразделение Федерального исследовательского центра «Пушкинский научный центр биологических исследований РАН», ул. Институтская, 3, Пушкино Московской области, 142290, Россия*

#E-mail: fedotchev@mail.ru

Поступила в редакцию 10.01.2024 г.

После доработки 10.01.2024 г.

Принята к публикации 17.01.2024 г.

Проанализированы исследования последних лет, использующие прайминг, или эффект предшествования, при восстановлении нарушенных функций и когнитивной реабилитации пациентов неврологической клиники. Рассмотрены различные виды прайминга, включая транскраниальную магнитную и электрическую стимуляцию, а также предварительное предъявление акустических и зрительных стимулов. Представленные данные показывают, что диапазон условий и конкретных видов успешного применения прайминга в клинике достаточно широк, а число предпринятых исследований ежегодно возрастает. Считается, что в основе позитивных эффектов прайминга при лечении многих неврологических и психогенных расстройств лежит активация механизмов нейропластичности. На примере собственных исследований автора подчеркиваются достоинства зрительного прайминга в виде резонансного сканирования, или светодиодной фотостимуляции с градуально возрастающей частотой в пределах основных ритмов электроэнцефалограммы.

Ключевые слова: неинвазивная стимуляция мозга, восстановление нарушенных функций, когнитивная реабилитация, индукция механизмов нейропластичности, резонансное сканирование, ЭЭГ-управляемая адаптивная нейростимуляция.

DOI: 10.31857/S0006302924020231, EDN: OTFDL

Прайминг, или эффект предшествования, заключается в использовании предшествующего неинвазивного воздействия, которое через механизмы возбудимости и нейропластичности модулирует эффект последующей стимуляции. В качестве прайминга может выступать тот же или другой протокол стимуляции мозга, а также любой вариант активности — когнитивная нагрузка, физические упражнения и т.п. [1]. Использование различных вариантов прайминга основано на концепции метапластичности, согласно которой порог для индукции нейропластических изменений является динамичным и существенно зависит от предшествующей активности [2, 3].

До сих пор значительное влияние прайминга на эффекты неинвазивной стимуляции мозга продемонстрировано главным образом в многочисленных исследованиях на здоровых людях [4–6]. Однако в последние годы прайминг-эффекты начинают активно использоваться при восстановлении нарушенных функций и когнитивной реабилита-

ции пациентов неврологической клиники. Цель представленной работы заключается в анализе недавних публикаций и выявлении перспектив дальнейшего развития данной линии клинических исследований.

Судя по литературным данным, наиболее активно в качестве прайминга используются транскраниальные магнитные и электрические воздействия. Показано, что предварительная ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция с частотой альфа-ритма электроэнцефалограммы (ЭЭГ) оказывает всего за один сеанс специфический нейромодулирующий эффект у пациентов с устойчивой к медикаментозной терапии депрессией [7]. Успешная индукция нервной возбудимости и нейропластичности достигалась при сочетании транскраниальной электростимуляции переменным током с транскраниальной магнитной стимуляцией [8], а также при предварительном воздействии ритмической транскраниальной магнитной стимуляции тета-вспышками [9].

Прайминг в виде транскраниальной электрической стимуляции постоянным током вызывает

Сокращение: ЭЭГ — электроэнцефалограмма.

долговременную пластичность, сходную с потенциацией, и это приводит к восстановлению нарушенной синаптической пластичности у пациентов с психическими расстройствами, включая депрессию и шизофрению [10]. При лечении расстройств аутистического спектра, черепно-мозговых травм, болезни Альцгеймера и диабета оказалось эффективным использование прайминга в виде предварительного предъявления ритмической транскраниальной магнитной стимуляции с частотой тета-ритма ЭЭГ [11]. Периодические воздействия транскраниальной магнитной стимуляции тета-вспышками, повышающими восприимчивость мозга к последующей стимуляции, оказались успешными и при восстановлении двигательных функций после инсульта [12]. Авторы считают, что такой прайминг создает состояние повышенной возбудимости, которое позволяет использовать методы лечения, индуцирующие нейропластичность и восстановление двигательных навыков.

Акустический прайминг может эффективно использоваться как средство индукции пластичности для восстановления функций после различных повреждений и травм. С этой целью были успешно использованы сочетания громкого звука с транскраниальной магнитной стимуляцией, что вызывало долгосрочные изменения в связях между корой и стволом мозга [13]. Данный подход был реализован авторами в носимом устройстве, сочетающем громкие акустические сигналы со стимуляцией двуглавой мышцы и предназначенном для использования в условиях повседневной жизни пациентами с нарушениями ретикулоспинального тракта [14]. Показано также, что акустический прайминг (тон 40 Гц) в сочетании с транскраниальной электрической стимуляцией переменным током приводит к улучшению когнитивных функций у пациентов с болезнью Альцгеймера [15].

Зрительный прайминг использован в недавнем исследовании для выявления особенностей детей с расстройствами аутистического спектра [16]. Здоровым и больным детям предъявляли целевые стимулы в виде решеток, состоящих из горизонтальных и вертикальных линий, а праймом служили вертикальные решетки, предъявляемые с небольшим опережением. Показано, что по сравнению с нормально развивающимися детьми у детей с расстройствами аутистического спектра изменяется временной характер взаимодействия прайма с целевыми стимулами.

С целью индукции нейропластичности предложен прием сенсорной тетанизации, который заключается в предъявлении последовательности быстро повторяющихся слуховых или зрительных стимулов [17]. Считается, что такой прайминг может служить диагностическим и лечебным ин-

струментом в клинических условиях. Для выявления динамических особенностей чувствительности зрительной коры при мигрени успешно использован зрительный прайминг («чирповая» стимуляция) в виде воздействия коротких серий ритмических световых импульсов в широком диапазоне частот [18]. Установлено, что усиленная реакция на такие воздействия наблюдается за 48 ч до начала приступа мигрени, но оптимальную периодичность применения зрительного прайминга в лечении мигрени еще предстоит установить.

Ранее в наших исследованиях для оценки зрелости корковой ритмики у младших школьников был применен прием резонансного сканирования, заключающийся в анализе ЭЭГ при светодиодной фотостимуляции с градуально возрастающей частотой в пределах основных ритмов ЭЭГ [19]. Было показано, что резонансное сканирование «высвечивает» посредством резонанса тонкую структуру индивидуального спектра ЭЭГ, выявляет потенциальные резонансно-активные осцилляторы мозга и может служить приемом стимуляции механизмов нейропластичности и повышения восприимчивости мозга к последующей стимуляции. Эти данные позволили предположить, что резонансное сканирование может успешно использоваться в качестве зрительного прайминга при проведении процедур подавления экзаменационного стресса и когнитивной реабилитации студентов университета с помощью ЭЭГ-управляемой адаптивной нейростимуляции с обратной связью [20]. Это предположение подтвердилось в строго контролируемых исследованиях, где было показано, что только в условиях предварительного резонансного сканирования у студентов регистрируются значимые позитивные сдвиги когнитивных функций и показателей функционального состояния, а также снижение уровня стресса [21]. О перспективности предложенного подхода свидетельствует тот факт, что благодаря оптимизации параметров предварительного резонансного сканирования может достигаться увеличенная эффективность лечебных воздействий [22].

Таким образом, рассмотренные данные показывают, что диапазон условий успешного применения прайминга в клинике достаточно широк, как и конкретные его характеристики (табл. 1). Вместе с тем на таблице можно отметить, что количество предпринятых исследований в последние годы экспоненциально увеличивается, что свидетельствует о перспективности этой линии исследований.

В заключение важно подчеркнуть, что рассмотренные примеры демонстрируют важную роль прайминга в развитии современных реабилитационных технологий. Судя по хронологии

Таблица 1. Динамика развития неинвазивных реабилитационных технологий, использующих прайминг

Цель/условие исследования	Вид прайминга	Предъявляемые стимулы	Ссылка
Лечение неврологических заболеваний	Транскраниальная электростимуляция переменным током	Электрическая/ магнитная стимуляция	Goldsworthy et al., 2016 [7]
Лечение неврологических заболеваний	Транскраниальная магнитная стимуляция тета-вспышками	Ритмическая магнитная стимуляция с частотой 3–5 Гц	Hordacre et al., 2017 [8]
Коррекция обучения и памяти при шизофрении	Сенсорная тетанизация	Быстро повторяющиеся слуховые или зрительные стимулы	Sanders et al., 2018 [17]
Лечение депрессии	Транскраниальная магнитная стимуляция	Ритмическая магнитная стимуляция с частотой 8–13 Гц	Zrenner et al., 2020 [9]
Лечение мигрени	Зрительный прайминг	Короткие серии ритмических световых импульсов разной частоты	Perenboom et al., 2020 [18]
Лечение двигательных нарушений	Акустический прайминг	Громкие акустические сигналы	Germann, Baker, 2021 [14]
Лечение психических расстройств	Транскраниальная электростимуляция постоянным током	Электрические+ ритмические световые стимулы	Frase et al., 2021 [10]
Восстановление двигательных функций после инсульта	Транскраниальная магнитная стимуляция тета вспышками	Ритмическая магнитная стимуляция с частотой 3–5 Гц	Zhang et al., 2022 [12]
Диагностика аутизма	Зрительный прайминг	Вертикальные/ горизонтальные решетки	Черенкова, Соколова, 2022 [16]
Определение зрелости корковой ритмики у школьников	Резонансное сканирование	Фотостимуляция с пошагово возрастающей частотой от 5 до 15 Гц	Савчук и др., 2022 [19]
Коррекция стресс-индуцированных состояний	Резонансное сканирование как зрительный прайминг	Фотостимуляция с пошагово возрастающей частотой	Fedotchev et al., 2023 [20]
Лечение болезни Альцгеймера	Акустический прайминг	Громкий тон 40 Гц+ транскраниальная электростимуляция переменным током	Liu et al., 2023 [15]
Лечение неврологических и психиатрических заболеваний	Транскраниальная магнитная стимуляция тета вспышками	Ритмическая магнитная стимуляция с частотой 3–5 Гц	Jannati et al., 2023 [11]
Двигательная реабилитация	Акустический прайминг	Звуковые щелчки+ электростимуляция	Germann et al., 2023 [13]
Когнитивная реабилитация студентов университета	Резонансное сканирование как зрительный прайминг	Фотостимуляция с пошагово возрастающей частотой	Полевая и др., 2023 [21]
Оптимизация параметров зрительного прайминга	Резонансное сканирование как зрительный прайминг	Фотостимуляция с пошагово возрастающей частотой	Федотчев и др., 2023 [22]

публикаций, эта роль со временем возрастает. Наряду с магнитными и электрическими воздействиями широкие клинические перспективы открываются в связи с использованием акустического и зрительного прайминга. Перспективным представляется применение в качестве прайминга резонансного сканирования за счет таких его достоинств, как динамичность, программно-управляемые цифровые параметры стимуляции и возможность вовлечения центральных регуляторных механизмов мозга в лечебный процесс.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 22-18-20075).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая работа не содержит описания собственных исследований с использованием людей и животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Бакулин И. С., Пойдашева А. Г., Лагода Д. Ю., Супонева Н. А. и Пирадов М. А. Перспективы развития терапевтической транскраниальной магнитной стимуляции. *Нервные болезни*, **4**, 3–10 (2021).
- Keller C. J., Huang Y., Herrero J. L., Fini M. E., Du V., Lado F. A., Honey Ch. J., and Mehta A. D. Induction and quantification of excitability changes in human cortical networks. *J. Neurosci.*, **38** (23), 5384–5398 (2018). DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1088-17.2018
- Бакулин И. С., Пойдашева А. Г., Забирова А. Х., Супонева Н. А. и Пирадов М. А. Метапластичность и неинвазивная стимуляция мозга: поиск новых биомаркеров и направлений терапевтической нейромодуляции. *Анналы клинич. эксперим. неврологии*, **16** (3), 74–82 (2022). DOI: 10.54101/ACEN.2022.3.9
- Hassanzahraee M., Zoghi M., and Jaberzadeh S. How different priming stimulations affect the corticospinal excitability induced by noninvasive brain stimulation techniques: a systematic review and meta-analysis. *Rev. Neurosci.*, **29** (8), 883–899 (2018). DOI: 10.1515/revneuro-2017-0111
- Haslacher D., Nasr K., Robinson S. E., Braun Ch., and Soekadar S. R. A set of electroencephalographic (EEG) data recorded during amplitude-modulated transcranial alternating current stimulation (AM-tACS) targeting 10-Hz steady-state visually evoked potentials (SSVEP). *Data Brief*, **36**, 107011 (2021). DOI: 10.1016/j.dib.2021.107011
- Liu B., Yan X., Chen X., Wang Y. and Gao X. tACS facilitates flickering driving by boosting steady-state visual evoked potentials. *J. Neural Eng.*, **18** (6), 066042 (2021). DOI: 10.1088/1741-2552/ac3ef3
- Goldsworthy M. R., Vallence A. M., Yang R., Pitcher J. B., and Ridding M. C. Combined transcranial alternating current stimulation and continuous theta burst stimulation: a novel approach for neuroplasticity induction. *Eur. J. Neurosci.*, **43** (4), 572–579 (2016).
- Hordacre B., Goldsworthy M. R., Vallence A. M., Darvishi S., Moezzi B., Hamada M., Rothwell J. C., and Ridding M. C. Variability in neural excitability and plasticity induction in the human cortex: A brain stimulation study. *Brain Stimul.*, **10**, 588–595 (2017). DOI: 10.1016/j.brs.2016.12.001
- Zrenner B., Zrenner C., Gordon P. C., Belardinelli P., McDermott E. J., Soekadar S. R., Fallgatter A. J., Ziemann U., and Müller-Dahlhaus F. Brain oscillation-synchronized stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in depression using real-time EEG-triggered TMS. *Brain Stimul.*, **13** (1), 197–220 (2020). DOI: 10.1016/j.brs.2019.10.007
- Frase L., Mertens L., Krahle A., Bhatia K., Feige B., Heinrich S. P., Vestring S., Nissen Ch., Domschke K., Bach M., and Normann C. Transcranial direct current stimulation induces long-term potentiation-like plasticity in the human visual cortex. *Transl. Psychiatry*, **11** (1), 17 (2021). DOI: 10.1038/s41398-020-01134-4
- Jannati A., Oberman L. M., Rotenberg A., and Pascual-Leone A. Assessing the mechanisms of brain plasticity by transcranial magnetic stimulation. *Neuropsychopharmacology*, **48** (1), 191–208 (2023). DOI: 10.1038/s41386-022-01453-8
- Zhang J. J., Bai Z., and Fong K. N. Priming intermittent theta burst stimulation for hemiparetic upper limb after stroke: A randomized controlled trial. *Stroke*, **53** (7), 2171–2181 (2022). DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.037870
- Germann M., Maffitt N. J., Poll A., Raditya M., Ting J. S. K., and Baker S. N. Pairing transcranial magnetic stimulation and loud sounds produces plastic changes in motor output. *J. Neurosci.*, **43** (14), 2469–2481 (2023). DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0228-21.2022
- Germann M. and Baker S. N. Evidence for Subcortical Plasticity after Paired Stimulation from a Wearable Device. *J. Neurosci.*, **41** (7), 1418–1428 (2021). DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1554-20.2020
- Liu Y., Liu S., Tang C., Tang K., Liu D., Chen M., Mao Z., and Xia X. Transcranial alternating current stimulation combined with sound stimulation improves cognitive function in patients with Alzheimer's disease: Study protocol for a randomized controlled trial. *Front. Aging Neurosci.*, **14**, 1068175 (2023). DOI: 10.3389/fnagi.2022.1068175
- Черенкова Л. В. и Соколова Л. В. Зрительный прайминг у детей с расстройствами аутистического спектра. *Клиническая и специальная психология*,

- 11 (2), 192–209 (2022). DOI: 10.17759/cpse.2022110109
17. Sanders P. J., Thompson B., Corballis P. M., Maslin M., and Searchfield G. D. A review of plasticity induced by auditory and visual tetanic stimulation in humans. *Eur. J. Neurosci.*, **48** (4), 2084–2097 (2018). DOI: 10.1111/ejn.14080
18. Perenboom M. J. L., van de Ruit M., Zielman R., van den Maagdenberg A. M. J. M., Ferrari M. D., Carpay J. A., and Tolner E. A. Enhanced pre-ictal cortical responsivity in migraine patients assessed by visual chirp stimulation. *Cephalalgia*, **40**, 913–923 (2020). DOI: 10.1177/0333102420912
19. Савчук Л. В., Полевая С. А., Парин С. Б., Бондарь А. Т. и Федотчев А. И. Резонансное сканирование и анализ электроэнцефалограммы при определении зрелости корковой ритмики у младших школьников. *Биофизика*, **67** (2), 354–361 (2022). DOI: 10.31857/S0006302922020181
20. Fedotchev A., Parin S., and Polevaya S. Resonance Scanning as an Efficiency Enhancer for EEG-Guided Adaptive Neurostimulation *Life*, **13** (3), 620 (2023). DOI: 10.3390/life13030620
21. Полевая С. А., Парин С. Б. и Федотчев А. И. Сочетание ЭЭГ-управляемой адаптивной нейростимуляции с резонансным сканированием в коррекции стрессиндуцированных состояний и когнитивной реабилитации студентов университета. *Бюл. эксп. биологии и медицины*, **175** (6), 710–714 (2023). DOI: 10.47056/0365-9615-2023-175-6-710-714
22. Федотчев А. И., Полевая С. А. и Парин С. Б. Эффективность ЭЭГ-управляемой адаптивной нейростимуляции увеличивается при оптимизации параметров предшествующего резонансного сканирования. *Физиология человека*, **49** (5), 17–24 (2023). DOI: 10.31857/S0131164623600039

On the Role of Priming in the Development of Modern Rehabilitation Technologies

A.I. Fedotchev*

*Institute of Cell Biophysics, Russian Academy of Sciences, Institutskaya ul. 3, Pushchino, Moscow Region, 142290 Russia

Research studies conducted over the last years relating to the use of priming or the precedence effect while restoring impaired functions and cognitive rehabilitation of patients in a neurological clinic are analyzed. This paper is about the wide variety of priming, including transcranial magnetic and electrical stimulation, as well as preliminary presentation of acoustic and visual stimuli. The data presented show a wide range of conditions under which specific types of priming can be successfully used in the clinic, taking into account that the number of studies is growing every year. It is thought that the activation of neuroplasticity mechanisms underlies the positive effects of priming in the treatment of various neurological and psychogenic disorders. Based on the results obtained, the present research demonstrates that visual object priming is effective through the procedure of resonance scanning, or LED photostimulation with the frequency gradually increasing in the range of main EEG rhythms.

Keywords: non-invasive brain stimulation, restoration of impaired functions, cognitive rehabilitation, induction of neuroplasticity mechanisms, resonance scanning, EEG-guided adaptive neurostimulation