

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Бордовский Сергей Петрович

**Транскраниальная электрическая стимуляция в комплексной терапии
моторных и немоторных симптомов болезни Паркинсона**

3.1.24. Неврология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Парфенов Владимир Анатольевич

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	19
1.1. Болезнь Паркинсона: характеристика, терапия, проблемы	19
1.2. Методика и механизм действия транскраниальной стимуляции постоянным током	21
1.3. Влияние транскраниальной стимуляции постоянным током на моторный компонент болезни Паркинсона	24
1.4. Влияние транскраниальной стимуляции постоянным током на когнитивный компонент болезни Паркинсона	26
1.5. Влияние транскраниальной стимуляции постоянным током на аффективный компонент болезни Паркинсона	29
1.6. Транскраниальная стимуляция постоянным током в комбинации с когнитивным тренингом	31
ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
2.1. Общая характеристика группы пациентов	37
2.2. Методы исследования	41
2.3. Статистический анализ	43
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	46
3.1. Характеристика выборки пациентов	46
3.2. Динамика моторных функций	49
3.3. Динамика когнитивных показателей	51
3.4. Динамика показателей аффективной сферы	55
3.5. Анализ с применением линейных моделей смешанных эффектов	58
3.6. Клиническое наблюдение	65
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ	69
4.1. Влияние транскраниальной стимуляции постоянным током на моторные симптомы болезни Паркинсона	69

4.2. Влияние транскраниальной стимуляции постоянным током на когнитивные функции при болезни Паркинсона.....	76
4.3. Влияние транскраниальной стимуляции постоянным током на эмоциональные нарушения и качество жизни.....	82
4.4. Ограничения исследования и перспективы	88
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	99
ВЫВОДЫ.....	101
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	103
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	105
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	107

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Болезнь Паркинсона (БП) – одно из самых распространенных нейродегенеративных заболеваний, характеризующееся прогрессирующими двигательными и когнитивно-аффективными нарушениями [1–3]. Согласно современным систематическим данным, распространенность БП неуклонно возрастала в период с 1980 по 2023 год: глобальная стандартизованная по возрасту распространенность увеличилась с 56,5 до 83,4 на 100 000 населения, а заболеваемость составляет от 5 до более чем 35 случаев на 100 000 человеко-лет, что подчеркивает масштаб медико-социального бремени заболевания [4].

Современная базисная терапия БП основана преимущественно на медикаментозной дофаминергической коррекции. Однако фармакотерапия со временем теряет эффективность по мере прогрессирования болезни, сопровождается осложнениями (флюктуации, дискинезии) и слабо влияет на немоторные симптомы. Эту проблему подробно рассматривают Antonini A. и соавт. (2023), указывая, что целый ряд клинически значимых симптомов БП, включая постуральную нестабильность, когнитивное снижение, депрессию и вегетативные нарушения, остается резистентным к терапии препаратами леводопы [5]. В связи с этим актуален поиск новых безопасных методов лечения БП, способных дополнять стандартную терапию и воздействовать на широкий спектр симптомов.

В число дополнительных методов терапии БП в последние годы вошли методы неинвазивной нейромодуляции. Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) обладает определенной эффективностью при БП [6–8], однако результаты клинических исследований неоднородны, оптимальные параметры протоколов остаются предметом дискуссий, а доступность метода ограничена необходимостью специализированного оборудования. Глубокая стимуляция мозга (англ. *deep brain stimulation*, DBS) – высокоэффективный хирургический метод лечения

резистентных случаев, однако он инвазивен и подходит не всем пациентам [9–11]. На этом фоне транскраниальная стимуляция постоянным током (ТСПТ, англ. *transcranial direct current stimulation, tDCS*) привлекает большое внимание как относительно новый неинвазивный метод нейромодуляции при БП [12].

Данный метод основан на воздействии слабым постоянным током (1–2 мА) посредством электродов, фиксированных на поверхности головы. В отличие от ТМС, ТСПТ не индуцирует потенциалов действия: анодная стимуляция смещает мембранный потенциал в направлении деполяризации с повышением нейрональной возбудимости, катодная вызывает гиперполяризацию и соответствующее угнетение возбудимости. С точки зрения профиля безопасности ТСПТ имеет очевидные преимущества перед инвазивными и более интенсивными нейростимуляционными методами. Нежелательные явления, как правило, носят транзиторный характер: покалывание или ощущение жжения в проекции электродов, редко – фосфены либо головная боль низкой интенсивности, разрешающиеся в течение 15–20 минут без дополнительного вмешательства. Совокупность перечисленных свойств, таких как технологическая простота и благоприятная переносимость, обуславливает перспективность ТСПТ для длительных и комбинированных реабилитационных программ у пациентов с БП.

На сегодняшний день накоплены данные о возможности применения ТСПТ для коррекции различных проявлений БП. Проведены многоцентровые рандомизированные контролируемые исследования, выполнены мета-анализы и систематические обзоры, посвященные оценке эффективности ТСПТ при БП. Клинические исследования демонстрируют умеренный потенциал ТСПТ в отношении улучшения двигательных функций – особенно гипокинезии, постуральной неустойчивости и нарушений походки. Кроме того, по данным исследований, ТСПТ способна положительно влиять на когнитивные функции, в первую очередь на управляющие функции и рабочую память. Показано также положительное влияние ТСПТ на аффективную сферу больных БП, в частности достоверное снижение выраженности депрессивной симптоматики. Таким образом, использование ТСПТ рассматривается как перспективное направление

комплексной терапии болезни Паркинсона, направленное на коррекцию как моторных, так и немоторных проявлений болезни при хорошей переносимости процедуры. Однако в ряде исследований получены данные об отсутствии эффективности метода при БП [13–15]. Актуальность нового исследования обусловлена потребностью в углубленном изучении эффективности ТСПТ при БП и разработке оптимальных протоколов ее применения.

Степень разработанности темы исследования

Метод транскраниальной стимуляции постоянным током является относительно новым направлением в лечении болезни Паркинсона, активно изучающимся за последние ~15 лет. За рубежом накоплен значительный опыт исследований: опубликованы десятки рандомизированных контролируемых испытаний, посвященных применению ТСПТ при БП, а также сводные аналитические работы. Согласно данным систематических обзоров и мета-анализов, около 80–90% исследований отмечают положительное влияние ТСПТ на различные аспекты состояния пациентов с БП. Наиболее убедительные результаты получены в отношении улучшения управляющих функций и ряда моторных показателей (например, параметров походки). Вместе с тем отдельные обзоры указывают на противоречивость данных: так, мета-анализ de Oliveira et al. (2022) и сетевой мета-анализ X. Liu et al. (2023) не обнаружили достаточных доказательств улучшения двигательных функций под воздействием ТСПТ в общей совокупности исследований. Это может быть связано с гетерогенностью протоколов стимуляции и характеристик выборок, а также с ограничениями размеров выборок отдельных работ.

В то же время другие обобщающие работы подтверждают эффективность метода. К примеру, обзор F. Pol et al. (2021), включивший 18 исследований с анодной ТСПТ моторной коры, продемонстрировал достоверное улучшение параметров походки у пациентов с БП под влиянием стимуляции. Положительный эффект при этом сохранялся от 2 недель до 3 месяцев после курса, особенно при

использовании протоколов с несколькими анодными электродами. Ряд работ указывает, что выраженность эффекта может зависеть от исходной тяжести симптомов: мета-анализ Z. Duan и C. Zhang (2024) выявил, что наибольшую пользу от ТСПТ получают более молодые пациенты с менее тяжелыми двигательными нарушениями, подчеркивая необходимость персонализированного подхода. Кроме того, согласно Nguyen et al. (2024), ТСПТ достоверно улучшает показатели как походки, так и равновесия, причем эти улучшения достигаются как при изолированной стимуляции, так и при комбинированной терапии с физической реабилитацией.

Отдельного внимания заслуживает влияние ТСПТ на когнитивные и аффективные нарушения при БП. Большинство исследований (в т.ч. обзоры Suarez-García et al., 2020, Begemann et al., 2020 и Souto J.J.S., 2024 [16–18]) сходятся во мнении, что ТСПТ способна улучшать когнитивные функции, особенно внимание, рабочую память и управляющие функции. При этом некоторые когнитивные домены (например, вербальная беглость, обучаемость) по данным отдельных мета-анализов могут оставаться без значимых изменений. Показано также, что ТСПТ положительно влияет на симптомы депрессии и тревоги у пациентов с БП, хотя целевых исследований именно аффективных эффектов относительно немного. В сумме, несмотря на отдельные разногласия, тема применения ТСПТ при болезни Паркинсона достаточно активно разработана на международном уровне и продолжает развиваться. В российской научной литературе данных по этой теме пока недостаточно: большинство исследований выполнено зарубежными авторами. Данная диссертационная работа восполняет этот пробел, представляя одно из первых комплексных исследований применения ТСПТ у пациентов с болезнью Паркинсона в отечественной практике.

Цель и задачи исследования

Оценить клиническую эффективность транскраниальной стимуляции постоянным током в комплексной терапии пациентов с болезнью Паркинсона, в

том числе ее влияние на моторные, когнитивные и аффективные симптомы болезни Паркинсона.

Для достижения поставленной цели были определены следующие задачи:

1. Оценить влияние курса транскраниальной стимуляции постоянным током на выраженность двигательных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона (по шкале UPDRS-III).
2. Исследовать изменения показателей ежедневной активности и самостоятельности пациентов (шкала ежедневной активности) под воздействием транскраниальной электрической стимуляции постоянным током.
3. Определить эффект транскраниальной стимуляции постоянным током на когнитивные функции пациентов с болезнью Паркинсона, включая глобальное когнитивное состояние и управляющие функции (по данным нейропсихологической диагностики).
4. Оценить влияние транскраниальной стимуляции постоянным током на немоторные симптомы эмоционально-мотивационной сферы при болезни Паркинсона – уровень депрессии, тревожности и апатии.
5. Сравнить результаты активной стимуляции с имитацией метода (SHAM) стимуляцией для подтверждения специфического терапевтического эффекта транскраниальной электрической стимуляции постоянным током.
6. Проанализировать профиль безопасности и переносимость метода транскраниальной стимуляции постоянным током у пациентов с болезнью Паркинсона, зарегистрировать возникающие побочные эффекты.
7. Выявить возможные факторы, модифицирующие эффективность транскраниальной стимуляции постоянным током (такие как возраст, длительность заболевания), и оценить перспективы персонализации подхода к стимуляции.

Научная новизна

Впервые в нашей стране выполнено рандомизированное контролируемое (в сравнении с имитацией метода) исследование эффективности курсовой анодной

транскраниальной стимуляции постоянным током у пациентов с болезнью Паркинсона в дополнение к стандартной базисной терапии. Показано, что курс стимуляции первичной моторной коры сопровождается уменьшением выраженности двигательных расстройств. Получены новые сведения о влиянии транскраниальной стимуляции постоянным током на высшие когнитивные функции при болезни Паркинсона. В группе стимуляции отмечено статистически значимое повышение скорости психических процессов и концентрации внимания, при этом наблюдалась тенденция к увеличению суммарного результата когнитивного теста по Монреальской когнитивной шкале.

Кроме того, после курса транскраниальной стимуляции постоянным током достоверно снижался уровень апатии и снижалась выраженность депрессивных симптомов. Эти эффекты на когнитивно-эмоциональную сферу пациентов при сопоставлении с группой имитации ранее практически не изучались. Таким образом, впервые продемонстрировано, что курсовая транскраниальная стимуляция постоянным током при болезни Паркинсона оказывает терапевтическое влияние не только на моторные проявления заболевания, но и улучшает некоторые немоторные симптомы.

Дополнительной научной новизной работы является анализ клинικο-демографических факторов, модифицирующих ответ на стимуляцию. Установлено, что исходные характеристики пациентов коррелировали с величиной терапевтического эффекта транскраниальной стимуляции постоянным током, что согласуется с зарубежными данными о необходимости индивидуального подбора параметров нейростимуляции. Полученные результаты расширяют теоретические представления о нейропластическом потенциале анодной транскраниальной стимуляции постоянным током и создают научную базу для дальнейшей стандартизации протоколов стимуляции и критериального отбора пациентов в последующих исследованиях.

Теоретическая и практическая значимость работы

С теоретической точки зрения, полученные в работе результаты углубляют понимание механизмов нейропластического влияния транскраниальной стимуляции постоянным током на нервную систему при нейродегенеративных заболеваниях. Подтверждение эффективности транскраниальной стимуляции постоянным током в отношении различных симптомов болезни Паркинсона поддерживает концепцию о многопрофильном воздействии модулирующего электрического тока на функциональные нейронные сети. Улучшение когнитивных функций при стимуляции моторной либо префронтальной коры может свидетельствовать о тесных нейронных связях между моторными и когнитивными контурами головного мозга, что вполне согласуется с современными представлениями о сетевом характере нарушений при болезни Паркинсона. Уменьшение выраженности апатии и депрессии под воздействием ТСПТ, в свою очередь, обуславливает постановку вопроса требующего дальнейшего изучения о роли дофаминергических и фронто-лимбических взаимодействий в патогенезе немоторных симптомов БП и о реальных возможностях их модуляции неинвазивными методами.

Практическая значимость работы определяется непосредственной направленностью ее результатов на совершенствование системы комплексной реабилитации пациентов с болезнью Паркинсона. Показано, что включение курса транскраниальной электростимуляции в комплексную терапию болезни Паркинсона приводит к клинически значимым улучшениям – как в двигательной сфере, так и в ряде когнитивных и эмоциональных параметров. Эти данные могут быть использованы при разработке рекомендаций для практикующих неврологов и реабилитологов: транскраниальная стимуляция постоянным током может рассматриваться как перспективный дополнительный метод терапии, особенно для пациентов с недостаточным контролем симптомов на фоне медикаментозного лечения.

В работе обоснована целесообразность применения транскраниальной стимуляции постоянным током на амбулаторном этапе ведения людей с болезнью Паркинсона, в условиях дневного стационара или кабинета физиотерапии. Продемонстрированный в исследовании благоприятный профиль безопасности позволяет рекомендовать метод к широкому внедрению под наблюдением медицинского персонала, прошедшего соответствующее обучение. Результаты диссертации послужат основанием для разработки стандартных протоколов транскраниальной стимуляции постоянным током при болезни Паркинсона. Практические рекомендации, сформулированные по итогам работы, помогут оптимизировать ведение пациентов с болезнью Паркинсона, повысить эффективность реабилитационных мероприятий и качество их жизни.

Методология и методы исследования

Работа выполнена в соответствии с принципами доказательной медицины и современной биостатистики. Исследование имело характер проспективного, рандомизированного, плацебо-контролируемого, сравнительного эксперимента. Использовался одноцентровый дизайн с параллельным распределением пациентов по двум группам: основная (активная стимуляция) и контрольная (имитация стимуляции, SHAM). Рандомизация проведена по простой схеме с использованием таблицы случайных чисел.

После включения в исследование всем пациентам проводилось базовое клинико-неврологическое обследование с заполнением соответствующих шкал и тестов (до начала курса стимуляции). В основной группе пациенты получали курс активной транскраниальной стимуляции постоянным током, в контрольной – курс имитационной стимуляции (SHAM) при идентичном подходе.

Техника стимуляции основной группы: проводился курс анодной ТСПТ с использованием tes4me (персональной мобильной системы для транскраниальной электростимуляции tES4me [ООО «Медицинские компьютерные системы»,

Зеленоград, Россия (Medical Computer Systems, www.mks.ru), поддерживающей режим постоянного тока. Анодный электрод размещали над первичной моторной корой (M1) контралатерально стороне преобладания двигательных симптомов [область C3 или C4 по международной системе «10–20»], катодный – в правой или левой лобно-орбитальной области (Fp1 или Fp2) контралатерально активному электроду. Сила тока составляла 2 мА, длительность каждого сеанса – 20 мин. Процедуры проводились ежедневно (5 раз в неделю в 1-й половине дня) на протяжении 2 нед, суммарно 10 сеансов на пациента. Во время стимуляции пациенты находились в положении сидя, в бодрствующем расслабленном состоянии. При проведении сеансов ТСПТ использовались электроды диаметром 22 мм (площадь ~380 мм², Ag/AgCl), смоченные физиологическим раствором, и соблюдались меры безопасности (мониторинг самочувствия, контроль за отсутствием раздражения кожи под электродами). Серьезных нежелательных явлений в ходе курса не зарегистрировано. У отдельных пациентов наблюдались типичные для ТСПТ преходящие ощущения — легкое покалывание и ощущение тепла под электродами в начале процедуры, кратковременная эритема в области наложения электрода, — которые не требовали прекращения стимуляции и самостоятельно разрешались в течение нескольких минут [16].

В группе SHAM электроды накладывались аналогично, ток также плавно повышался до 2 мА, но спустя 30 секунд стимуляция автоматически прекращалась (далее ток не подавался до конца 20-минутной сессии). Такой подход обеспечивал ощущение легкого покалывания в начале, не позволяя пациенту отличить имитацию от реальной стимуляции.

Клиническая и нейропсихологическая оценка проводилась дважды – до начала курса (исходное обследование) и спустя 1–3 дня после завершения последней процедуры стимуляции (повторное обследование). Двигательные симптомы оценивали по унифицированной шкале оценки БП [англ. Unified Parkinson's disease rating scale – UPDRS (раздел III, моторные функции)]. Когнитивный статус исследовали с помощью Монреальской когнитивной шкалы (англ. Montreal Cognitive Assessment – MoCA) и батареи лобной дисфункции (англ.

Frontal Assessment Battery – FAB). Рабочую память оценивали с помощью теста свободного припоминания с выборочными подсказками (Free and Cued Selective Reminding Test, FCSRT) с вычислением индекса чувствительности к подсказкам (ISC). Для углубленной нейропсихологической характеристики управляющих функций, внимания, скорости психомоторных реакций применяли тесты прохождения пути частей А и В (англ. Trail making test – TMT-A, TMT-B). Эмоциональное состояние пациентов оценивали по шкале тревоги Спилбергера (англ.: State-Trait Anxiety Inventory – STAI: situational anxiety – СТ, personal anxiety – ЛТ), гериатрической шкале депрессии (англ. Geriatric depressive scale – GDS) и шкале ежедневной активности (англ. Activity of daily living – ADL), а выраженность апатии – по шкале апатии [17]. Все тестирования проводились в утренние часы. Все указанные инструменты валидированы и широко применяются в исследованиях по болезни Паркинсона; их совокупное использование позволило всесторонне отразить изменения в состоянии пациентов [16].

В процессе курса стимуляции фиксировались возможные нежелательные побочные реакции: пациенты ежедневно опрашивались на предмет дискомфорта, головной боли, кожных раздражений, фосфенов или иных ощущений, возникающих во время и после сеансов. Медицинский персонал контролировал соблюдение протокола стимуляции и безопасности процедуры.

Статистический анализ Для описания количественных показателей рассчитывались средние значения ($M \pm SD$) и медианы с межквартильным размахом. Нормальность распределения оценивалась критерием Шапиро–Уилка; в зависимости от характера распределения применялись параметрические или непараметрические/робастные критерии сравнения. Основной аналитической моделью послужили линейные модели смешанных эффектов с включением ковариат (возраст, длительность заболевания). Рассчитывались размеры эффекта (Cohen's d). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Обработка данных выполнена в программном пакете R (версия 4.2) с библиотеками lme4 и stats; визуализация — в среде GraphPad Prism 9. Подробное описание статистических процедур представлено в разделе 2.3.

Этические аспекты: исследование одобрено локальным этическим комитетом протокол № 21-25 от 16.10.2025 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Все пациенты подписали информированное согласие на участие и обработку персональных данных. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие на всех этапах выполнения диссертационного исследования. Диссертантом лично сформулированы цель и задачи работы (совместно с научным руководителем), проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по теме исследования. Автор самостоятельно разработал дизайн исследования, определил критерии включения и исключения пациентов, сформировал клиническую выборку. Диссертант лично осуществлял набор пациентов, проведение процедур транскраниальной стимуляции постоянным током и имитационной стимуляции, клинико-неврологическое обследование пациентов на визитах, нейропсихологическое тестирование (UPDRS, MoCA, FAB, TMT-A, TMT-B, FCSRT, STAI, GDS, шкала апатии, ADL), а также мониторинг нежелательных явлений. Автором проведена систематизация и статистическая обработка полученных данных. Интерпретация результатов, формулировка выводов и практических рекомендаций, а также подготовка публикаций по теме диссертации выполнены лично автором. Доля личного участия автора в совместных публикациях составляет не менее 80%.

Положения, выносимые на защиту

1. Курсовая анодная транскраниальная стимуляция постоянным током (в используемом протоколе 2 мА, 20 минут, 10 сеансов) приводит к статистически значимому улучшению двигательных функций по унифицированной шкале оценки болезни Паркинсона (UPDRS-III) и повышению ежедневной активности

пациентов (ADL), улучшает когнитивные показатели (внимание/скорость обработку информации), уменьшает апатию, депрессивные симптомы, личностную и ситуативную тревожность

2. Побочные эффекты курсовой анодной транскраниальной стимуляции ограничиваются кратковременным раздражением кожи под электродами и редкими эпизодами легкого дискомфорта (покалывание, ощущение тепла) во время процедуры. Не выявлено случаев спутанности сознания, ухудшения памяти или других когнитивных побочных эффектов.

3. Наибольшая эффективность курсовой анодной транскраниальной стимуляции постоянным током отмечена у пациентов на развернутых стадиях (II–III по Хен и Яр) болезни Паркинсона без тяжелых когнитивных нарушений. Максимальный терапевтический эффект отмечен у пациентов с относительно сохранным интеллектом и средней длительностью заболевания (до ~5–7 лет).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует Паспорту научной специальности 3.1.24. Неврология, направлению исследования пункта 20: «Лечение неврологических больных и нейрореабилитация. Медикаментозные и немедикаментозные, физические, психотерапевтические, психологические методы лечения, реабилитация при болезнях центральной, периферической и вегетативной нервной системы, и ассоциированных с ними заболеваний (коморбидных пациентов), изучение механизмов действия медикаментозных и немедикаментозных методов лечения заболеваний нервной системы, переносимость и безопасность лечения и реабилитации неврологических больных, исследование качества жизни и социализации неврологических больных, изучение лекарственных взаимодействий при лечении заболеваний нервной системы, организация лечебной и реабилитационной помощи пациентам с заболеваниями нервной системы, разработка и валидация методов диагностики (шкалы, опросники) в неврологии и нейрореабилитации. Лечение и реабилитация после

оперативных вмешательств на центральной, периферической и автономной нервной системе, том числе последствий этих оперативных вмешательств».

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов диссертационного исследования обеспечена рандомизированным плацебо-контролируемым дизайном с параллельными группами, достаточным объемом выборки ($n=46$ в финальном анализе), применением валидированных и широко используемых клинических шкал и нейропсихологических инструментов (UPDRS-III, MoCA, FAB, TMT, FCSRT, STAI, GDS, шкала апатии Starkstein, ADL), а также стандартизированным протоколом имитационной (SHAM) стимуляции, который исключает возможность определения принадлежности к группе по субъективным ощущениям. Обоснованность выводов подкреплена применением современных методов статистического анализа: проверкой нормальности распределения (критерий Шапиро–Уилка), использованием робастных непараметрических и перестановочных критериев при отклонении от нормальности, расчетом размеров эффекта (Cohen's d), а также дополнительным анализом с применением линейных моделей смешанных эффектов с включением ковариат (возраст и длительность заболевания), позволяющих оценить специфический эффект вмешательства при контроле потенциальных смешивающих факторов. Все данные обрабатывались «вслепую» до завершения исследования. Результаты исследования соответствуют данным современной международной литературы: выявленные эффекты ТСПТ на моторные, когнитивные и аффективные показатели согласуются с результатами независимых систематических обзоров и мета-анализов, что подтверждает внешнюю валидность полученных данных.

Основные положения и результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на:

- 6-й Европейской конференции по стимуляции мозга в области психического здоровья «Optimising therapeutic brain stimulation: from precision to personalisation», Лиссабон, Португалия, 11–12 апреля 2024 г.;
- III Международном междисциплинарном конгрессе «Коморбидная неврология 2025» в рамках Международного конкурса молодых ученых по неврологии, Саратов, 2–3 октября 2025 г. (тезисы «Влияние транскраниальной стимуляции постоянным током на моторный, когнитивный и аффективный компоненты болезни Паркинсона») [18];
- 6-й Международной конференции по стимуляции мозга (6th International Brain Stimulation Conference), Кобе, Япония, 23–26 февраля 2025 г. (тезисы P1.191 «Targeted tDCS with small electrodes as a promising adjunctive therapy for Parkinson's disease», опубликованы в журнале Brain Stimulation, 2025);
- Заседании кафедры нервных болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) – протокол апробации №19 от 29.04.2026.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 6 работ, в том числе 3 научные статьи в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 иная публикация по результатам исследования, 2 публикации в сборниках материалов международных научных конференций (из них 1 зарубежной конференции).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 122 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Работа содержит 5 таблиц и 9 рисунков. Список литературы включает 142 источника, из которых 108 — зарубежные публикации.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Болезнь Паркинсона: характеристика, терапия, проблемы

Болезнь Паркинсона (БП) – второе по распространенности нейродегенеративное заболевание после болезни Альцгеймера, и его распространенность неуклонно растет в условиях старения населения [19]. В среднем в популяции распространенность БП составляет от 120 до 180 случаев на 100 тысяч человек и достигает ~ 1% среди лиц старше 60 лет [20]. Согласно глобальным эпидемиологическим оценкам, в 2019 году численность пациентов с БП превысила 8.5 млн. (что на 39% больше, чем в 2016 г.), а к 2021 году составила ~ 11,8 млн [3]. Более того, с учетом активного старения населения к 2050 году число пациентов с БП во всем мире превысит 25 млн [19]. В России ситуация также серьезна: распространенность БП составляла порядка 210 тысяч пациентов в 2016 году и 220 тысяч пациентов в 2021 году [16,21–23]. Экономические последствия заболевания включают как прямые затраты на медицинское обслуживание, так и косвенные расходы, связанные с утратой трудоспособности и необходимостью долгосрочного ухода.

Недавние нейробиологические исследования существенно изменили взгляд на патогенез БП. В крупном исследовании с применением функциональной нейровизуализации (863 участника) было показано, что нарушения при БП затрагивают интегрированную сомато-когнитивную сеть действия (SCAN, somato-cognitive action network) – функциональную систему, координирующую моторные акты с уровнями возбуждения, автономными реакциями и когнитивными функциями [24]. Выявлена характерная гиперсвязанность между корковыми узлами SCAN и подкорковыми структурами при БП, тогда как у здоровых лиц такая связь гораздо менее выражена. Эта патологическая гиперсвязь, по сути, отражает системный характер БП, объясняя многообразие моторных и немоторных симптомов заболевания. Примечательно, что такие принципиально различные по

механизму действия методы лечения БП, как глубокая стимуляция мозга, ТМС, фокусированный ультразвук и фармакотерапия леводопой, объединяет общий нейрофизиологический эффект: снижение гиперсвязанности SCAN-сети с подкорковыми структурами. На этом основании гиперактивация SCAN рассматривается в настоящее время как одно из центральных звеньев патофизиологии БП, а ее нормализация расценивается как объективный критерий успешности терапевтического воздействия. Данное представление существенно трансформирует логику поиска новых терапевтических мишеней: направленная нейромодуляция узловых зон SCAN-сети потенциально способна значительно повысить эффективность лечения. Доказательством служат данные о том, что прицельная стимуляция корковых зон SCAN удваивает клинический эффект ТМС в сравнении с традиционным воздействием на моторные области. Данные факты указывают, что переориентация методов нейростимуляции на функциональные сети (вместо изолированных моторных зон) может стать перспективной стратегией терапии БП.

Стадийность нейродегенеративного процесса при БП описана в концепции Н. Braak и соавторов [25], согласно которой патологическое накопление α -синуклеина начинается в каудальных отделах ствола головного мозга и обонятельной луковице, последовательно распространяясь на черную субстанцию и далее на неокортикальные структуры. Данная модель объясняет хронологическую последовательность появления немоторных (нарушения обоняния, расстройства поведения в фазе быстрого сна, вегетативная дисфункция) и моторных симптомов и обосновывает необходимость многоуровневого терапевтического воздействия на различные отделы нервной системы.

Немоторные проявления БП, включающие когнитивные, аффективные, вегетативные и сенсорные нарушения, в значительной мере определяют качество жизни пациентов [26] и нередко опережают манифестацию классических двигательных симптомов. Концепция «продромальной стадии» БП указывает на то, что нейродегенеративный процесс вовлекает экстраингральные структуры задолго до формирования моторного дефицита [27].

На этом фоне растет интерес к методам неинвазивной нейромодуляции, в частности транскраниальной стимуляции постоянным током (ТСПТ), как к дополнению к стандартному лечению БП [28]. Важно отметить, что ТСПТ как раз относится к неинвазивным методам нейромодуляции, способным влиять на распределенные нейронные сети. Согласно современным представлениям, ТСПТ не только изменяет возбудимость коры, но и модифицирует патологические нейронные связи, участвующие в патогенезе БП. На фоне вышеприведенных данных о SCAN-сети можно предположить, что часть терапевтических эффектов ТСПТ связана с нормализацией функциональной связности в данной сети. Иными словами, новая концепция сетевой природы БП служит научным обоснованием для применения ТСПТ: воздействуя на корковые узлы SCAN (доступные для неинвазивной стимуляции), ТСПТ теоретически может снижать патологическую гиперсинхронизацию между моторными и лимбическими структурами, тем самым улучшая симптомы заболевания. Эта гипотеза согласуется с клиническими наблюдениями, показывающими многогранное положительное влияние ТСПТ на БП – от моторных функций до когнитивных и аффективных проявлений, а также параметров сна. Ниже представлен обзор современных данных о механизмах действия ТСПТ при БП, ее влиянии на моторные и немоторные симптомы, возможностях комбинированного применения и перспективах персонализации стимуляции.

1.2. Методика и механизм действия транскраниальной стимуляции постоянным током

В основе метода ТСПТ лежит применение низкоинтенсивного постоянного электрического тока (1–2 мА) через два и/или более электродов, размещенных на поверхности кожи головы [29]. Один электрод служит анодом (положительным полюсом), другой — катодом (отрицательным полюсом). Один из них, в зависимости от задачи исследования, устанавливается на целевую зону в

соответствии с международной системой 10–20 для электрофизиологических исследований [30]. Этот электрод, именуемый "целевым", вызывает ожидаемые нейрофизиологические и клинические эффекты. Второй электрод, "возвратный", размещается над зоной, минимально влияющей на появление целевых эффектов, и служит необходимым компонентом электрической цепи. Расположение электродов определенной полярности на скальпе, именуемое "монтажом", является ключевым фактором при разработке протокола стимуляции [31].

ТСПТ не вызывает непосредственной генерации потенциалов действия, но способна изменять мембранный потенциал нейронов [32]. Анодная стимуляция приводит к деполяризации мембран нейронов и повышению корковой возбудимости, тогда как катодная — гиперполяризует нейроны и снижает их возбудимость. Принципиальная возможность модуляции возбудимости моторной коры человека посредством слабого постоянного тока, подаваемого через скальп, была впервые продемонстрирована М.А. Nitsche и W. Paulus в 2000 году. Авторы показали, что анодная стимуляция повышает возбудимость коры на величину до 40%, а катодная — снижает ее [33]; при этом эффекты сохранялись в течение нескольких минут после окончания воздействия. Последующий обзор М.А. Nitsche и соавт. (2008) [34] систематизировал нейрофизиологические основы ТСПТ. В данном обзоре подробно описаны зависимость эффектов стимуляции от полярности, интенсивности тока, продолжительности воздействия и размещения электродов. Авторы подчеркнули, что при стандартных параметрах (1–2 мА, 10–20 мин) ТСПТ вызывает изменения корковой возбудимости, сохраняющиеся от нескольких минут до часа после окончания воздействия, причем многократная стимуляция может приводить к кумулятивным эффектам.

Механизмы длительных (постстимуляционных) эффектов ТСПТ связаны не только с изменением мембранного потенциала, но и с модификацией глутаматергической нейротрансмиссии [35]. Концепция метапластичности — способности синаптической пластичности изменяться в зависимости от предшествующей нейрональной активности — представляет особый интерес для понимания кумулятивных эффектов курсовой ТСПТ. Как подробно рассматривают

Бакулин И.С. и соавт. (2022) [36], метапластические механизмы определяют не только направленность, но и устойчивость нейромодуляционных эффектов, и могут быть использованы для оптимизации терапевтических протоколов неинвазивной стимуляции мозга. Фармакологические исследования [37] показали, что блокада NMDA-рецепторов устраняет постстимуляционные эффекты как анодной, так и катодной ТСПТ, что указывает на участие механизмов, аналогичных долговременной потенциации и долговременной депрессии, в формировании стойких изменений корковой возбудимости.

Результаты проведенных фундаментальных исследований эффектов ТСПТ и их возможной природы были обобщены Pelletier, S. J., Cicchetti, F. 2015 [38] и Feng X. et al. 2020 [39], которые, изучив результаты исследований, проводимых как *in vitro*, так и *in vivo*, с привлечением параллельной нейровизуализации на животных и людях, смогли описать общие нейрофизиологические принципы и эффекты работы ТСПТ:

1. Стимуляция постоянным током вызывает нейромодуляционные эффекты через изменение мембранного потенциала нейронов и может приводить к длительным изменениям синаптической пластичности. Однако, зависит это не только от полярности электрода, но и от длительности, силы, кратности стимуляции.
2. Электрическое поле, индуцируемое постоянным током, может регулировать миграцию клеток.
3. Электрическое поле может влиять на физиологические процессы и метаболизм самих клеток.
4. Электрическое поле может влиять на ангиогенез.
5. Электрическое поле может оказывать нейропротекторное действие, подтвержденное гистологически (Как отмечают Cirillo G. и соавт. (2017), нейробиологические последствия неинвазивной стимуляции мозга включают модуляцию нейротрансмиттерных систем, нейротрофических факторов и нейроваскулярного сопряжения [40]).

ТСПТ характеризуется высокой степенью безопасности и хорошей переносимостью. Серьезные побочные эффекты не зарегистрированы, а легкие побочные явления, такие как покалывание или временная эритема на месте наложения электрода, носят преходящий характер [31,41–43].

1.3. Влияние транскраниальной стимуляции постоянным током на моторный компонент болезни Паркинсона

Применение ТСПТ для коррекции двигательных нарушений при БП активно исследуется, хотя результаты пока противоречивы. С одной стороны, мета-анализы контролируемых исследований не выявили однозначного улучшения основных моторных показателей. В частности, анализ 12 РКИ (263 пациента) не показал статистически значимого различия между активной и плацебо ТСПТ в снижении баллов по моторной шкале UPDRS-III (стандартизированный средний эффект SMD около $-0,14$; $p=0,74$) [44], а также не выявил достоверных эффектов на показатели походки (шаговая длина, тест «встать и идти» и др.) [28].

Одним из первых рандомизированных двойных слепых исследований, продемонстрировавших потенциал ТСПТ при БП, стала работа F. Fregni и соавт. (2006), в которой однократная анодная стимуляция первичной моторной коры (1 мА, 20 мин) привела к достоверному улучшению показателей по шкале UPDRS-III по сравнению с sham-стимуляцией и стимуляцией ДЛПФК. Данная публикация заложила основу для последующих многосессионных исследований ТСПТ при БП [45]. В то же время, систематический обзор, составленный Pol F. et al. 2021 [46], включающий 18 исследований, целью которых было изучение влияния анодной ТСПТ на двигательные функции при БП, продемонстрировал, что стимуляция в области проекции моторной коры (M1) улучшает походку у пациентов с БП. При этом положительный эффект сохранялся от 2 недель до 3 месяцев. Подчеркивалось также, что улучшение моторных функций более выражено при выборе протоколов ТСПТ с несколькими анодными электродами, чем протоколов с одним анодом [31].

Одно из первых крупных рандомизированных двойных слепых sham-контролируемых исследований ТСПТ при БП было выполнено D.H. Benninger и соавт. [47] в 2010 году на базе Национальных институтов здоровья (США). В этом исследовании 25 пациентов с БП получали 8 сеансов анодной ТСПТ (2 мА, 20 мин) над моторной и префронтальной корой поочередно. Показано, что ТСПТ достоверно уменьшала брадикинезию верхних конечностей как в состоянии «включения», так и «выключения» медикации, причем эффект сохранялся более трех месяцев. Однако достоверного улучшения походки и показателей UPDRS-III получено не было. Авторы заключили, что ТСПТ обладает терапевтическим потенциалом, однако для клинически значимого улучшения функционального статуса может потребоваться оптимизация протокола стимуляции.

В рандомизированном исследовании 2024 г. с участием 22 пациентов показано, что 8 сеансов анодной ТСПТ М1 улучшали постуральные реакции на внешние толчки – у пациентов ускорялось включение постуральных мышц и сокращалось время восстановления равновесия; эффект частично сохранялся через месяц после стимуляции [48]. Другое исследование (2022, n=36) продемонстрировало, что однократная стимуляция дорсолатеральной префронтальной коры достоверно повышает скорость ходьбы при выполнении двойной задачи (одновременная когнитивная нагрузка во время ходьбы) у пациентов с БП по сравнению с плацебо-стимуляцией [49]. Первый систематический обзор Chen Y. et al. 2025 [50], посвященный влиянию стимуляции изолированно на дополнительную моторную область (ДМО; англ.: supplementary motor area, SMA), демонстрирует улучшение двигательных функций по шкале UPDRS-III. Авторы указывают на положительную тенденцию в ее терапевтическом эффекте, особенно в отношении феномена застывания при ходьбе (англ.: freezing of gait, FOG) [31].

Согласно мета-анализу Zhang X. et al. 2023 [51] неинвазивная электрическая стимуляция демонстрирует положительное влияние на параметры походки у пациентов с болезнью Паркинсона, однако авторы подчеркивают недостаточность данных относительно ее эффективности в улучшении постуральной устойчивости.

В противоположность этим выводам, мета-аналитическое исследование Nguyen T. et al. 2024 [52] выявило достоверное улучшение как характеристик ходьбы, так и показателей равновесия, причем эти эффекты наблюдались как при изолированном применении электрической стимуляции, так и в составе комбинированных терапевтических подходов [31]. В контексте данных обзоров особый интерес представляет недавний мета-анализ, выполненный Lee J. и соавт. (2025) [53], который оценил комбинированное влияние моторного тренинга с ТСПТ на двигательные функции при БП. Показано, что добавление ТСПТ к моторным тренировкам обеспечивает достоверное краткосрочное улучшение длины шага и скорости ходьбы, что также подтверждается исследованием Costa-Ribeiro A. и соавт. (2017) [54], однако данный эффект не сохраняется в отдаленном периоде наблюдения. Мета-регрессионный анализ выявил, что больший эффект достигается у пациентов с меньшей длительностью заболевания.

Таким образом, текущее состояние исследований позволяет сделать вывод, что ТСПТ не является радикальным средством для устранения всех моторных симптомов БП, однако может давать небольшие улучшения отдельных двигательных функций – особенно при целенаправленной стимуляции конкретных зон (например, премоторной области для коррекции постуральной неустойчивости или DLPFC для сложных моторно-когнитивных задач).

1.4. Влияние транскраниальной стимуляции постоянным током на когнитивный компонент болезни Паркинсона

Одним из наиболее перспективных направлений применения ТСПТ при БП является коррекция когнитивных нарушений. У ~40% пациентов с БП уже на ранних стадиях выявляются легкие когнитивные расстройства [55], преимущественно страдают управляющие функции и внимание [56], а в развернутой стадии болезни - деменция и тяжелые интеллектуальные нарушения [57,58]. По данным крупного обзора Jellinger K.A. (2024) [59], когнитивный

дефицит при БП выявляется уже примерно у 25% пациентов на момент постановки диагноза, а распространенность деменции составляет от 48% до 83% при длительности заболевания свыше 20 лет. Медикаментозная терапия когнитивных нарушений при БП весьма ограничена, поэтому неинвазивная стимуляция рассматривается как перспективный метод когнитивной реабилитации [60].

Согласно результатам систематического обзора Suarez-García, D. M., et al. 2020 [61], изучающего влияние транскраниальной электрической стимуляции постоянным током на когнитивную деятельность пациентов с БП, 87,5% исследований продемонстрировали улучшение когнитивных функций, особенно высокая сила эффекта была выделена в отношении управляющих функций.

По данным мета-анализа Begemann M.J., et al. 2020 [62], ТСПТ оказывает положительное влияние на рабочую память и внимание. Однако по данным этой же работы, ТСПТ не повлияла на другие когнитивные компоненты (беглость речи, управляющие функции, вербальное обучение и др.). Ранние свидетельства положительного влияния ТСПТ на рабочую память при БП были получены в исследовании P.S. Boggio и соавт. (2006) [63], где анодная стимуляция левой ДЛПФК достоверно улучшала выполнение задачи на рабочую память у пациентов с БП по сравнению с sham-стимуляцией. Важно, что стимуляция первичной моторной коры такого эффекта не вызывала, что указывает на специфичность мишени стимуляции для когнитивных эффектов.

Ma S., Zhuang W. et al. 2025 [64] в своем мета-анализе изучали влияние ТСПТ постоянным током как на когнитивные функции в целом, так и на отдельные домены и выявили наиболее впечатляющие результаты в отношении управляющих функций, речи и позитивное влияние на депрессивный компонент при БП. При этом авторы утверждают, что результат весомерно улучшается при более интенсивной силе тока в 2 мА и большем количестве сеансов стимуляций (>10). Вместе с тем, в мета-анализе Giustiniani A. и соавт. (2025) [65], включившем 16 РКИ по влиянию неинвазивной стимуляции мозга (ТМС и ТСПТ) на когнитивные функции при БП, не получено статистически значимых различий ни по одному из шести исследованных когнитивных доменов при сравнении активной стимуляции и sham.

Авторы связывают отрицательный результат с высокой гетерогенностью методологий, малыми размерами выборок и различиями в протоколах стимуляции. Другой обзор (2025) подтвердил улучшение по шкалам МоСА, краткой шкале оценки психического статуса и ряду нейропсихологических тестов после ТСПТ при БП, особенно в доменах внимания, управляющих функций и речи [60]. Клинически это проявляется, например, ускорением выполнения сложных когнитивных заданий, повышением инициативности и продуктивности речи у пациентов после курса стимуляции.

Согласно мета-анализу Lee H. et al. 2024 [66], посвященному вопросу когнитивно-моторной интерференции при выполнении нескольких задач одновременно, ТСПТ улучшает как моторную, так и когнитивную составляющую комбинированного действия. В проанализированных исследованиях пациентам во время стимуляции предлагалось выполнять ряд заданий, включающих в себя ходьбу с составлением слов, ходьбу с обратным счетом, ходьбу с чашкой воды в руке, ходьбу во время разговора, написание символов и т.д., что у пациентов с БП может вызывать сложности в связи с нарушением автоматизма ходьбы и потребностью в затрате когнитивных ресурсов на выполнение и контроль движения. Даже однократная (в большинстве исследований) ТСПТ, по заключению авторов, улучшает качество выполнения обеих задач комплексного упражнения [67].

В систематическом обзоре Cammisuli D. et al. 2022 [68], подтвердившем благотворное воздействие стимуляции длПФК на когнитивные функции, исследователи выдвинули гипотезу о возможном позитивном влиянии данного метода и на двигательные способности пациентов с болезнью Паркинсона. Ученые предположили, что улучшение управляющих функций может косвенно способствовать и оптимизации локомоторных навыков.

1.5. Влияние транскраниальной стимуляции постоянным током на аффективный компонент болезни Паркинсона

ТСПТ демонстрирует комплексное влияние на немоторные проявления БП, включая аффективные расстройства и нарушения сна [69]. Депрессия при болезни Паркинсона является одним из наиболее частых и клинически значимых нервно-психических нарушений и встречается в среднем у 40–50 % пациентов, являясь одним из ведущих факторов, снижающих качество жизни. Ее развитие не может объясняться лишь возрастными факторами или психологической реакцией на хроническое заболевание [70].

В качестве ведущих механизмов рассматриваются нейромедиаторные нарушения в лимбической системе мозга вследствие нейродегенерации с формированием вторичной субкортикально-кортикальной дисфункции; помимо дофаминергического дефицита, обсуждается значение серотонин- и норадренергической дисфункции. Более того диагностика депрессии при БП затруднена перекрытием симптомов депрессии и самого заболевания (апатия, психомоторная замедленность, нарушения сна), что диктует необходимость применения специализированных шкал и многоуровневого терапевтического подхода [71,72]. Подходы к терапии депрессии при болезни Паркинсона в настоящее время находятся в стадии разработки: наиболее часто назначаются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, однако примерно у половины пациентов на фоне такой терапии сохраняются выраженные симптомы депрессии [73]. Многие клинические наблюдения и мета-аналитические исследования [64,74–76] регистрируют уменьшение выраженности депрессивной и тревожной симптоматики под воздействием ТСПТ.

Однако следует отметить, что целенаправленному изучению этого аспекта при БП посвящено относительно мало работ. Примечательно, что вторичный мета-анализ Fregni F. et al. 2020 [77], охватывающий широкий спектр неврологических и психиатрических расстройств, подтвердил эффективность ТСПТ при состояниях,

сопровождающихся депрессивной симптоматикой, хотя специфический анализ депрессии при БП не был включен в критерии оценки. Апатия при БП заслуживает особого внимания, поскольку она непосредственно снижает вовлеченность пациента в реабилитационный процесс и ассоциирована с более быстрым функциональным ухудшением. Апатия при БП не является облигатным компонентом депрессивного синдрома, нередко она существует как самостоятельное расстройство, патогенетически связанное с дисфункцией мезокортикальных дофаминергических проекций [78]. Этот факт имеет непосредственное практическое значение, поскольку фармакологические возможности коррекции апатии при БП существенно ограничены; в данном контексте способность ТСПТ редуцировать ее выраженность представляется особенно значимой. В целом нервно-психические нарушения при БП охватывают широкий спектр эмоциональных, когнитивных, психотических и поведенческих расстройств [79]. Данные состояния регистрируются у большинства пациентов и оказывают значительное негативное влияние на качество жизни [80]. Результаты проспективного когортного исследования Weintraub D. et al. 2022 [81] показали, что апатия, тревожность и импульсивные расстройства не только широко представлены в структуре немоторного спектра БП, но и подвержены существенным колебаниям в динамике заболевания, что диктует необходимость систематического мониторинга и гибкой адаптации терапевтических стратегий.

Особого внимания заслуживают данные о влиянии ТСПТ на регуляцию цикла сон-бодрствование. Нарушения сна при БП (инсомния, расстройство поведения в фазе быстрого сна, избыточная дневная сонливость) оказывают отчетливое негативное воздействие на когнитивный статус и функциональную активность пациентов [82,83]; их тяжесть коррелирует со стадией заболевания и способна потенцировать когнитивное снижение [84]. В контролируемом исследовании Hadoush H. et al. 2021 [85] двусторонняя анодная стимуляция (FC1/FC2, 1 мА, 20 мин, 10 сеансов) оказала достоверное модулирующее действие на секрецию мелатонина и субъективные параметры качества сна. Указанные результаты согласуются с выводами систематического обзора Herrero Babiloni A. et

al. 2021 [86], в котором зафиксированы как субъективно регистрируемые, так и объективно верифицированные улучшения показателей сна у пациентов с различными формами инсомнии, включая ассоциированную с нейродегенеративными заболеваниями. Полученные данные подчеркивают перспективность дальнейшего изучения хронобиологических эффектов ТСПТ при БП [31].

1.6. Транскраниальная стимуляция постоянным током в комбинации с когнитивным тренингом

На фоне когнитивных нарушений при БП возникает интерес к комбинированным немедикаментозным подходам, таким как одновременное применение ТСПТ и когнитивного тренинга. Предполагается, что ТСПТ может усиливать нейропластичность и тем самым повышать эффективность когнитивной реабилитации. Первые контролируемые исследования комбинации ТСПТ с когнитивными упражнениями у пациентов с БП показали обнадеживающие результаты. В частности, в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Manenti R. et al. 2018 [87] группа больных БП, получавших активную ТСПТ во время выполнения компьютеризированных когнитивных задач, продемонстрировала улучшение некоторых когнитивных функций (например, вербальной беглости) сверх эффекта одного лишь тренинга, а также значимое снижение депрессивных симптомов. Авторы сделали вывод, что сочетание ТСПТ с когнитивным тренингом может быть полезным подходом для коррекции когнитивных и эмоциональных нарушений при БП.

В другом крупном исследовании Lawrence B.J. et al. 2018 [88] изучалось воздействие стандартного и адаптированного когнитивного тренинга в сочетании с ТСПТ у пациентов с легкими когнитивными нарушениями при БП. Всего в работе было 6 групп (различные варианты тренинга с/без ТСПТ и контроль). Результаты показали, что по сравнению с контрольной группой во всех группах вмешательства

отмечены улучшения в ряде когнитивных доменов – управляющих функциях, внимании, рабочей памяти, речи, а также в ежедневной активности. Наибольшее число показателей улучшилось именно в группах, получавших комбинацию ТСПТ и когнитивного тренинга, тогда как отдельное применение только тренинга или только стимуляции давало более ограниченные эффекты. Авторы отмечают, что комбинирование этих методов обеспечило более выраженный терапевтический эффект, чем каждый из них по отдельности.

Хотя приведенные работы демонстрируют высокий потенциал метода, общие данные по БП остаются ограниченными. Систематический обзор литературы Beretta V.S. et al. 2020 [89], включивший 17 контролируемых исследований ТСПТ в сочетании с физическими или когнитивными тренировками при БП, указал на то, что комбинированные вмешательства могут давать синергический эффект в отношении когнитивных функций, наряду с улучшением моторных функций. В частности, сообщается о тенденции к улучшению показателей управляющих функций, памяти и внимания при одновременной стимуляции и тренинге у пациентов с БП, хотя результаты разных работ противоречивы из-за малых выборок и разнородности методик.

Мета-анализ Burton C.Z. et al. 2022 [90], охватывающий различные нейropsychиатрические состояния, показал лишь небольшой статистически значимый совокупный эффект сочетания ТСПТ и когнитивного тренинга на показатели внимания и рабочей памяти, в то время как по другим когнитивным доменам эффект был мал и статистически незначим. Таким образом, в контексте БП пока рано делать окончательные выводы об эффективности комбинированной терапии, необходимы дальнейшие исследования [31].

В силу ограниченного числа исследований при самой БП ряд работ с 2019 года проводился на родственных моделях — у пожилых людей с нейродегенеративными или когнитивными нарушениями. Однако и в этих исследованиях результаты оказались неоднозначными. Например, в пилотном РКИ Martin D.M. et al. 2019 [91] с участием пациентов с амнестическими легкими когнитивными нарушениями добавление ТСПТ к курсу когнитивных упражнений

не привело к статистически значимому улучшению памяти по сравнению с одним лишь когнитивным тренингом. Обе группы – с активной стимуляцией и ее имитацией – через 3 месяца показали достоверное улучшение результатов тестов памяти относительно исходного уровня, причем величина эффекта была сходной, что указывает на ведущую роль самого тренинга. Авторы предполагают, что отсутствие различий могло быть частично связано с тем, что даже низкий «имитационный»-ток оказывал минимальное стимулирующее действие.

Напротив, в другом исследовании [92] при легких когнитивных нарушениях, где использовался когнитивный тренинг (протокол SMART) с ТСПТ, получены данные о небольшом дополнительном эффекте стимуляции на управляющие функции. В группе с активной ТСПТ отмечаются достоверно значимые улучшения при выполнении теста Струпа по сравнению с группой имитации. Кроме того, функциональная нейровизуализация показала более выраженное повышение мозгового кровотока в правой дорсолатеральной префронтальной коре под влиянием активной стимуляции.

Отдельного внимания заслуживает крупномасштабное исследование Lu et al. 2019 [93], в котором принял участие 201 пожилой пациент с легким когнитивным расстройством. Участникам проводили 4-недельный курс тренинга рабочей памяти в сочетании с ТСПТ левой лобной области; сравнивались комбинированное вмешательство и моно-режимы (только ТСПТ или только тренинг). Результаты продемонстрировали улучшение глобальных когнитивных показателей и памяти во всех активных группах без серьезных побочных эффектов. Причем в комбинированной группе наблюдалось более выраженное улучшение памяти (особенно отсроченного воспроизведения) и, что важно, более длительное сохранение эффекта, по сравнению с группами одного вида воздействия. Способность удерживать когнитивный эффект в течение нескольких недель после завершения курса была выше при одновременном применении ТСПТ, что позволяет предположить, что стимуляция выступает своего рода «праймером», усилителем нейропластичности для когнитивного тренинга. Будущие крупномасштабные РКИ на пациентах с БП позволят точнее определить,

в каких условиях и для каких когнитивных функций комбинация ТСПТ и когнитивного тренинга наиболее эффективна.

Большинство исследований ТСПТ при БП проведено зарубежными авторами, российская научная литература по этой теме остается менее представленной. Тем не менее, в России также проводятся работы, посвященные применению ТСПТ при БП, включая исследования влияния на моторные и немоторные симптомы, а также экспериментальные работы на животных моделях.

Еще в 2011 году была опубликована работа Сарычевой Т.Н. [94] о влиянии ТСПТ на немоторные симптомы БП. В исследовании приняло участие 70 пациентов, страдающих БП. По заключению автора комплексный подход к терапии продемонстрировал эффективность в отношении таких немоторных симптомов, как утомляемость, вегетативные нарушения, тревожность, и в целом позволил улучшить качество жизни у данной категории пациентов.

В обзорной работе Павловой Е.Л. и соавт. (2020) [95] обобщены данные по применению ТСПТ при ряде неврологических и психических заболеваний, включая БП. Отмечено, что хотя масштабных клинических испытаний при БП немного, многочисленные небольшие исследования продемонстрировали улучшения ряда симптомов. В частности, сообщается о положительном влиянии ТСПТ на когнитивные функции у пациентов с БП. Улучшения отмечались в показателях рабочей памяти и управляющих функций. Например, в одном из цитируемых исследований применение ТСПТ над дорсолатеральной префронтальной корой привело к улучшению результатов тестов на управляющие функции по сравнению с плацебо у пациентов с БП. Кроме того, ТСПТ может облегчать некоторые двигательные проявления. Павлова Е.Л. и соавт. указывают на исследования, где однократная стимуляция приводила к улучшению постуральной устойчивости и мобильности у пациентов с БП, а также на работу, показавшую уменьшение феномена «замирания походки» при курсовом применении ТСПТ (перекрестное исследование). Отдельно отмечается улучшение показателей теста «Встань и иди» и других параметров ходьбы после стимуляции. Кроме того, при легких когнитивных нарушениях на фоне БП ТСПТ, по данным некоторых работ,

способен улучшать когнитивные функции. Эти результаты согласуются с данными зарубежных мета-анализов, указывающих на положительное влияние ТСПТ на ходьбу и равновесие при БП [52].

Интересные результаты получены в российском экспериментальном исследовании с животными, моделирующем паркинсонизм. Ставровская А.В. и соавт. (2024) [96] показали, что ТСПТ может улучшать исходы нейротрансплантации клеток у крыс с 6-гидроксидофаминовым индуцированным паркинсонизмом. В этой работе проводили пересадку нейрональных предшественников в стриатум пораженных крыс и ежедневно стимулировали мозг постоянным током в течение 2 недель. Через 3 недели после процедуры у животных, получавших ТСПТ, отмечалось увеличение двигательной активности и снижение тревожности по сравнению с контрольной группой без стимуляции [31]. Более того, в работе Бакулина И.С. и соавт. (2025) [97] подробно рассмотрены современные возможности и ограничения применения неинвазивной нейромодуляции в реабилитации пациентов с различными формами поражения нервной системы, включая нейродегенеративные заболевания, что отражает актуальность данного направления для отечественной неврологической практики

Новейшие научные данные укрепляют понимание болезни Паркинсона как нарушения нейронных сетей, а не только локальных дофаминергических структур. В частности, концепция дисфункции SCAN-сети при БП связала воедино разнообразные моторные, соматические и когнитивно-аффективные симптомы, показав, что патологическая гиперсвязность SCAN лежит в основе патофизиологии БП [24]. Снижение этой гиперсвязанности оказалось общим знаменателем успешных методов лечения, что подчеркивает принципиальную значимость коррекции нейронных сетевых взаимодействий. На этом современном концептуальном фоне ТСПТ предстает как перспективный метод терапии БП, способный воздействовать на дисфункциональные сети. Практические результаты, накопленные к настоящему времени, показывают, что ТСПТ может улучшать широкий спектр симптомов – от гипокинезии и нарушений походки до когнитивных функций, настроения и сна. Это свидетельствует в пользу сетевого

механизма действия ТСПТ, согласующегося с концепцией SCAN. Новые фундаментальные открытия не только углубляют понимание механизмов действия ТСПТ, но и подтверждают необходимость дальнейших исследований данного метода. ТСПТ, учитывая ее безопасность и возможность многократного применения, вписывается в современную парадигму комплексной нейромодуляции при БП и имеет все основания занять важное место в составе персонализированных терапевтических стратегий.

ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика группы пациентов

В исследование включены 54 пациента с болезнью Паркинсона, отвечающие критериям отбора (описаны в разделе 2.2). Все пациенты наблюдались в клинике нервных болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в 2023–2025 гг. Подробные демографические и клинические характеристики выборки с результатами межгруппового сравнения представлены в разделе 3.1 (Таблица 1). Ниже приводится суммарное описание группы.

Распределение по полу и возрасту. Из 54 пациентов в финальный анализ было включено 46 участников: 5 пациентов прекратили участие в исследовании добровольно, 3 пациента в период проведения исследования изменили схему лекарственной терапии в связи с чем их результаты были исключены из финального анализа данных). Среди 46 пациентов распределение было следующее: 25 (54,3%) были мужчины и 21 (45,7%) женщины. Соотношение полов между основной и контрольной группами существенно не различалось: в основной группе ($n=24$) было 11 мужчин (45,8%) и 13 женщин (54,2%), в группе SHAM ($n=22$) – 14 мужчин (63,6%) и 8 женщин (36,4%), $p=0,36$ (Таблица 1). Средний возраст пациентов составил $63,9 \pm 11,2$ года (Me = 64 года, межквартильный размах 58–70 лет). Возрастной диапазон – от 45 до 78 лет; 87% выборки были старше 50 лет. Средний возраст в основной группе – $61,9 \pm 11,2$ года, в контрольной – $66,1 \pm 10,9$ года, статистически значимых различий между группами по возрасту не выявлено ($p=0,25$) [98].

Продолжительность болезни. Средняя длительность болезни Паркинсона в общей группе составила $5,9 \pm 3,8$ года (Me = 5 лет). У 40 пациентов (87%) продолжительность заболевания была ≥ 3 лет, у 6 пациентов (13%) – менее 3 лет. В основной группе средняя длительность БП = $5,3 \pm 3,6$ года, в контрольной = $6,6 \pm$

4,0 года; различие незначимо ($p=0,22$). Таким образом, по длительности болезни группы сопоставимы.

Стадия и тяжесть заболевания. На момент включения большинство пациентов соответствовали II–III стадии по модифицированной шкале Хен и Яр (НУ): у 20 чел. (43%) стадия II, у 18 чел. (39%) стадия III. Еще 8 пациентов (17%) имели стадию 1.5. Средний балл по моторной шкале UPDRS-III (в состоянии «он», т.е. на фоне приема лекарств) по выборке – $30,0 \pm 17,1$ (медиана 28 баллов). Этот показатель отражает умеренно выраженные двигательные нарушения. При сравнении подгрупп выявлено, что в основной группе исходный UPDRS-III был несколько ниже, чем в контрольной (в среднем $25,2 \pm 12,9$ против $35,3 \pm 19,7$ балла), и разница достигла статистической значимости ($p = 0,035$). Это означает, что пациенты основной группы имели несколько менее тяжелый моторный дефицит на старте. Данное отличие могло возникнуть случайно (несмотря на рандомизацию небольшого объема выборки) и было учтено при дальнейшем анализе.

Функциональный статус и ежедневная активность. Уровень самостоятельности больных по шкале ежедневной активности (ADL): суммарный показатель в основной группе $8,1 \pm 4,5$, в контрольной – $12,6 \pm 8,1$, различие значимо ($p=0,016$). Таким образом, отметим, что в основной группе в среднем пациенты имели несколько лучший функциональный статус исходно, чем в контрольной.

Когнитивные функции. Средний балл по МоСА в общей группе составил $25,4 \pm 3,3$ (медиана 26), что указывает на отсутствие деменции, хотя у части пациентов имеются легкие когнитивные нарушения (25–26 баллов – погранично). Статистически достоверных различий между группами не выявлено: основная $25,2 \pm 4,1$ vs контроль $25,7 \pm 2,2$ ($p=0,745$). По батарее лобной дисфункции (FAB) среднее значение $16,2 \pm 1,7$ из 18, что также близко к норме; группы не отличались ($16,1 \pm 1,8$ vs $16,2 \pm 1,6$, $p=0,84$). В тестах прохождения пути (TMT) исходно отмечалась тенденция к более быстрому выполнению у пациентов основной группы: время TMT-A составило $54,7 \pm 31$ сек в основной vs $64,3 \pm 22$ сек в контрольной ($p=0,102$), TMT-B – $129,3 \pm 48$ сек vs $172,3 \pm 90$ сек соответственно

($p=0,060$). Исключением среди когнитивных показателей оказался индекс чувствительности к подсказкам (ISC) теста на свободное припоминание с выборочными подсказками: его значение было исходно несколько выше у пациентов основной группы ($0,91 \pm 0,10$) по сравнению с контрольной ($0,85 \pm 0,09$), и это различие статистически значимо ($p = 0,02$). Однако важно оговориться, что результат данного тестирования находится в диапазоне нормальных значений как для основной, так и для контрольной группы (при расчете индекса подсказок, принято считать, что снижение значения индекса ниже 0,71 позволяет судить о наличии гиппокампальных нарушений памяти). Когнитивные профили двух групп были в целом сопоставимы и соответствовали легкому когнитивному снижению, типичному для БП без деменции.

Эмоционально-мотивационная сфера. При исходном обследовании средний показатель по гериатрической шкале депрессии (GDS-15) составил $4,8 \pm 3,2$ балла. Это находится на границе нормы и легкой депрессии (порог для вероятной депрессии – 5 баллов). В группе SHAM исходно GDS чуть выше, чем в основной ($4,86$ vs $4,71$, $p=0,513$, статистически значимой разницы нет). По опроснику Спилбергера средний уровень реактивной тревожности (СТ) был $\sim 40,5 \pm 8,6$ баллов, личностной тревожности (ЛТ) $\sim 45,7 \pm 7,0$, что соответствует умеренно повышенной тревожности (норма $\sim 30-35$). Различия между группами минимальны (СТ: $40,8$ vs $40,2$; ЛТ: $46,6$ vs $44,8$, $p>0,4$). Апатия, оцениваемая по шкале Starkstein, в среднем равнялась $13,8 \pm 5,7$ балла. Это несколько выше порогового значения (порог апатии ~ 14 баллов по данной шкале), что говорит о тенденции к апатичности у части пациентов. В основной группе средний балл $14,0 \pm 6,6$, в контрольной $13,6 \pm 4,7$, никакой статистически значимой разницы ($p=0,954$). Таким образом, исходно обе группы были однородны по параметрам депрессии, тревоги и апатии – умеренный уровень эмоциональных нарушений, характерный для пациентов с БП средней тяжести.

В целом, сравнительный анализ характеристик основной и контрольной групп продемонстрировал их удовлетворительную сопоставимость по большинству ключевых показателей. Значимых межгрупповых различий не

обнаружено по возрасту, полу, длительности БП, когнитивным оценкам и эмоциональному статусу. Следует лишь отметить, что основная группа имела чуть меньшую выраженность моторного дефицита и больший уровень независимости на старте (UPDRS-III и ADL), что могло дать некоторый «форовый» эффект. Этот момент учитывался при интерпретации результатов: для нивелирования влияния базового различия была проведена ковариационная поправка по исходному UPDRS и ADL при анализе исходов, а основной упор сделан на сравнение динамики внутри каждой группы и между группами.

В завершение характеристики выборки отметим терапию, получаемую пациентами. Все пациенты находились на стабильной медикаментозной терапии минимум за 4 недели до исследования: 100% получали леводопу (в средней суточной дозе ~600 мг эквивалента леводопы), 65% принимали агонисты дофаминовых рецепторов, 52% – ингибитор МАО-В (разагилин), 30% – холинолитик (тригексифенидил) в небольшой дозе для контроля тремора. Распределение препаратов между группами не различалось. Дозы леводопы были чуть выше у контрольных больных (связано с их большей тяжестью): средний эквивалент леводопы 650 мг/сут в контрольной vs 580 мг/сут в основной, $p>0,1$. Антидепрессанты принимали 4 пациента (2 в каждой группе; препараты – эсциталопрам или сертралин). Другие психотропные и ноотропные препараты на момент исследования не применялись. В период проведения стимуляции схема терапии пациентов не менялась.

Таким образом, группы изначально были максимально сближены по основным характеристикам; выявленные различия минимальны и не затрагивают критически важных параметров (за исключением отмеченной разницы в моторном дефиците по UPDRS). Полученные исходные значения соответствуют ожидаемым для выборки пациентов с БП II–III стадии.

2.2. Методы исследования

Организация исследования и процедуры. Каждому пациенту проводилось два ключевых визита: визит 1 (до начала стимуляции) — скрининг и исходное обследование; визит 2 (после курса стимуляции) — повторное обследование по завершении курса. В промежутке между визитами пациенты ежедневно (кроме выходных дней) посещали клинику для прохождения сеансов стимуляции согласно протоколу, описанному в разделе «Методология». Во время курса всем участникам рекомендовалось сохранять обычную дневную активность, не вводить новых лекарств и не менять дозировки текущих. Контроль за приемом противопаркинсонических препаратов осуществлялся путем ведения пациентами специальных дневников и опроса на визитах.

Клинические методы. На визите 1 собирался подробный анамнез заболевания (дата дебюта симптомов, динамика, текущие жалобы) и проводилось общее соматоневрологическое обследование. Степень тяжести БП определялась по шкале Хен и Яр (H&Y). Проводился полный неврологический осмотр с акцентом на симптомы БП: тремор оценивался в баллах (0–4) по каждой конечности, ригидность — по каждой группе мышц, брадикинезия — по ряду проб (чередующиеся быстрые движения), постуральная устойчивость — с помощью толчковой пробы. Для объективизации моторных нарушений использовали UPDRS часть III — основную шкалу, суммирующую 27 моторных оценок; также фиксировались показатели частей I и II (ментальные и бытовые аспекты, их анализ носил вспомогательный характер). Уровень ежедневной активности оценивался по шкале UPDRS, часть II (Activity of Daily Living, ADL) [99]. Все эти тесты проводились в состоянии «включения» (медикаментозного) через ~1 - 2 часа после утреннего приема леводопы, чтобы минимизировать влияние флуктуаций. Аналогичные оценки повторялись на визите 2 (после стимуляции), старались проводить в то же время суток и фазе дозы для сопоставимости.

Когнитивное тестирование. Монреальская когнитивная шкала (MoCA) проведена каждому пациенту (на визите 1 и 2 разные эквивалентные версии теста,

чтобы избежать эффекта обучения). Валидность и чувствительность МоСА при скрининге когнитивных нарушений у пациентов с БП подтверждена в многочисленных исследованиях [100]. Среднее время выполнения МоСА ~10 минут, пациент при необходимости носил очки для чтения. Батарея лобной дисфункции (FAB) оценивалась стандартно (6 заданий, максимум 18 баллов). Тесты прохождения пути (части А и В) предлагались при хорошем освещении на листах формата А4; фиксировалось суммарное время прохождения каждой части. Кроме того, для более тонкой оценки памяти применялся тест на свободное припоминание с выборочными подсказками: по результатам этого теста вычисляли индекс чувствительности к подсказкам (ISC).

Оценка эмоционального состояния. Психологические опросники пациенты заполняли самостоятельно, при затруднениях – с помощью инструктора (в последнем случае вопросы зачитывались вслух). Использовались русифицированные версии: GDS-15 (15 вопросов, ключ на ответы «да/нет»), опросник Спилбергера (две шкалы по 20 утверждений с оценкой 1 - 4 баллами, отдельно для оценки состояния «в данный момент» и личностной тревожности «вообще»), а также шкала апатии Starkstein (14 утверждений, ответы по шкале Ликерта 0–3). Сложностей понимания вопросов у участников не возникало. На визите 2 пациенты повторно заполняли эти же опросники.

Дополнительные измерения. Проводился сбор данных о нежелательных явлениях и переносимости стимуляции. Каждый пациент ежедневно отмечал в специальном бланке, не было ли у него: головной боли, головокружения, покраснения кожи, жжения, изменений настроения, ухудшения самочувствия после процедур и т.д. Эти данные затем были проанализированы для описания профиля безопасности.

Следует подчеркнуть, что все врачи, которые оценивали результаты лечения, не знали к какой группе принадлежит пациент (sham или активная). Таким образом, слепой метод соблюдался, что снижает риск систематической ошибки наблюдателя.

Первичные и вторичные конечные точки. В исследовании заранее были определены три ключевых исхода для оценки эффективности ТСПТ: изменение суммарного балла UPDRS-III (моторные симптомы), изменение времени выполнения задания TMT A (показатель скорости психомоторных реакций и концентрации внимания) и изменение суммарного балла по шкале GDS-15 (депрессивная симптоматика). Эти три показателя рассматривались как основные, репрезентирующие соответственно моторную, когнитивную и эмоциональную сферы. Вторичными исходами служили изменения прочих измеряемых показателей: суммарного балла ADL, TMT B, результатов MoCA, FAB, индекса ISC, показателей тревожности (СТ/ЛТ) и апатии. Такой выбор обусловлен стремлением охватить весь спектр интересующих симптомов с выделением наиболее клинически значимых эффектов.

Методы обработки данных. После сбора все данные каждого пациента были внесены в электронную таблицу в обезличенном виде (идентификация по коду). Для снижения влияния выбросов распределения часть переменных (временные показатели тестов) при анализе подвергалась логарифмическому преобразованию. Основное сравнение показателей «до и после» курса проводилось парными статистическими критериями; межгрупповое сравнение динамики — непарными методами. Основной аналитической моделью послужили линейные модели смешанных эффектов с включением ковариат. Детальное описание статистических процедур представлено в разделе 2.3.

2.3. Статистический анализ

Анализ данных проводился после завершения всех клинических наблюдений. Каждый пациент был идентифицирован кодом, раскрытие которого произведено лишь по окончании обработки результатов (анализ «вслепую»). Все количественные показатели проверялись на распределение (критерий Шапиро–Уилка) для выбора параметрических или непараметрических/робастных методов

сравнения. В исходном состоянии сравнимость групп оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок (или U-критерия Манна–Уитни при ненормальном распределении) — по каждому количественному показателю, а по качественным признакам (пол, доля пациентов с тем или иным признаком) — методом χ^2 . Для оценки влияния лечения рассчитывались изменения показателей до и после в каждой группе; достоверность внутригрупповых изменений проверялась парным t-критерием (или робастным модифицированным критерием Yuen при ненормальном распределении, включая перестановочный вариант). Для сравнения эффектов между группами применялся t-критерий Уэлча на изменениях (стандартный и робастный Yuen с перестановками), что позволило выявлять межгрупповые различия динамики. Основной аналитической моделью стали линейные модели смешанных эффектов (Linear Mixed Effects Models) [101] с включением ковариат (возраст, длительность заболевания) для учета их влияния на результирующие показатели, а также для подгруппового анализа. Дополнительно рассчитывались эффекты размера (Cohen's d). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Для обработки данных использован программный пакет R (версия 4.2) с дополнительными библиотеками lme4 и stats; графическое представление результатов выполнено в среде *GraphPad Prism 9*.

В настоящем исследовании анализировались множественные конечные точки (11 показателей), что повышает вероятность ложноположительных результатов. Формальная коррекция на множественность сравнений (метод Бонферрони или контроль частоты ложных открытий по методу Бенджамини–Хохберга) в основном анализе не применялась, поскольку исследование носит преимущественно поисковый характер и направлено на выявление спектра потенциальных эффектов ТСПТ. При интерпретации результатов приоритетное значение придавалось эффектам, которые (а) воспроизводились в различных аналитических моделях (некорректированный анализ и LME), (б) демонстрировали согласованную внутригрупповую динамику и (в) подтверждались межгрупповой разницей в скорректированном анализе. Показатели с пограничной значимостью ($p \approx 0,04–0,05$

в единственной модели) следует интерпретировать с осторожностью и рассматривать как требующие репликации.

Апостериорный расчет статистической мощности (post hoc power analysis) выполнен для оценки адекватности объема выборки с учетом фактически выявленных размеров эффектов. При имеющемся размере групп ($n = 24$ и $n = 22$), уровне значимости $\alpha = 0,05$ и двустороннем t-критерии мощность исследования для обнаружения крупных эффектов ($d \geq 0,85$) превышала 0,80. В частности, для наиболее выраженного аффективного эффекта (апатия, $d = 1,07$) мощность составила 0,94, для основного когнитивного показателя ТМТ-А ($d = 1,00$) — 0,91, что свидетельствует о достаточности объема выборки для обнаружения клинически значимых эффектов крупного и умеренно-крупного размера в аффективном и когнитивном доменах. Для умеренных эффектов ($d \approx 0,5$), в частности по UPDRS-III ($d = 0,49$, мощность $\approx 0,37$) и MoCA ($d = 0,52$, мощность $\approx 0,41$), статистическая мощность была ограничена, что является типичным ограничением одноцентровых исследований неинвазивной нейромодуляции и учтено при интерпретации результатов (см. раздел 4.4 «Ограничения исследования»). Данное ограничение частично компенсировалось применением линейных моделей смешанных эффектов с включением ковариат, повышающих чувствительность анализа, а также когерентностью результатов по множественным конечным точкам и различным аналитическим подходам.

Резюмируя, выбранная статистическая стратегия обеспечила надежную оценку влияния активной ТСПТ по сравнению с имитационной стимуляцией. Использование методов смешанных моделей позволило учесть исходные различия между группами и связанные факторы. Все значимые выводы подкреплены совокупностью нескольких статистических подходов, что повышает достоверность полученных результатов. Далее изложены фактические результаты исследования по основным направлениям анализа.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Характеристика выборки пациентов

Результаты исходных клинических характеристик пациентов представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Исходные клинические характеристики пациентов в исследуемых группах (M±SD)

Показатель	Количество пациентов	Вся выборка, N = 46	Основная группа, n=24	Группа сравнения, n=22	p-value
Пол	(жен.), n = 21	n = 21, 45.7% (31.3, 60)	n = 13, 54.2% (34.2, 74.1)	n = 8, 36.4% (16.3, 56.5)	0.36
	(муж.), n = 25	n = 25, 54.3% (40, 68.7)	n = 11, 45.8% (25.9, 65.8)	n = 14, 63.6% (43.5, 83.7)	
Возраст		Mean = 63.89 (±11.15); Me = 64 [58, 70]	Mean = 61.88 (±11.18)	Mean = 66.09 (±10.94)	0.25
Возрастная группа	(<50 лет), n = 6	n = 6, 13% (3.3, 22.8)	n = 5, 20.8% (4.6, 37.1)	n = 1, 4.5% (0, 13.2)	0.23
	(≥ 50 лет), n = 40	n = 40, 87% (77.2, 96.7)	n = 19, 79.2% (62.9, 95.4)	n = 21, 95.5% (86.8, 100)	

Продолжение Таблицы 1

Длительность заболевания		Mean = 5.9(±3.82); Me = 5 [3, 7.75]	Mean = 5.27(±3.59)	Mean = 6.59(±4.02)	0.222
MoCa		Mean = 25.41(±3.27); Me = 26 [24, 28]	Mean = 25.17(±4.06)	Mean = 25.68(±2.17)	0.745
FAB		Mean = 16.17(±1.69); Me = 17 [15, 17]	Mean = 16.12(±1.78)	Mean = 16.23(±1.63)	0.84
TMTA		Mean = 59.3(±27.52); Me = 54.5 [41, 74.75]	Mean = 54.71(±30.98)	Mean = 64.32(±22.83)	0.102
TMTB		Mean = 149.89(±74.39); Me = 144.5 [95.25, 175]	Mean = 129.33(±48.77)	Mean = 172.32(±90.8)	0.06
UPDRS		Mean = 30.04(±17.08); Me = 27.5 [17.75, 37.75]	Mean = 25.21(±12.86)	Mean = 35.32(±19.7)	0.035
Апатия		Mean = 13.78(±5.69); Me = 13 [10, 16.75]	Mean = 14(±6.55)	Mean = 13.55(±4.72)	0.954
CT		Mean = 40.5(±8.56); Me = 40.5 [35, 46]	Mean = 40.79(±9.07)	Mean = 40.18(±8.16)	0.852

Продолжение Таблицы 1

ЛТ		Mean = 45.74(±7.03); Me = 45.5 [41.25, 50]	Mean = 46.58(±7.86)	Mean = 44.82(±6.06)	0.405
GDS		Mean = 4.78(±3.24); Me = 5 [2.25, 6]	Mean = 4.71(±3.65)	Mean = 4.86(±2.82)	0.513
ADL		Mean = 10.22(±6.79); Me = 9 [6, 12.75]	Mean = 8.08(±4.47); Me 8 [4,75; 9,25]	Mean = 12.55(±8.13); 10,5 [6,25; 17,25]	0.016
ISC		Mean = 0.88(±0.1); Me = 0.89 [0.83, 0.98]	Mean = 0.91(±0.1)	Mean = 0.85(±0.09)	0.02

Группы были сопоставимы по полу (женщины – 54,2% в основной и 36,4% в контрольной; $p = 0,36$) и возрасту (в среднем $61,9 \pm 11,2$ года в основной против $66,1 \pm 10,9$ года в контрольной группе; $p = 0,25$). Средняя длительность болезни составляла около 6 лет в обеих группах ($5,3 \pm 3,6$ и $6,6 \pm 4,0$ года соответственно; $p = 0,22$). Статистически значимые различия между группами на исходном этапе были зарегистрированы по показателям моторного дефицита по UPDRS (в среднем $25,2 \pm 12,9$ против $35,3 \pm 19,7$ балла; $p = 0,035$), уровню ежедневной активности (ADL) (среднее значение $8,08 \pm 4,47$ в основной группе и $12,55 \pm 8,13$ в группе сравнения, $p = 0,016$ (Me 8 [4,75; 9,25] и 10,5 [6,25; 17,25] соответственно)) и индексу чувствительности подсказок ISC ($0,91 \pm 0,10$ и $0,85 \pm 0,09$; $p = 0,02$). По остальным показателям статистически значимая разница между двумя группами отсутствовала. Когнитивный домен по шкалам MoCA ($25,2 \pm 4,0$ против $25,7 \pm 2,2$;

$p = 0,745$) и FAB ($16,1 \pm 1,8$ против $16,2 \pm 1,6$; $p = 0,84$), времени выполнения тестов TMT-A ($54,7 \pm 31,0$ против $64,3 \pm 22,8$ с; $p = 0,102$) и TMT-B ($129,3 \pm 48,8$ против $172,3 \pm 90,8$ с; $p = 0,06$). Также не было достоверных межгрупповых различий по показателям аффективного статуса – шкале апатии ($14,0 \pm 6,6$ против $13,6 \pm 4,7$; $p = 0,95$), ситуативной тревожности ($40,8 \pm 9,1$ против $40,2 \pm 8,2$; $p = 0,85$), личностной тревожности ($46,6 \pm 7,9$ против $44,8 \pm 6,1$; $p = 0,405$) и депрессии по шкале GDS ($4,7 \pm 3,7$ против $4,9 \pm 2,8$; $p = 0,513$). Таким образом, на этапе начала исследования основные клинико-демографические характеристики и исходные показатели по оценочным шкалам моторного, когнитивного и аффективного доменов заболевания существенно не различались между группами, за исключением UPDRS, ADL и ISC [98].

3.2. Динамика моторных функций

Суммарный балл UPDRS в основной группе снизился с 25 [17; 31,75] баллов до 15,5 [7,5; 24,25] баллов, то есть в среднем на 7,3 пункта ($p < 0,01$). В контрольной группе изменения были менее выраженными с 34 [22,25; 48] до 31,5 [20,75; 47,5] баллов (среднее снижение на 1,11 пункта; $p = 0,226$). Межгрупповая разница в изменении составила –7,3 балла против –1,1 балла ($p < 0,01$). По шкале ежедневной активности ADL средний балл в основной группе снизился с 8 [4,75; 9,25] до 6 [3,75; 6,25] (среднее изменение –2,0 балла; $p < 0,01$), тогда как в контрольной группе изменений не наблюдалось (10,5 [6,25; 17,25] и 10 [7,25; 15]; $p = 0,818$). Несмотря на более выраженное улучшение показателя ADL у пациентов основной группы (среднее изменение –2,05 балла) по сравнению с контролем (–0,2 балла), разница между группами не достигла статистической значимости ($p = 0,059$) [98]. Полученные результаты по внутригрупповым изменениям суммированы на Рисунке 1 и в Таблице 2. Межгрупповые различия отражены на Рисунке 2.

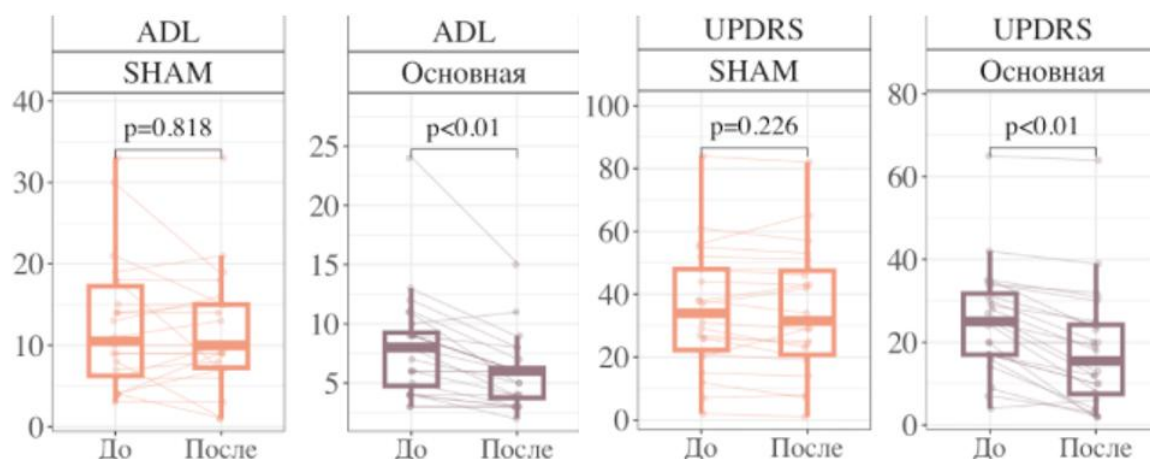


Рисунок 1 — Динамика моторных показателей до и после курса ТСПТ внутри групп

Таблица 2 – Динамика моторных показателей до и после курса ТСПТ внутри групп

Показатель	Группа	До курса ТСПТ	После курса ТСПТ	Среднее изменение	p-value
UPDRS	Основная группа	Mean = 25.21 (± 12.86), Me = 25 [17,31.75]	Mean = 17.88 (± 14.51), Me = 15.5 [7.5,24.25]	-7.333 (-9.295,-5.372)	<0.01
UPDRS	Группа сравнения	Mean = 35.32 (± 19.7), Me = 34 [22.25,48]	Mean = 34.68 (± 20.32), Me = 31.5 [20.75,47.5]	-1.111 (-2.778,0.611)	0.226
ADL	Основная группа	Mean = 8.08 (± 4.47), Me = 8 [4.75,9.25]	Mean = 5.79 (± 2.93), Me = 6 [3.75,6.25]	-2.05 (-3.25,-0.85)	<0.01
ADL	Группа сравнения	Mean = 12.55 (± 8.13), Me = 10.5 [6.25,17.25]	Mean = 11.77 (± 7.28), Me = 10 [7.25,15]	-0.222 (-1.667,1.167)	0.818

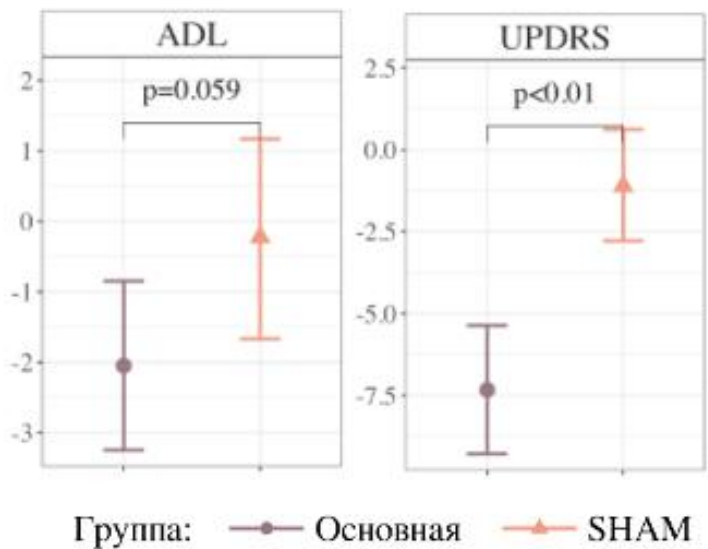


Рисунок 2 – Межгрупповое сравнение моторных показателей

3.3. Динамика когнитивных показателей

Шкала MoCA. К окончанию исследования в обеих группах отмечено небольшое, но статистически значимое повышение итогового балла шкалы MoCA. В основной группе средний балл MoCA увеличился с $25,2 \pm 4,1$ до $26,7 \pm 2,6$ (медиана с 26 [24; 28] до 26,5 [26; 28] баллов; $p < 0,01$). В группе сравнения прирост был менее выраженным: с $25,7 \pm 2,2$ до $26,4 \pm 2,3$ балла (медиана с 26 [24; 27] до 26 [25; 28,75] баллов; $p = 0,01$). Межгрупповая разница изменений (на 1,5 балла в основной группе и на 0,7 в группе сравнения) статистически недостоверна ($p = 0,18$).

Батарея лобных тестов FAB. Результаты по батарее лобных тестов FAB не оказались значимыми: в основной группе средний балл FAB изменился с 16.12 (± 1.78) до 16.38 (± 1.79) баллов (медиана с 17 [15; 17] до 16,5 [15,75; 18]) ($p = 0,146$). В группе контроля средний балл FAB также незначительно вырос: с 16.23 (± 1.63) до 16.82 (± 1.22) баллов, однако эта динамика статистически незначима ($p = 0,20$). При прямом сравнении групп среднее увеличение по FAB (0,3 балла в основной группе против 0,39 в группе сравнения) не достигла уровня значимости ($p = 0,757$).

Тесты Trail Making Test (ТМТ-А и ТМТ-В). Скорость выполнения тестов существенно возросла у пациентов основной группы. Время выполнения части А (ТМТ-А) сократилось в основной группе с 45,5 [36,5; 68,5] до 36 [30; 60,5] секунд ($p < 0,01$). В группе сравнения показатель ТМТ-А изменился с 61,5 [47,5; 79] до 60 [42,25; 82] сек. ($p = 0,097$). Аналогично, в части В теста (ТМТ-В) в основной группе отмечено ускорение выполнения задания: время снизилось со 125 [95,5; 166,25] до 97,5 [66; 153] сек. ($p < 0,01$). В контрольной группе изменения ТМТ-В со 167 [99,75; 191,25] до 145 [89,25; 191,75] сек. оказались статистически не значимыми ($p = 0,356$). Различия между группами достоверны как для ТМТ-А (ускорение на 8,85 сек. в основной группе против 2,6 сек. в группе сравнения; $p = 0,01$), так и для ТМТ-В (ускорение на 19,7 сек. и на 2,5 сек. соответственно; $p < 0,01$).

Индекс ISC. В основной группе значение индекса ISC изменилось с 0,91 ($\pm 0,1$) до 0,93 ($\pm 0,08$) (по медиане с 0,93 [0,88; 1,00] до 0,94 [0,9; 1,00]) ($p = 0,264$). В группе сравнения средние значения ISC изменились: с 0,85 ($\pm 0,09$) до 0,85 ($\pm 0,11$), медиана 0,85 [0,80; 0,92] исходно и 0,87 [0,82; 0,93] после; ($p = 0,917$). Разница средних изменений между группами статистически незначима ($p = 0,12$) [98].

Полученные результаты по внутригрупповым изменениям когнитивных функций отражены на Рисунке 3 и в Таблице 3. Межгрупповые различия продемонстрированы на Рисунке 4.

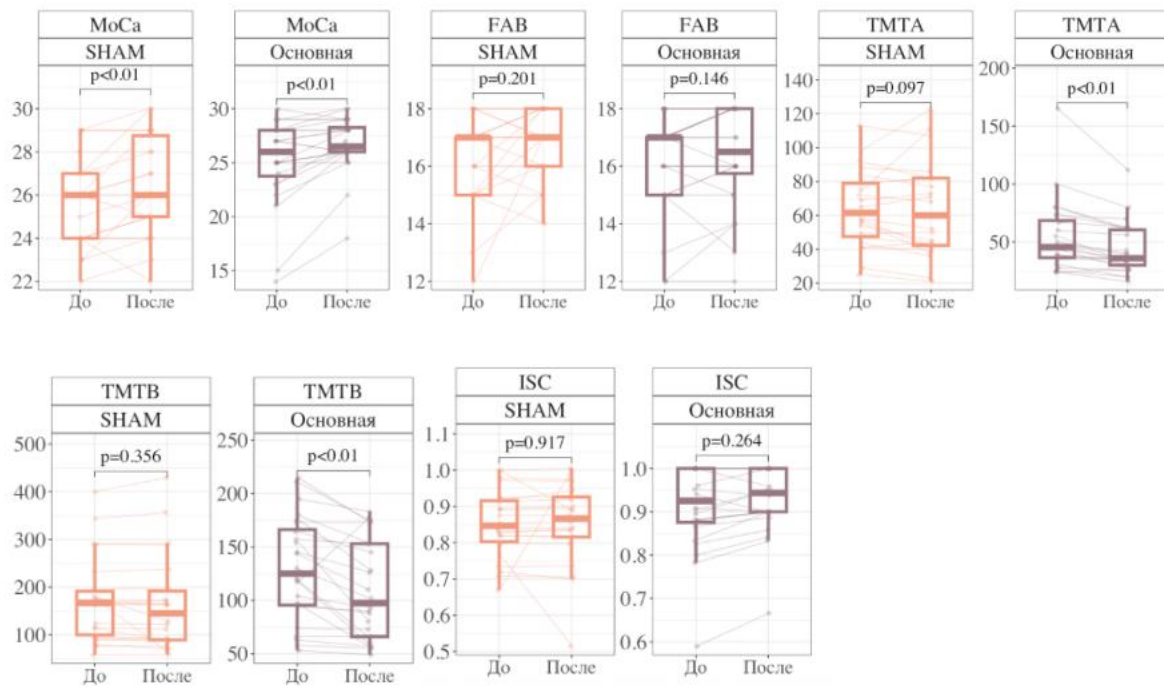


Рисунок 3 – Динамика когнитивных показателей до и после курса ТСПТ внутри групп

Таблица 3 – Динамика когнитивных показателей до и после курса ТСПТ внутри групп

Показатель	Группа	До курса ТСПТ	После курса ТСПТ	Среднее изменение	p-value
MoCa	Основная группа	Mean = 25.17 (± 4.06), Me = 26 [23.75,28]	Mean = 26.71 (± 2.63), Me = 26.5 [26,28.25]	1.542 (0.85,2.233)	<0.01
MoCa	Группа сравнения	Mean = 25.68 (± 2.17), Me = 26 [24,27]	Mean = 26.41 (± 2.34), Me = 26 [25,28.75]	0.722 (0.222,1.278)	0.01
FAB	Основная группа	Mean = 16.12 (± 1.78), Me = 17 [15,17]	Mean = 16.38 (± 1.79), Me = 16.5 [15.75,18]	0.3 (0,0.6)	0.146
FAB	Группа сравнения	Mean = 16.23 (± 1.63), Me = 17 [15,17]	Mean = 16.82 (± 1.22), Me = 17 [16,18]	0.389 (-0.228,1.006)	0.201

Продолжение Таблицы 3

TMT-A	Основная группа	Mean = 54.71 (± 30.98), Me = 45.5 [36.5,68.5]	Mean = 44.25 (± 22.47), Me = 36 [30,60.5]	-8.85 (-13.75,-3.95)	<0.01
TMT-A	Группа сравнения	Mean = 64.32 (± 22.83), Me = 61.5 [47.5,79]	Mean = 63.45 (± 28.36), Me = 60 [42.25,82]	-2.611 (-5.751,0.529)	0.097
TMT-B	Основная группа	Mean = 129.33 (± 48.77), Me = 125 [95.5,166.25]	Mean = 109.62 (± 46.55), Me = 97.5 [66,153]	-19.7 (-33.55,-6.0)	<0.01
TMT-B	Группа сравнения	Mean = 172.32 (± 90.8), Me = 167 [99.75,191.25]	Mean = 165 (± 100.24), Me = 145 [89.25,191.75]	-2.5 (-6.944,1.833)	0.356
ISC	Основная группа	Mean = 0.91 (± 0.1), Me = 0.93 [0.88,1]	Mean = 0.93 (± 0.08), Me = 0.94 [0.9,1]	0.016 (-0.012,0.044)	0.264
ISC	Группа сравнения	Mean = 0.85 (± 0.09), Me = 0.85 [0.8,0.92]	Mean = 0.85 (± 0.11), Me = 0.87 [0.82,0.93]	0 (-0.004,0.005)	0.917

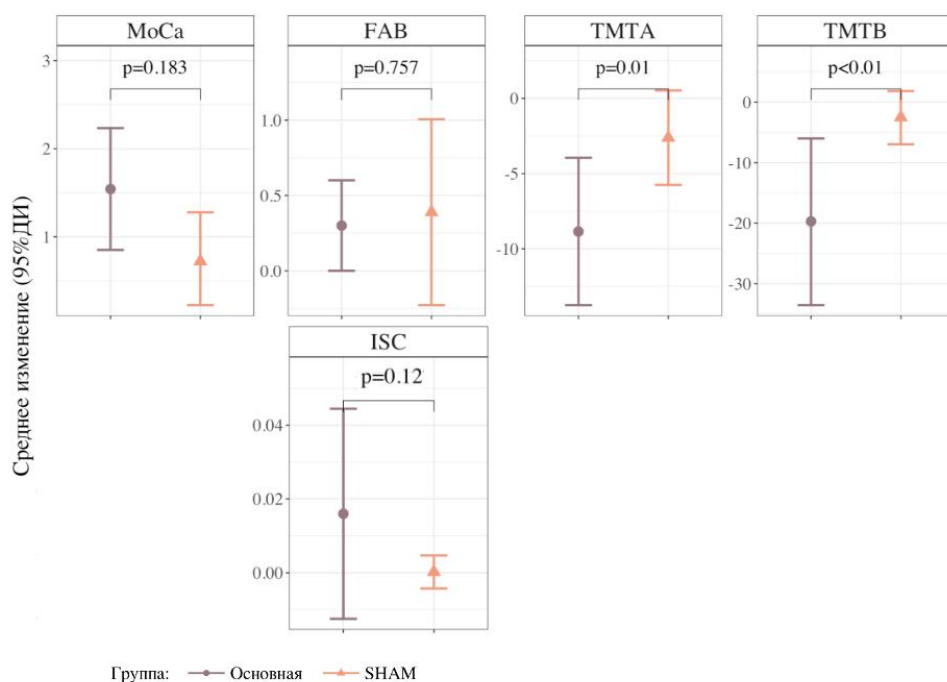


Рисунок 4 – Межгрупповое сравнение когнитивных показателей

3.4. Динамика показателей аффективной сферы

Апатия. Средний балл по шкале апатии в основной группе уменьшился с 14 ($\pm 6,55$) до 12,12 ($\pm 5,6$) баллов (медиана с 14 [10; 16,25] до 12 [8,5; 14,25] баллов ($p < 0,01$)). В группе сравнения, напротив, наблюдалась тенденция к повышению баллов по шкале апатии: с 13,55 ($\pm 4,72$) до 14,09 ($\pm 3,53$) баллов после курса (медиана 13 [10,25; 17,25] исходно против 15 [12; 16] после), однако изменение недостоверно ($p = 0,705$). В межгрупповом сравнении достигнуто статистически значимое различие ($p = 0,022$).

Тревожность (ситуативная и личностная). Показатели тревожности по шкале Спилбергера-Ханина снизились в обеих группах. В основной группе средний балл ситуативной тревожности (СТ) уменьшился с $40,8 \pm 9,1$ до $36,5 \pm 8,2$ (медиана с 41 до 35; $p < 0,01$). В группе контроля также отмечено достоверное снижение этого показателя – с $40,2 \pm 8,2$ до $37,8 \pm 8,6$ балла (медиана с 39,5 до 37,5; $p < 0,01$). Личностная тревожность (ЛТ) достоверно снизилась как в основной группе (с $46,6 \pm 7,9$ до $42,5 \pm 7,5$; $p < 0,01$), так и в группе фиктивной стимуляции (с $44,8 \pm 6,1$ до

$42,5 \pm 6,2$; $p < 0,01$). Разница изменений достигла статистической значимости лишь для личностной тревожности ($p = 0,047$) и составила -4,125 балла для основной и -2,39 балла для контрольной групп соответственно. В то время как значимость разницы в ситуативной тревожности составила $p = 0,118$: -4,292 балла в основной группе и -2,409 в группе сравнения.

Депрессивные симптомы. В основной группе суммарный балл GDS изменился с 4,71 [2; 5,3] до 3,67 [2; 5] ($p = 0,05$). В группе сравнения средний балл GDS изменился с 4.86 [4; 6] до 4.73 [4; 6] ($p = 0,451$). Статистически значимая разница между группами отсутствует ($p = 0,127$) [98].

Полученные результаты по внутригрупповым изменениям показателей аффективной сферы проиллюстрированы на Рисунке 5 и в Таблице 4. Межгрупповые различия отражены на Рисунке 6.

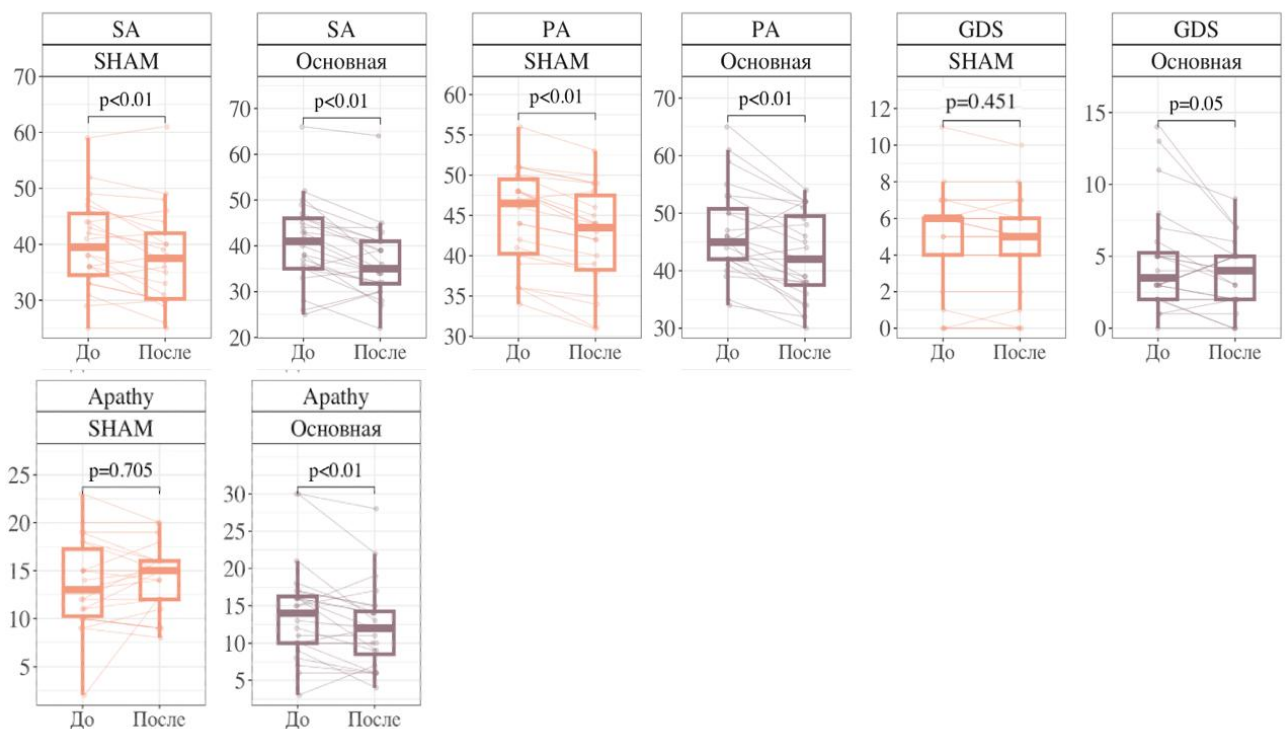


Рисунок 5 – Динамика аффективных показателей до и после курса ТСПТ внутри групп

Таблица 4 – Динамика аффективных показателей до и после курса ТСПТ внутри групп

Показатель	Группа	До курса ТСПТ	После курса ТСПТ	Среднее изменение	p-value
Шкала апатии	Основная группа	Mean = 14 (± 6.55), Me = 14 [10,16.25]	Mean = 12.12 (± 5.6), Me = 12 [8.5,14.25]	-1.875 (-3.149,-0.601)	<0.01
Шкала апатии	Группа сравнения	Mean = 13.55 (± 4.72), Me = 13 [10.25,17.25]	Mean = 14.09 (± 3.53), Me = 15 [12,16]	0.222 (-0.994,1.438)	0.705
Ситуативная тревожность	Основная группа	Mean = 40.79 (± 9.07), Me = 41 [35,46]	Mean = 36.5 (± 8.23), Me = 35 [31.75,41]	-4.292 (-5.958,-2.625)	<0.01
Ситуативная тревожность	Группа сравнения	Mean = 40.18 (± 8.16), Me = 39.5 [34.5,45.5]	Mean = 37.77 (± 8.63), Me = 37.5 [30.25,42]	-2.409 (-4.15,-0.668)	<0.01
Личностная тревожность	Основная группа	Mean = 46.58 (± 7.86), Me = 45 [42,50.75]	Mean = 42.46 (± 7.54), Me = 42 [37.5,49.5]	-4.125 (-5.509,-2.741)	<0.01
Личностная тревожность	Группа сравнения	Mean = 44.82 (± 6.06), Me = 46.5 [40.25,49.5]	Mean = 42.45 (± 6.18), Me = 43.5 [38.25,47.5]	-2.389 (-3.667,-1.167)	<0.01

Продолжение Таблицы 4

Гериатрическая шкала депрессии GDS	Основная группа	Mean = 4.71 (± 3.65), Me = 3.5 [2,5.25]	Mean = 3.67 (± 2.37), Me = 4 [2,5]	-0.8 (-1.601,0.001)	0.05
Гериатрическая шкала депрессии GDS	Группа сравнения	Mean = 4.86 (± 2.82), Me = 6 [4,6]	Mean = 4.73 (± 2.69), Me = 5 [4,6]	-0.222 (-0.389,0.056)	0.451

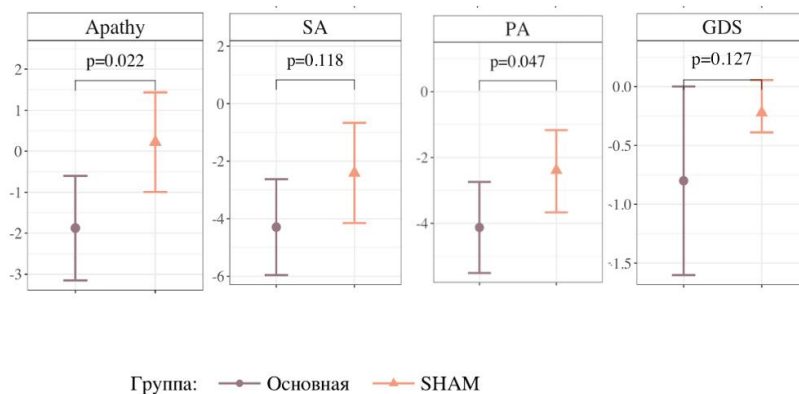


Рисунок 6 – Межгрупповое сравнение аффективных показателей

3.5. Анализ с применением линейных моделей смешанных эффектов

С целью учета потенциального влияния клинико-демографических факторов, способных модифицировать выраженность исследуемых показателей, а также для корректного анализа повторных измерений (до и после курса ТСПТ), дополнительно выполнено моделирование с применением линейных моделей смешанных эффектов. В модели в качестве ковариат учитывались возраст пациента и длительность заболевания, что позволило получить скорректированные оценки и проверить устойчивость выявленных эффектов вмешательства к влиянию этих факторов.

Скорректированные оценки до и после курса. В Таблице 5 и на Рисунке 7 представлены скорректированные модельные оценки показателей до и после курса в основной группе и группе сравнения. Для моторного домена по UPDRS в основной группе отмечалось снижение скорректированного среднего значения с 14,886 (95% ДИ 9,327–20,445) до 11,514 (7,152–15,876), тогда как в sham-группе выраженной динамики не наблюдалось: 17,461 (8,606–26,315) и 17,280 (8,512–26,049) соответственно. Аналогично, в аффективном домене в основной группе отмечалось снижение скорректированных оценок по шкале апатии (Апатия) с 12,645 (9,847–15,443) до 10,578 (8,055–13,101), по GDS — с 3,107 (1,594–4,620) до 2,119 (0,986–3,251), а также снижение показателей тревожности по СТ и ЛТ; при этом в sham-группе динамика была менее выраженной. В когнитивном домене в основной группе наблюдалось улучшение по MoCA (с 27,297 [26,089–28,505] до 28,395 [27,635–29,156]) и по ISC (с 0,911 [0,906–0,916] до 0,913 [0,908–0,918]), а также снижение времени выполнения TMT-A и TMT-B.

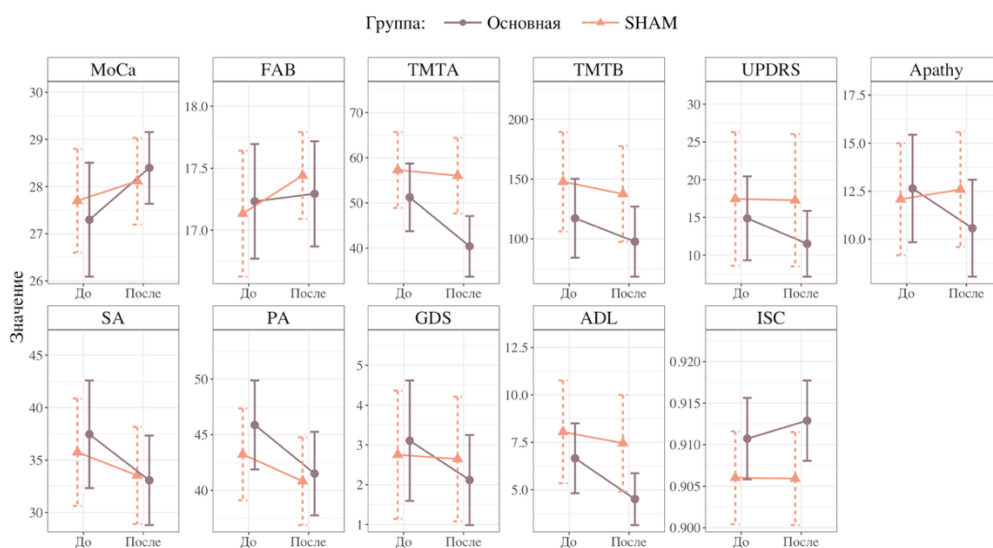


Рисунок 7 – Скорректированные модельные оценки до и после курса ТСПТ в основной группе и группе сравнения

Скорректированная внутригрупповая динамика. Результаты моделирования изменений показателей с учетом возраста и длительности заболевания

представлены в Таблице 3.5. В основной группе статистически значимые изменения выявлены для ADL: $-2,155$ ($-3,115$ до $-1,195$; $p < 0,01$), GDS: $-0,989$ ($-1,560$ до $-0,418$; $p < 0,01$), Апатия: $-2,067$ ($-3,041$ до $-1,094$; $p < 0,01$), UPDRS: $-3,372$ ($-4,989$ до $-1,755$; $p < 0,01$), TMT-B: $-19,580$ ($-28,822$ до $-10,337$; $p < 0,01$), TMT-A: $-10,801$ ($-16,534$ до $-5,069$; $p < 0,01$), MoCA: $+1,099$ ($0,584$ – $1,614$; $p < 0,01$). В sham-группе изменения по ряду показателей не достигали значимости (например, UPDRS: $-0,180$ [$-1,171$ до $0,810$], $p = 0,721$; Апатия: $+0,510$ [$-0,474$ до $1,494$], $p = 0,31$; TMT-A: $-1,237$ [$-7,341$ до $4,868$], $p = 0,691$), что указывает на преимущественную динамику в основной группе. Полные результаты приведены в Таблице 5.

Таблица 5 – Изменения показателей с учетом возраста и длительности заболевания

Показатель	Группа	До	После	Оценка среднего изменения (ДИ 95%)	p- value
ISC	Группа сравнения	0.906 (0.9,0.912)	0.906 (0.9,0.911)	-0.001 (- 0.004,0.002)	0.948
ISC	Основная группа	0.911 (0.906,0.916)	0.913 (0.908,0.918)	0.001 (- 0.002,0.004)	0.145
ADL	Группа сравнения	8.048 (5.338,10.759)	7.455 (4.909,10)	-0.594 (- 1.438,0.251)	0.168
ADL	Основная группа	6.661 (4.82,8.502)	4.506 (3.14,5.873)	-2.155 (- 3.115,- 1.195)	<0.01
GDS	Группа сравнения	2.754 (1.14,4.368)	2.646 (1.081,4.21)	-0.109 (- 0.512,0.294)	0.598
GDS	Основная группа	3.107 (1.594,4.62)	2.119 (0.986,3.251)	-0.989 (- 1.56,-0.418)	<0.01

Продолжение Таблицы 5

ЛТ	Группа сравнения	43.236 (39.115,47.358)	40.831 (36.89,44.772)	-2.468 (- 3.617,-1.319)	<0.01
ЛТ	Основная группа	45.88 (41.889,49.872)	41.511 (37.761,45.26)	-4.402 (- 5.52,-3.284)	<0.01
СТ	Группа сравнения	35.748 (30.624,40.872)	33.538 (28.905,38.172)	-2.526 (- 3.946,-1.107)	<0.01
СТ	Основная группа	37.457 (32.326,42.589)	33.068 (28.803,37.334)	-4.581 (- 5.95,-3.212)	<0.01
Апатия	Группа сравнения	12.082 (9.167,14.997)	12.592 (9.605,15.578)	0.51 (- 0.474,1.494)	0.31
Апатия	Основная группа	12.645 (9.847,15.443)	10.578 (8.055,13.101)	-2.067 (- 3.041,-1.094)	<0.01
UPDRS	Группа сравнения	17.461 (8.606,26.315)	17.28 (8.512,26.049)	-0.18 (- 1.171,0.81)	0.721
UPDRS	Основная группа	14.886 (9.327,20.445)	11.514 (7.152,15.876)	-3.372 (- 4.989,-1.755)	<0.01
TMTB	Группа сравнения	147.876 (106.335,189.416)	137.649 (97.549,177.749)	-10.227 (- 20.615,0.161)	0.054
TMTB	Основная группа	117.336 (84.352,150.32)	97.757 (68.446,127.067)	-19.58 (- 28.822,- 10.337)	<0.01
TMTA	Группа сравнения	57.277 (48.877,65.677)	56.025 (47.663,64.386)	-1.252 (- 7.345,4.841)	0.691
TMTA	Основная группа	51.229 (43.736,58.721)	40.384 (33.667,47.102)	-10.844 (- 16.563,- 5.125)	<0.01
FAB	Группа сравнения	17.133 (16.625,17.642)	17.441 (17.091,17.792)	0.308 (0.054,0.562)	0.017
FAB	Основная группа	17.233 (16.77,17.695)	17.294 (16.869,17.718)	0.061 (- 0.091,0.212)	0.431
MoCa	Группа сравнения	27.7 (26.601,28.799)	28.115 (27.196,29.033)	0.414 (0.085,0.744)	0.014
MoCa	Основная группа	27.297 (26.089,28.505)	28.395 (27.635,29.156)	1.099 (0.584,1.614)	<0.01

Скорректированная межгрупповая разница изменений (эффект вмешательства). Для оценки специфического эффекта ТЭС по сравнению с sham-стимуляцией рассчитана разница средних изменений с поправкой на возраст и длительность заболевания. После внесения поправок статистически значимые межгрупповые различия изменений сохранялись по следующим показателям:

- ADL: -1,561 (-2.836,-0.286), $d = -0.59$, $p = 0.016$;
- GDS: -0,881 (-1.577,-0.186), $d = -0.63$, $p = 0.013$;
- ЛТ: -1,935 (-3.539,-0.33), $d = -0.67$, $p = 0.018$;
- СТ: -2.055 (-4.028,-0.081), $d = -0.58$, $p = 0.041$;
- Апатия: - 2,577 (-3.961,-1.193), $d = -1.07$, $p < 0.01$;
- UPDRS: -3.191 (-5.083,-1.3), $d = -0.49$, $p < 0.01$;
- TMT-A: -9.565 (-17.938,-1.191), $d = -1.00$, $p = 0.025$;
- MoCA: +0.684 (0.091,1.277), $d = 0.52$, $p = 0.024$.

При этом межгрупповая разница изменений не достигала статистической значимости для ISC (0.001 от [-0.003 до 0.005], $p = 0,29$), TMT-B (-9.352 [-23.261 до 4.556], $p = 0.188$) и FAB (-0.247 [-0.537 до 0.043], $p = 0,095$). Таким образом, результаты регрессионного моделирования подтвердили относительную устойчивость наблюдаемых эффектов к влиянию ковариат: после введения в модель возраста и длительности заболевания статистическая значимость сохранялась для моторного (UPDRS), аффективных (Апатия, GDS, тревожность) и части когнитивных (MoCA, TMT-A) показателей.

Размер эффекта. На лесовидных графиках стандартизованного размера эффекта (d Коэна) при оценке межгрупповой разницы изменений наиболее высокие и статистически значимые значения d после корректировки на ковариаты были получены для аффективного домена: по шкале апатии $d = -1.07$ ($p < 0,01$), что соответствует крупному эффекту (Рисунок 8). Сопоставимый по величине эффект зафиксирован для показателя управляющих функций: по TMT-A $d = -1.00$ ($p = 0,025$), что также соответствует крупному/умеренно-крупному размеру эффекта. Умеренные эффекты отмечены для GDS ($d = -0.63$, $p = 0.013$), личностной и ситуативной тревожности (ЛТ: $d = -0.67$, $p = 0.018$; СТ: $d = -0.58$, $p = 0.041$) и моторного домена по UPDRS ($d = -0.49$, $p < 0.01$), ежедневной активности ADL ($d = -0.59$, $p = 0.016$) и когнитивному статусу MoCA ($d = 0.52$, $p = 0.024$). Тогда как для FAB ($d = -0.25$; $p = 0.095$), TMT-B ($d = -0,39$; $p = 0.188$) и ISC ($d = 0,34$; $p = 0,29$) межгрупповые различия после коррекции не достигали статистической значимости [98]. На Рисунке 8 представлены значения стандартизованного эффекта (в виде d

Коэна). Для сравнения на Рисунке 9 приведены исходные (нескорректированные) значения размера эффекта.

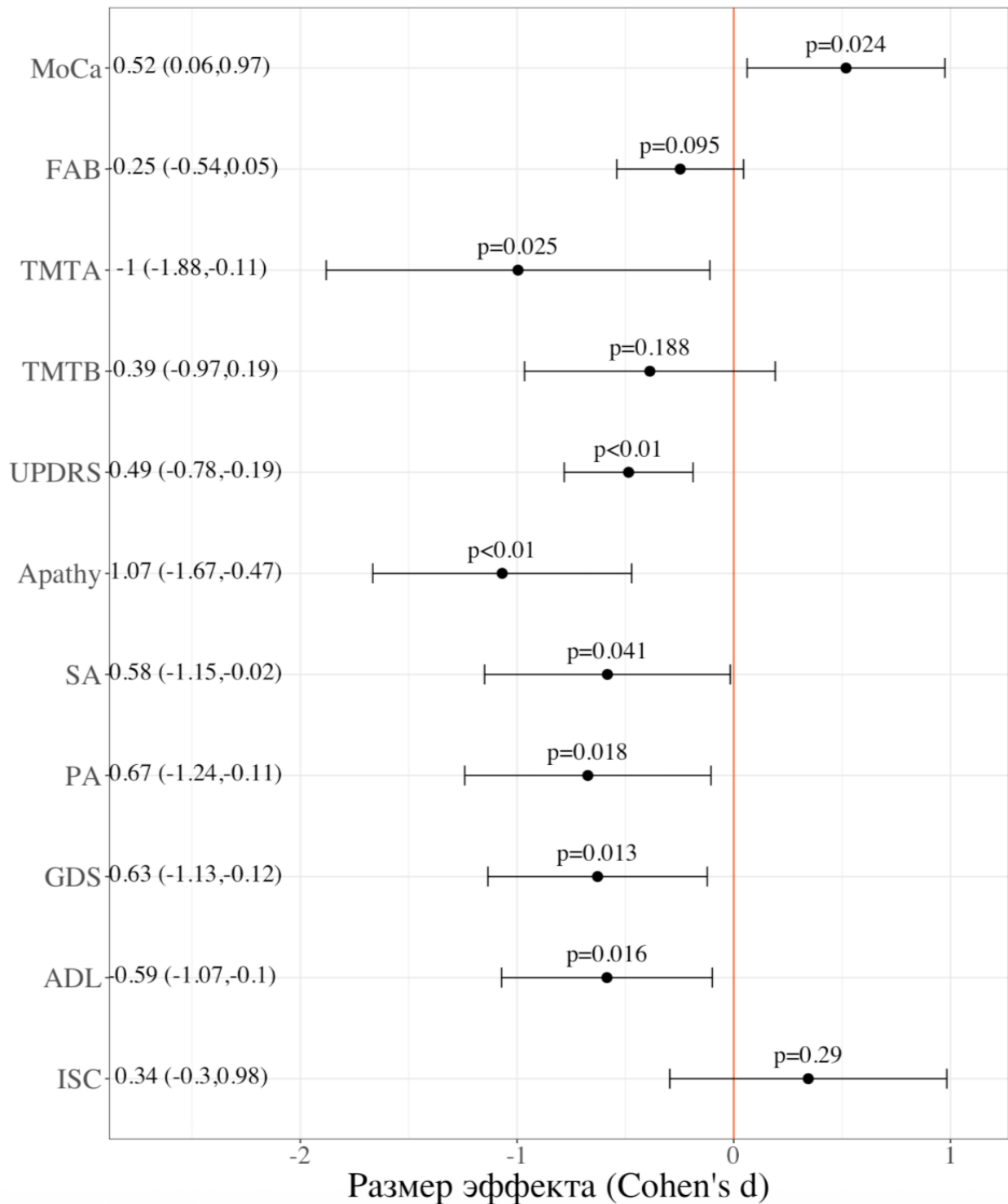


Рисунок 8 – Размер эффекта с поправкой на возраст и длительность заболевания

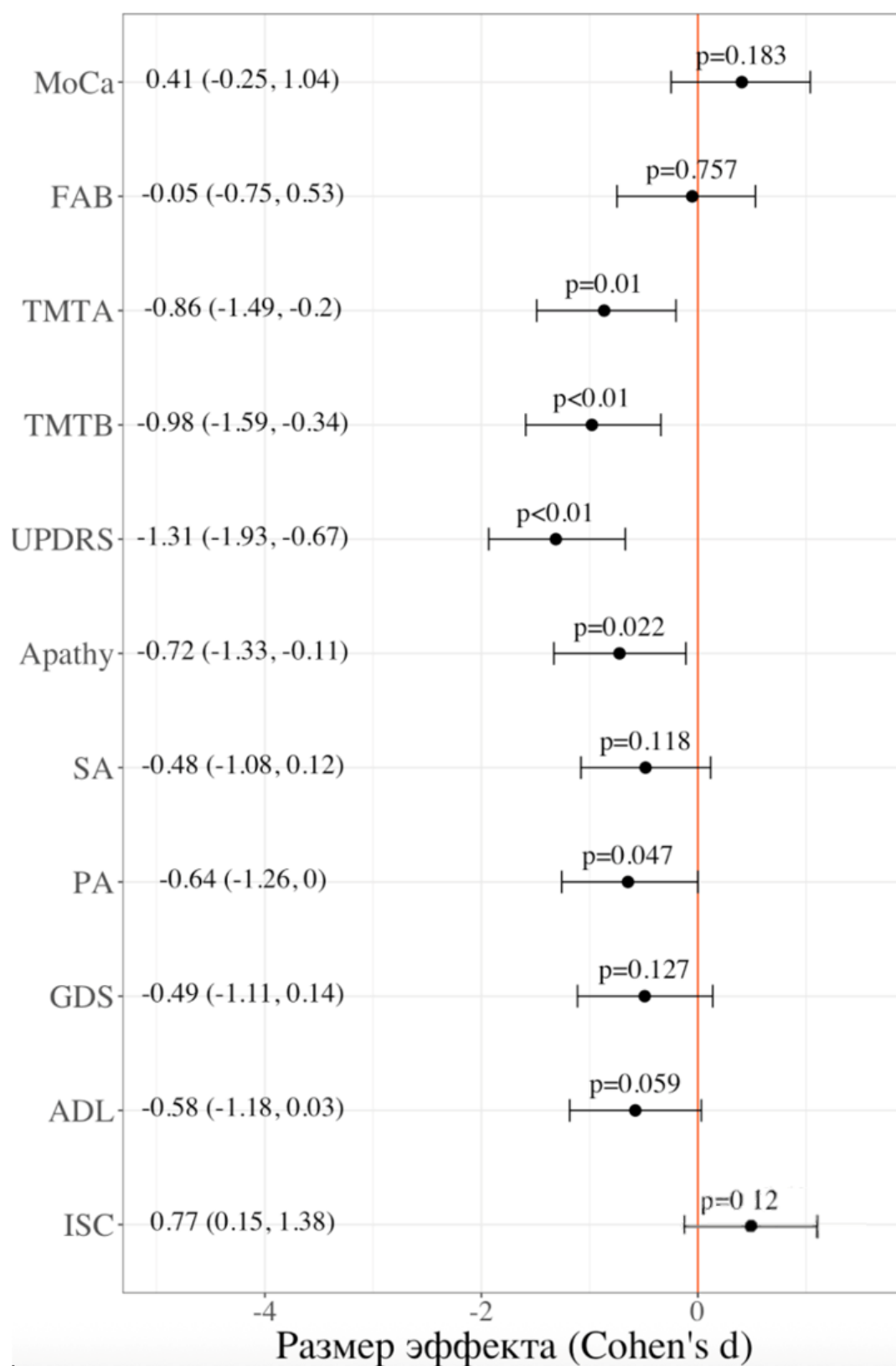


Рисунок 9 – Исходный (нескорректированный) размер эффекта

3.6. Клиническое наблюдение

Пациент Д., мужчина, 50 лет. Диагноз: болезнь Паркинсона, акинетико-ригидная форма с преобладанием симптоматики справа, стадия II по Хен и Яр. Длительность заболевания — 5 лет. Базисная терапия на момент включения: леводопа/бенсеразид 500 мг/сут (разделенная на 4 приема), прамипексол 1,5 мг/сут, разагилин 1 мг/сут. Схема терапии стабильна в течение последних 3 месяцев; моторных флюктуаций и дискинезий на момент включения не отмечалось.

Жалобы при первичном осмотре (визит 1). Пациент предъявлял жалобы на замедленность движений, ощущение скованности в правых конечностях, затруднение при выполнении мелких манипуляций (застегивание пуговиц, письмо), утомляемость при ходьбе. Кроме того, пациент отмечал снижение интереса к повседневным делам и хобби, которыми занимался ранее (чтение, прогулки), ощущение «безразличия и отсутствия мотивации», трудности переключения между задачами (например, при планировании дня). Супруга пациента указывала на то, что он стал менее инициативен, часто «сидит без дела», хотя ранее был деятельным человеком.

Результаты исходного обследования (визит 1, состояние «он»):

- UPDRS-III: 28 баллов (умеренная брадикинезия и ригидность преимущественно в правых конечностях, тремор покоя правой руки, умеренное нарушение постуральных рефлексов);
- ADL: 9 баллов;
- MoCA: 25 баллов (снижение по субшкалам внимания и отсроченного воспроизведения);
- FAB: 16 баллов;
- TMT-A: 58 секунд;
- TMT-B: 142 секунды;
- ISC: 0,90;
- Шкала апатии Starkstein: 18 баллов;

- GDS-15: 6 баллов (легкая депрессия);
- Ситуативная тревожность (СТ): 44 балла;
- Личностная тревожность (ЛТ): 48 баллов.

Таким образом, на момент включения у пациента определялись умеренные моторные нарушения, легкое когнитивное снижение с замедлением темпа выполнения тестов на управляющие функции, а также выраженная апатия с элементами умеренно повышенной тревожности.

Курс ТСПТ. Пациент был рандомизирован в основную группу. Проведено 10 сеансов анодной ТСПТ (анод — С3, катод — Fp2; 2 мА, 20 минут) ежедневно в первой половине дня, 5 дней в неделю в течение 2 недель. Процедуры переносились хорошо: пациент отмечал легкое покалывание под анодным электродом в первые 1–2 минуты каждого сеанса, которое спонтанно прекращалось. Других жалоб на нежелательные явления не предъявлял. Схема противопаркинсонической терапии на протяжении курса не менялась.

Результаты повторного обследования (визит 2, через 2 дня после завершения курса, состояние «on»):

- UPDRS-III: 21 баллов (снижение на 7 пунктов; отмечено уменьшение ригидности в правых конечностях, улучшение чередующихся движений кисти, уменьшение выраженности тремора покоя);
- ADL: 6 баллов (снижение на 3 пункта);
- MoCA: 27 баллов (улучшение по субшкалам внимания и отсроченного воспроизведения);
- FAB: 17 баллов;
- TMT-A: 41 секунда (ускорение на 17 секунд);
- TMT-B: 108 секунд (ускорение на 34 секунды);
- ISC: 0,93;
- Шкала апатии Starkstein: 12 баллов (снижение на 6 пунктов; ниже порогового значения);
- GDS-15: 3 балла (снижение на 3 пункта; нормальный диапазон);
- Ситуативная тревожность (СТ): 36 баллов (снижение на 8 пунктов);

- Личностная тревожность (ЛТ): 42 балла (снижение на 6 пунктов).

Клиническая интерпретация. После курса ТСПТ у пациента зарегистрировано улучшение по всем трем оцениваемым доменам. В моторной сфере снижение суммарного балла UPDRS-III на 7 пунктов (с 28 до 21) превышает порог минимально клинически значимой разницы и клинически выразалось в заметном уменьшении скованности и ускорении темпа движений. Балл ADL снизился на 3 пункта, что отражало повышение самостоятельности в повседневных действиях: пациент отметил, что стал легче справляться с одеванием и личной гигиеной.

Наиболее выраженная динамика наблюдалась в аффективном домене. Балл по шкале апатии Starkstein снизился с 18 до 12, то есть с клинически значимого уровня до субклинического. Пациент и его супруга самостоятельно отметили, что после 7-го сеанса он стал проявлять больше инициативы: начал выходить на прогулки, выражал желание участвовать в семейных делах. Показатель GDS-15 снизился с 6 до 3 баллов, что соответствовало переходу из зоны легкой депрессии в нормальный диапазон. Уровни ситуативной и личностной тревожности также уменьшились.

В когнитивной сфере наибольшие изменения касались скорости переработки информации и управляющих функций: время выполнения ТМТ-А сократилось на 17 секунд (с 58 до 41), ТМТ-В — на 34 секунды (со 142 до 108). Балл МоСА повысился с 25 до 27, что соответствовало переходу из пограничной зоны в диапазон нормальных значений.

Следует подчеркнуть, что данное наблюдение представляет случай с выраженным положительным ответом и не может быть экстраполировано на всех пациентов выборки: индивидуальная динамика в группе была вариабельной, а средние групповые эффекты в ряде доменов были менее выражены (см. разделы 3.2–3.5). Вместе с тем описанный случай иллюстрирует характерный профиль респондера на ТСПТ — пациент среднего возраста с умеренной длительностью заболевания (5 лет), стадией II по Хен и Яр, относительно сохранными

когнитивными функциями и выраженной апатией, что согласуется с результатами подгруппового анализа, описанного в разделе 3.5

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

4.1. Влияние транскраниальной стимуляции постоянным током на моторные симптомы болезни Паркинсона

Моторные проявления болезни Паркинсона являются ведущим фактором функциональной дезадаптации, определяя не только выраженность брадикинезии, ригидности и других двигательных нарушений, но и степень ограничения повседневной активности [102,103]. На этом фоне методы неинвазивной нейромодуляции, включая ТСПТ, рассматриваются как потенциальный инструмент дополнительного воздействия на патологически перестроенные кортико-подкорковые моторные сети.

Полученные нами данные показывают, что курс ТСПТ в рамках настоящего исследования сопровождался улучшением моторного домена, оцененного по суммарному баллу UPDRS, а также изменениями показателя ежедневной активности, причем характер динамики различался в зависимости от того, рассматривались ли «сырые» (некорректированные) изменения или оценки, скорректированные с учетом клинико-демографических ковариат (возраста и длительности заболевания).

С методологической точки зрения принципиально важно, что на старте исследования группы имели статистически значимое различие по UPDRS: в основной группе средний исходный балл был ниже, чем в группе сравнения. Аналогичное несоответствие исходного уровня наблюдалось и по ADL. Эти различия означают, что контрольная группа начинала исследование с более выраженными нарушениями по двум ключевым показателям, что потенциально способно влиять на наблюдаемую величину эффекта (в том числе через регрессию к среднему и неодинаковую «резервную» возможность улучшения), а потому требует аккуратной интерпретации итогов и применения аналитических подходов, учитывающих смещение факторов.

В некорригированном анализе (подраздел 3.2) в основной группе зарегистрировано выраженное снижение суммарного балла UPDRS: среднее изменение составило $-7,3$ пункта. В группе сравнения динамика была существенно менее выраженной и статистически недостоверной: среднее снижение $-1,11$ пункта. Межгрупповое сравнение изменений UPDRS в главе 3 охарактеризовано как статистически значимое, что указывает на различие траекторий до/после между активной и фиктивной стимуляцией.

Для функционального показателя ADL в основной группе также продемонстрировано улучшение: медианный балл снизился, среднее изменение составило $-2,0$ балла. В группе сравнения, напротив, значимой динамики ADL не выявлено. Однако при межгрупповом сопоставлении изменений ADL в некорригированном анализе статистическая значимость достигнута не была, то есть наблюдалась тенденция в пользу активной ТСПТ без формального преодоления порога значимости.

Отдельного обсуждения требует различие между первичными изменениями и скорректированными оценками эффекта. В главе 3 выполнено моделирование с применением линейных моделей смешанных эффектов, где в качестве ковариат введены возраст и длительность заболевания. Такое решение оправдано, поскольку оба фактора способны модифицировать исходную выраженность моторного дефицита, а также темп и пределы функционального восстановления. На уровне описательных скорректированных оценок по UPDRS показано снижение в основной группе, тогда как в sham-группе выраженной динамики не отмечалось.

В скорректированном анализе значимость изменений в моторном домене сохранялась. Внутригрупповая динамика по UPDRS в основной группе достигала статистической значимости, тогда как в группе сравнения изменение было минимальным и статистически незначимым. Аналогичный паттерн воспроизводился и по показателю ADL. Таким образом, преимущественная динамика в основной группе сохранялась и в скорректированной модели, что повышает доказательную состоятельность выводов об эффекте вмешательства в отношении указанных ковариат. Заслуживает отдельного обсуждения

количественное расхождение между некорректированной и скорректированной оценками внутригрупповой динамики по UPDRS-III. Среднее снижение в основной группе в некорректированном анализе составило $-7,3$ балла; после включения в LME-модель поправок на возраст и длительность заболевания скорректированное изменение составило $-3,4$ балла, то есть оказалось вдвое меньше исходной оценки. Наиболее вероятной причиной данного расхождения следует считать исходный дисбаланс групп по UPDRS-III (значимо более низкий базовый балл в основной группе) в совокупности с феноменом регрессии к среднему и различным «резервом» для улучшения. Это наблюдение принципиально важно методологически: оно обосновывает приоритет скорректированных оценок при интерпретации результатов и требует осторожности в прямой экстраполяции «сырых» изменений на реальный терапевтический эффект.

С позиции оценки эффективности вмешательства наибольшую информативность имеет скорректированная межгрупповая разница изменений, поскольку именно она отражает «добавочный» вклад активной ТСПТ относительно sham-стимуляции при контроле ковариат. По UPDRS эта разница достигала статистической значимости при умеренном стандартизованном размере эффекта; по ADL межгрупповой эффект также становился значимым несмотря на то, что в «сыром» межгрупповом сравнении (подраздел 3.2) данный показатель значимости не достигал. Такое расхождение подчеркивает важность корректировки на потенциально влияющие факторы и согласуется с тем, что при исходной несопоставимости групп простое сравнение изменений может быть менее устойчивым и потенциально менее чувствительным.

Клинический смысл снижения UPDRS в обсуждаемом контексте целесообразно рассматривать в двойной перспективе: (1) как отражение общей динамики моторного статуса по выбранному инструменту в течение курса и (2) как изменение, сопоставимое с порогами минимально клинически значимой разницы (МКЗР), описанными в литературе для моторной части MDS-UPDRS. При этом следует подчеркнуть, что в главе 3 используемый показатель UPDRS применялся без уточнения модификации; следовательно, сопоставление с оценками МКЗР,

рассчитанными для MDS-UPDRS-III, корректно трактовать как ориентировочное [104,105]. Тем не менее, сам факт наличия (а) статистически значимого снижения UPDRS в основной группе при (б) отсутствии значимой динамики в группе сравнения и (в) сохранении эффекта в скорректированном анализе указывает на вероятную клиническую релевантность моторного ответа на ТСПТ как минимум у части пациентов.

Подобные эффекты согласуются с данными недавнего рандомизированного исследования Beretta и соавт. (2024) [48], в котором 8 сеансов анодной ТСПТ (2 мА, моторная кора) у 22 пациентов привели к улучшению баланса: повышалась способность восстанавливать равновесие при внешних пертурбациях, и этот эффект сохранялся через месяц после стимуляции. Примечательно, что ТСПТ в указанном исследовании также способствовала более “автоматическому” характеру постуральных реакций, о чем свидетельствовало сокращение времени мышечной активации и снижение гиперактивности префронтальной коры при поддержании равновесия. Интересные данные о механизмах моторного эффекта ТСПТ получены в исследовании Kaski D. и соавт. (2014) [106], где показано, что анодная стимуляция моторной коры в сочетании с физической тренировкой достоверно улучшает скорость ходьбы и производительность при выполнении теста «встать и идти» у пациентов с БП. Авторы полагают, что ТСПТ облегчает сенсомоторную интеграцию, необходимую для адаптивной локомоции.

Сопоставляя полученные результаты с международной литературой, необходимо отметить, что доказательная база по влиянию ТСПТ на двигательные симптомы при болезни Паркинсона остается неоднородной. Ряд мета-анализов демонстрирует противоречивые выводы. Так, мета-анализ de Oliveira и соавт. (2022) [107] и сетевой мета-анализ Liu и соавт. (2023) [108] не обнаружили достаточных доказательств улучшения двигательных функций (UPDRS-III и параметры походки) под воздействием ТСПТ в общей совокупности исследований. Аналогично, систематический обзор Duan Z., Zhang C. (2024) [44], объединивший данные 12 РКИ (263 пациента), показал, что в среднем по группе активная ТСПТ не превосходит sham-стимуляцию по влиянию на моторные симптомы – не

получено значимого различия в динамике UPDRS-III (стандартизованный средний эффект SMD около $-0,14$; $p = 0,74$). Эти авторы отмечают существенную гетерогенность результатов разных работ и указывают, что небольшие положительные эффекты наблюдались преимущественно у более молодых пациентов с менее тяжелыми симптомами.

В этой связи полученные нами результаты представляют интерес по двум причинам. Во-первых, в нашем исследовании выявлено статистически значимое улучшение UPDRS в основной группе при отсутствии значимой динамики в группе сравнения, а также подтвержден статистически значимый межгрупповой эффект в модели смешанных эффектов с умеренным размером эффекта. Это позволяет рассматривать ТСПТ как потенциально эффективное вмешательство для части пациентов при конкретных условиях применения. Во-вторых, по показателю ADL обнаружено методологически показательное расхождение: межгрупповая разница в «сырых» изменениях не достигла значимости, но стала значимой в скорректированном анализе с умеренным размером эффекта. Такой результат может отражать чувствительность функциональных исходов к смешивающим факторам (возраст, длительность заболевания) и подчеркивает необходимость использования моделей, учитывающих структуру повторных измерений и ковариаты, особенно при наличии исходной несопоставимости групп.

Показатель ADL заслуживает отдельного обсуждения как функциональный «мост» между моторным статусом и реальной самостоятельностью пациента. Статистически значимое снижение балла ADL в основной группе при отсутствии значимой динамики в группе сравнения согласуется с предположением, что улучшение моторного домена имеет потенциал трансляции в повседневную активность. Вместе с тем, в нескорректированном межгрупповом анализе этот перенос эффекта на уровень статистической значимости не вышел, что может быть связано как с неодинаковым исходным уровнем ограничений, так и с кратким окном наблюдения «до/после курса» без отдаленных контрольных точек. Вероятно, расхождения между исследованиями связаны с разнообразием используемых методов стимуляции (различия в локализации электродов, количестве сеансов,

интенсивности тока) и характеристик выборок. Как подчеркивают Thair H. и соавт. (2017) [109], проектирование исследований ТСПТ требует тщательного учета множества методологических факторов: размера и расположения электродов, силы тока, длительности сеанса, количества сессий и их расписания, а также индивидуальных анатомических особенностей. Недооценка любого из данных факторов может существенно повлиять на воспроизводимость результатов между различными исследовательскими центрами. PoI и соавт. (2021) [46], рассмотрев 18 исследований ТСПТ при БП, заключили, что хотя объединенный эффект на балл UPDRS-III статистически незначим, прослеживается положительная тенденция, особенно в отношении феномена «застывания походки». Авторы отметили, что улучшение параметров походки при ТСПТ зачастую сохраняется от 2 недель до 3 месяцев после курса стимуляции. Это указывает на потенциал краткосрочной нейропластичности, индуцированной стимуляцией. Более того, включение ТСПТ в программы физической реабилитации приводит к суммированию эффектов: систематический обзор Nguyen et al. (2024) [52] подтвердил, что ТСПТ достоверно улучшает показатели как походки, так и равновесия, причем улучшения достигаются как при изолированной стимуляции, так и при комбинации с физиотерапией.

Мета-аналитические данные по влиянию ТСПТ на функциональную локомоцию также неоднозначны. В систематическом обзоре и мета-анализе, объединившем 18 контролируемых исследований [110], выявлен небольшой, но статистически значимый краткосрочный эффект ТСПТ на функциональную ходьбу при БП, при этом стимуляция нескольких корковых областей одновременно (мультитаргетные протоколы) превосходила стимуляцию единственной мишени по величине эффекта.

По результатам настоящего исследования важную роль сыграл подбор мишени стимуляции. Мы целенаправленно стимулировали первичную моторную кору. Литературные данные указывает, что M1 – наиболее результативная мишень для улучшения моторных функций. Альтернативные мишени, такие как DLPFC или мозжечок, не показали значимого эффекта на моторику, что и

продемонстрировано в обзоре Pol et al [46]. Наша работа поддерживает этот вывод: стимуляция зоны М1 позволила добиться улучшения моторных показателей у пациентов активной группы.

Открытым остается вопрос – механизмы, благодаря которым ТСПТ улучшает моторные функции при БП, с учетом роли сомато-когнитивной сети действия (SCAN). Согласно последним данным (2026 год), БП представляет собой расстройство SCAN – сети с характерной гиперсвязанностью с подкорковыми структурами (черная субстанция, субталамическое ядро, бледный шар, таламус) [24]. Эта гиперсвязанность коррелирует с моторными, когнитивными и аффективными симптомами. Наиболее вероятно, ТСПТ действует на нескольких уровнях, модулируя именно эту сеть. Анодная стимуляция М1 повышает возбудимость пирамидных нейронов моторной коры, где SCAN чередуется с эффектор-специфическими регионами и частично компенсирует патологическое торможение коры, нормализуя функциональную связь SCAN с подкоркой. Во-вторых, с помощью не прямых измерений, в частности ТМС-мониторинга, было продемонстрировано, что после курса анодной ТСПТ улучшается коротколатентное внутрикорковое торможение и повышается внутрикорковое облегчение в моторной коре [111]. Кроме того, в экспериментальных моделях на мышах было установлено, что ТСПТ стимулирует локальную выработку нейротрофических факторов, в первую очередь BDNF, тем самым способствуя укреплению синаптических связей, участвующих в моторном обучении и координации движений, что концептуально согласуется с возможностью формирования «накопленного» эффекта при курсовом воздействии (в отличие от единичного сеанса) [112,113].

Отдельно следует обозначить ограничения интерпретации длительности эффекта. В главе 3 представлены результаты только в двух временных срезах — до и после курса, без последующего наблюдения. Следовательно, по данным настоящей работы нельзя сделать вывод о стойкости эффекта на горизонте недель/месяцев; можно обсуждать лишь ранний ответ, зафиксированный непосредственно после завершения курса. Это принципиально отличает нашу

работу от части исследований, где описывается сохранение изменений на более отдаленных визитах.

В целом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что курс ТСПТ ассоциирован со статистически значимым улучшением моторного домена по UPDRS в основной группе и с подтверждаемым межгрупповым эффектом по сравнению с sham-стимуляцией как в некорригированном анализе, так и после поправки на возраст и длительность заболевания. Улучшение функционального показателя ADL проявлялось в основной группе и получило статистическую поддержку межгруппового преимущества в скорректированной модели. Эти результаты, с одной стороны, согласуются с представлением о потенциальной эффективности ТСПТ как метода, модулирующего моторные сети и нейропластичность, а с другой — подчеркивают необходимость строгой стандартизации протоколов, расширения выборок и включения отдаленного наблюдения для оценки стойкости и клинической эффективности.

4.2. Влияние транскраниальной стимуляции постоянным током на когнитивные функции при болезни Паркинсона

Когнитивные нарушения при болезни Паркинсона относятся к ключевым немоторным проявлениям, определяющим социальную и функциональную адаптацию пациента наряду с двигательным дефицитом [114–117]. Даже умеренное снижение внимания, скорости переработки информации и управляющих функций способно усиливать ограничения повседневной активности и снижать эффективность реабилитации [117,118]. Более того, в отечественных работах (Махмудова Г.Ш. и соавт. (2022) [119]) показано, что когнитивные нарушения тесно взаимосвязаны с аффективными расстройствами уже на ранних стадиях заболевания: апатия и депрессия ассоциированы с дефицитом управляющих функций. На этом фоне методы неинвазивной нейромодуляции, включая ТСПТ, рассматриваются как потенциальный инструмент воздействия не

только на моторные контуры, но и на патологически перестроенные кортико-подкорковые сети, вовлеченные в когнитивную симптоматику.

Полученные нами данные показывают, что курс ТСПТ в рамках настоящего исследования сопровождался изменениями ряда когнитивных показателей, однако выраженность и устойчивость эффектов зависели от используемого инструмента оценки и от того, анализировались ли некорректированные («сырые») изменения (подраздел 3.3) либо скорректированные оценки, полученные с применением линейных моделей смешанных эффектов с учетом возраста и длительности заболевания (подраздел 3.5). Именно это различие «сырых» и скорректированных подходов является принципиальным для корректной интерпретации когнитивных исходов.

С методологической точки зрения важно, что на старте исследования группы в целом были сопоставимы по большинству когнитивных характеристик. Так, исходный когнитивный статус по МоСА и лобные функции по FAB статистически значимо не различались между группами. Аналогично, по времени выполнения TMT-A и TMT-B достоверных различий не получено, хотя по TMT-B отмечалась тенденция к более длительному выполнению в группе сравнения. При этом единственным показателем когнитивного домена с исходной статистически значимой межгрупповой разницей оказался индекс чувствительности подсказок ISC. Такая исходная несопоставимость по ISC означает, что интерпретация динамики этого индекса требует особой осторожности, поскольку различия «стартового уровня» могут влиять как на величину наблюдаемого изменения, так и на пределы возможного улучшения.

В некорректированном анализе (подраздел результатов 3.3) по шкале МоСА к окончанию исследования в обеих группах отмечено небольшое, но статистически значимое повышение итогового балла. В основной группе отмечалось статистически значимое повышение итогового балла ($p < 0,01$). В группе сравнения динамика также была значимой ($p = 0,01$). Однако межгрупповая разница изменений статистически значимой не была, что показывает отсутствие

убедительного преимущества активной стимуляции по МоСА в «сыром» сравнении траекторий «до/после».

Для батареи лобных тестов FAB динамика в некорригированном анализе оказалась статистически недостоверной как в основной группе, так и в группе сравнения. Межгрупповая разница изменений по FAB также была недостоверной. В клинко-методологическом отношении этот результат следует интерпретировать с учетом возможного «потолочного» эффекта: исходные значения FAB были высокими (при максимуме 18 баллов), что ограничивает потенциал для дальнейшего улучшения и снижает чувствительность инструмента к вмешательству в выборке без тяжелой лобной дисфункции.

Наиболее выраженная динамика в сырых данных выявлена по ТМТ-А и ТМТ-В, отражающим скорость переработки информации, внимание, управляющие функции. В основной группе время выполнения ТМТ-А статистически значимо сократилось. В группе сравнения динамика ТМТ-А была менее выраженной и недостоверной. Межгрупповая разница изменений по ТМТ-А была статистически значимой. Аналогично, по ТМТ-В в основной группе зарегистрировано статистически значимое сокращение времени выполнения, тогда как в группе сравнения изменения были недостоверными. Межгрупповые различия изменений по ТМТ-В также были статистически значимы.

По ISC в нескорректированном анализе ни в основной, ни в группе сравнения статистически значимых внутригрупповых изменений не выявлено. Межгрупповая разница изменений оставалась статистически недостоверной. С учетом исходной межгрупповой несопоставимости по ISC отсутствие выраженной динамики по этому индексу следует трактовать с осторожностью: в рамках представленного дизайна нельзя уверенно утверждать о наличии специфического эффекта вмешательства на данный показатель, равно как и делать вывод о стойком отсутствии эффекта.

Отдельного обсуждения требует различие между «сырыми» изменениями и скорректированными оценками эффекта. В главе 3 выполнено моделирование с применением линейных моделей смешанных эффектов, где в качестве ковариат

были введены возраст и длительность заболевания. Такое решение методологически оправдано, поскольку оба фактора способны влиять на исходный когнитивный профиль при БП, а также модифицировать динамику при повторных измерениях (до и после курса), особенно в условиях тенденций к исходным различиям по отдельным параметрам (например, ISC) и при высокой межиндивидуальной вариабельности времени выполнения тестов.

На уровне описательных скорректированных оценок в основной группе показано улучшение по MoCA и по ISC, а также снижение времени выполнения TMT-A и TMT-B. Ключевым является то, что в скорректированном анализе в основной группе статистически значимые внутригрупповые изменения сохранялись для MoCA, TMT-A и для TMT-B. Напротив, в sham-группе по ряду показателей изменения не достигали значимости (например, по TMT-A), а по TMT-B отмечалась лишь тенденция. При этом в sham-группе выявлялось статистически значимое повышение MoCA и FAB, что подчеркивает необходимость оценивать специфический эффект вмешательства именно через межгрупповую разницу изменений, а не только через внутригрупповые сдвиги.

Наиболее информативной для интерпретации эффективности ТСПТ в когнитивном домене является скорректированная межгрупповая разница изменений (эффект вмешательства). В главе 3 показано, что после учета возраста и длительности заболевания статистически значимое межгрупповое преимущество активного вмешательства подтверждалось по TMT-A, что соответствует крупному размеру эффекта. Для MoCA межгрупповая разница изменений также была значимой с умеренным размером эффекта. В то же время межгрупповая разница изменений не достигала статистической значимости для TMT-B, FAB и ISC. После строгой корректировки на ковариаты специфический эффект активной ТСПТ убедительно подтвержден прежде всего в отношении показателей скорости обработки информации и переключения внимания (TMT-A) и в виде умеренного межгруппового преимущества по глобальной когнитивной оценке (MoCA); для остальных исследованных когнитивных показателей значимого межгруппового эффекта установить не удалось.

Клиническая интерпретация полученных данных требует дифференцированного подхода. Достоверное ускорение выполнения ТМТ-А в основной группе в сочетании с крупным размером межгруппового эффекта свидетельствует о потенциальной клинической значимости воздействия ТСПТ на компоненты скорости психомоторных реакций и произвольного переключения внимания. Картина по МоСА интерпретируется несколько иначе: в некорригированном анализе улучшение фиксировалось в обеих группах при исходных значениях, близких к пограничному диапазону, и лишь после корректировки ковариат проявлялось межгрупповое преимущество активной стимуляции. Данное обстоятельство обязывает к осторожности при формулировке выводов: обоснованным представляется заключение о раннем, краткосрочном когнитивном ответе в пределах окна наблюдения «до/после курса» без каких-либо оснований для экстраполяции на стойкие изменения в горизонте недель или месяцев.

Более того, важно было отделить общую динамику при повторных измерениях от специфического вклада активной стимуляции. В настоящем исследовании эта логика особенно ярко проявляется в расхождении результатов по ТМТ-В: в сырых данных межгрупповое различие значимо, тогда как после корректировки оно не достигает значимости. Такой паттерн может отражать чувствительность показателя к ковариатам (возраст, длительность заболевания) и/или к внутригрупповой вариабельности скорости выполнения, а также подчеркивает, что для краткосрочных когнитивных исходов «сырые» сравнения потенциально менее устойчивы.

Наши результаты подтверждают данные литературы о положительном влиянии ТСПТ на когнитивные функции при БП. Недавний мета-анализ, проведенный Wang Y. и соавт. (2024) [120], с использованием сетевого подхода также подтвердил благоприятные эффекты ТСПТ на когнитивные функции при БП, при этом наиболее эффективными протоколами оказались те, которые использовали многосеансовые режимы стимуляции левой ДЛПФК или М1. Многочисленные исследования отмечали преимущественное улучшение

управляющих функций и рабочей памяти. Например, Doruk et al. 2014 [121] в плацебо-контролируемом исследовании показали, что анодная стимуляция левой дорсолатеральной префронтальной коры у пациентов с БП приводила к ускорению выполнения задания ТМТ-В по сравнению с sham. Несмотря на расположение анодного электрода над моторной корой, в нашем исследовании было зафиксировано улучшение по ТМТ-В, что, по всей видимости, обусловлено опосредованным влиянием на фронто-стриарные сети, участвующие в регуляции управляющих функций [122]. Данное наблюдение согласуется с результатами мета-анализа Suarez-Garcia et al. 2020 [61], подтвердившего ассоциацию ТСПТ с улучшением когнитивной деятельности при БП, прежде всего в сфере управляющих функций. Вместе с тем полученные данные не позволяют игнорировать принципиальную зависимость когнитивного эффекта от выбора зоны стимуляции. В сравнительном исследовании Yun S.J. et al. 2025 [123] было показано, что анодная ТСПТ моторной коры (M1) улучшала показатели двойной двигательной-когнитивной задачи, тогда как стимуляция ДЛПФК приводила к ускорению выполнения теста Струпа и ТМТ-В, то есть оказывала более выраженный эффект именно на управляющие функции и когнитивную гибкость. Отдельного внимания заслуживает вопрос о механизмах, посредством которых стимуляция первичной моторной коры может улучшать когнитивные показатели. Помимо прямого влияния на кортико-стриатные контуры, анодная ТСПТ области M1 может оказывать дистанционные эффекты через обширные внутрикорковые связи. Данные нейровизуализационных исследований свидетельствуют о том, что стимуляция моторной коры модулирует активность не только в стриатуме и мозжечке, но и в префронтальных областях, что может объяснять наблюдаемое улучшение управляющих функций при использовании «моторного» монтажа электродов [124].

Патофизиологически выявленные эффекты могут быть рассмотрены через призму сетевых моделей БП. В разделе 4.1 была обсуждена концепция сомато-когнитивной сети действия (SCAN), гиперсвязанность которой ассоциируется не только с моторными, но и с когнитивными симптомами [24].

В целом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что курс ТСПТ ассоциирован с улучшением ряда когнитивных показателей, при этом наиболее доказательный (корректированный) межгрупповой эффект выявлен для ТМТ-А (крупный размер эффекта) и МоСА (умеренный размер эффекта). Результаты по ТМТ-В и FAB демонстрируют зависимость выводов от используемой аналитической рамки и, следовательно, требуют осторожной интерпретации и репликации на больших выборках с отдаленным наблюдением. В настоящем исследовании впервые в рамках представленной выборки показано, что даже при стимуляции М1 можно получить статистически значимый «добавочный» эффект по скорости психомоторных реакций и концентрации внимания (ТМТ-А) после корректировки на возраст и длительность заболевания, что подчеркивает потенциальную роль ТСПТ как компонента мультимодальной терапии немоторных проявлений болезни Паркинсона, при условии строгой стандартизации протоколов и адекватного контроля повторного тестирования.

4.3. Влияние транскраниальной стимуляции постоянным током на эмоциональные нарушения и качество жизни

Эмоциональные нарушения при болезни Паркинсона — апатия, тревожность и депрессивные симптомы — представляют собой клинически значимый немоторный домен, который во многих случаях определяет субъективную тяжесть заболевания и функциональную дезадаптацию не меньше двигательных проявлений [125–127]. Эти симптомы ассоциированы со снижением вовлеченности пациента в реабилитацию, ухудшением повседневной самостоятельности и качества жизни [78,128]. В отличие от моторных симптомов, аффективные проявления зачастую хуже компенсируются стандартной дофаминергической терапией [5], что делает нейромодуляционные подходы потенциально востребованными как адъювантное направление лечения.

С методологической точки зрения принципиально важно, что на старте исследования группы были сопоставимы по исходным показателям аффективного статуса. Так, статистически значимые межгрупповые различия отсутствовали по шкале апатии, ситуативной тревожности, личностной тревожности и депрессии по шкале GDS. Такой исходный баланс снижает вероятность того, что наблюдаемые различия динамики обусловлены стартовой несопоставимостью групп. Вместе с тем показатель ежедневной активности ADL, который в рамках главы 3 является наиболее близким к функциональному отражению качества жизни, исходно статистически значимо различался между группами, что делает интерпретацию функциональных исходов более чувствительной к смешивающим факторам и усиливает значимость скорректированного анализа.

В некорректированном анализе (подраздел 3.4) наиболее отчетливый межгрупповой контраст получен по апатии. В основной группе средний балл по шкале апатии статистически значимо снизился. В группе сравнения, напротив, отмечалась тенденция к повышению показателя, при этом изменение было статистически недостоверным. Межгрупповая разница изменений по апатии достигла статистической значимости, что указывает на преимущественную динамику в пользу активной ТСПТ уже на уровне «сырых» данных.

По тревожности (шкала Спилбергера–Ханина) выявлена динамика, демонстрирующая значимую роль как специфических, так и неспецифических факторов. Показатели тревожности снижались в обеих группах. В основной группе средний балл ситуативной тревожности (СТ) статистически значимо уменьшился, в группе сравнения снижение также было значимым. Межгрупповая разница изменений по СТ не достигала статистической значимости, что формально соответствует отсутствию доказанного «добавочного» эффекта активной стимуляции над sham в сырых данных по этому показателю. Личностная тревожность (ЛТ) достоверно снизилась как в основной группе, так и в sham-группе. При этом межгрупповая разница была статистически значимой именно для ЛТ, что указывает на возможное преимущество активной ТСПТ для более «стабильного» компонента тревожности.

По депрессивным симптомам (GDS, гериатрическая шкала депрессии) в основной группе отмечено пограничное снижение суммарного балла ($p = 0,05$). В группе сравнения изменения были минимальными и статистически недостоверными. Межгрупповая разница в сырых данных значимости не достигла. Такой результат методологически типичен для краткосрочных исследований аффективных исходов при относительно низких исходных уровнях депрессии: вероятны «пороговые» эффекты шкалы, ограниченный диапазон улучшения и существенный вклад вариабельности измерения.

Отдельного обсуждения, как и в других доменах, требует различие между некорректированными изменениями и скорректированными оценками эффекта. В главе 3 выполнено LME-моделирование с учетом возраста и длительности заболевания, что позволяет (а) уменьшить влияние потенциального смещения факторов, (б) корректно обработать повторные измерения, и (в) перейти от простого сравнения «до/после» к оценке специфического эффекта вмешательства относительно sham. В скорректированном описании (подраздел 3.5) для основной группы представлены модельные оценки, указывающие на снижение апатии и снижение GDS, наряду со снижением тревожности по СТ и ЛТ. Внутригрупповая динамика в основной группе после корректировки оставалась статистически значимой для всех ключевых аффективных показателей: апатии, GDS, снижение по СТ и ЛТ также сохраняло статистическую значимость. В группе сравнения при скорректированном анализе сохраняли значимость изменения по тревожности (ЛТ и СТ), тогда как по апатии и GDS статистически значимого улучшения не наблюдалось. Подобный профиль указывает на то, что динамика ряда аффективных исходов может формироваться и в условиях sham-вмешательства предположительно вследствие плацебо-эффекта и повторного клинического наблюдения. Именно поэтому внутригрупповая динамика не является достаточным критерием для оценки специфичности терапевтического эффекта; корректная его оценка требует анализа межгрупповой разницы изменений. В главе 3 показано, что после учета возраста и длительности заболевания статистически значимое преимущество активного вмешательства перед sham-стимуляцией сохранялось по

всем представленным аффективным шкалам. Наиболее выраженным был межгрупповой эффект в отношении апатии, размер эффекта соответствовал крупному. Для депрессивных симптомов по GDS межгрупповая разница изменений также достигала значимости с умеренным размером эффекта. Для личностной тревожности (ЛТ) межгрупповой эффект был значимым с умеренным размером эффекта, а для ситуативной тревожности (СТ) — также значимым с умеренным размером эффекта. Примечательно, что для СТ и GDS, где в некорректированном межгрупповом сравнении значимость не достигалась, скорректированная модель выявляла статистически значимую межгрупповую разницу. Это подчеркивает ценность корректировки на ковариаты и позволяет рассматривать улучшение аффективного статуса как относительно устойчивый эффект активной ТСПТ, а не исключительно как проявление неспецифических факторов.

Клиническую интерпретацию аффективных изменений следует проводить с учетом трех обстоятельств: (1) краткосрочного характера наблюдения; (2) ограниченной определенности порогов минимально клинически значимой разницы (МКЗР) для ряда шкал в популяции болезни Паркинсона; (3) влияния неспецифических факторов на тревожность и субъективные симптомы в целом.

Для апатии полученный эффект является наиболее убедительным: он воспроизводится в сырых данных (статистически значимо внутри основной группы и в межгрупповом сравнении) и усиливается в логике «эффекта вмешательства» после корректировки — с крупным размером эффекта, что указывает на выраженное превосходство активной стимуляции над плацебо. С клинической точки зрения оно приближается к величине стандартной ошибки измерения ($SEM \approx 2,34$ по данным Marcos Serrano-Dueñas et al., 2013 [129]) и может отражать потенциально заметное улучшение мотивации и инициативности, однако точная минимально клинически важная разница для шкалы апатии Starkstein в популяции БП до настоящего времени не установлена. Поэтому интерпретация клинической значимости данного изменения требует осторожности и подтверждения в дальнейших исследованиях.

Для депрессивных симптомов в сырых данных наблюдается лишь пограничная значимость внутри основной группы и отсутствие межгруппового

различия. Однако LME-модель демонстрирует статистически значимый межгрупповой эффект с умеренным размером эффекта, что свидетельствует о том, что в условиях краткосрочного курса и при относительно низких исходных баллах депрессии коррективка на ковариаты повышает чувствительность оценки и позволяет выявить специфический компонент эффекта вмешательства.

Для тревожности характерна комбинация специфических и неспецифических эффектов. Снижение тревоги наблюдается в обеих группах (и по СТ, и по ЛТ), что правомерно рассматривать как отражение влияния контекста исследования, ожиданий, адаптации к процедуре и иных факторов, не связанных напрямую с активной стимуляцией. Необходимо обратить внимание на различия между двумя субшкалами тревожности. Межгрупповой эффект по личностной тревожности (ЛТ) был очевиден уже в некорректированных данных и сохранял значимость в LME-модели. По ситуативной тревожности (СТ) «сырые» межгрупповые различия оставались статистически незначимыми, однако приобретали значимость после коррективки на ковариаты. Данное различие в паттерне значимости подчеркивает, что именно скорректированная межгрупповая разница изменений является методологически приоритетной метрикой при оценке эффективности ТСПТ в аффективном домене.

Сопоставление с международной литературой свидетельствует о том, что накопленные данные последних лет в целом поддерживают потенциальную эффективность ТСПТ в отношении немоторных симптомов БП, однако вариабельность эффектов в зависимости от протокола и характеристик выборок остается высокой. В пилотном исследовании Kwon et al. (2025) [74] после 10 сеансов ТСПТ у пациентов с БП и сопутствующей депрессией отмечалось значимое снижение выраженности депрессивных симптомов, параллельное улучшение моторных функций по UPDRS и увеличение суточного числа шагов ($p = 0,012$); между улучшением аффективных и моторных показателей была выявлена сильная положительная корреляция ($r = 0,69$), согласующаяся с нашим наблюдением о комплексном характере эффекта ТСПТ. Мета-анализ Li et al. (2025) [60], включавший 6 исследований, зафиксировал значимое снижение выраженности

депрессии ($SMD = -0,54$; $p < 0,001$) и тревоги ($SMD = -1,15$; $p = 0,02$), а также улучшение показателя ежедневной активности (ADL, $SMD = 1,20$; $p = 0,001$). Эти величины эффекта близки к наблюдаемым в нашем исследовании.

Вместе с тем обзор Chmiel et al. (2024) [75] акцентирует существенную неоднородность имеющихся данных, обусловленную различиями в зонах стимуляции (M1 против ДЛПФК), длительности курсов и клинических профилях пациентов; для коррекции аффективных симптомов наиболее изученной мишенью в настоящее время считается дорсолатеральная префронтальная кора, хотя стимуляция M1 также демонстрирует умеренные эффекты.

С позиции современных представлений о патогенезе БП как расстройства сомато-когнитивной сети действия (SCAN) (Ren et al., Nature, 2026 [24]) гиперсвязанность данной сети прямо коррелирует с выраженностью депрессии (HAM-D, $r = -0,177$) и тревоги (HAM-A, $r = -0,186$), что формирует дополнительное нейробиологическое обоснование применения ТСПТ при аффективных нарушениях у пациентов с БП. Снижение этой гиперсвязанности под действием нейромодуляции может являться одним из ключевых механизмов наблюдаемого аффективного улучшения.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что ТСПТ оказывает наиболее выраженное влияние на аффективный домен болезни Паркинсона, особенно на апатические проявления (крупный эффект), умеренные эффекты – по тревожности и депрессивным симптомам. В настоящем исследовании впервые в рамках представленной выборки показано, что при использовании строгой аналитической рамки (LME) и выделении ключевой метрики (скорректированная межгрупповая разница изменений) эффекты активной ТСПТ на аффективные показатели сохраняют устойчивость к влиянию возраста и длительности заболевания. Результаты имеют клиническую значимость как обоснование для дальнейшей стандартизации протоколов, расширения выборки, включения прямых шкал качества жизни и отдаленных точек наблюдения для оценки стойкости и функциональной релевантности аффективного ответа.

4.4. Ограничения исследования и перспективы

Полученные в настоящей работе данные демонстрируют статистически значимое преимущество активной анодной ТСПТ над sham-стимуляцией по ряду клинически важных исходов в моторном домене и сфере ежедневной активности (UPDRS, ADL), а также выраженный и наиболее устойчивый эффект в аффективной сфере (апатия, депрессия, тревожность) и селективное улучшение отдельных когнитивных показателей (в частности, ТМТ-А и глобальная шкала МоСА после коррекции на ковариаты). Несмотря на полученные результаты, настоящее исследование следует интерпретировать в строгой методологической рамке, заданной логикой обсуждения в подразделах о моторных и немоторных доменах: (а) ключевые выводы должны опираться на сопоставление «сырых» (некорректированных) и скорректированных оценок; (б) наиболее информативной метрикой эффективности выступает скорректированная межгрупповая разница изменений, позволяющая отделить специфический эффект активной ТСПТ от неспецифических влияний (повторное тестирование, ожидания, регрессия к среднему, влияние ковариат).

С методологической точки зрения принципиально важно, что в исследовании были выполнены линейные модели смешанных эффектов с включением возраста и длительности заболевания в качестве ковариат. Это повышает устойчивость итоговых выводов к влиянию двух наиболее «нагруженных» клинико-демографических модификаторов, однако не отменяет ограничений краткосрочного дизайна и неполной измерительной/процедурной детализации ряда компонентов исследования.

Первым и наиболее очевидным ограничением является сравнительно небольшой объем выборки: 54 пациента, принявших участие в эксперименте, и 46 пациентов, вошедших в финальный анализ (разделение на две группы). При подобном размере выборки статистическая мощность исследования ограничена, особенно для выявления умеренных эффектов и для корректной верификации

различий в подгруппах. В условиях множественности конечных точек (моторные, когнитивные, аффективные показатели), а также применения нескольких аналитических подходов (некорректированные сравнения и линейные смешанные модели с ковариатами), возрастает риск как ложнонегативных, так и ложноположительных выводов. На уровне интерпретации это означает, что наиболее устойчивыми следует считать эффекты, которые (а) реплицируются в разных аналитических моделях, (б) демонстрируют согласованную внутригрупповую динамику в основной группе и (в) подтверждаются межгрупповой разницей именно в скорректированном анализе. В нашем случае это ограничение частично компенсировано использованием линейных моделей смешанных эффектов, которые учитывают внутригрупповую вариабельность, но для подтверждения результатов необходимы многоцентровые исследования с большими выборками.

Вторым важным статистико-методологическим ограничением выступает исходная несопоставимость групп по отдельным шкалам. Хотя использование линейных моделей смешанных эффектов с включением возраста и длительности заболевания повышает устойчивость выводов и частично снижает влияние смешивающих факторов, сама по себе исходная дисбалансировка усложняет интерпретацию «сырых» изменений и увеличивает чувствительность результатов к выбору модели и к составу ковариат. Функциональные исходы особенно чувствительны к данному ограничению: являясь интегральным результатом взаимодействия моторных, когнитивных и аффективных доменов, они в значительно большей степени, нежели специфические шкалы, подвержены влиянию возраста, длительности заболевания и сопутствующих факторов. В перспективных исследованиях для минимизации данного ограничения целесообразно применение стратифицированной рандомизации по ключевым исходным показателям и заблаговременное определение иерархии первичных и вторичных конечных точек, что позволит повысить воспроизводимость эффекта и снизить вероятность «модель-зависимых» выводов.

Третьим ограничением является обобщаемость выводов. Параллельный дизайн с контрольной группой обеспечивает высокую внутреннюю валидность, однако клиническая применимость результатов неизбежно ограничена профилем включенных пациентов и условиями выполнения вмешательства. Это типичная для исследований неинвазивной нейромодуляции проблема внешней валидности, зафиксированная и в систематических обзорах/мета-анализах по ТСПТ при болезни Паркинсона, констатирующих значительную межисследовательскую гетерогенность по мишеням, дозам, клиническому профилю пациентов и набору оцениваемых исходов [44].

Четвертое ограничение – отсутствие отдаленного наблюдения. Данные диссертационной работы представлены в двух временных точках: «до» и «после курса», без последующего катамнестического периода. Это означает, что правомерно обсуждать лишь ранний ответ, зафиксированный непосредственно после завершения курса; выводы о стойкости эффекта на горизонте недель или месяцев – как для моторных, так и для когнитивных и аффективных исходов – в рамках настоящей работы не могут быть сделаны. Примечательно, что в литературе единого мнения относительно длительности эффектов ТСПТ при БП не сложилось: описаны как краткосрочные изменения с угасанием на протяжении нескольких недель, так и более устойчивые сдвиги по отдельным моторным показателям, а унифицированный профиль стойкости эффекта на сегодняшний день не сформирован.

Пятое ограничение. Применение фиксированного протокола стимуляции (анодная ТСПТ с фокусом на M1), что обеспечивает стандартизируемость процедуры, однако одновременно не позволяет оценить доза-эффектную зависимость. Согласно современным данным, распределение индуцированного электрического поля существенно варьирует в зависимости от индивидуальной анатомии головы и мозга, расположения электродов и межэлектродного расстояния – то есть одинаковая «номинальная доза» может соответствовать различной «фактической дозе» у разных пациентов. Это задает вектор перехода к персонализированным подходам: планирование монтажа электродов на основе

данных МРТ и при необходимости использование высокоплотной ТСПТ потенциально способны уменьшить межиндивидуальную вариабельность и повысить воспроизводимость результатов [130].

Шестое ограничение связано с выбором дизайна. Параллельное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с активной и sham-группами представляет собой признанный золотой стандарт клинических испытаний и обеспечивает высокую внутреннюю валидность, минимизацию систематических ошибок и надежную оценку специфического эффекта вмешательства. Альтернативой мог бы служить кроссовер-дизайн, предполагающий последовательное получение каждым участником активной и sham-стимуляции в рандомизированном порядке с разделяющим washout-периодом; данный подход минимизирует межиндивидуальную вариабельность и усиливает выявление индивидуальных эффектов, что было продемонстрировано в ряде исследований ТСПТ при БП. Вместе с тем кроссовер-дизайн имеет собственные методологические ограничения, включая риск переноса эффекта, и его выбор определяется конкретными задачами исследования. В нашем случае параллельный дизайн был оптимален для избежания потенциального переноса эффекта и упрощения логистики, а возможные индивидуальные различия (например, в исходных баллах UPDRS) были успешно скорректированы с помощью линейных моделей смешанных эффектов. В будущем кроссовер-подход мог бы дополнить наши данные, подтвердив устойчивость эффектов и персонализируя терапию, тем самым усиливая доказательную базу ТСПТ как надежного метода.

Седьмым ограничением следует признать отсутствие инструментальных методов, непосредственно оценивающих нейрофизиологические механизмы эффекта (например, ТМС-маркеров кортикальной возбудимости и внутрикоркового торможения/облегчения, ЭЭГ-показателей сетевой синхронизации, функциональной МРТ-оценки связности). Это не снижает клинической значимости результатов, однако ограничивает возможность прямой верификации обсуждаемых патофизиологических интерпретаций и сетевых

моделей. В главе 4 обсуждение опиралось на современные представления о сетевой организации БП (включая концепцию сомато-когнитивной сети действия — SCAN) и на данные о модуляции сетевой гиперсвязанности при эффективной терапии и нейромодуляции; однако без инструментальной «привязки» к собственной выборке такие объяснения следует трактовать как наиболее вероятные, но не доказанные в рамках данного исследования.

Восьмое ограничение определяется популяционной специфичностью выборки. Исследование включало пациентов с БП II–III стадий без деменции (клинический профиль, при котором применение ТСПТ наиболее изучено и обосновано). Экстраполяция полученных данных на поздние стадии заболевания или атипичные формы паркинсонизма требует дополнительных доказательств. Эффективность и безопасность ТСПТ при деменции в исходе болезни Паркинсона, а также при атипичных паркинсонических синдромах остаются предметом будущих исследований [44].

Девятое ограничение касается используемых инструментов оценки моторного домена. В качестве основного инструмента применялась шкала UPDRS-III, охватывающая базовые кардинальные симптомы БП: брадикинезию, ригидность, тремор, постуральную неустойчивость и нарушения походки. Специализированная инструментальная оценка кинематических параметров ходьбы, постурального контроля и эпизодических феноменов (в том числе «застывания» при ходьбе) с использованием носимых датчиков, видеоанализа или систем количественной оценки в дизайн исследования не входила. Между тем в систематических обзорах указывается, что чувствительность к эффектам ТСПТ может различаться в зависимости от применяемых методов оценки, клинических шкал или количественных параметров движения; использование инструментальных методик повысило бы точность измерений и облегчило сопоставление результатов с данными международных РКИ.

Десятое ограничение связано с трактовкой функциональных исходов. Функциональный эффект обсуждался преимущественно через показатель ADL как интегральную меру ежедневной активности и независимости пациента, подход

методологически оправданный, однако не заменяющий специализированных пациент-ориентированных инструментов оценки качества жизни. Включение в дизайн будущих исследований валидированных опросников, например PDQ-39, позволит более точно охарактеризовать клиническую значимость выявленных изменений с позиции самого пациента.

Перспективы практического внедрения транскраниальной стимуляции постоянным током в реабилитацию при болезни Паркинсона следует рассматривать в логике «адьювантного» вмешательства, дополняющего базисную фармакотерапию и программы нейрореабилитации, а не конкурирующего с ними. Это принципиально: в современных обзорах подчеркивается, что величина и устойчивость эффектов ТСПТ при БП варьируют, а совокупные результаты рандомизированных исследований остаются неоднородными, что пока ограничивает возможность формулировать универсальные клинические рекомендации уровня «стандарта лечения». Наиболее реалистичная модель клинической трансляции, вытекающая как из литературы, так и из профиля эффектов – включение ТСПТ в структуру специализированной нейрореабилитации для пациентов со 2–3 стадией БП без деменции, где клиническая задача состоит не только в снижении моторного дефицита, но и в коррекции немоторных симптомов (апатия, тревожность, депрессивные проявления), непосредственно влияющих на приверженность к тренировкам и функциональную независимость. При этом важным методологическим условием внедрения является четкое определение клинической «ниши»: какие домены рассматриваются как первичные мишени (например, двигательные проявления или аффективные нарушения), какие инструменты мониторинга используются, и в каком временном окне ожидается эффект (краткосрочный ответ после курса / поддерживающие курсы) [44].

Практическая рекомендация «оптимального протокола» для БП на текущем уровне доказательности должна формулироваться осторожно: исследования используют различающиеся монтажи, мишени (M1, DLPFC и др.), кратность и длительность курса, а мета-аналитические оценки нередко выявляют существенную гетерогенность результатов. В то же время параметры курса,

примененные в настоящей работе (2 мА, 20 минут, 10 ежедневных сессий), укладываются в распространенный «конвенциональный» диапазон протоколов, используемых в РКИ при БП, где часто применяются режимы 2 мА на 20 минут в серии многократных сессий (например, 8 сессий на М1 в двойном слепом sham-контролируемом дизайне; а также более ранние РКИ с многосессионными протоколами при БП) [48].

Комбинированные подходы. Интеграция ТСПТ в мультимодальные программы реабилитации является одним из наиболее перспективных, но одновременно наиболее методологически сложных направлений. С одной стороны, концепция «state-dependent» нейропластичности предполагает, что стимуляция может усиливать те сети и вычислительные процессы, которые одновременно вовлечены в тренировку, а значит, эффект потенциально зависит от правильного сочетания мишени стимуляции, задачи и времени предъявления нагрузки [131]. Тем не менее данные об эффективности сочетания ТСПТ с тренировкой ходьбы оказались менее однозначными. Авторы систематического обзора, посвященного данной комбинации у амбулаторных пациентов с БП [13], пришли к заключению об отсутствии клинически значимого преимущества добавления ТСПТ по показателям ходьбы, что свидетельствует о невозможности экстраполяции тезиса «ТСПТ + физическая нагрузка» как универсальной эффективной стратегии.

Противоречивость имеющихся данных наглядно прослеживается на материале исследований двойной задачи. В двойном слепом sham-контролируемом исследовании [131] показано, что стимуляция ДЛПФК в сочетании с выполнением двойной задачи способна улучшать параметры ходьбы, однако выявленная зависимость эффекта от применявшейся методики и конечной точки подчеркивает его чувствительность к условиям проведения. В пилотном РКИ, где ТСПТ применялась в качестве дополнения к трехнедельной тренировке ходьбы в условиях двойной задачи [132], основная часть улучшений была обусловлена непосредственно тренировкой; ТСПТ усиливала лишь отдельные параметры – в частности, точность выполнения когнитивного компонента двойной задачи.

Из совокупности приведенных данных следует практически значимый вывод о необходимости перехода от «универсальных» к целевым мультимодальным протоколам. У пациентов с ведущими нарушениями ходьбы, эпизодами «застывания» и выраженным дефицитом двойного действия теоретически более обоснованным представляется применение протоколов с включением ДЛПФК или мультитаргет-стимуляции (M1 + ДЛПФК), положительный эффект которой был продемонстрирован в РКИ [133]. При приоритете задач улучшения имплицитного моторного обучения и моторного планирования предпочтительным может оказаться фокус на M1, поскольку имеются данные о потенциальном усилении имплицитного моторного обучения при M1-ТСПТ у пациентов с БП и легкими когнитивными нарушениями [134].

Отдельную доказательную базу имеет комбинирование ТСПТ с когнитивной реабилитацией. В плацебо-контролируемом РКИ [87] показано, что когнитивный тренинг в сочетании с активной ТСПТ может рассматриваться как перспективный комбинированный подход к коррекции когнитивных и аффективных нарушений при БП. В последние годы обособленное направление формирует телереабилитационный формат применения ТСПТ: разработка портативных устройств с возможностью дистанционного контроля создает предпосылки для расширения доступности метода у пациентов с ограниченной мобильностью. Результаты пилотных исследований домашней ТСПТ при депрессии демонстрируют сопоставимую с клинической безопасность и приемлемое качество стимуляции, однако применимость данного подхода при БП требует отдельной оценки [135]. Более того, важным аспектом, требующим учета при планировании комбинированных вмешательств, является концепция «state-dependent plasticity» — зависимости нейропластических эффектов стимуляции от функционального состояния мозга в момент ее проведения. Согласно данной концепции, ТСПТ может усиливать активность тех нейронных контуров, которые одновременно вовлечены в когнитивную или моторную задачу. Это обосновывает теоретические преимущества «онлайн»-протоколов, при которых стимуляция сочетается с

целенаправленной тренировкой, перед «оффлайн»-протоколами, при которых стимуляция проводится в покое [136].

Тем самым «комбинированные программы» следует проектировать не по принципу механического сложения вмешательств, а как целевые протоколы, где эффект ожидается в конкретном домене, с заранее определенным первичным исходом и контролем стойкости эффекта.

Индивидуальные особенности ответа. Наблюдаемая в клинических исследованиях ТСПТ вариабельность ответа (включая случаи минимального улучшения у отдельных пациентов) является не «побочным шумом», а одной из центральных проблем трансляции метода. Современные работы показывают, что существенная часть межиндивидуальной вариабельности может быть обусловлена различиями в фактической интенсивности электрического поля в кортикальной мишени при одинаковых «номинальных» параметрах стимуляции, что связано с анатомией (толщина черепа, объем ликвора, глубина борозд и др.) [130]. В контексте персонализации ТСПТ при БП перспективным подходом является высокоплотная (HD-tDCS) стимуляция, обеспечивающая более фокальное распределение электрического поля и позволяющая целенаправленно воздействовать на конкретные корковые области. Данные исследований с применением моделирования электрического поля указывают, что кольцевой монтаж электродов (4×1) обеспечивает существенно более высокую фокальность стимуляции по сравнению с конвенциональным монтажом, что потенциально может повысить клиническую эффективность метода [137]. Отдельно следует выделить роль генетических факторов. В обзорах по генетической модификации эффектов неинвазивной стимуляции подчеркивается, что полиморфизм BDNF Val66Met может ассоциироваться с измененной «восприимчивостью» к эффектам стимуляции [138]. Еще одним фактором, определяющим индивидуальную вариабельность ответа на ТСПТ, является анатомическая конфигурация головного мозга пациента. Компьютерное моделирование распределения электрического поля показывает, что при одинаковых параметрах стимуляции фактическая интенсивность тока в кортикальной мишени может варьировать у разных

индивидов в несколько раз, в зависимости от толщины кожи, костей черепа, объема спинномозговой жидкости и геометрии борозд коры [139]. Данный факт обосновывает необходимость перехода к индивидуализированным протоколам, основанным на МРТ-навигации и персонализированном моделировании электрического поля.

Сравнение с другими методами. Сравнение ТСПТ с другими методами нейромодуляции должно строиться не по логике «лучше/хуже», а по логике терапевтической ниши, доказательности и организационной реализуемости. Для повторной транскраниальной магнитной стимуляции в последние годы накоплены данные мета-анализов, подтверждающие возможность значимого улучшения моторных симптомов БП по сравнению с sham, при этом эффективность зависит от мишени и параметров [140]. В российском проспективном исследовании оценивалась эффективность низкоинтенсивной ритмической ТМС у 37 пациентов с БП I–III стадии по Хен и Яр. Показано улучшение как моторных, так и немоторных симптомов [141]. Глубокая стимуляция мозга занимает в этой системе принципиально иное место: согласно действующим клиническим руководствам, данный метод позиционируется как опция преимущественно для продвинутых стадий БП, в ситуациях, когда симптомы существенно нарушают качество жизни на фоне оптимальной медикаментозной терапии [142]. ТСПТ в рамках рассматриваемой классификации относится к методам с низким уровнем инвазивности и благоприятным профилем переносимости, что делает ее потенциально пригодной для широкого реабилитационного применения, включая амбулаторные форматы. Вместе с тем рутинное клиническое внедрение метода требует стандартизации протоколов и получения дополнительных данных об устойчивости достигаемых эффектов.

Безопасность и переносимость. Безопасность и простота применения являются ключевыми аргументами в пользу клинической масштабируемости ТСПТ, однако именно этот блок требует максимально строгой привязки к международным регламентам и протоколам мониторинга. В классических рекомендациях по безопасности ТСПТ показано, что безопасность установлена для

«конвенциональных» режимов (обычно <4 мА, до 60 минут в день), а профиль нежелательных явлений в клинических популяциях сопоставим с таковым у здоровых добровольцев и, как правило, ограничивается легкими кратковременными ощущениями (покалывание, жжение), головной болью, утомляемостью, фосфенами [41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее диссертационное исследование посвящено оценке клинической эффективности транскраниальной стимуляции постоянным током в комплексной терапии болезни Паркинсона – одного из наиболее социально значимых нейродегенеративных заболеваний с ограниченными возможностями фармакологической коррекции немоторных симптомов. Цель исследования – всесторонняя оценка влияния курса анодной ТСПТ на моторные, когнитивные и аффективные проявления БП – достигнута в полном объеме. Все семь поставленных задач решены посредством проспективного рандомизированного плацебо контролируемого исследования с участием 46 пациентов. В моторном домене установлено статистически значимое и устойчивое к коррекции межгрупповое преимущество активной ТСПТ над плацебо по шкале UPDRS-III, а также по функциональному показателю ADL.

В когнитивном домене наиболее убедительный специфический эффект получен для показателей скорости обработки информации и внимания (ТМТ-А: $d = -1,00$) и глобальной когнитивной оценки (MoCA: $d = 0,52$), что соответствует данным международных мета анализов о приоритетном влиянии ТСПТ на управляющие функции и внимание. В аффективном домене получены наиболее выраженные и воспроизводимые результаты: по всем четырем исследованным показателям (апатии, депрессии, личностной и ситуативной тревожности) межгрупповые различия сохраняли значимость после LME-коррекции с размерами эффекта от умеренного до крупного. Редукция апатии заслуживает особого внимания, поскольку данный синдром непосредственно определяет функциональную независимость пациента и его способность к участию в реабилитационных программах, а фармакологические возможности его коррекции при БП остаются ограниченными. Необходимо подчеркнуть, что все перечисленные эффекты – как моторные, так и немоторные были получены при стимуляции области первичной моторной коры (M1). Распространение

терапевтического воздействия за пределы непосредственной зоны стимуляции может свидетельствовать о сетевом, а не локальном механизме действия ТСПТ, что потенциально согласуется с концепцией сомато-когнитивной сети действия (SCAN) при болезни Паркинсона. Данная интерпретация носит гипотетический характер и требует подтверждения с применением методов нейровизуализации. Безопасность метода подтверждена отсутствием серьезных нежелательных явлений на протяжении всего курса. Совокупность полученных данных свидетельствует о том, что анодная ТСПТ М1 может занять обоснованное место в комплексной нейрореабилитации пациентов с болезнью Паркинсона II–III стадии, дополняя стандартную фармакотерапию преимущественно в отношении немоторных симптомов — аффективных расстройств и когнитивного снижения. Необходимость подтверждения долгосрочного сохранения эффектов и оптимизации индивидуальных протоколов стимуляции определяет перспективы дальнейших исследований.

ВЫВОДЫ

1. Курсовая анодная транскраниальная стимуляция постоянным током (в используемом протоколе 2 мА, 20 минут, 10 сеансов) приводит к статистически значимому улучшению двигательных функций по унифицированной шкале оценки болезни Паркинсона (UPDRS-III) и повышению ежедневной активности пациентов (ADL).

2. Курсовая анодная транскраниальная стимуляция постоянным током улучшает когнитивные показатели, преимущественно внимание, скорость обработки информации и отдельные компоненты исполнительного контроля.

3. Курсовая анодная транскраниальная стимуляция постоянным током положительно влияет на аффективные проявления болезни Паркинсона, уменьшает апатию, депрессивные симптомы, личностную и ситуативную тревожность.

4. Во время курса стимуляции и последующего наблюдения не зарегистрировано серьезных нежелательных явлений. Побочные эффекты ограничивались кратковременным раздражением кожи под электродами и редкими эпизодами легкого дискомфорта (покалывание, ощущение тепла) во время процедуры. Не отмечено ухудшений симптоматики во время курса, ни один пациент не пожаловался на негативное воздействие стимуляции на самочувствие. Когнитивная переносимость метода также высокая: не выявлено случаев спутанности сознания, ухудшения памяти или других когнитивных побочных эффектов.

5. В рамках исследуемой выборки наибольшая эффективность курсовой анодной ТСПТ отмечена у пациентов на развернутых стадиях (II–III по Хен и Яр) болезни Паркинсона без тяжелых когнитивных нарушений. Максимальный терапевтический эффект зарегистрирован у пациентов с относительно сохранным когнитивным статусом и длительностью заболевания до ~5–7 лет, что может свидетельствовать о большем нейропластическом резерве на данных стадиях

заболевания. Применимость ТСПТ на более ранних и более поздних стадиях БП требует отдельного изучения в рамках специально спланированных исследований.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется рассматривать транскраниальную стимуляцию постоянным током как дополнительный немедикаментозный метод в составе комплексной реабилитации пациентов с болезнью Паркинсона при наличии клинически значимых моторных симптомов и/или выраженных аффективных нарушений (апатия, тревожность, депрессивные проявления), а также при потребности в улучшении ежедневной активности. Ожидаемый эффект при использовании протокола, примененного в исследовании, — улучшение двигательных функций по унифицированной шкале оценки болезни Паркинсона (UPDRS-III), уменьшение апатии и тревожно-депрессивной симптоматики, а также повышению ежедневной активности пациентов (ADL)

2. Внедрение метода транскраниальной стимуляции постоянным током целесообразно осуществлять в профильных структурах, обеспечивающих ведение пациентов с болезнью Паркинсона: в неврологических отделениях, отделениях медицинской реабилитации, центрах расстройств движений, амбулаторных реабилитационных подразделениях. Организационная форма — курсовое лечение с последующей объективной оценкой результатов по стандартным шкалам.

3. Для клинического применения рекомендуется протокол, показавший эффективность в исследовании: анодная стимуляция моторной коры (M1), сила тока 2 мА, длительность одной процедуры 20 минут, курс 10 процедур.

4. Процедуры транскраниальной стимуляции постоянным током должны проводиться под наблюдением обученного медицинского персонала. Перед началом курса необходимо информировать пациента об ожидаемых ощущениях и убедиться в отсутствии противопоказаний. По завершении каждого сеанса следует оценить самочувствие пациента.

5. Для мониторинга эффективности рекомендуется использовать валидированные клинические шкалы: UPDRS-III, шкалу апатии Starkstein, GDS,

STAI и ADL, до и после курса, что позволяет объективно документировать динамику и при необходимости корректировать дальнейший план реабилитации.

6. Перед началом курса необходимо исключить противопоказания: наличие имплантированных электронных устройств (кардиостимулятор, нейростимулятор), эпилепсию, выраженные нарушения целостности кожных покровов в зоне наложения электродов, злокачественные новообразования головного мозга.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Русскоязычные сокращения

БП — болезнь Паркинсона

ДИ — доверительный интервал

ДЛПФК — дорсолатеральная префронтальная кора

ЛТ — личностная тревожность (субшкала опросника STAI)

МКЗР — минимально клинически значимая разница

РКИ — рандомизированное контролируемое исследование

СТ — ситуативная тревожность (субшкала опросника STAI)

ТМС — транскраниальная магнитная стимуляция

ТСПТ — транскраниальная стимуляция постоянным током

фМРТ — функциональная магнитно-резонансная томография

Латинские и смешанные сокращения

ADL — Activity of Daily Living (шкала ежедневной активности)

BDNF — Brain-Derived Neurotrophic Factor (мозговой нейротрофический фактор)

DBS — Deep Brain Stimulation (глубокая стимуляция мозга)

FAB — Frontal Assessment Battery (батарея лобной дисфункции)

FCSRT — Free and Cued Selective Reminding Test (тест свободного припоминания с выборочными подсказками)

FOG — Freezing of Gait (феномен застывания при ходьбе)

GDS — Geriatric Depression Scale (гериатрическая шкала депрессии)

H&Y — шкала стадий Хена и Яра (Hoehn and Yahr)

ISC — Index of Sensitivity to Cueing (индекс чувствительности к подсказкам)

LME — Linear Mixed Effects (линейные модели смешанных эффектов)

M1 — первичная моторная кора

MoCA — Montreal Cognitive Assessment (Монреальская шкала когнитивной оценки)

SCAN — Somato-Cognitive Action Network (сомато-когнитивная сеть действия)

SEM — Standard Error of Measurement (стандартная ошибка измерения)

SHAM — имитационная (плацебо) стимуляция

SMD — Standardized Mean Difference (стандартизированная разность средних)

STAI — State-Trait Anxiety Inventory (шкала тревоги Спилбергера—Ханина)

tDCS — transcranial direct current stimulation (транскраниальная стимуляция постоянным током)

TMT-A — Trail Making Test, часть А (тест прохождения пути, часть А)

TMT-B — Trail Making Test, часть В (тест прохождения пути, часть В)

UPDRS — Unified Parkinson's Disease Rating Scale (унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Khan, M. S. Parkinson Disease Signaling Pathways, Molecular Mechanisms, and Potential Therapeutic Strategies: A Comprehensive Review / M. S. Khan, S. Nasiripour, J. C. Bopassa // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2025. – Vol. 26. – № 13. – P. 6416.
2. Нейровоспалительные и нейродегенеративные аспекты болезни Паркинсона / М. А. Никитина, Е. Ю. Брагина, М. С. Назаренко [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2025. – Т. 125. – № 3. – С. 102–111. – DOI: 10.17116/jnevro2025125031102.
3. Global, regional, national epidemiology and trends of Parkinson’s disease from 1990 to 2021: findings from the Global Burden of Disease Study 2021 / Y. Luo, L. Qiao, M. Li [et al.] // *Frontiers in Aging Neuroscience*. – 2025. – Vol. 16.
4. Temporal trends in the prevalence of Parkinson’s disease from 1980 to 2023: a systematic review and meta-analysis / J. Zhu, Y. Cui, J. Zhang [et al.] // *Lancet Healthy Longev*. – 2024. – Vol. 5. – № 7. – P. e464–e479.
5. Antonini, A. Beyond the Dopaminergic System: Lessons Learned from levodopa Resistant Symptoms in Parkinson’s Disease / A. Antonini, A. Emmi, M. Campagnolo // *Mov. Disord. Clin. Pract.* – 2023. – Vol. 10. – № S2. – P. S50–S55.
6. Транскраниальная магнитная стимуляция при болезни Паркинсона / Г. Н. Таюпова, А. Р. Сайтгареева, А. Р. Байтимеров, О. С. Левин // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. – 2016. – Т. 116. – № 6-2. – С. 82–87. – DOI: 10.17116/jnevro20161166282-87.
7. Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция в неврологии и психиатрии / А. В. Червяков, А. Г. Пойдашева, Ю. Е. Коржова [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2015. – Т. 115. – № 12. – С. 7–18. – DOI: 10.17116/jnevro20151151127-18.

8. Comparative efficacy of transcranial magnetic stimulation on different targets in Parkinson's disease: A Bayesian network meta-analysis / K. Dong, X. Zhu, W. Xiao [et al.] // *Front. Aging Neurosci.* – 2023. – Vol. 14. – P. 1073310.
9. Влияние двусторонней глубокой стимуляции субталамического ядра головного мозга на ходьбу и равновесие у больных болезнью Паркинсона / С. Г. Султанова, Н. В. Федорова, Н. И. Верюгина, И. Г. Смоленцева // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2025. – Т. 125. – № 3. – С. 94–101. – DOI: 10.17116/jnevro202512503194.
10. Сравнительное исследование эффективности нейрохирургического лечения (электростимуляция субталамического ядра) и медикаментозной терапии на развернутой стадии болезни Паркинсона / Е. В. Бриль, А. А. Томский, А. А. Гамалея [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2014. – Т. 114. – № 6. – С. 55–61.
11. Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease – A Narrative Review / R. Wójcik, A. Dębska, K. Zaczekowski [et al.] // *Biomedicines.* – 2025. – Vol. 13. – № 10.
12. Targeted tDCS with small electrodes as a promising adjunctive therapy for Parkinson's Disease / S. Bordovsky, S. Andreev, R. Murtazina [et al.] // *Brain Stimulation.* – 2025. – Vol. 18. – № 1. – P. 427–428. – DOI: 10.1016/j.brs.2024.12.630.
13. Transcranial direct current stimulation provides no clinically important benefits over walking training for improving walking in Parkinson's disease: a systematic review / L. R. Nascimento, W. A. do Carmo, G. P. de Oliveira [et al.] // *J. Physiother.* – 2021. – Vol. 67. – № 3. – P. 190–196.
14. Transcranial direct current stimulation suggests not improving postural control during adapted tandem position in people with Parkinson's disease: A pilot study / B. R. Legutke, L. T. B. Gobbi, D. Orcioli-Silva [et al.] // *Behavioural Brain Research.* – 2023. – Vol. 452. – P. 114581.
15. Effect of single-session transcranial direct current stimulation on cognition in Parkinson's disease / C. I. Lau, M. N. Liu, K. C. Chang [et al.] // *CNS Neurosci. Ther.* – 2019. – Vol. 25. – № 11. – P. 1237–1243.

16. Транскраниальная стимуляция постоянным током при болезни Паркинсона / С. П. Бордовский, С. С. Андреев, Р. Т. Муртазина [и др.] // *Consilium Medicum*. – 2025. – Т. 27. – № 11. – С. 659–664. – DOI: 10.26442/20751753.2025.11.203455.
17. Starkstein, S. E. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease / S. E. Starkstein // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* – 1992. – Vol. 4. – № 2. – P. 134–139.
18. Влияние транскраниальной стимуляции постоянным током на моторный, когнитивный и аффективный компоненты болезни Паркинсона / Р. Т. Муртазина, Ю. И. Горлова, С. П. Бордовский, С. С. Андреев // III Международный междисциплинарный конгресс «Коморбидная неврология 2025» : тезисы победителей и участников Международного конкурса молодых учёных по неврологии. – 2025. – Т. 2. – № 4. – С. 81–82.
19. Projections for prevalence of Parkinson's disease and its driving factors in 195 countries and territories to 2050: modelling study of Global Burden of Disease Study 2021 / D. Su, Y. Cui, C. He [et al.] // *BMJ*. – 2025. – Vol. 388.
20. Reeve, A. Ageing and Parkinson's disease: why is advancing age the biggest risk factor? / A. Reeve, E. Simcox, D. Turnbull // *Ageing Res. Rev.* – 2014. – Vol. 14. – № 100. – P. 19–30.
21. Раздорская, В. В. Болезнь Паркинсона в России: распространённость и заболеваемость (обзор) / В. В. Раздорская, О. Н. Воскресенская, Г. К. Юдина // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2016. – Т. 12. – № 3. – С. 379–384.
22. Эпидемиология болезни Паркинсона / Е. А. Катунина, И. А. Путятин, Ф. К. Дзугаева, Д. О. Бацоева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2025. – Т. 125. – № 11-2. – С. 39–54.
23. Болезнь Паркинсона: эпидемиология и патогенез / Д. А. Борозденко, В. И. Богородова, Н. М. Киселева, В. В. Негребецкий // Российский медицинский журнал. – 2021. – Т. 27. – № 2. – С. 183–194.
24. Parkinson's disease as a somato-cognitive action network disorder / J. Ren, W. Zhang, L. Dahmani [et al.] // *Nature*. – 2026. – P. 1–9.

25. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease / H. Braak, K. Del Tredici, U. Rüb [et al.] // *Neurobiol. Aging*. – 2003. – Vol. 24. – № 2. – P. 197–211.
26. Титова, Н. В. Немоторные симптомы болезни Паркинсона: подводная часть айсберга / Н. В. Титова, К. Р. Чаудури // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2017. – Т. 11. – № 4. – С. 5–18.
27. Болезнь Паркинсона и расстройства движений : руководство для врачей по материалам IV Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием) / под редакцией С. Н. Иллариошкина, О. С. Левина. – Москва, 2017. – 381 с.
28. Transcranial Direct Current Stimulation for Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis / X. Liu, H. Liu, Z. Liu [et al.] // *Front. Aging Neurosci.* – 2021. – Vol. 13. – P. 746797.
29. Bikson, M. Establishing safety limits for transcranial direct current stimulation / M. Bikson, A. Datta, M. Elwassif // *Clin. Neurophysiol.* – 2009. – Vol. 120. – № 6. – P. 1033.
30. The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology // *Clinical Neurophysiology*. – 1999. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10590970/> (дата обращения: 06.03.2025). – Текст : электронный.
31. Транскраниальная электрическая стимуляция постоянным током при болезни Паркинсона / С. П. Бордовский, Р. Т. Муртазина, С. С. Андреев [и др.] // *Медицинский совет*. – 2025. – Т. 19. – № 12. – С. 82–91. – DOI: 10.21518/ms2025-228.
32. Stagg, C. J. Physiological basis of transcranial direct current stimulation / C. J. Stagg, M. A. Nitsche // *Neuroscientist*. – 2011. – Vol. 17. – № 1. – P. 37–53.
33. Nitsche, M. A. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation / M. A. Nitsche, W. Paulus // *The Journal of Physiology*. – 2000. – Vol. 527, Pt 3. – P. 633–639.
34. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008 / M. A. Nitsche, L. G. Cohen, E. M. Wassermann [et al.] // *Brain Stimul.* – 2008. – Vol. 1. – № 3. – P. 206–223.

35. Roche, N. Mechanisms underlying transcranial direct current stimulation in rehabilitation / N. Roche, M. Geiger, B. Bussel // *Ann. Phys. Rehabil. Med.* – 2015. – Vol. 58. – № 4. – P. 214–219.
36. Метапластичность и неинвазивная стимуляция мозга: поиск новых биомаркеров и направлений терапевтической нейромодуляции / И. С. Бакулин, А. Г. Пойдашева, А. Х. Забирова [и др.] // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* – 2022. – Т. 16. – № 3. – С. 74–82.
37. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability / D. Liebetanz, M. A. Nitsche, F. Tergau, W. Paulus // *Brain.* – 2002. – Vol. 125, Pt 10. – P. 2238–2247.
38. Pelletier, S. J. Cellular and Molecular Mechanisms of Action of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence from In Vitro and In Vivo Models / S. J. Pelletier, F. Cicchetti // *International Journal of Neuropsychopharmacology.* – 2015. – Vol. 18. – № 2. – P. 1–13.
39. Early transcranial direct current stimulation treatment exerts neuroprotective effects on 6-OHDA-induced Parkinsonism in rats / X. J. Feng, Y. T. Huang, Y. Z. Huang [et al.] // *Brain Stimul.* – 2020. – Vol. 13. – № 3. – P. 655–663.
40. Neurobiological after-effects of non-invasive brain stimulation / G. Cirillo, G. Di Pino, F. Capone [et al.] // *Brain Stimul.* – 2017. – Vol. 10. – № 1. – P. 1–18.
41. Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines / A. Antal, I. Alekseichuk, M. Bikson [et al.] // *Clin. Neurophysiol.* – 2017. – Vol. 128. – № 9. – P. 1774–1809.
42. Matsumoto, H. Adverse events of tDCS and tACS: A review / H. Matsumoto, Y. Ugawa // *Clin. Neurophysiol. Pract.* – 2016. – Vol. 2. – P. 19–25.
43. Транскраниальная электрическая стимуляция при болезни Паркинсона с ранним дебютом / С. П. Бордовский, М. Р. Дударов, А. В. Варфоломеева [и др.] // *Медицинский совет.* – 2025. – Т. 19. – № 22. – С. 144–151. – DOI: 10.21518/ms2025-534.

44. Duan, Z. Transcranial direct current stimulation for Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis of motor and cognitive effects / Z. Duan, C. Zhang // NPJ Parkinsons Dis. – 2024. – Vol. 10. – № 1. – P. 214.
45. Noninvasive cortical stimulation with transcranial direct current stimulation in Parkinson's disease / F. Fregni, P. S. Boggio, M. C. Santos [et al.] // Mov. Disord. – 2006. – Vol. 21. – № 10. – P. 1693–1702.
46. The effects of transcranial direct current stimulation on gait in patients with Parkinson's disease: a systematic review / F. Pol, M. A. Salehinejad, H. Baharlouei, M. A. Nitsche // Transl. Neurodegener. – 2021. – Vol. 10. – № 1.
47. Transcranial direct current stimulation for the treatment of Parkinson's disease / D. H. Benninger, M. Lomarev, G. Lopez [et al.] // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2010. – Vol. 81. – № 10. – P. 1105–1111.
48. Eight sessions of transcranial electrical stimulation for postural response in people with Parkinson's disease: A randomized trial / V. S. Beretta, D. Orcioli-Silva, V. C. Zampier [et al.] // Gait Posture. – 2024. – Vol. 114. – P. 1–7.
49. Transcranial Direct Current Stimulation on Different Targets to Modulate Cortical Activity and Dual-Task Walking in Individuals With Parkinson's Disease: A Double Blinded Randomized Controlled Trial / P. L. Wong, Y. R. Yang, S. F. Huang [et al.] // Front. Aging Neurosci. – 2022. – Vol. 14. – P. 807151.
50. Effects of non-invasive brain stimulation over the supplementary motor area on motor function in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis / Y. Chen, H. Jiang, Y. Wei [et al.] // Brain Stimul. – 2025. – Vol. 18. – № 1. – P. 1–14.
51. Effects of non-invasive brain stimulation on walking and balance ability in Parkinson's patients: A systematic review and meta-analysis / X. Zhang, F. Jing, Y. Liu [et al.] // Front. Aging Neurosci. – 2023. – Vol. 14. – P. 1065126.
52. Effects of transcranial direct current stimulation alone and in combination with rehabilitation therapies on gait and balance among individuals with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis / T. X. D. Nguyen, P. T. Mai, Y. J. Chang, T. H. Hsieh // J. Neuroeng. Rehabil. – 2024. – Vol. 21. – № 1. – P. 1–19.

53. Transcranial direct current stimulation combined with motor training for motor symptoms in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis / J. H. Lee, J. S. Jun, N. Kang [et al.] // *Ageing Res. Rev.* – 2025. – Vol. 109.
54. Transcranial direct current stimulation associated with gait training in Parkinson's disease: A pilot randomized clinical trial / A. Costa-Ribeiro, A. Maux, T. Bosford [et al.] // *Dev. Neurorehabil.* – 2017. – Vol. 20. – № 3. – P. 121–128.
55. Yu, R. L. Mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: An updated mini-review and future outlook / R. L. Yu, R. M. Wu // *Front. Aging Neurosci.* – 2022. – Vol. 14. – P. 943438.
56. Neurocognitive functioning of patients with early-stage Parkinson's disease / A. T. Magnante, A. S. Ord, J. A. Holland, S. W. Sautter // *Appl. Neuropsychol. Adult.* – 2024. – Vol. 31. – № 5. – P. 1041–1052.
57. Predicting dementia in people with Parkinson's disease / M. Aborageh, T. Hähnel, P. Martins Conde [et al.] // *npj Parkinson's Disease.* – 2025. – Vol. 11. – № 1. – P. 126.
58. Козак, В. В. Определение риска деменции при болезни Паркинсона: возможности и перспективы / В. В. Козак // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2019. – Т. 119. – № 6. – С. 137–143.
59. Jellinger, K. A. Pathobiology of Cognitive Impairment in Parkinson Disease: Challenges and Outlooks / K. A. Jellinger // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – Vol. 25. – № 1.
60. Effects of transcranial direct current stimulation on non-motor functions in individuals with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis / Q. Li, H. Ye, C. Ye, M. Huang // *Front. Neurosci.* – 2025. – Vol. 19. – P. 1713623.
61. Transcranial Direct Current Stimulation to Enhance Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis / D. M. A. Suarez-García, J. S. Grisales-Cárdenas, M. Zimmerman, J. F. Cardona // *Front. Neurol.* – 2020. – Vol. 11.
62. Efficacy of non-invasive brain stimulation on cognitive functioning in brain disorders: a meta-analysis / M. J. Begemann, B. A. Brand, B. Ćurčić-Blake [et al.] // *Psychol. Med.* – 2020. – Vol. 50. – № 15. – P. 2465–2486.

63. Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease / P. S. Boggio, R. Ferrucci, S. P. Rigonatti [et al.] // J. Neurol. Sci. – 2006. – Vol. 249. – № 1. – P. 31–38.
64. Efficacy of transcranial direct current stimulation on cognitive function in patients with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis / S. Ma, W. Zhuang, X. Wang [et al.] // Front. Aging Neurosci. – 2025. – Vol. 17. – P. 1495492.
65. TMS and tDCS as potential tools for the treatment of cognitive deficits in Parkinson's disease: a meta-analysis / A. Giustiniani, L. Maistrello, V. Mologni [et al.] // Neurol. Sci. – 2025. – Vol. 46. – № 2. – P. 579–592.
66. Lee, H. Non-invasive brain stimulation enhances motor and cognitive performances during dual tasks in patients with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis / H. Lee, B. J. Choi, N. Kang // Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation. – 2024. – Vol. 21. – № 1. – P. 1–16.
67. Swank, C. Transcranial direct current stimulation lessens dual task cost in people with Parkinson's disease / C. Swank, J. Mehta, C. Criminger // Neurosci. Lett. – 2016. – Vol. 626. – P. 1–5.
68. Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) as a Useful Rehabilitation Strategy to Improve Cognition in Patients With Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease: An Updated Systematic Review of Randomized Controlled Trials / D. M. Cammisuli, F. Cignoni, R. Ceravolo [et al.] // Front. Neurol. – 2022. – Vol. 12. – P. 798191.
69. Transcranial Direct Current Stimulation: Effects on Motor and Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease / F. Protásio, C. A. B. Tomaz, J. Brasil-Neto [et al.] // J. Behav. Brain Sci. – 2024. – Vol. 14. – № 05. – P. 135–160.
70. Депрессия при болезни Паркинсона: аспекты психопатологической структуры и нозологической квалификации / И. Н. В. Нийноя, Д. В. Романов, Г. Ж. Махмудова, М. Р. Нодель // Психиатрия. – 2019. – Т. 17. – № 4. – С. 38–48.
71. Левин, О. С. Диагностика и лечение депрессии при болезни Паркинсона / О. С. Левин // Атмосфера. Нервные болезни. – 2006. – № 2. – С. 2–8.

72. Parkinson's Disease: Diagnostic Challenges Amidst Transdiagnostic and Overlapping Mental Health Symptoms / J. S. Madabushi, M. Gupta, B. Pearce, N. Gupta // *Cureus*. – 2023. – Vol. 15. – № 3. – P. e36661.
73. Нодель, М. Р. Депрессия при болезни Паркинсона / М. Р. Нодель // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2010. – Т. 2. – № 4. – С. 11–17.
74. Kwon, D.-Y. Improvement of Depression and Daily Activity After Transcranial Direct Current Stimulation in Patients with Parkinson's Disease / D.-Y. Kwon, H.-K. Yoon // *Brain Stimul.* – 2025. – Vol. 18. – № 1. – P. 377.
75. Chmiel, J. Effect of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on Depression in Parkinson's Disease – A Narrative Review / J. Chmiel, F. Rybakowski, J. Leszek // *J. Clin. Med.* – 2024. – Vol. 13. – № 3.
76. Evaluating the effects of tDCS on depressive and anxiety symptoms from a transdiagnostic perspective: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / E. Z. Zheng, N. M. L. Wong, A. S. Y. Yang, T. M. C. Lee // *Transl. Psychiatry*. – 2024. – Vol. 14. – № 1.
77. Evidence-Based Guidelines and Secondary Meta-Analysis for the Use of Transcranial Direct Current Stimulation in Neurological and Psychiatric Disorders / F. Fregni, M. M. El-Hagrassy, K. Pacheco-Barrios [et al.] // *International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2020. – Vol. 24. – № 4. – P. 256.
78. Нодель, М. Р. Апатия при болезни Паркинсона / М. Р. Нодель // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2014. – Т. 6. – № 1. – С. 80–84.
79. Взаимосвязь когнитивных и эмоционально-аффективных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона / М. Р. Нодель, Н. Н. Данилова, Ж. М. Глозман, Н. Н. Яхно // *Неврологический журнал*. – 2016. – Т. 21. – № 6. – С. 338–343.
80. Нодель, М. Р. Нервно-психические нарушения при болезни Паркинсона / М. Р. Нодель, Н. Н. Яхно // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2009. – Т. 1. – № 2. – С. 3–8.
81. The neuropsychiatry of Parkinson's disease: advances and challenges / D. Weintraub, D. Aarsland, K. R. Chaudhuri [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2022. – Vol. 21. – № 1. – P. 89–102.

82. Неожиданные засыпания у пациентов с болезнью Паркинсона / М. Р. Нодель, К. В. Шевцова, Г. В. Ковров, Н. Н. Яхно // Российский неврологический журнал. – 2022. – Т. 27. – № 1. – С. 62–68.
83. Нодель, М. Р. Нарушения сна при болезни Паркинсона: подходы к лечению и профилактике / М. Р. Нодель, Г. В. Ковров // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017. – Т. 9. – № 4. – С. 88–94.
84. Литвиненко, И. В. Расстройства сна при неосложненной деменцией болезни Паркинсона: результаты контролируемого сравнительного исследования применения мелатонина и клоназепама / И. В. Литвиненко, И. В. Красаков, О. В. Тихомирова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112. – № 12. – С. 26–30.
85. Melatonin serum level, sleep functions, and depression level after bilateral anodal transcranial direct current stimulation in patients with Parkinson's disease: a feasibility study / H. Hadoush, A. Alqudah, S. A. Banihani [et al.] // Sleep Science. – 2021. – Vol. 14, Spec 1. – P. 25.
86. The effects of non-invasive brain stimulation on sleep disturbances among different neurological and neuropsychiatric conditions: A systematic review / A. Herrero Babiloni, A. Bellemare, G. Beetz [et al.] // Sleep Med. Rev. – 2021. – Vol. 55. – P. 101381.
87. Transcranial direct current stimulation combined with cognitive training for the treatment of Parkinson Disease: A randomized, placebo-controlled study / R. Manenti, M. S. Cotelli, C. Cobelli [et al.] // Brain Stimul. – 2018. – Vol. 11. – № 6. – P. 1251–1262.
88. Cognitive Training and Transcranial Direct Current Stimulation for Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: A Randomized Controlled Trial / B. J. Lawrence, N. Gasson, A. R. Johnson [et al.] // Parkinsons Dis. – 2018. – Vol. 2018.
89. Transcranial direct current stimulation combined with physical or cognitive training in people with Parkinson's disease: a systematic review / V. S. Beretta, N. R. Conceição, P. Nóbrega-Sousa [et al.] // J. Neuroeng. Rehabil. – 2020. – Vol. 17. – № 1. – P. 74.

90. Combined Cognitive Training and Transcranial Direct Current Stimulation in Neuropsychiatric Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis / C. Z. Burton, E. O. Garnett, E. Capellari [et al.] // *Biol. Psychiatry Cogn. Neurosci. Neuroimaging*. – 2022. – Vol. 8. – № 2. – P. 151.
91. A Pilot Double-Blind Randomized Controlled Trial of Cognitive Training Combined with Transcranial Direct Current Stimulation for Amnesic Mild Cognitive Impairment / D. M. Martin, A. Mohan, A. Alonzo [et al.] // *J. Alzheimers Dis.* – 2019. – Vol. 71. – № 2. – P. 503–512.
92. Cognitive Training and Transcranial Direct Current Stimulation in Mild Cognitive Impairment: A Randomized Pilot Trial / N. Das, J. S. Spence, S. Aslan [et al.] // *Front. Neurosci.* – 2019. – Vol. 13. – P. 307.
93. Randomized controlled trial of TDCS on cognition in 201 seniors with mild neurocognitive disorder / H. Lu, S. S. M. Chan, W. C. Chan [et al.] // *Ann. Clin. Transl. Neurol.* – 2019. – Vol. 6. – № 10. – P. 1938.
94. Сарычева, Т. Н. Применение транскраниальной электрической стимуляции головного мозга для коррекции немоторных проявлений болезни Паркинсона / Т. Н. Сарычева // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. – 2011. – № 3. – С. 36–38.
95. Транскраниальная стимуляция постоянным током в неврологии и психиатрии / Е. Л. Павлова, А. А. Меньшикова, Р. Г. Акжигитов, А. Б. Гехт // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2020. – Т. 120. – № 12. – С. 123–130. – DOI: 10.17116/jnevro2020120121123.
96. Опыт применения транскраниальной электростимуляции постоянным током с целью улучшения исходов нейротрансплантации у крыс с паркинсонизмом, индуцированным 6-гидроксидофамином / А. В. Ставровская, Д. Н. Воронков, И. А. Потапов [и др.] // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2024. – Т. 18. – № 4. – С. 44–54.
97. Неинвазивная стимуляция мозга: от лечения когнитивных нарушений к улучшению функций здорового мозга / И. С. Бакулин, А. Г. Пойдашева, А. Х. Забирова [и др.] // *Нервные болезни*. – 2025. – № 4. – С. 3–16.

98. Транскраниальная стимуляция постоянным током при болезни Паркинсона: рандомизированное контролируемое исследование (с имитацией метода) / С. П. Бордовский, С. С. Андреев, Р. Т. Муртазина [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2026. – Т. 18. – № 2. – С. 11–18. – DOI: 10.14412/2074-2711-2026-2-11-18.
99. UPDRS activity of daily living score as a marker of Parkinson's disease progression / M. B. Harrison, S. A. Wylie, R. C. Frysinger [et al.] // *Mov. Disord.* – 2009. – Vol. 24. – № 2. – P. 224–230.
100. Diagnostic Criteria for Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: Movement Disorder Society Task Force Guidelines / I. Litvan, J. G. Goldman, A. I. Tröster [et al.] // *Mov. Disord.* – 2012. – Vol. 27. – № 3. – P. 349.
101. Boisgontier, M. P. The anova to mixed model transition / M. P. Boisgontier, B. Cheval // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2016. – Vol. 68. – P. 1004–1005.
102. Motor and Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease: Effects on Quality of Life / E. Gökçal, V. E. Gür, R. Selvitop [et al.] // *Archives of Neuropsychiatry.* – 2016. – Vol. 54. – № 2. – P. 143.
103. Motor and non-motor symptoms of Parkinson's disease and their impact on quality of life and on different clinical subgroups / K. Berganzo, B. Tijero, A. González-Eizaguirre [et al.] // *Neurologia.* – 2016. – Vol. 31. – № 9. – P. 585–591.
104. Minimal clinically important difference on the Motor Examination part of MDS-UPDRS / K. Horváth, Z. Aschermann, P. Ács [et al.] // *Parkinsonism Relat. Disord.* – 2015. – Vol. 21. – № 12. – P. 1421–1426.
105. Minimal Clinically Important Difference for UPDRS-III in Daily Practice / Á. Sánchez-Ferro, M. Matarazzo, P. Martínez-Martín [et al.] // *Mov. Disord. Clin. Pract.* – 2018. – Vol. 5. – № 4. – P. 448.
106. Combining physical training with transcranial direct current stimulation to improve gait in Parkinson's disease: a pilot randomized controlled study / D. Kaski, R. O. Dominguez, J. H. Allum [et al.] // *Clin. Rehabil.* – 2014. – Vol. 28. – № 11. – P. 1115–1124.

107. Transcranial Direct Current Stimulation on Parkinson's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis / P. C. A. de Oliveira, T. A. B. de Araújo, D. G. da Silva Machado [et al.] // *Front. Neurol.* – 2022. – Vol. 12.
108. Liu, X. Comparative motor effectiveness of non-invasive brain stimulation techniques in patients with Parkinson's disease: A network meta-analysis / X. Liu, L. Li, Y. Liu // *Medicine.* – 2023. – Vol. 102. – № 39. – P. e34960.
109. Transcranial direct current stimulation (tDCS): A Beginner's guide for design and implementation / H. Thair, A. Holloway, R. Newport [et al.] // *Front. Neurosci.* – 2017. – Vol. 11. – P. 276151.
110. Does transcranial direct current stimulation improve functional locomotion in people with Parkinson's disease? A systematic review and meta-analysis / H. K. Lee, S. J. Ahn, Y. M. Shin [et al.] // *J. Neuroeng. Rehabil.* – 2019. – Vol. 16. – № 1. – P. 84.
111. The effects of transcranial direct current stimulation on short-interval intracortical inhibition and intracortical facilitation: a systematic review and meta-analysis / M. Biabani, M. Aminitehrani, M. Zoghi [et al.] // *Rev. Neurosci.* – 2018. – Vol. 29. – № 1. – P. 99–114.
112. Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: Potential implications for motor learning / B. Fritsch, J. Reis, K. Martinowich [et al.] // *Neuron.* – 2010. – Vol. 66. – № 2. – P. 198.
113. Transcranial direct current stimulation induces hippocampal metaplasticity mediated by brain-derived neurotrophic factor / T. H. Yu, Y. J. Wu, M. E. Chien, K. S. Hsu // *Neuropharmacology.* – 2019. – Vol. 144. – P. 358–367.
114. Yang, Y. Parkinson's Disease and Cognitive Impairment / Y. Yang, B. S. Tang, J. F. Guo // *Parkinsons Dis.* – 2016. – Vol. 2016. – P. 6734678.
115. Cognitive Function and Quality of Life in Parkinson's Disease: A Cross-Sectional Study / Y. Tang, X. Liang, L. Han [et al.] // *J. Parkinsons Dis.* – 2020. – Vol. 10. – № 3. – P. 1209–1216.
116. Когнитивные нарушения у пациентов с болезнью Паркинсона / Е. А. Катунина, А. В. Парусова, И. В. Голованова, Н. В. Завадцева // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2024. – Т. 124. – № 11. – С. 81–90.

117. Parkinson disease-associated cognitive impairment / D. Aarsland, L. Batzu, G. M. Halliday [et al.] // *Nature Reviews Disease Primers*. – 2021. – Vol. 7. – № 1. – P. 47.
118. Kıcıklar, S. The Effect of Cognitive Impairments in Parkinson's Disease on Caregiver Burden / S. Kıcıklar // *IBAD Sosyal Bilimler Dergisi*. – 2025. – № 19. – P. 57–71.
119. Махмудова, Г. Ж. Аффективные и когнитивные нарушения на ранних стадиях болезни Паркинсона / Г. Ж. Махмудова, Н. И. Веллович, Е. В. Ширшова // *Клиническая практика*. – 2022. – Т. 13. – № 2. – С. 37–44.
120. Wang, Y. Assessment of noninvasive brain stimulation interventions in Parkinson's disease: a systematic review and network meta-analysis / Y. Wang, Y. Ding, C. Guo // *Sci. Rep.* – 2024. – Vol. 14. – № 1.
121. Effects of tDCS on executive function in Parkinson's disease / D. Doruk, Z. Gray, G. L. Bravo [et al.] // *Neurosci. Lett.* – 2014. – Vol. 582. – P. 27–31.
122. Haber, S. N. Corticostriatal circuitry / S. N. Haber // *Dialogues Clin. Neurosci.* – 2016. – Vol. 18. – № 1. – P. 7.
123. Comparison of stimulation sites enhancing dual-task performance using transcranial direct current stimulation in Parkinson's disease / S. J. Yun, S. E. Hyun, W. H. Lee [et al.] // *NPJ Parkinsons Dis.* – 2025. – Vol. 11. – № 1. – P. 19.
124. Polanía, R. Modulating cortico-striatal and thalamo-cortical functional connectivity with transcranial direct current stimulation / R. Polanía, W. Paulus, M. A. Nitsche // *Hum. Brain Mapp.* – 2012. – Vol. 33. – № 10. – P. 2499–2508.
125. Депрессия и тревожность при болезни Паркинсона / Г. Н. Ахмадеева, Р. В. Магжанов, Г. Н. Таюпова [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2017. – Т. 117. – № 1. – С. 54–58.
126. Assessing the relationship between non-motor symptoms and health-related quality of life in Parkinson's disease: a retrospective observational cohort study / T. Ueno, T. Kon, R. Haga [et al.] // *Neurol. Sci.* – 2020. – Vol. 41. – № 10. – P. 2867–2873.
127. The Key Determinants to Quality of Life in Parkinson's Disease Patients: Results from the Parkinson's Disease Biomarker Program (PDBP) / L. He, E. Y. Lee, N. W. Sterling [et al.] // *J. Parkinsons Dis.* – 2016. – Vol. 6. – № 3. – P. 523.

128. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease / P. Martinez-Martin, C. Rodriguez-Blazquez, M. M. Kurtis, K. R. Chaudhuri // *Mov. Disord.* – 2011. – Vol. 26. – № 3. – P. 399–406.
129. Serrano-Dueñas, M. Properties of the Apathy Scale (AS) for use on Parkinson's patients / M. Serrano-Dueñas // *Advances in Parkinson's Disease.* – 2013. – Vol. 2. – № 2. – P. 53–57.
130. Inter-individual variation during transcranial direct current stimulation and normalization of dose using MRI-derived computational models / A. Datta, D. Truong, P. Minhas [et al.] // *Front. Psychiatry.* – 2012. – Vol. 3. – P. 32780.
131. Mishra, R. K. Transcranial direct current stimulation of dorsolateral prefrontal cortex improves dual-task gait performance in patients with Parkinson's disease: A double blind, sham-controlled study / R. K. Mishra, A. T. Thrasher // *Gait Posture.* – 2021. – Vol. 84. – P. 11–16.
132. Schabrun, S. M. Transcranial Direct Current Stimulation to Enhance Dual-Task Gait Training in Parkinson's Disease: A Pilot RCT / S. M. Schabrun, R. M. Lamont, S. G. Brauer // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11. – № 6.
133. Multitarget transcranial direct current stimulation for freezing of gait in Parkinson's disease / M. Dagan, T. Herman, R. Harrison [et al.] // *Mov. Disord.* – 2018. – Vol. 33. – № 4. – P. 642–646.
134. Transcranial direct-current stimulation enhances implicit motor sequence learning in persons with Parkinson's disease with mild cognitive impairment / M. Firouzi, K. Van Herk, E. Kerckhofs [et al.] // *J. Neuropsychol.* – 2021. – Vol. 15. – № 3. – P. 363–378.
135. Supervised transcranial direct current stimulation (tDCS) at home: A guide for clinical research and practice / L. E. Charvet, M. T. Shaw, M. Bikson [et al.] // *Brain Stimul.* – 2020. – Vol. 13. – № 3. – P. 686–693.
136. Fertonani, A. Transcranial Electrical Stimulation: What We Know and Do Not Know About Mechanisms / A. Fertonani, C. Miniussi // *Neuroscientist.* – 2017. – Vol. 23. – № 2. – P. 109–123.

137. Technique and considerations in the use of 4x1 ring high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) / M. F. Villamar, M. S. Volz, M. Bikson [et al.] // J. Vis. Exp. – 2013. – № 77.
138. Wiegand, A. Genetic modulation of transcranial direct current stimulation effects on cognition / A. Wiegand, V. Nieratschker, C. Plewnia // Front. Hum. Neurosci. – 2016. – Vol. 10. – P. 231811.
139. Gyri-precise head model of transcranial direct current stimulation: improved spatial focality using a ring electrode versus conventional rectangular pad / A. Datta, V. Bansal, J. Diaz [et al.] // Brain Stimul. – 2009. – Vol. 2. – № 4.
140. Efficacy and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function, depression, and cognitive dysfunction in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / W. Lu, L. Yan, C. Li [et al.] // Clin. Park. Relat. Disord. – 2026. – Vol. 14. – P. 100422.
141. Влияние ритмической транскраниальной магнитной стимуляции на динамику моторных и немоторных проявлений болезни Паркинсона / А. Г. Кашежев, М. В. Синкин, А. Г. Куликов, О. С. Левин // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2019. – Т. 96. – № 6. – С. 17–21.
142. European Academy of Neurology/Movement Disorder Society-European Section Guideline on the Treatment of Parkinson's Disease: I. Invasive Therapies / G. Deuschl, A. Antonini, J. Costa [et al.] // Mov. Disord. – 2022. – Vol. 37. – № 7. – P. 1360–1374.