

И.В. Литвиненко, М.М. Одинак, А.Ю. Емелин,  
С.В. Воробьев, А.А. Юрин

## Роль транскраниальной магнитной стимуляции в диагностике патофизиологических механизмов когнитивных нарушений при черепно-мозговой травме

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

**Резюме.** Травматические повреждения головного мозга представляют одну из наиболее актуальных форм неврологической патологии. В качестве одного из основных клинических проявлений черепно-мозговой травмы, приводящих к инвалидизации и снижению уровня жизни пострадавших, выступают когнитивные расстройства. Показано, что когнитивные нарушения в том числе могут быть связаны с дисфункцией холинергической нейромедиаторной системы. Роль холинергического дефицита показана при болезни Альцгеймера, сосудистой деменции, деменции и психотических нарушениях при болезни Паркинсона. У больных с черепно-мозговой травмой холинергическая система страдает как при непосредственном поражении анатомических структур, содержащих холинергические нейроны, так и в ходе вторичного отека и гипоксии. Транскраниальная магнитная стимуляция – неинвазивная методика, позволяющая возбуждать нейроны коры головного мозга. С ее помощью оценивается нейропластичность, функциональное состояние нейронов коры, активность и сохранность различных нейромедиаторных систем. С помощью методики измерения «короткоинтервального афферентного торможения» возможно косвенно оценить функциональную активность холинергических нейронов. Выявление закономерностей изменения возбудимости по данным транскраниальной магнитной стимуляции позволяет получить данные о патогенезе формирования когнитивных нарушений при черепно-мозговой травме, повысить эффективность их диагностики и лечения, прогнозировать целесообразность терапии препаратами различных фармакологических групп.

**Ключевые слова:** черепно-мозговая травма, когнитивные нарушения, транскраниальная магнитная стимуляция, короткоинтервальное афферентное торможение, холинергический дефицит.

Травматические повреждения головного мозга представляют одну из наиболее актуальных форм неврологической патологии. По данным эпидемиологических исследований в мире наблюдается неуклонный рост числа травм головного мозга, что обусловлено как увеличением количества населения, так и повышением технической оснащенности общества. Например, в России ежегодно черепно-мозговую травму (ЧМТ) получают более 600 тыс. человек, что составляет около 4 случаев на 1000 населения. Из них около 50 тыс. становятся инвалидами [5, 9, 14].

Особенно актуальна проблема ЧМТ для военной неврологии. При этом инвалидность вследствие травм головного мозга в современном мире выходит на первое место, опережая сердечно-сосудистые заболевания, онкологию и другие. По данным Всемирной организации здравоохранения наблюдается неуклонный рост нейротравматизма, достигающий 2% в год. При этом в дальнейшем, после периода стабилизации, у половины больных, наблюдается прогрессирующее нарастание патологической симптоматики. В значительной степени это определяется отсутствием единого подхода, несвоевременностью и недостаточностью проводимой терапии с учетом индивидуальных особенностей течения болезни, а

также недооценкой значимости повреждения при нетяжелой ЧМТ [2, 32].

Неврологические нарушения, формирующиеся в отдаленном периоде травмы мозга, весьма многогранны. В качестве одного из основных клинических проявлений ЧМТ, приводящих к инвалидизации и снижению уровня жизни пострадавших, выступают когнитивные расстройства [7, 12]. Так, посткоммоционный синдром, в рамках которого часто рассматривают посттравматические когнитивные нарушения, наблюдается у 37% больных с последствиями перенесенной ЧМТ легкой и средней степеней тяжести. При этом его частота у обследованных жителей в возрасте старше 60 лет составляет 1,4%. Спустя 3 месяца после травмы нарушения высших корковых функций отмечены у 46% перенесших сотрясение головного мозга и ушиб легкой степени тяжести и у 82% больных, перенесших ушиб средней степени тяжести. У 90% больных, перенесших ЧМТ, через 2–10 лет после травмы были обнаружены нервно-психические расстройства [11]. По другим данным в отдаленном периоде когнитивные нарушения отмечаются более чем у 35% больных, с ушибом головного мозга легкой и средней степеней тяжести в анамнезе [13]. В целом с ЧМТ связано от 4,4 до 10% всех случаев деменции [16].

*Патогенез формирования когнитивных и двигательных последствий черепно-мозговой травмы.* В настоящее время выделяют два звена патогенетических факторов, оказывающих влияние на ткань мозга при ЧМТ. Первичное звено представлено очаговыми ушибами, разможжениями, диффузным аксональным повреждением, внутримозговыми геморагиями. Вторичное звено складывается из интракраниальных (сдавление внутрочерепными гематомами, расстройство гемо- и ликвороциркуляции, отек-набухание головного мозга, гидроцефалия) и экстракраниальных нарушений (гипоксемия, анемия, артериальная гипер- и гипотензия, гипер- и гипокания, гипер- и гипоосмолярность, гипертермия и ряд других) [5, 10, 8, 32]. Возникновение когнитивного дефицита связывают, с воздействием обоих звеньев патогенеза.

Экспериментальные исследования показали, что когнитивные нарушения, в числе других причин, обусловлены недостаточностью холинергических медиаторов [16, 17]. Роль холинергического дефицита показана при болезни Альцгеймера, сосудистой деменции, деменции и психотических нарушениях при болезни Паркинсона [3, 4]. У больных с ЧМТ холинергическая система страдает как при непосредственном поражении анатомических структур, содержащих холинергические нейроны, так и в ходе вторичного отека и гипоксии, так как известно, что холинергические нейроны чувствительны к гипоксии. Таким образом, активация холинергической системы мозга является универсальной задачей при лечении пациентов с различными вариантами поражения головного мозга. Холинергические центры располагаются в базальных отделах лобных долей, прозрачной перегородке и представлены во всех отделах ствола мозга. Холинергическая иннервация коры головного мозга, исходящая из базального ядра Мейнерта, играет важную роль в регуляции внимания и памяти [1, 15–17].

При секционном изучении головного мозга пациентов, умерших через несколько недель после тяжелой ЧМТ, выявлено значительное снижение уровня холинацетилтрансферазы с сохранением мускариновых рецепторов первого и второго типов на постсинаптической мембране. Взаимодействие между холинергическими нейронами коры необходимо для сохранения кратковременной памяти и внимания. [23, 28, 36].

У пациентов после ЧМТ эффективность блокаторов центральной холинэстеразы при лечении когнитивных нарушений доказана в двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях. В частности, J. Silver и соавт. [37] оценили эффективность ривастигмина у 157 пациентов, перенесших ЧМТ более чем за 12 мес до включения в исследование, которое проводилось в 19 центрах **Соединенных Штатов Америки**, страдающих нарушением когнитивных функций – памяти, внимания и т.д. Были обследованы пациенты разных возрастных групп от 18 до 50 лет. Препарат использовался в дозе 3–6 мг/сут ежедневно в течение 12 недель. Была доказана его эффективность в восста-

новлении памяти и скорости мыслительных процессов по сравнению с плацебо, что косвенно подтверждает вовлеченность нарушения холинергической передачи формирования когнитивных нарушений после ЧМТ.

*Исследование возбудимости коры головного мозга с помощью транскраниальной магнитной стимуляции.* Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) – неинвазивная методика, позволяющая стимулировать нейроны коры головного мозга. Это безопасный способ диагностики и лечения различных заболеваний нервной системы, включающих острые и хронические нарушения мозгового кровообращения, нейродегенеративные заболевания, травмы головного и спинного мозга, повреждения периферических нервов, рассеянный склероз и др. С момента открытия (A. Barker в 1985) транскраниальная магнитная стимуляция широко используется во всем мире. С ее помощью оценивается нейропластичность, функциональное состояние нейронов коры, активность и сохранность различных нейромедиаторных систем. В последнее время внимание исследователей привлекают методики оценки функционального состояния нейронов коры головного мозга, с помощью которых возможно исследовать функциональное состояние отдельных нейромедиаторных систем. Среди них: порог моторного ответа, амплитуда моторного ответа, период коркового молчания, короткоинтервальное корковое торможение, внутрикорковое возбуждение, короткоинтервальное внутрикорковое возбуждение, длинноинтервальное и короткоинтервальное афферентное торможение [35].

Большая часть сведений, известных на сегодняшний день о физиологических механизмах, лежащих в основе этих методик, получена в результате оценки фармакологических эффектов введения различных препаратов и изучения их влияния на отдельные параметры ТМС. Для подобных исследований используются препараты с известным, однонаправленным механизмом действия. Изменение параметров ответа на ТМС позволяет сделать косвенный вывод о физиологическом механизме, на котором основана та или иная методика оценки возбудимости нервной системы. Во всех подобных исследованиях измерялся ТМС-ответ после однократного введения препаратов и сравнивался с таким же ответом до этого введения [19].

Порог моторного ответа (ПМО) обычно понимается как минимальная интенсивность импульса (выраженного в процентах от максимального для конкретного аппарата ТМС), необходимого для вызывания слабого (обычно около 50 мВ) моторного ответа в исследуемых мышцах. Порог моторного ответа ниже в мышцах, произвольно напрягаемых испытуемым (активный порог моторного ответа), чем в расслабленных (порог моторного ответа покоя) и обычно составляет около 10% от максимальной интенсивности стимулятора. Порог моторного ответа отражает возбудимость нейронов корковой проекции исследуемых мышц с минимальным порогом возбуждения. ПМО наиболее

низкий для мышц кисти и предплечий и высокий для проксимальных мышц конечностей и мышц туловища. Предполагается, что порог моторного ответа зависит в большей степени от возбудимости структур, которые возбуждаются при воздействии ТМС и распространяют потенциал действия на другие нейроны. Это внутрикортикальные аксоны, их синаптические контакты с центральными мотонейронами и начальные сегменты их аксонов. Фармакофизиологические исследования показали, что блокаторы потенциалзависимых натриевых каналов такие как карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин и ламотриджин, повышают порог моторного ответа, кортикоспинальная система становится менее возбудимой. В противоположность этому, кетамин, антагонист NMDA-рецепторов, который опосредованно повышает глутаматергическую активность через AMPA-рецепторы, снижает порог моторного ответа [18].

Вызванный мышечный потенциал в мышцах после ТМС имеет типичную бифазную форму. Амплитуда мышечного ответа (АМО), измеренная от негативного пика к позитивному, называется амплитудой моторного ответа. При сравнении амплитуды мышечного ответа после ТМС с амплитудой мышечного ответа после надмаксимального электрического стимула мышцы, можно оценить долю кортикоспинальных волокон, активируемых с помощью ТМС. Амплитуда моторного ответа увеличивается с возрастанием интенсивности ТМС нелинейно. При импульсах ТМС, незначительно превышающих пороговые, АМО увеличивается незначительно. При дальнейшем увеличении интенсивности стимулов происходит резкое увеличение АМО, однако затем АМО достигает плато, на котором увеличение интенсивности ТМС не приводит к увеличению АМО. За разные фазы увеличения АМО при увеличении интенсивности ТМС, отвечают разные физиологические механизмы. При низкоинтенсивных импульсах ТМС-паттерн кортикоспинальных импульсов состоит из единственной I1-волны. При увеличении интенсивности ТМС эти паттерны становятся более сложными и состоят из дополнительных I2-I4-волн, помимо I1. Предполагается, что поздние I-волны появляются вследствие трансинаптической активации кортикоспинальных нейронов цепью вставочных интернейронов, возбудимость которых модулируется множеством нейротрансмиттеров. Соответственно, нейромедиаторы и нейромодуляторы должны влиять на АМО. Фармакофизиологические исследования показали, что бензодиазепины – аллостерические модуляторы ГАМК-А-рецепторов вызывают значительное уменьшение АМО. Эффекты нейромодуляторов противоречивы, однако известно, что метилфенидат, амфетамин, сертралин и пароксетин увеличивают АМО и снижают ПМО. Эти эффекты объясняются нейрофизиологическим механизмами действия норадреналина и серотонина на возбуждающие и тормозные нейромедиаторные системы центральной нервной системы [20, 25].

Период коркового молчания (ПКМ) – показатель,

характеризующий время прерывания электромиографического паттерна произвольного напряжения мышц после ТМС-импульса. Длительность периода коркового молчания возрастает с увеличением интенсивности ТМС и в мышцах руки может достигать длительности в 200–300 мс. Считается, что в первую фазу ПКМ, длящуюся около 50–75 мс, за прерывание паттерна сокращения мышцы отвечают спинальные тормозные механизмы, а вторая фаза имеет корковую природу. Предполагается, что вторая, более поздняя часть периода коркового молчания, возникает вследствие долговременного торможения путем активации ГАМК-Б-рецепторов. Фармакофизиологические исследования влияния ГАМК-эргических препаратов не дали однозначного ответа на нейромедиаторную природу показателя ПКМ. Так, в одних исследованиях ПКМ не изменялся при приеме испытуемыми агониста ГАМК-Б-рецепторов баклофена, в других – увеличивался при введении бензодиазепинов [40].

Короткоинтервальное внутрикорковое торможение (КВТ) – показатель, измеряемый с помощью парных ТМ-стимулов: первый подпороговый стимул (подготовительный) и второй, надпороговый, с межстимульным интервалом около 1–5 мс. Наличие подготовительного импульса приводит к уменьшению амплитуды вызванного моторного потенциала по сравнению с одиночным импульсом. Эффект КВТ обычно выражается в отношении «двойного» импульса к одинарному. Другая группа исследователей определяет параметр КВТ как отношение порогового импульса «одинарной» стимуляции к пороговому импульсу «двойной» стимуляции, увеличение которого характеризует внутрикорковое торможение. КВТ обычно исследуется на расслабленных мышцах, так как даже небольшое произвольное напряжение может существенно уменьшить этот показатель. Согласно литературным данным, возникновение феномена КВТ возникает вследствие активации низкопороговых тормозных интернейронов. Считается, что основным механизмом формирования феномена КВТ, является активация ГАМК-А-рецепторов [21].

Внутрикорковое возбуждение (ВКВ) исследуется по сходному протоколу с КВТ, однако используется межстимульный интервал, равный 7–20 мс. По сравнению с КВТ, физиологический механизм возникновения ВКВ менее ясен. Исследователи связывают возникновение ВКВ в первую очередь с активацией NMDA-рецепторов нейронов коры головного мозга. Исследования с использованием антагонистов NMDA-рецепторов показали значимое уменьшение параметра ВКВ при их введении [27].

Коротколатентное афферентное торможение (КАТ) – методика, измеряющая снижение амплитуды ВМП при формировании афферентного импульса. Суть ее в том, что амплитуда мышечного ответа, вызванного транскраниальным магнитным импульсом, характеризуется относительным постоянством. Однако если магнитному импульсу предшествует электрическая стимуляция срединного нерва предплечья за опреде-

ленный короткий промежуток времени (18–21 мс), у здоровых людей происходит снижение амплитуды моторного ответа в среднем на 50–70%. Объясняется этот феномен тем, что стимуляция периферического нерва повышает возбудимость ГАМК-ергических нейронов через активацию таламокортикальных связей. Величина КАТ выражается отношением амплитуды мышечного ответа при «двойной» стимуляции и амплитуды после одного транскраниального импульса. Для нейрофизиологической оценки когнитивных нарушений наиболее широко используется исследование с помощью методики «коротколатентного афферентного торможения» (КАТ) [36]. С помощью КАТ возможно оценить активность холинергической медиаторной системы и у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями, вовлекающими холинергические медиаторные системы, такими как болезнь Альцгеймера. Предполагается, что КАТ является нейрофизиологическим маркером сохранности и возбудимости центральных холинергических путей [31].

Показано существование двух разных механизмов участия холинергических нейронов в торможении моторной коры. Первый предполагает модулирующее холинергическое воздействие на ГАМК-ергические тормозные нейроны. Вторым механизмом описывает прямое тормозное холинергическое воздействие на нейроны моторной коры. В экспериментальном исследовании на крысах продемонстрировано подобное прямое холинергическое торможение пирамидных нейронов. КАТ может отражать эти механизмы, описанные на животных моделях [24, 33, 34].

Гипотеза связи уровня КАТ и активности холинергических нейронов коры нашла подтверждение в исследовании, изучавшем нейрофизиологические эффекты введения блокатора мускариновых ацетилхолиновых рецепторов скополамина у здоровых людей. Помимо КАТ измерялись порог моторного ответа, амплитуда моторного ответа, длительность коркового периода молчания, коротколатентное внутрикорковое ингибирование и внутрикорковое возбуждение после парного магнитного импульса. Введение скополамина значительно снижало уровень КАТ. В противоположность этому, остальные показатели не изменялись. Таким образом, этот эксперимент подтверждает зависимость показателя КАТ от активности холинергической нейромедиаторной системы [29].

КАТ изменяется не только под воздействием центрального м-холиноблокатора скополамина, но при введении ингибиторов центральной холинэстеразы и ГАМК-ергических препаратов. Бензодиазепиновый препарат лоразепам, приводящий при длительном приеме к когнитивным нарушениям, также снижает уровень КАТ. Этот эффект подтверждает факт, что ГАМК-ергические структуры вовлечены в формирование КАТ [22].

Кветиапин, антагонист множества типов рецепторов центральной нервной системы, таких как серотониновых 5-HT<sub>1A</sub> и 5-HT<sub>2</sub>, дофаминовых D<sub>1</sub> и D<sub>2</sub>, гистаминовых, и адренергических 1- и 2-рецепторов,

не изменяет КАТ у здоровых людей, что свидетельствует о том, что другие нейромедиаторные системы не участвуют в формировании КАТ [30].

Di Lazzaro et al. [28] впервые показали повышение уровня КАТ у 15 пациентов с болезнью Альцгеймера в сравнении с группой контроля. Авторы обнаружили, что КАТ был существенно ниже при болезни Альцгеймера, но восстанавливался до нормальных значений при однократном введении ингибитора холинэстеразы ривастигмина. Эти результаты представляют КАТ как полезный маркер холинергического дефицита, который, по данным секционных исследований, имеет ведущее значение в формировании когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера [28].

Более того, в последующих нейрофизиологических исследованиях было показано, что исследование уровня КАТ может быть полезно для прогнозирования долговременного эффекта лечения деменции при болезни Альцгеймера ингибиторами холинэстеразы. Помимо исследований изменений уровня КАТ при болезни Альцгеймера, опубликованы исследования пациентов с деменцией при других заболеваниях. Изменения КАТ были продемонстрированы при болезни Паркинсона, осложненной деменцией, при деменции с тельцами Леви и при фронтотемпоральной деменции [35].

Nardone et al., 2012, [35] исследовал различия уровня КАТ при умеренных когнитивных нарушениях разного типа. Изучалось различие КАТ при амнестическом и неамнестическом варианте умеренных когнитивных нарушений. У всех групп пациентов выявлялось значимое снижение уровня КАТ, однако более выражено оно было в группе пациентов с амнестическим вариантом умеренных когнитивных нарушений. Авторами выявлена сильная корреляция уровня КАТ с когнитивными пробами, направленными на оценку исполнительных функций и отсутствие корреляции с пробами, направленными на оценку зрительно-пространственного восприятия.

Однако существует ограниченное число публикаций относительно изменений возбудимости коры при посттравматических когнитивных нарушениях.

В отдельных исследованиях рассматривались исключительно когнитивные нарушения при последствиях диффузного аксонального повреждения. Так, M. Fujiki et al. [22], выявили значительные, статистически значимые (КАТ=92±12% при диффузном аксональном повреждении против 39±11% в группе контроля), изменения уровня КАТ при нарушениях памяти в периоде последствий после перенесенного диффузного аксонального повреждения. Как и в исследованиях при болезни Альцгеймера, введение ингибитора холинэстеразы значительно увеличивало КАТ. Однако оценки корреляции этих изменений с изменениями оценок по когнитивным шкалам не проводилось.

В публикации Y. Kawasaki et al. [26], исследовалась связь между изменением возбудимости нейронов коры головного мозга и когнитивными нарушениями при сдавлении мозга хронической субдуральной



гематомой. Авторы показали значимое изменение уровня КАТ при когнитивных нарушениях у пациентов с хронической субдуральной гематомой. В то же время другие нейрофизиологические показатели (порог моторного ответа, короткоинтервальное корковое торможение, внутрикорковое возбуждение) не различались с группой контроля. Изменения КАТ регрессировали после хирургического удаления гематомы и коррелировали с восстановлением когнитивных и поведенческих нарушений.

S. Tremblay et al. [39] исследовали возбудимость нейронов коры головного мозга у спортсменов, в карьере которых были неоднократные сотрясения головного мозга. Значимых отличий в уровне КАТ по сравнению с группой контроля выявлено не было. Отчасти это можно объяснить тем, что, согласно современным представлениям, в патогенезе сотрясения головного мозга лежат функциональные нарушения функции нейронов, которые полностью регрессируют в течение 10–14 дней, а в исследование включались пациенты, у которых последнее сотрясение было не менее двух лет назад.

Имеющиеся результаты нейрофизиологических исследований указывают на изменение возбудимости нейронов коры лишь при некоторых типах черепно-мозговой травмы. Описаны только отдельные изменения в нейрофизиологических параметрах возбудимости нейронов коры головного мозга, однако отсутствует оценка связи между этими изменениями и когнитивными, а также и двигательными нарушениями. Лишь в единичных публикациях проведен корреляционный анализ между изменением КАТ и степенью когнитивных нарушений.

В то же время имеющиеся данные о патофизиологических механизмах позволяют говорить о вовлеченности многих нейромедиаторных систем в формирование когнитивных и двигательных нарушений. С помощью отдельных методик проведения ТМС возможно оценить их функциональное состояние, сохранность кортикоспинальных путей и реабилитационный потенциал как для двигательных, так и для когнитивных функций, что может дать возможность назначать более точно подобранную терапию с учетом физиологического состояния возбудимости коры.

Выявление закономерностей изменения возбудимости по данным ТМС позволяет получить данные о патогенезе формирования когнитивных и двигательных нарушений при черепно-мозговой травме, повысить эффективность их диагностики и лечения, прогнозировать целесообразность терапии препаратами различных фармакологических групп.

### Литература

1. Дамулин, И.В. Когнитивные расстройства при цереброваскулярной патологии / И.В. Дамулин // Журн. неврол. и психиатр. – 2009, Т. 109, № 1. – С. 70–75.
2. Живолупов, С.А. Патогенетические механизмы травматической болезни головного мозга и основные направления их коррекции / С.А. Живолупов, И.Н. Самарцев, С.В. Коломенцев // Журн. неврол. и психиатр. – 2009. – Т. 109, № 10. – С. 42–46.
3. Литвиненко, И.В. Особенности формирования когнитивных нарушений при деменции / И.В. Литвиненко // Вестн. Ленинградского государственного университета им. А.С. Пушкина. – 2008, № 3. – С. 165–175.
4. Литвиненко, И.В. Деменция и психотические нарушения при паркинсонизме: общность возникновения и новые перспективы в терапии / И.В. Литвиненко // Успехи геронтологии. – 2004, Т. 13. – С. 94–101.
5. Менделевич, Е.Г. Церетон в лечении когнитивных нарушений у больных дисциркуляторной и посттравматической энцефалопатией / Е.Г. Менделевич [и др.] // Росс. мед. журн. – 2009. – Т. 17, № 3. – С. 384–386.
6. Овсянников, Д.М. Социальные и эпидемиологические аспекты черепно-мозговой травмы (обзор) / Д. М. Овсянников, [и др.] // Саратовский научн.-мед. журн. – 2012. – Т. 8, № 3. – С. 777–785.
7. Одинак, М.М. Неврологические осложнения черепно-мозговой травмы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.13 / Одинак Мирослав Михайлович. – СПб., 1995. – 44 с.
8. Одинак, М.М. Невропатология контузионно-коммоционных повреждений мирного и военного времени / М.М. Одинак, Н.В. Корнилов, А.И. Грицанов [и др.]. – СПб.: МОРСАР АВ, 2000. – 432 с.
9. Орехова, Г.Г. Роль организационных технологий в оказании медицинской помощи больным с последствиями черепно-мозговой травмы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.33, 14.00.13 / Орехова Галина Геннадьевна. – М., 2008. – 48 с.
10. Парфенов, В.А. Когнитивные расстройства у пациентов, перенесших ишемический инсульт / В.А. Парфенов [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. – № 2, спецвыпуск – С. 17–21.
11. Стародубцев, А.А. Клиническая картина травматической энцефалопатии и ее динамика у людей молодого возраста, перенесших сотрясение головного мозга / А.А. Стародубцев, А.И. Стародубцев // Невролог. журн. – 2008. – Т. 13, № 4. – С. 15–19.
12. Старченко, А.А. Клиническая нейрореаниматология / А.А. Старченко / под ред. В.А. Хилько. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 944 с.
13. Щербук, Ю.А. Комплексная психоневрологическая и нейровизуализационная оценка состояния больных в отдаленном периоде закрытой черепно-мозговой травмы / Ю.А. Щербук [и др.] // Вестн. Санкт-Петербургского университета. – 2009. – Сер. 11, вып. 1. – С. 131–137.
14. Chambers, J. Mild traumatic brain injuries in low-risk trauma patients. / J. Chambers [et al.] // J. Trauma – 1996. – Vol. 41. – № 6. – P. 976–980.
15. Maas, A.I.R. Traumatic brain injury: rethinking ideas and approaches. / A.I.R. Maas, D.K. Menon // Lancet. Neurol. – 2012. – Vol. 11. – № 1. – P. 12–13.
16. Arciniegas, D. Attention and memory dysfunction after traumatic brain injury: cholinergic mechanisms, sensory gating, and a hypothesis for further investigation / D. Arciniegas [et al.] // Brain Inj. – 1999. – Vol. 13. – № 1 – P. 1–13.
17. Arciniegas, D.B. Pharmacotherapy of posttraumatic cognitive impairments. / D.B. Arciniegas, J.M. Silver. // Behav. Neurol. – 2006. – Vol. 17. – № 1. – P. 25–42.
18. Awiszus, F. TMS and threshold hunting. / F. Awiszus. // Suppl. Clin. Neurophysiol. – 2003. – Vol. 56. – P. 13–23.
19. Boller, O.I.S. Handbook of Clinical Series Editors / O.I.S. Boller, D.F. Swaab. – 2011. – 644 p.
20. Chen, R. The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee / R. Chen [et al.] // Clin. Neurophysiol. – 2008. – Vol. 119. – № 3. – P. 504–532.
21. Chen, R. Facilitatory I wave interaction in proximal arm and lower limb muscle representations of the human motor cortex / R. Chen, R. Garg // J. Neurophysiol. – 2000. – Vol. 83. – № 3. – P. 1426–1434.

22. Fujiki, M. Reduced short latency afferent inhibition in diffuse axonal injury patients with memory impairment / M. Fujiki [et al.] // *Neurosci. Lett.* – 2006. – Vol. 405. – № 3. – P. 226–230.
23. Ghajar, J. Traumatic brain injury / J. Ghajar // *Lancet* – 2000. – Vol. 356. – № 9233. – P. 923–929.
24. Gullledge, A.T. Cholinergic inhibition of neocortical pyramidal neurons / A.T. Gullledge, G.J. Stuart // *J. Neurosci.* – 2005. – Vol. 25. – № 44. – P. 10308–10320.
25. Hasselmo, M.E. Neuromodulation and cortical function: modeling the physiological basis of behavior / M.E. Hasselmo // *Behav. Brain Res.* – 1995. – Vol. 67. – № 1. – P. 1–27.
26. Kawasaki, Y. Short latency afferent inhibition associated with cortical compression and memory impairment in patients with chronic subdural hematoma / Y. Kawasaki [et al.] // *Clin. Neurol. Neurosurg.* – 2012. – Vol. 114. – № 7. – P. 976–980.
27. Kujirai, T. Corticocortical inhibition in human motor cortex / T. Kujirai [et al.] // *J. Physiol.* – 1993. – Vol. 471. – P. 501–519.
28. Lazzaro, V. Di Neurophysiological predictors of long term response to AChE inhibitors in AD patients / V. Di Lazzaro [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* – 2005. – Vol. 76. – № 8. – P. 1064–1069.
29. Lazzaro, V. Di Muscarinic receptor blockade has differential effects on the excitability of intracortical circuits in the human motor cortex / V. Di Lazzaro [et al.] // *Exp. Brain Res.* – 2000. – Vol. 135. – № 4. – P. 455–461.
30. Lazzaro, V. Di The contribution of transcranial magnetic stimulation in the functional evaluation of microcircuits in human motor cortex / V. Di Lazzaro, U. Ziemann // *Front. Neural Circuits.* – 2013. – Vol. 7. – P. 18.
31. Manganelli, F. Functional involvement of central cholinergic circuits and visual hallucinations in Parkinson's disease / F. Manganelli [et al.] // *Brain* – 2009. – Vol. 132. – № Pt 9. – P. 2350–2355.
32. Mayer, C.L. Traumatic brain injury, neuroinflammation, and post-traumatic headaches / C.L. Mayer, B.R. Huber, E. Peskind // *Headache*. – 2013. – Vol. 53. – № 9. – P. 1523–1530.
33. McCormick, D.A. Mechanisms of action of acetylcholine in the guinea-pig cerebral cortex in vitro / D.A. McCormick, D.A. Prince // *J. Physiol.* – 1986. – Vol. 375. – P. 169–194.
34. Müller, C.M. Acetylcholine-induced inhibition in the cat visual cortex is mediated by a GABAergic mechanism / C.M. Müller, W. Singer // *Brain Res.* – 1989. – Vol. 487. – № 2. – P. 335–342.
35. Nardone, R. A review of transcranial magnetic stimulation in the in vivo functional evaluation of central cholinergic circuits in dementia. / R. Nardone [et al.] // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* – 2011. – Vol. 32. – № 1. – P. 18–25.
36. Noble, J.M. Effects of rivastigmine on cognitive function in patients with traumatic brain injury / J.M. Noble, W.A. Hauser // *Neurology*. – 2007. – Vol. 68. – № 20. – P. 1749.
37. Silver, J.M. Effects of rivastigmine on cognitive function in patients with traumatic brain injury / J.M. Silver [et al.] // *Neurology*. – 2006. – Vol. 67. – № 5. – P. 748–755.
38. Tokimura, H. Short latency inhibition of human hand motor cortex by somatosensory input from the hand / H. Tokimura [et al.] // *J. Physiol.* – 2000. – Vol. 523 Pt 2. – P. 503–513.
39. Tremblay, S. Evidence for the specificity of intracortical inhibitory dysfunction in asymptomatic concussed athletes / S. Tremblay [et al.] // *J. Neurotrauma*. – 2011. – Vol. 28. – № 4. – P. 493–502.
40. Ziemann, U. Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study / U. Ziemann [et al.] // *Ann. Neurol.* – 1996. – Vol. 40. – № 3. – P. 367–378.

I.V. Litvinenko, M.M. Odinak, A.Yu. Emelin, S.V. Vorobyev, A.A. Yurin

### Role of transcranial magnetic stimulation in diagnostics of pathophysiological mechanisms of cognitive impairment in traumatic brain injury

**Abstract.** Traumatic brain injury are one of the most relevant forms of neurological disorders. As one of the main clinical manifestations of brain injury, leading for disability and reduced life quality of the patients, are cognitive disorders. Many studies shown that cognitive impairment, among other reasons, caused by deficiency of cholinergic mediators. The role of the cholinergic deficit has been shown in Alzheimer's disease, vascular dementia, dementia and psychotic disorders in Parkinson's disease. In patients with traumatic brain injury cholinergic system suffers as a direct lesion of the anatomical structures containing cholinergic neurons and in the secondary to edema and hypoxia, since it is known that cholinergic neurons sensitive to hypoxia. Transcranial magnetic stimulation is a noninvasive technique allowing to excite the neurons of the cerebral cortex. With it is estimated neuroplasticity, functional state of neurons, the activity and safety of various neurotransmitter systems. Using techniques of measurement «short-latency afferent inhibition» it is possible to indirectly estimate the functional activity of cholinergic neurons. To identify patterns of changes of excitability by transcranial magnetic stimulation allows to obtain data on the pathogenesis of cognitive disorders in traumatic brain injury, to improve the efficiency of diagnosis and treatment, to predict the feasibility of therapy with drugs of different pharmacological groups.

**Key words:** traumatic brain injury, cognitive disorders, transcranial magnetic stimulation, short-latency afferent inhibition, cholinergic deficiency.

Контактный телефон: +7-981-832-44-65; e-mail: yurinant@gmail.com