

# ВЛИЯНИЕ КУРСА ТМС НА НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТЬ РАБОЧЕЙ ПАМЯТИ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

*Комарова Ю. С.*

*Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Захаров А. В.*

*Самарский государственный медицинский университет, г. Самара*

**Резюме.** Когнитивные нарушения, включая дефицит рабочей памяти, широко распространены при болезни Паркинсона (БП) и связаны с дисфункцией фронто-стриатальных и кортико-подкорковых сетей, включая DLPFC. Неинвазивная стимуляция intermittent theta burst stimulation (iTBS) способна модулировать функциональную нейронную связность. В исследовании приняли участие 30 пациентов с БП и 10 здоровых контрольных участников. Экспериментальная группа прошла 10 сессий iTBS на DLPFC с когнитивным тестированием (2-back, 3-back) и регистрацией ЭЭГ до, сразу после и через 1,5 и 6 месяцев. Результаты показали положительные изменения функциональной связности между обонятельными, таламическими и мозжечковыми структурами через 6 месяцев, указывающие на возможную нейропластическую перестройку. Влияние на поведенческие показатели рабочей памяти было умеренным. Полученные данные подтверждают способность iTBS модулировать функциональные сети у пациентов с БП.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, рабочая память, дорсолатеральная префронтальная кора, транскраниальная магнитная стимуляция, когнитивные нарушения.

**Актуальность.** Когнитивные нарушения широко распространены у пациентов с Болезнь Паркинсона (БП) и оказывают существенное влияние на качество жизни. Нарушения рабочей памяти при БП часто ассоциированы с дисфункцией в сети фронто-стриатальных и фронто-париетальных связей, включая вовлечение дорсолатеральной префронтальной коры (DLPFC) и подкорковых структур [1,2]. Неинвазивная мозговая стимуляция, в частности intermittent theta-burst stimulation (iTBS), может модифицировать функциональную связность мозга и стимулировать нейропластические изменения. Показано, что iTBS способна изменять фронто-стриатальную связность у здоровых субъектов [2]. Также имеются данные, свидетельствующие о возможности

улучшения когнитивных показателей у пациентов с БП после курса iTBS [3,4]. Тем не менее, опубликованные исследования остаются ограниченными по объёму, часто оценивают только краткосрочные эффекты, либо ограничиваются одной-двумя сессиями стимуляции. В контексте этого недостаточно данных о долговременных нейропластических изменениях, в том числе в функциональной нейронной сети, и о том, как эти изменения соотносятся с показателями рабочей памяти.

**Цель:** оценить влияние курса iTBS, направленного на DLPFC, на функциональную нейронную связность и показатели рабочей памяти у пациентов с болезнью Паркинсона, и сравнить динамику этих параметров с контрольными группами.

**Задачи:**

1. Провести когнитивное тестирование (2-back, 3-back) и регистрацию ЭЭГ у пациентов с БП и контрольных групп до, сразу после и в отдалённые сроки (1,5 и 6 месяцев) после курса iTBS.

2. Проанализировать межгрупповые различия в поведенческих показателях (точность, скорость выполнения, время реакции).

3. Рассчитать функциональную связность (ФС) на основании ЭЭГ-данных и оценить её изменения во времени.

4. Провести корреляционный анализ между изменениями ФС и поведенческими показателями рабочей памяти.

5. Интерпретировать полученные результаты в контексте возможной нейропластичности, а также оценить клиническую и практическую значимость изменений.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 40 участников: 30 пациентов с клинически подтверждённой БП (стадия Hoehn & Yahr 1–3), возраст 50–80 лет, МОСА > 21 и 10 здоровых участников контрольной группы соответствующего возраста без неврологических или хронических заболеваний. Пациенты с БП обследовались в состоянии «ON» (~1 час после приёма препаратов). Были исключены лица с нейрохирургией, инсультом в анамнезе или психиатрическими расстройствами. Всем участникам было получено информированное согласие, а протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом.

Экспериментальная группа

прошла курс из 10 сессий iTBS, направленных на DLPFC. Каждый участник выполнял когнитивные тесты (2-back, 3-back) с одновременной регистрацией ЭЭГ: до стимуляции, через 10 и 30 минут после, что повторяли также через 1,5 и 6 месяцев. ЭЭГ записывалась с 126-канальной шапочкой (стандарт 10–10), частота дискретизации 250 Гц. В задачах n-back предъявлялись буквы русского алфавита, длительность стимулов – 500 мс, межстимульный интервал – 1500 мс, количество стимулов – 150 (25% целевых), с предварительной тренировочной серией из 20 стимулов. В качестве метрик – точность, скорость выполнения (rate) и время реакции (reaction).

Нейрофизиологическая обработка включала препроцессинг (фильтрация, устранение артефактов), реконструкцию источников при необходимости и расчет показателей функциональной связности между выделенными узлами мозга. Статистический анализ: межгрупповые сравнения – Kruskal–Wallis плюс парные сравнения с поправкой Бонферрони; факторный ANOVA с расчётом частичной  $\eta^2$  для оценки вклада факторов; корреляционный анализ (Spearman/Pearson) для связи ФС и поведенческих показателей.

**Результаты и обсуждение.**

Были выявлены статистически значимые межгрупповые различия по показателям скорости выполнения и времени реакции ( $p < 0,001$ ). При парных сравнениях наиболее выраженные различия наблюдались между экспериментальной и контрольной группой ( $p = 0,002–0,008$ ). Анализ функциональной связности показал, что у

пациентов с БП до стимуляции существовали положительные корреляции между точностью выполнения 2-back и связями между фронтальными, задними и таламическими узлами, что можно рассматривать как компенсаторную сетевую активность при когнитивной нагрузке. После курса iTBS через 6 месяцев выявлены устойчивые положительные связи между обонятельными, таламическими и мозжечковыми структурами, что может свидетельствовать о долгосрочных нейропластических изменениях и перестройке сетевой организации. Данные наблюдения согласуются с данными литературы, демонстрирующими, что стимуляция DLPFC iTBS способна усиливать фронто-стриатальную функциональную связность (например, между DLPFC и хвостатым ядром) у здоровых субъектов [2,5]. Также исследования на животных показывают, что iTBS может оказывать нейропротективный эффект, замедлять дофаминергическую дегенерацию и влиять на состав

рецепторов, что указывает на молекулярные механизмы устойчивых изменений [6]. В то же время, результаты некоторых клинических исследований с пациентами с БП были неоднозначны, например, пилотное двойное-слепое исследование не обнаружило значимых улучшений рабочей памяти сразу после одной сессии iTBS [4]. Это подчёркивает, что для устойчивых поведенческих эффектов может потребоваться курс стимуляции, длительное наблюдение и комплексный подход.

**Выводы.** Курс iTBS, направленный на DLPFC, обладает как теоретической, так и эмпирически подтверждённой способностью модулировать функциональную нейронную связность, включая фронто-стриатальные и кортико-подкорковые сети. Обнаруженные изменения функциональной связности, сохраняющиеся через шесть месяцев после завершения стимуляции, указывают на возможную нейропластическую реакцию и перестройку сетевой организации мозга.

### Литература

1. Trujillo J. P. et al. Reduced neural connectivity but increased task-related activity during working memory in de novo Parkinson patients // *Human brain mapping*. – 2015. – Т. 36. – №. 4. – С. 1554-1566.
2. Alkhasli I. et al. Modulation of fronto-striatal functional connectivity using transcranial magnetic stimulation // *Frontiers in human neuroscience*. – 2019. – Т. 13. – С. 190.
3. Trung J. et al. Transcranial magnetic stimulation improves cognition over time in Parkinson's disease // *Parkinsonism & related disorders*. – 2019. – Т. 66. – С. 3-8.
4. Hill A. T. et al. Impact of prefrontal intermittent theta-burst stimulation on working memory and executive function in Parkinson's disease: a double-blind sham-controlled pilot study // *Brain Research*. – 2020. – Т. 1726. – С. 146506.
5. Shaikh U. J. et al. FV 8. The effect of repeated blocks of intermittent theta burst stimulation (iTBS) over the dorsolateral prefrontal cortex (dlPFC) on fronto-striatal connectivity. A 18F-DesmethoxyFallypride (DMFP) Positron Emission Tomography study (PET) // *Clinical Neurophysiology*. – 2021. – Т. 132. – №. 8. – С. e32-e33.
6. Zeljkovic Jovanovic M. et al. Intermittent theta burst stimulation improves motor and behavioral dysfunction through modulation of NMDA receptor subunit composition in experimental

## EFFECT OF TMS COURSE ON WORKING MEMORY NEUROPLASTICITY IN PARKINSON'S DISEASE

*Komarova Y. S.*

*Tutor: PhD, associate professor Zakharov A. V.*

*Samara State Medical University, Samara*

**Resume.** Cognitive impairments, including working memory deficits, are common in Parkinson's disease (PD) and are associated with dysfunction of fronto-striatal and cortico-subcortical networks, including the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC). Non-invasive intermittent theta burst stimulation (iTBS) has the potential to modulate functional neural connectivity. The study included 30 patients with PD and 10 healthy control participants. The experimental group underwent 10 iTBS sessions targeting the DLPFC, with cognitive testing (2-back, 3-back) and EEG recordings conducted before, immediately after, and at 1.5 and 6 months post-stimulation. Results demonstrated positive changes in functional connectivity between olfactory, thalamic, and cerebellar regions at 6 months, suggesting possible neuroplastic reorganization. The effect on behavioral measures of working memory was moderate. These findings support the ability of iTBS to modulate functional networks in patients with PD.

**Keywords:** Parkinson's disease, working memory, dorsolateral prefrontal cortex, transcranial magnetic stimulation, cognitive impairment.