

## Перспективность применения нелинейной стимуляционной терапии в лечении травматических повреждений головного мозга и поддержании когнитивных функций у пожилых лиц

Зуева М.В.

ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России

**Резюме:** Когнитивное снижение характеризует нормальное физиологическое старение и усугубляется при развитии связанной с возрастом нейродегенеративной патологии и травматическом повреждении головного мозга. В обзоре анализируются широко дискутируемые в научной литературе немедикаментозные методы реабилитации пациентов с ЧМТ и пожилых лиц, страдающих от когнитивного снижения, включая парадигму обогащения среды, когнитивные и физические тренировки, различные виды стимуляционной терапии и их недостатки. Отдельное внимание уделено преимуществам фрактальной стимуляции головного мозга сложноструктурированными оптическими сигналами и сенсорными стимулами другой модальности. Предполагается, что использование новых подходов к нейрореабилитации, повышающих потенциал нейропластичности, также позволит усилить терапевтическое и обучающее воздействие любых других методов тренировок и лечения головного мозга.

**Ключевые слова:** старение, травматическое повреждение головного мозга, нейропластичность, нейрореабилитация, фрактальная стимуляционная терапия

### Perspective of application of nonlinear stimulation therapy in the treatment of traumatic brain injuries and maintenance of cognitive functions in the elderly

Zueva M.V.

Moscow Helmholtz research Institute of Eye Diseases Ministry of Health of Russia

**Resume:** Cognitive decline characterizes normal physiological aging and is aggravated by the development of age-related neurodegenerative pathology and traumatic brain damage (TBI). The review analyzes widely discussed in the scientific literature non-drug methods of rehabilitation of patients with TBI and elderly people suffering from cognitive decline, including the paradigm of enrichment of the environment, cognitive and physical training and various types of stimulation therapy and their shortcomings. Special attention is paid to the advantages of fractal stimulation of the brain by complex-structured optical signals and sensory stimuli of another modality. It is assumed that the use of new approaches to neurorehabilitation, which increase the potential of neuroplasticity will also allow strengthening the therapeutic and learning impacts of any other methods of training and treating the brain.

**Key words:** aging, traumatic brain injury, neuroplasticity, neurorehabilitation, fractal stimulation therapy

#### Когнитивный дефицит и нейропластические изменения при старении и травматических повреждениях головного мозга

Удлинение продолжительности жизни является сегодня одной из причин значительного повышения среднего возраста и общего старения популяции [66]. Возрастание доли пожилых людей в общей численности населения приводит к увеличению распространенности связанных с возрастом заболеваний [36], включая болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и другие нейродегенеративные расстройства [35].

Когнитивное снижение характеризует также нормальное физиологическое старение [28, 55], что проявляется в ухудшении эпизодической памяти, скорости обработки информации и исполнительных функций, таких как планирование и принятие решений, в нарушении вербальной и рабочей памяти. Возрастное ухудшение менталь-

ных способностей ассоциируется с морфологическими изменениями в сером и белом веществе [8, 18], наиболее выраженные в медиальных височных областях и гиппокампе (см обзор [63]). Связанные с возрастом морфологические изменения, такие как сокращение количества дендритов, дендритных шипиков и синапсов, наиболее выражены в префронтальной коре [48] и в медиальных височных областях [46].

По существующим представлениям медиатором когнитивного физиологического старения являются т.н. «негативные нейропластические изменения» [43, 44]. Их «негативность» состоит в том, что зависимость от активности пластичность, согласно правилам обучения Хебба [27] усиливает более активные нейронные пути, но при старении головного мозга происходит усиление более простых процессов обработки информации за счет снижения активности конкурирующим с ними сложных когнитивных процессов. Это «неиспользование» приводит к ослаблению лежащих

в их основе синаптических связей. Таким образом, развиваются негативные пластические изменения как «самоподкрепляющаяся, нисходящая спираль с уменьшением взаимодействия со сложной средой и снижением здоровья мозга» (цит. по [63]).

Mahncke и соавторы [43, 44] отмечают три взаимосвязанных фактора, которые приводят к «негативному обучению»: (1) сокращение периода активности (или «неиспользование»), (2) усиление шума в обработке сенсорной информации и (3) ослабленный контроль со стороны нейромодуляторных систем. Негативное обучение, связанное с зависимостью от более простых процессов обработки информации за счет неиспользования более сложной обработки, приводит, по их мнению, к негативным нейропластическим изменениям, которые служат физиологической основой когнитивного снижения.

С другой стороны, нарушение памяти и ослабление других когнитивных способностей возникает также вследствие различных видов приобретенного травматического повреждения головного мозга, которое часто является причиной инвалидности [25]. Когнитивные дефициты являются одним из наиболее неблагоприятных последствий черепно-мозговой травмы (ЧМТ), приводящим к долгосрочным проблемам и затрудняющим восстановление интеллекта. У лиц, перенесших тяжелую ЧМТ, нарушения памяти возникают в 40%—84% случаев [24]. При закрытой травме, в зависимости от ее тяжести, периода, прошедшего после эпизода и методов исследования, признаки нарушения памяти отмечали у 20%—79% пострадавших (цит. по [51]). Некоторое нарушение памяти остается даже спустя год после ЧМТ у 4%—25% пациентов [10], что может препятствовать их социальной и профессиональной реабилитации. С другой стороны, развитие хронического травматического повреждения головного мозга усугубляет снижение когнитивных функций в позднем посттравматическом периоде [30, 62].

Разнообразные методы помощи перенесшим ЧМТ включают специальные приемы для компенсации нарушений памяти, называемые внешними компенсационными стратегиями, и методы, относящиеся к внутренним или реституционным стратегиям [13]. К методам внешней помощи относится, например, ведение дневников, использование электронных органайзеров, а к внутренним стратегиям — повторяющиеся тренировки, обучение когнитивным методам сохранения информации [14]. До недавнего времени большее внимание уделялось методам внешней компенсации, однако достижения в исследованиях нейропластичности вновь активизировали поиск потенциально эффективных внутренних (реституционных) стратегий [37, 51]. Одним из перспективных способов ослабления последствий ЧМТ считается когнитивная реабилитация, основанная на принципах нейропластичности [21]. То, что головной мозг обладает способностью перестраивать нейронные связи и создавать новые схемы соедине-

ний, делает актуальным поиск методов, стимулирующих не только восстановление нарушенных схем, но создание новых путей для компенсации имеющегося функционального дефицита. То есть, для когнитивной реабилитации наибольшее значение могут иметь те внутренние стратегии, которые направлены на восстановление не столько поврежденной ткани, сколько потерянной функции.

### Когнитивные тренировки и нейрореабилитация

Когнитивные тренировки могут способствовать восстановлению памяти [58] за счет улучшения кодирования и поиска информации, в частности, путем вовлечения сохранных участков мозга, отличающихся от тех, что ранее использовались для кодирования информации [56]. Например, зрительная информация может использоваться для улучшения кодирования вербальной информации или способствовать ее сохранению и извлечению [5].

Во взрослом мозге ежедневно производятся тысячи новых нейронов посредством процесса, известного как взрослый нейрогенез [9]. Наибольшее количество клеток образуется в гиппокампе — структуре, вовлеченной в процессы обучения новым навыкам при когнитивной и физической тренировке. Например, аэробные упражнения могут приводить к значительному увеличению количества производимых в гиппокампе клеток [60]. Однако около половины произведенных клеток гибнут путем апоптоза через одну-две недели после их рождения, не успев функционально интегрироваться в нейронные сети, создавая контакты с другими нейронами [2].

С другой стороны, выживание новых нейронов, генерируемых в гиппокампе, значительно усиливается в процессе интенсивного обучения [57]. Тот факт, что большинство новых клеток может быть спасено с помощью когнитивной тренировки, лег в основу концепции сочетанной когнитивной и физической тренировки для улучшения нейрогенеза в гиппокампе [15, 57]. Основываясь на результатах экспериментальных исследований у животных, предположено, что комбинация умственной и физической подготовки в самых различных вариантах (т.н., MAP тренировка — Mental and Physical), более полезна для генерации нейронов и включения их в нейронные сети и восстановления когнитивных функций, чем каждый вид тренировки в отдельности. Подавляющее большинство выживших новых клеток дифференцируются в нейроны и способны формировать синапсы и генерировать потенциалы действия, включаясь в существующую структурную и функциональную схему взрослого мозга.

В систематическом обзоре [58] выполнен критический анализ результатов исследований по реабилитации пациентов с приобретенным травматическим повреждением головного мозга с помощью методов, основанных на виртуальной реальности, компьютерной когнитивной «пере-

подготовки» и неинвазивной стимуляции мозга (НИСМ). Результаты исследований поддерживают компьютерную когнитивную тренировку как эффективный метод улучшения рабочей памяти после ЧМТ [5]. Однако исследователи сходятся во мнении, что, несмотря на определенное подтверждение поддержки памяти с помощью когнитивных тренировок и других реституционных подходов, необходимо более тщательное изучение эффективности внутренних стратегий в когнитивной реабилитации и поиск новых технологий нейрокогнитивных воздействий [51, 58].

В недавней публикации [21] дан критический анализ существующих представлений о морфологических и функциональных модификациях в головном мозге, происходящих при выполнении реабилитационных программ у пациентов с его хроническим травматическим повреждением. Результаты функциональных и структурных исследований показали, что активность головного мозга можно значительно изменить с помощью когнитивной реабилитации при любой тяжести травмы. В других исследованиях также показана роль нейропластичности в функциональном восстановлении после ЧМТ [12].

Основываясь на концепции негативной нейропластичности, выдвинутой Mahncke и соавторами для объяснения когнитивного старения [43, 44], Tomaszczuk и ее коллеги предположили, что феномен негативной нейропластичности можно экстраполировать на повреждения головного мозга при ЧМТ [63]. Негативные нейропластические изменения, опосредованные «неиспользованием», предположительно лежат в основе когнитивного спада и могут приводить к прогрессирующему ухудшению состояния при хроническом травматическом повреждении головного мозга. С другой стороны, по мнению авторов, эти механизмы негативной нейропластичности следует принимать во внимание для разработки методов реабилитации, направленных на смягчение когнитивного дефицита и улучшения отдаленных клинических результатов [63].

Статистические исследования свидетельствуют, что в мире ежегодно около 10 миллионов человек переживают ЧМТ [33], и во многих случаях становится необходимыми длительное время проводить реабилитационные мероприятия. Учитывая это, возрастает необходимость более детального понимания механизмов восстановления и компенсации, развивающихся после травматического повреждения головного мозга [34], а также актуален поиск новых подходов, эффективно улучшающих функции головного мозга после ЧМТ.

#### **Реактивация нейропластичности и обогащение среды**

Известно, что функциональная эффективность нейрореабилитационных мероприятий зависит от времени их проведения по отношению к моменту травмы. В недавнем ретроспективном исследова-

нии 58 пациентов с тяжелой ЧМТ было документировано, что 4-х месячная мультидисциплинарная реабилитация наименее результативна, если она начинается позднее 9 месяцев после травмы [42]. Одной из причин этого может быть прогрессирующее снижение потенциала нейропластичности в отдаленном посттравматическом периоде.

Опыт формирует и изменяет головной мозг на протяжении всей жизни. В основе зависящих от опыта механизмов пластичности у млекопитающих и человека лежит структурно-функциональная пластичность цепей неокортекса [17, 29]. Пластичность позволяет нейронным сетям адекватно адаптироваться к динамично изменяемой среде путем избирательного регулирования многочисленных возбуждающих и тормозных синапсов для усиления репрезентации поведенчески важных сенсорных сигналов [11].

Известно, что в раннем периоде развития головного мозга существуют «окна» повышенной пластичности — так называемые критические периоды, когда входящая информация среды критически важна для правильного развития нейронных сетей и обслуживаемых ими функций [49]. Критические периоды рано закрываются в онтогенезе при достижении определенного баланса возбуждительных и тормозных процессов [11]. Тем не менее, взрослый головной мозг сохраняет некоторый потенциал структурно-функциональную пластичности [22], что позволяет ему адаптироваться к новым условиям и обучаться в течение всей жизни. Кроме того, во взрослом мозге повышается роль нейромодуляторных систем в регулировании пластичности координатной изменений избранных наборов нейрональных синапсов [41].

Однако потенциал нейропластичности взрослого человека гораздо ниже, чем в раннем периоде развития, и он еще больше снижается в процессе старения человека и при травматических повреждениях головного мозга [49]. В связи с этим, у пожилых людей резко ограничивается способность адаптации к изменяющимся условиям среды и восстановлению структуры и динамики активности головного мозга после приобретенных повреждений различной этиологии. По той же причине, сложно ожидать высокого клинического результата для любых методов нейрореабилитации, если они применяются на фоне сниженной нейропластичности, не достаточной для зависимо от опыта усиления или создания новых связей.

Важно отметить, что даже кратковременное повышение потенциала пластичности взрослого головного мозга могло бы усилить эффективность ремоделирования нейронных сетей и облегчить восстановление обслуживаемых ими функций с использованием уже известных традиционных, комплементарных или альтернативных методов терапии. Поэтому сегодня ведется поиск наиболее эффективных путей активации структурно-функциональной пластичности головного мозга, в том числе, с целью улучшения когнитивных функций у пожилых людей и повышения эффектив-

ности нейрореабилитационных мероприятий при ЧМТ и ишемических инсультах.

Потенциал пластичности можно частично усилить с помощью обучающих технологий, включая указанные выше физические и когнитивные тренировки. Другим подходом является стратегия т.н. «обогащение среды» (environmental enrichment или ЕЕ парадигма) (цит. по [4, 70], высокий клинический потенциал которой недавно был также показан для травм головного мозга [1]. Термином «обогащение среды» обозначают условия мультимодального обучения, обогащающие среду обитания сложными сенсорными раздражителями, когнитивными задачами и моторной активностью. Как показано в многочисленных исследованиях у животных, обогащение среды оказывает на головной мозг широкий спектр воздействий, включая повышение уровня нейротрофических факторов и повышение экспрессии генов, контролирующей нейронную сигнализацию и синтез белка [52]. Обогащение среды и обучение новым навыкам увеличивает скопление отростков нейронов (нейропилль) в коре [64] и приводит к структурным изменениям в зубчатой извилине, поясной коре и мозолистом теле [6].

Предполагается, что методы обогащения среды могут успешно применяться для разрушения отмеченной выше «нисходящей спирали негативных нейропластических изменений» через расширение графика активности (повышения использования) и, тем самым, предотвращая негативное обучение [63].

Tomaszczyk J.C. и соавторы [63] предлагают, что стандарты нейрореабилитации, регламентирующие ее проведение в острый и подострый периоды после ЧМТ, полезно дополнить следующими положениями: (1) важно применение стратегии обогащения среды в любые периоды после травмы и (2) необходимо продолжать применение этих методов в хронической стадии травматического повреждения головного мозга.

Концепция негативной нейропластичности подчеркивает взаимосвязь, существующую между поведенческими нарушениями, изменением процессов сенсорного восприятия, и воздействием окружающей среды, и отсюда — важность применения обогащенной среды в нейрореабилитации [63]. Например, исправление вызванной ЧМТ потери слуха может привести к большей точности слуховых представлений и, в свою очередь, к более активному вовлечению пациента в повседневную жизнь.

#### Стимуляционная терапия и перспективы фрактальной стимуляции

В поиске новых технологий воздействия на головной мозг с целью улучшения когнитивных способностей человека (нейрокогнитивных технологий) сегодня доминируют два подхода. С одной стороны, это — многочисленные версии развивающих компьютерных игр и программ тренировок памяти и других ментальных функций, осно-

ванные на внутренне присущем головному мозгу свойству пластичности. Признание и популяризация того факта, что мозг сохраняет способность к развитию и постоянному изменению в течение всей жизни, явилось причиной стремительного появления многочисленных когнитивных тренажеров.

С другой стороны, предлагаются аудио и зрительные стимуляторы, основанные на феномене «увлечения мозговых волн» (“brain wave entrainment” — УМВ), хорошо известной высокой способности головного мозга воспринимать ритм внешних воздействий и синхронизировать с ним свою активность [3, 32, 59]. В инструментальной стимуляционной терапии используют постоянные и прерывистые стимулы различной природы. К ним, кроме звуковой стимуляции, методов свето- и аудиовизуальной стимуляции, относятся транскраниальная магнито- и электростимуляция (ТМС и ТЭС), механические вибрации и другие методы лечения.

ТМС и ТЭС — наиболее известные и широко изучаемые методы НИСМ [61, 67]. Применяют несколько режимов стимуляции, эффекты которых основаны на различных физиологических механизмах (см. обзоры [39, 56]), анализ которых не входит в задачи данного обзора. Недавнее исследование выявило наличие связи между изменением временных характеристик импульсной активности нейронов при НИСМ, аксональным спрутингом и поведением человека [39]. Возможность модулировать состояние головного мозга с помощью ТМС и ТЭС нередко используется для диагностики, мониторинга и лечения неврологических и психических расстройств. При травматическом повреждении головного мозга повторяющаяся ТМС (rTMS) (цит. по [47] и непрерывная стимуляция тета-всплеска (сТBS) ослабляли симптомы зрительно-пространственного пренебрежения, что было подтверждено с помощью функциональной МРТ в состоянии покоя [7].

Кроме того, имеются свидетельства того, что стимуляционная терапия может быть также полезной для оптимизации когнитивной деятельности у здоровых людей через изменение кортикальной пластичности [19].

С другой стороны, способность головного мозга синхронизировать свою активность с навязываемым ритмом внешнего стимула (феномен УМВ) также изучается с целью стимуляционной терапии некоторых патологических расстройств [32, 59]. Низкоинтенсивная световая стимуляция в определенных условиях может изменять корковую активность и улучшать эпизодическую память у молодых и у пожилых взрослых [65]. Необходимо отметить, однако, что в программах стимуляционной терапии используется жесткий, регулярный ритм звуковых или световых сигналов (детерминированные колебания), который может локально улучшить электрическую активность в выбранном диапазоне ЭЭГ, но не способен восстановить сложную фрактальную динамику активно-

сти мозга, свойственную здоровому человеку. Безопасность таких методик не изучена.

Для улучшения когнитивных функций, релаксации или медитации предлагаются детерминированные колебания параметров сигнала с выбранной частотой в диапазоне альфа, бета, гамма или тета ритма, или бинауральная звуковая стимуляция (бинауральные биения с иллюзорной частотой). Действительно, имеются некоторые физиологические основания полагать, что эти методы могут быть полезны для восстановления когнитивных функций, например, показано, что альфа-синхронизация связана с креативным (дивергентным) типом мышления [20], а бинауральные ритмы оказывают некоторое влияние на когнитивные функции и настроение [40]. Однако в последние годы появились исследования, доказывающие неоднозначность не только силы, но и знака эффектов (улучшение или ухудшение), оказываемых, в частности, бинауральными ритмами на когнитивные функции субъектов с исходно различным уровнем интеллекта и типом мышления (дивергентным и конвергентным) [53]. Это свидетельствует, что бинауральные ритмы и, возможно, другие формы сенсорной стимуляции, основанные на феномене УМВ, требуют дополнительного изучения и фундаментального обоснования показаний и противопоказаний их применения в нейрореабилитации.

С другой стороны, достижения нейронауки свидетельствуют, что ритм здоровых функций организма, включая корковую активность, имеет высоко-коррелированную детерминировано-хаотическую (фрактальную) динамику. Фрактальная сложность динамики нормальных физиологических процессов сегодня хорошо описана для нейрональной активности [38], ритмов дыхания [50] и сердцебиений [23], шаговых интервалов [26] и других биологических ритмов.

В то же время, старение человека, воздействие стрессовых факторов и болезни приводят к потере дальних корреляций, сложности флуктуаций и возникновению полностью некоррелированной стохастической динамики (приближенной к белому шуму) или детерминированному процессу (гармонические или квазигармонические флуктуации) [45]. Нарушение сложности физиологических систем при старении человека ассоциируется с нарушением их функциональности, что говорит о целесообразности терапии, направленной на восстановление оптимальной физиологической сложности. Доказана фрактальная динамика активности здорового головного мозга и нарушение флуктуаций ритмов ЭЭГ при болезни Альцгеймера [16] и других неврологических расстройствах.

Поэтому, применение стимуляции, в которой колебания параметров воздействия имеют детерминированную или, наоборот, полностью случайную, стохастическую динамику, не способно восстановить фрактальную динамику биоритмов, свойственную здоровому организму, а в некоторых случаях можно говорить о риске развития негативных эффектов. Упрощение пространственной и временной структуры сигналов среды

может оказывать усугубляющее влияние на уже имеющиеся нарушения структуры и активности головного мозга. Это особенно актуально для пожилых лиц, страдающих от нарушений зрения и слуха, которые сужают разнообразие сенсорных переживаний и ограничивают восприятие мира. Аналогичные проблемы, связанные с обсуждаемой выше негативной нейропластичностью, характерны и для ЧМТ.

В нескольких исследованиях показана принципиальная возможность фрактальной синхронизации ритмов: фрактального увлечения ритма физиологической активности внешним сигналом. Продемонстрировано, что динамику ходьбы можно изменять путем синхронизации шагов с нелинейным ритмом внешних сигналов [31, 54]. В частности, интерактивная ритмическая аудио стимуляция восстанавливает нормальную динамику движения при болезни Паркинсона [31]. Однако до настоящего времени не изучались терапевтические эффекты нелинейной стимуляционной терапии.

В 2013 году нами была высказана гипотеза о перспективности применения технологий нелинейных воздействий на зрительную систему и головной мозг человека в терапии неврологических расстройств для восстановления сложности структуры и активности нейронных сетей через активацию нейропластичности [68]. Согласно теории фрактальной стимуляции [69], экспозиция человека к фрактальной световой среде, обладающей свойствами временной и масштабной инвариантности, необходима для нормального развития, поддержания здоровья и физиологически нормального старения ЦНС. Стимуляция сложноструктурированными оптическими сигналами или стимулами другой модальности может способствовать более эффективному восстановлению активности головного мозга и когнитивных функций в различных ситуациях у здоровых людей и лиц, страдающих неврологическими и психиатрическими расстройствами [70].

Мы полагаем, что при травматических повреждениях головного мозга фрактальная стимуляция сложноструктурированными оптическими и звуковыми сигналами может активировать структурно-функциональную пластичность, и способствовать улучшению когнитивных функций. Влияние фрактальной стимуляции на когнитивные функции будет опосредоваться феноменом УМВ, то есть, синхронизацией, увлечением ритма корковой активности сложноструктурированным сигналом, стимулирующим головной мозг. Поскольку у взрослого человека при старении, ЧМТ и нейродегенеративных заболеваниях потенциал нейропластичности резко снижен по сравнению с молодыми взрослыми и, тем более, с ранним периодом развития, эффективность существующих технологий когнитивного обучения мозга, полагающихся на это свойство нервной ткани, физиологически объективно ограничена.

Поэтому, использование новых подходов к нейрореабилитации, повышающих потенциал нейропластичности, теоретически позволит также уси-

лить терапевтический и обучающий эффект других известных методов тренировок и лечения головного мозга. Период достигнутого с помощью фрактальной стимуляции (даже кратковременно) повышения нейрональной пластичности может являться тем терапевтическим окном, во время которого следует ожидать повышение эффективности также других нейрореабилитационных мероприятий.

### Заклучение

Когнитивное снижение наблюдается при нормальном физиологическом старении и развивается при связанной с возрастом нейродегенеративной патологии и травматическом повреждении головного мозга. Среди немедикаментозных методов активации когнитивных функций при старении и ЧМТ наибольшее внимание сегодня привлекает когнитивная реабилитация, основанная на структурно-функциональной пластичности головного мозга, и многочисленные методы стимуляционной терапии, включая ТМС и ТЭС и низкоинтенсивную звуковую и аудиовизуальную стимуляцию, основанную на УМВ.

Когнитивное обучение, направленное на развитие отдельных функций памяти, и комбинированные ментальные и физические тренировки, несмотря на доказанный положительный результат, пока не признаются достаточно эффективными в нейрореабилитации и помогают ограниченному кругу пациентов. Это может быть связано с низким потенциалом нейропластичности у престарелых и лиц, перенесших ЧМТ, ограничивающим

способность адаптации к новым условиям среды и восстановлению структуры и активности головного мозга. Одним из методов реактивации нейропластичности является стратегия обогащения среды, которую рекомендуется применять на всех стадиях ЧМТ, включая хроническую стадию травматического повреждения головного мозга.

В программах стимуляционной терапии, как правило, используется регулярный ритм звуковых или световых сигналов на выбранной частоте, который может локально улучшить электрическую активность в выбранном диапазоне ЭЭГ, но не способен восстановить сложную фрактальную динамику активности мозга, свойственную здоровому человеку. Старение человека, воздействие травмирующих факторов и болезни приводят к потере фрактальной динамики физиологических функций и возникновению стохастической динамики или детерминированных флуктуаций, и поэтому применение режимов стимуляции, характерных для патологии, является недостаточно результативным.

Высказана гипотеза о перспективности применения технологий нелинейных воздействий на зрительную систему и головной мозг человека в терапии неврологических расстройств и у лиц с ЧМТ для восстановления активности нейронных сетей и связанных с ними когнитивных функций через активацию структурно-функциональной пластичности. Использование новых подходов к нейрореабилитации, повышающих потенциал нейропластичности, теоретически позволит также усилить терапевтический и обучающий эффект других методов лечения и обучения головного мозга.

### Литература

1. Alwis D.S., Rajan R. *Environmental enrichment and the sensory brain: the role of enrichment in remediating brain injury* // *Front. Syst. Neurosci.* — 2014. — Vol. 8. — P. 156.
2. Anderson ML, Sisti HM, Curlik DM, Shors TJ. *Associative learning increases adult neurogenesis during a critical period* // *Eur. J. Neurosci.* — 2011. — Vol. 33, № 1. — P. 175–181.
3. Barlow J.S. *Rhythmic activity induced by photic stimulation in relation to intrinsic activity of the brain in man* // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* — 1960. — Vol. 12. — P. 317–326.
4. Baroncelli L., Bonaccorsi J., Milanese M. et al. *Enriched experience and recovery from amblyopia in adult rats: impact of motor, social and sensory components* // *Neuropharmacol.* — 2012. — Vol. 62. — P. 2388–2397.
5. Björkdahl A., Akerlund E., Svensson S., Esbjörnsson E. *A randomized study of computerized working memory training and effects on functioning in everyday life for patients with brain injury* // *Brain Inj.* — 2013. — Vol. 27. — P. 1658–1665.
6. Blumenfeld-Katzir T., Pasternak O., Dagan M., Assaf Y. *Diffusion MRI of structural brain plasticity induced by a learning and memory task* // *PLoS One.* — 2011. — Vol. 6, № 6. — P. e20678.
7. Bonni S., Mastropasqua C., Bozzali M., Caltagirone C., Koch G. *Theta burst stimulation improves visuospatial attention in a patient with traumatic brain injury* // *Neurological Sciences.* — 2013. — Vol. 34, № 11. — P. 2053–2056.
8. Burzynska A.Z., Preuschhof C., Backman L. et al. *Age-related differences in white matter microstructure: region-specific patterns of diffusivity* // *NeuroImage.* — 2010. — Vol. 49, № 3. — P. 2104–2112.
9. Cameron H.A., McKay R.D. *Adult neurogenesis produces a large pool of new granule cells in the dentate gyrus* // *J. Comp. Neurol.* — 2001. — Vol. 435, № 4. — P. 406–417.
10. Cappa S.F., Benke T., Clarke S. et al. *EFNS guidelines on cognitive rehabilitation: report of an EFNS task force* // *Eur. J. Neurol.* — 2003. — Vol. 10. — P. 11–23.
11. Carcea I., Froemke R.C. *Cortical Plasticity, Excitatory-Inhibitory Balance, and Sensory Perception* // *Prog. Brain Res.* — 2013. — Vol. 207. — P. 65–90.
12. Castellanos N.P., Paúl N., Ordóñez V.E. et al. *Reorganization of functional connectivity as a correlate of cognitive recovery in acquired brain injury* // *Brain.* — 2010. — Vol. 133. — P. 2365 — 2381.

13. Cicerone K.D., Dahlberg C., Malec J.F. et al. Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 1998 through 2002 // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* — 2005. — Vol. 86, № 8. — P. 1681-1892.
14. Cicerone K.D., Langenbahn D.M., Braden C. et al. Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 2003 through 2008 // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* — 2011. — Vol. 92, № 4. — P. 519-530.
15. Curlik D.M. 2<sup>nd</sup>, Shors T.J. Training your brain: Do mental and physical (MAP) training enhance cognition through the process of neurogenesis in the hippocampus? // *Neuropharmacology*. — 2013. — Vol. 64, № 1. — P. 506-514.
16. Dauwels J., Srinivasan K., Reddy M.R. et al. Slowing and Loss of Complexity in Alzheimer's EEG: Two Sides of the Same Coin? // *Int. J. Alzheimer. Dis.* — 2011. — Vol. 2011, Art ID 539621, 10 pages.
17. de Villers-Sidani E, Merzenich M.M. Lifelong plasticity in the rat auditory cortex: basic mechanisms and role of sensory experience // *Prog. Brain Res.* — 2011. — Vol. 191. — P. 119-131.
18. Dumitriu D., Hao J., Hara Y. et al. Selective changes in thin spine density and morphology in monkey prefrontal cortex correlate with aging-related cognitive impairment // *J. Neurosci.* — 2010. — Vol. 30, № 22. — P. 7507-7515.
19. Ferreri F., Rossini P.M. TMS and TMS-EEG techniques in the study of the excitability, connectivity, and plasticity of the human motor cortex // *Rev. Neurosci.* — 2013. — Vol. 24, № 4. — P. 431-442.
20. Fink A., Grabner R.H., Benedek M., Neubauer A.C. Divergent thinking training is related to frontal electroencephalogram alpha synchronization // *Eur. J. Neurosci.* — 2006. — Vol. 23. — P. 2241-2246.
21. Galetto V., Sacco K. Neuroplastic Changes Induced by Cognitive Rehabilitation in Traumatic Brain Injury: A Review // *Neurorehabil. Neural. Repair.* — 2017. — Vol. 31, № 9. — P. 800-813.
22. Gilbert C.D., Li W. Adult visual cortical plasticity // *Neuron*. — 2012. — Vol. 75, № 2. — p. 250-264. doi: 10.1016/j.neuron.2012.06.030.
23. Goldberger A.L., Amaral L.A.N., Hausdorff L.M. et al. Fractal dynamics in physiology: Alterations with disease and aging // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* — 2002. — Vol. 99. — P. 2466-2472.
24. Goldstein F.C., Levin H.S. Cognitive outcome after mild and moderate traumatic brain injury in older adults // *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* — 2001. — Vol. 23. — P. 739-753.
25. Hall R.C., Hall R.C., Chapman M.J. Definition, diagnosis, and forensic implications of postconcussional syndrome // *Psychosomatics*. — 2005. — Vol. 46. — P. 195-202.
26. Hausdorff J.M., Peng C.K., Ladin Z. et al. Is walking a random walk? Evidence for long-range correlations in stride interval of human gait. *J. Appl. Physiol.* 1995; 78: 349.
27. Hebb D.O. *The organization of behavior*. New York: Wiley, 1949.
28. Hedman A.M., van Haren N.E., Schnack H.G., Kahn R.S., Hulshoff Pol H.E. Human brain changes across the life span: a review of 56 longitudinal magnetic resonance imaging studies // *Hum. Brain Mapp.* — 2012. — Vol. 33, № 8. — P. 1987-2002.
29. Hensch T.K. Critical period plasticity in local cortical circuits // *Nat. Rev. Neurosci.* — 2005. — Vol. 6. — P. 877-888.
30. Himanen L., Portin R., Isoniemi H., Helenius H., Kurki T., Tenovuo O. Longitudinal cognitive changes in traumatic brain injury: a 30-year follow-up study // *Neurology*. — 2006. — Vol. 66, № 2. — P. 187-192.
31. Hove M.J., Suzuki K., Uchitomi H. et al. Interactive Rhythmic Auditory Stimulation Reinstates Natural 1/f Timing in Gait of Parkinson's. Patients // *PLoS One*. — 2012. — Vol. 7, N3. — P. e32600.
32. Huang T.L., Charyton C. A comprehensive review of the psychological effects of brainwave entrainment // *Altern. Ther. Health Med.* — 2008. — Vol. 14, № 5. — P. 38-50.
33. Hyder A.A., Wunderlich C.A., Puvanachandra P., Gururaj G., Kobusingye O.C. The impact of traumatic brain injuries: a global perspective // *NeuroRehabilitation*. — 2007. — Vol. 22, № 5. — P. 341-353.
34. Hylin M.J., Kerr A.L., Holden R. Understanding the Mechanisms of Recovery and/or Compensation following Injury // *Neural Plast.* — 2017. — Vol. 2017:7125057.
35. Jin K., Simpkins J.W., Ji X., Leis M., Stambler I. The Critical Need to Promote Research of Aging and Aging-related Diseases to Improve Health and Longevity of the Elderly Population // *Aging and Disease*. — 2015. — Vol. 6, № 1. — P. 1-5.
36. Kennedy B.K., Berger S.L., Brunet A. et al. Geroscience: linking aging to chronic disease // *Cell*. — 2014 — Vol. 159, № 4. — P. 709-713.
37. Kimberley T.J., Samargia S., Moore L.G., Shakakya J.K., Lang C.E. Comparison of amounts and types of practice during rehabilitation for traumatic brain injury and stroke // *J. Rehabil. Res. Dev.* — 2010, — Vol. 47. — P. 851-862.
38. Kitzbichler M.G., Smith M.L., Christensen S.R., Bullmore E. Broadband Criticality of Human Brain Network Synchronization // *PLoS Comput. Biol.* — 2009. — Vol. 5, № 3. — P. e1000314.
39. Krawinkel L.A., Engel A.K., Hummel F.C. Modulating pathological oscillations by rhythmic non-invasive brain stimulation — a therapeutic concept? // *Front. Syst. Neurosci.* — 2015. — Vol. 9; Art 33.
40. Lane J.D., Kasian S.J., Owens J.E., Marsh G.R. Binaural auditory beats affect vigilance performance and mood // *Physiol. Behav.* — 1998. — Vol. 63. — P. 249-252.
41. Lee S.H., Dan Y. Neuromodulation of brain states // *Neuron*. — 2012; 76:209-222.
42. León-Carrión J., MacHuca-Murga F., Solís-Marcos I., León-Domínguez U., Domínguez-Morales M.D.R. The sooner patients begin neurorehabilitation, the better their functional outcome // *Brain Inj.* — 2013. — Vol. 27, № 10. — P. 1119-1123.
43. Mahncke H.W., Bronstone A., Merzenich M.M. Brain plasticity and functional losses in the aged: scientific bases for a novel intervention // *Prog. Brain Res.* — 2006. — Vol. 157. — P. 81-109.



44. Mahncke H.W., Connor B.B., Appelman J. et al. Memory enhancement in healthy older adults using a brain plasticity-based training program: a randomized, controlled study // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* — 2006. — Vol. 103, № 33. — P. 12523–12528.
45. Manor B., Lipsitz L.A. Physiologic complexity and aging: implications for physical function and rehabilitation // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* — 2013. — Vol. 45. — P. 287–293.
46. Morrison J.H., Baxter M.G. The ageing cortical synapse: hallmarks and implications for cognitive decline // *Nat. Rev. Neurosci.* — 2012. — Vol. 13, № 4. — P. 240–250.
47. Muldoon S.F., Pasqualetti F., Gu S. et al. Stimulation-Based Control of Dynamic Brain Networks // *PLoS Comput. Biol.* — 2016. — Vol. 12, № 9: e1005076.
48. Pannese E. Morphological changes in nerve cells during normal aging // *Brain Struct. Funct.* — 2011. — Vol. 216, № 2. — P. 85–89.
49. Pascual-Leone A., Freitas C., Oberman L. et al. Characterizing brain cortical plasticity and network dynamics across the age-span in health and disease with TMS-EEG and TMS-fMRI // *Brain Topogr.* — 2011. — Vol. 24. — P. 302–315.
50. Peng C.K., Mietus J.E., Liu, Y. et al. Quantifying fractal dynamics of human respiration: age and gender effects // *Ann. Biomed. Eng.* — 2002. — Vol. 30. — P. 683–692.
51. Perna R., Perkey H. Internal memory rehabilitation strategies in the context of post-acute brain injury: A pilot study // *Int. J. Neurorehabilitation.* — 2016. — Vol. 3:199.
52. Rampon C., Jiang C.H., Dong H. et al. Effects of environmental enrichment on gene expression in the brain // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* — 2000. — Vol. 97, № 23. — P. 12880–12884.
53. Reedijk S.A., Bolders A., Hommel B. The impact of binaural beats on creativity // *Front. Hum. Neurosci.* — 2013. — Vol. 7. Article 786.
54. Rhea C.K., Kiefer A.W., Wittstein M.W. et al. Fractal gait patterns are retained after entrainment to a fractal stimulus // *PLoS One.* — 2014. — Vol. 9, № 9: e106755
55. Salthouse T.A. Selective review of cognitive aging // *J. Int. Neuropsychol. Soc.* — 2010. — Vol. 16, № 5. — P. 754–760.
56. Serruya M.D., Kahana M.J. Techniques and devices to restore cognition // *Behav. Brain Res.* — 2008. — Vol. 192, № 2, — P. 149–65.
57. Shors T.J., Olson R.L., Bates M.E., Selby E.A., Alderman B.L. Mental and Physical (MAP) Training: A neurogenesis-inspired intervention that enhances health in humans // *Neurobiol. Learn. Mem.* — 2014. — Vol. 11. — P. 3–9.
58. Spreij L.A., Visser-Meily J.M., van Heugten C.M., Nijboer T.C. Novel insights into the rehabilitation of memory post acquired brain injury: a systematic review // *Front. Hum. Neurosci.* 2014. — Vol. 8. — P. 993.
59. Srinivasan R., Bibi F.A., Nunez P.L. Steady-state visual evoked potentials: distributed local sources and wave-like dynamics are sensitive to flicker frequency // *Brain Topogr.* — 2006. — Vol. 18, № 3. — P. 167–187.
60. Steiner B., Zurborg S., Hörster H., Fabel K., Kempermann G. Differential 24h responsiveness of Prox1-expressing precursor cells in adult hippocampal neurogenesis to physical activity, environmental enrichment, and kainic acid-induced seizures // *Neuroscience.* — 2008. — Vol. 154, № 2. — P. 521–529.
61. Thut G., Veniero D., Romei V. et al. Rhythmic TMS causes local entrainment of natural oscillatory signatures // *Curr. Biol.* — 2011. — Vol. 21. — P. 1176–1185.
62. Till C., Colella B, Verwegen J, Green RE. Postrecovery cognitive decline in adults with traumatic brain injury // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* — 2008. — Vol. 89, № 12. — S25–34.
63. Tomaszczyk J.C., Green N.L., Frasca D., Colella B., Turner G.R., Christensen B.K., Green R.E.A. Negative neuroplasticity in chronic traumatic brain injury and implications for neurorehabilitation // *Neuropsychol. Rev.* — 2014. — Vol. 24, № 4. — P. 409–427.
64. Wallace C.S., Withers G.S., Farnand A., Lobingier B.T., McCleery E.J. Evidence that angiogenesis lags behind neuron and astrocyte growth in experience-dependent plasticity // *Dev. Psychobiol.* — 2011. — Vol. 53, № 5. — P. 435–442.
65. Williams J., Ramaswamy D., Oulhaj A. 10 Hz flicker improves recognition memory in older people // *BMC Neurosci.* — 2006. — Vol. 7, № 5. — P. 21.
66. World Population Ageing 2015. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2015). (ST/ESA/SER.A/390).
67. Zaehle T., Rach S., Herrmann C.S. Transcranial alternating current stimulation enhances individual alpha activity in human EEG // *PLoS One.* — 2010. — Vol. 5:e13766.
68. Zueva M.V. Dynamic fractal flickering as a tool in research of non-linear dynamics of the evoked activity of a visual system and the possible basis for new diagnostics and treatment of neurodegenerative diseases of the retina and brain // *World Appl. Sci. J.* — 2013. — Vol. 427. — P. 462–468.
69. Zueva M.V. Fractality of sensations and the brain health: the theory linking neurodegenerative disorder with distortion of spatial and temporal scale-invariance and fractal complexity of the visible world // *Front. Aging Neurosci.* — 2015. — Vol. 7:135. Zueva M.V. Nonlinear stimulation technologies to enhance the efficiency of the therapy of brain disorders and efficacy of cognitive training // *Int. J. Adv. Res.* — 2017. — Vol. 5, № 8. — P. 250–269.

## Сведения об авторе

**Зуева Марина Владимировна** — доктор биологических наук, профессор, начальник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова, ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России. E-mail: visionlab@yandex.ru