

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ НАВИГАЦИОННОЙ РИТМИЧЕСКОЙ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ В ЛЕЧЕНИИ НЕВРАЛГИИ ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА

А. Г. Пойдашева [✉], Д. О. Сеницын, И. С. Бакулин, Н. А. Супонева, М. А. Пирадов

Научный центр неврологии, Москва, Россия

У пациентов с невралгией тройничного нерва (НТН), не отвечающих на фармакотерапию, в качестве альтернативы можно применять ритмическую транскраниальную магнитную стимуляцию (рТМС). Однако эффект рТМС варьирующ. Целью исследования был поиск нейровизуализационных биомаркеров клинической эффективности навигационной рТМС. Семнадцати пациентам с НТН (14 женщин; медиана возраста — 56 лет) проведено 10 сессий высокочастотной рТМС моторной коры полушария, контрлатеральной локализации боли. Проводили анализ корреляций функциональной связности (ФК) и объема серого вещества головного мозга (СВГМ) со снижением интенсивности боли. Показана положительная корреляция между снижением средней интенсивности боли и объемом СВГМ в области хвостатых ядер ($p(\text{unc}) = 0,03$), мозжечка билатерально ($p(\text{unc}) = 0,002$) и контрлатеральной постцентральной извилине ($p(\text{unc}) = 0,005$); между снижением максимальной интенсивности боли и объемом СВГМ в области хвостатого ядра контрлатерально боли ($p(\text{unc}) = 0,04$) и мозжечка ипсилатерально ($p(\text{unc}) = 0,03$). Продемонстрирована положительная связь снижения средней интенсивности боли с ФК между таламусом (контрлатерально локализации боли) и ипсилатеральной постцентральной извилиной и покрывкой островка ($p(\text{FWE}) = 0,018$), между поясной корой и передними отделами поясной коры ипсилатерально боли ($p(\text{FWE}) = 0,017$), между контрлатеральной паратерминальной извилиной и мозжечком ипсилатерально ($p(\text{FWE}) = 0,018$); отрицательная корреляция для ФК между контрлатеральной скорлупой и затылочными долями обоих полушарий ($p(\text{FWE}) = 0,001$). Полученные результаты могут стать предпосылкой к разработке индивидуальных предикторов эффективности рТМС у пациентов с хроническими болевыми синдромами.

Ключевые слова: невралгия, тройничный нерв, воксель-ориентированная морфометрия, функциональная связность, биомаркеры, транскраниальная магнитная стимуляция

Вклад авторов: А. Г. Пойдашева, И. С. Бакулин, Н. А. Супонева — планирование и дизайн исследования; А. Г. Пойдашева — анализ литературы; А. Г. Пойдашева, Д. О. Сеницын — сбор и анализ данных, подготовка черновика рукописи статьи; все авторы — интерпретация данных; все авторы — редактирование рукописи.

Соблюдение этических стандартов: проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН (протокол № 9–4/16 от 05 октября 2016 г.) и соответствовало принципам Хельсинкской декларации; все пациенты подписали добровольное информированное согласие.

Для корреспонденции: Александра Георгиевна Пойдашева
Волоколамское шоссе, 80, г. Москва, 125367; poydasheva@neurology.ru

Статья получена: 18.05.2021 **Статья принята к печати:** 02.06.2021 **Опубликована онлайн:** 12.06.2021

DOI: 10.24075/vrgmu.2021.027

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL BIOMARKERS OF EFFICACY OF NAVIGATED REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION IN THERAPY FOR TRIGEMINAL NEURALGIA

Poydasheva AG [✉], Sinityn DO, Bakulin IS, Suponeva NA, Piradov MA

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is an alternative treatment option for patients with drug-resistant trigeminal neuralgia (TN). However, the effect of rTMS is variable. The aim of this study was to find neuroimaging biomarkers of clinical efficacy of navigated rTMS. Seventeen patients with TN (14 women and 3 men, median age 56 years) received 10 sessions of high-frequency rTMS of the motor cortex contralateral to pain side. The data were analyzed for correlations between functional connectivity (FC), the grey matter (GM) volume and the reduction in pain intensity. Positive correlations were established between the reduction in average pain intensity and GM volume in caudate nuclei in both hemispheres ($p(\text{unc}) = 0.03$), both cerebellar hemispheres ($p(\text{unc}) = 0.002$) and the postcentral gyrus contralateral to pain side ($p(\text{unc}) = 0.005$); between the reduction in peak pain intensity and GM volume in the caudate nucleus contralateral to pain side ($p(\text{unc}) = 0.04$) and the cerebellar hemisphere ipsilateral to pain ($p(\text{unc}) = 0.03$). Significant positive correlations were discovered between the reduction in average pain intensity and FC between the thalamus contralateral to pain side, the postcentral gyrus and the insular operculum (both ipsilateral to pain side; $p(\text{FWE}) = 0.018$), as well as between the cingulate cortex and the anterior cingulate cortex ipsilateral to pain ($p(\text{FWE}) = 0.017$), between the contralateral subcallosal gyrus and the cerebellar hemisphere ipsilateral to pain ($p(\text{FWE}) = 0.018$). A negative correlation was established for FC between the contralateral putamen and the occipital lobes in both hemispheres ($p(\text{FWE}) = 0.001$). Our findings may spur the development of individual predictors of rTMS efficacy in patients with chronic pain.

Keywords: neuralgia, trigeminal nerve, voxel-based morphometry, functional connectivity, biomarker, transcranial magnetic stimulation

Author contribution: Poydasheva AG, Bakulin IS, Suponeva NA designed and planned the study; Poydasheva AG analyzed the literature; Poydasheva AG, Sinityn DO collected and analyzed the obtained data, wrote the draft version of the manuscript; All authors participated in editing the manuscript.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the local Ethics Committee of the Research Center of Neurology (Protocol № 9–4/16 dated October 5, 2016) and complied with the Declaration Helsinki; informed consent was obtained from all study participants.

Correspondence should be addressed: Alexandra G. Poydasheva
Volokolamskoe shosse, 80, Moscow, 125367; poydasheva@neurology.ru

Received: 18.05.2021 **Accepted:** 02.06.2021 **Published online:** 12.06.2021

DOI: 10.24075/brsmu.2021.027

Невралгия тройничного нерва (НТН) характеризуется возникновением кратковременных пароксизмов острой высокоинтенсивной боли в зоне кожной иннервации ветвей тройничного нерва. По разным оценкам, распространенность НТН в популяции составляет 0,03–0,3% [1]. Несмотря на высокую клиническую

эффективность блокаторов натриевых каналов с течением времени до половины пациентов становятся резистентными к лекарственной терапии [2]. Альтернативой фармакотерапии у таких больных могут быть инвазивные манипуляции (например, микроваскулярная декомпрессия), а также транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) [3–5].

ТМС — метод неинвазивной стимуляции мозга, основанный на способности модулировать возбудимость целевой (стимулируемой) зоны с помощью воздействия переменного магнитного поля высокой индукции. Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС) состоит в последовательном нанесении с заданной частотой большого числа магнитных стимулов (как правило, более 1000), причем направленность эффекта на возбудимость стимулируемой области зависит от частоты стимуляции. В качестве потенциальных механизмов воздействия рТМС наиболее часто обсуждают индукцию феноменов, подобных долговременной потенциации или депрессии (long term potentiation, LTP; long term depression, LTD), а также влияние на синтез нейротрансмиттеров и генетический аппарат клеток [6]. В контексте обезболивающего эффекта рТМС показана способность метода модулировать опиоидную нейротрансмиссию в структурах антиноцицептивной системы, а также восстанавливать нарушение корковой возбудимости и внутрикорковых взаимодействий [7]. Согласно рекомендациям группы Европейских экспертов, применение рТМС при хронической нейропатической боли имеет наибольший уровень достоверности доказательности эффекта (А) [4]. По данным систематического обзора, включившего 11 исследований эффективности рТМС при хронической нейропатической боли орофациальной локализации, в том числе невралгии тройничного нерва, продемонстрированы эффективность и безопасность метода [8]. В то же время использование рекомендованного для лечения хронической боли протокола стимуляции (высокочастотная стимуляция первичной моторной коры полушария, контрлатерального локализации боли) у пациентов с НТН и атипичной лицевой болью не оказало статистически значимого анальгетического эффекта [9]. Причиной неоднородности результатов исследований, а также одним из основных факторов, ограничивающих более широкое использование рТМС в клинической практике, является выраженная вариабельность эффекта [10]. В контексте поиска решений проблемы высокой вариабельности эффекта перспективным направлением выглядит поиск предикторов эффективности рТМС [11]. Одним из подходов к решению данной задачи является выявление регионов, структурные или функциональные изменения в которых коррелируют с эффективностью рТМС. В наибольшей степени этот подход разработан у пациентов с депрессивными расстройствами. Например, продемонстрирована возможность разделения на основе данных фМРТ покоя пациентов на четыре биотипа с различным ответом на рТМС [12]. В других исследованиях показана возможность использования функциональной связности (ФС) между отдельными регионами в прогнозировании эффекта рТМС, однако результаты работ разнородны, а четкая концепция использования конкретных связей для отбора пациентов с ожидаемым высоким эффектом не сформирована [11, 13]. Показана также принципиальная возможность использования структурных данных в качестве предикторов ответа на рТМС у пациентов с депрессивными расстройствами, тиннитом, шизофренией [14, 15]. У пациентов с невралгией тройничного нерва подобные исследования ранее не проводили.

Целью исследования было найти нейровизуализационные биомаркеры клинической эффективности навигационной рТМС у пациентов с невралгией тройничного нерва.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Методика исследования

В исследование вошли пациенты с классической НТН согласно критериям классификации ICHD-3 (The International Classification of Headache Disorders 3rd edition, 2013) в возрасте 18–80 лет. Критерии включения пациентов: исключение вторичного характера невралгии; средняя интенсивность болевого синдрома не менее 4 баллов по числовой аналоговой шкале; недостаточная эффективность или непереносимость стандартной фармакологической терапии, применяемой при НТН. Критерии исключения: наличие противопоказаний к проведению МРТ и рТМС; отказ пациента от участия; развитие тяжелых нежелательных явлений; наступление беременности. Всем пациентам проводили терапию блокаторами натриевых каналов в неизменной дозировке в течение не менее месяца перед включением в исследование. Другие препараты, воздействующие на ЦНС, пациенты не получали.

Нейровизуализационное обследование

Всем пациентам проводили нейровизуализационное обследование на магнитно-резонансном томографе Siemens Magnetom Verio (Erlangen, Siemens; Германия) с величиной магнитной индукции 3 Тл.

С целью получения анатомических данных был использован режим T1-взвешенных изображений с изотропным вокселем с возможностью реконструкции изображений в любых проекциях (MPR) (TR 1900 мс, TE 2,47 мс, толщина среза 1 мм, число срезов 176, время сканирования 4 мин 18 с). Полученные структурные данные были использованы как для анализа методом воксель-ориентированной морфометрии (VOM), так и для нейронавигации и ориентирования катушки при рТМС. Для анализа VOM предобработку структурных изображений проводили с использованием программного пакета SPM 12 по методу Dartel для воксель-ориентированной морфометрии [16]; предобработка включала следующие шаги: сегментация изображений на компоненты, соответствующие различным тканям; создание общего шаблона для группы испытуемых (пациентов с НТН) и определение нелинейных преобразований, приводящих изображения в соответствие с шаблоном, с помощью алгоритма Dartel; нормализация к шаблону MNI с модуляцией, сохраняющей количество вещества ткани, и сглаживание с гауссовским ядром (FWHM = 10 мм). Статистический анализ полученных изображений проводили с помощью пакета SPM 12. Анализировали относительные объемы серого вещества головного мозга (СВГМ), для чего изображение для каждого испытуемого нормировали на объем мозга.

С целью получения данных фМРТ покоя для проведения анализа ФС был использован режим «мультипланарное градиентное эхо» (ep2d_bold_moco: TR 2400 мс, TE 30 мс; flip angle 90°, matrix 64 × 64; FoV 192 × 192 мм², 36 срезов в аксиальной проекции). Препроцессинг полученных нейровизуализационных данных проводили с помощью ПО CONN functional connectivity toolbox, версия 17f (Alfonso Nieto-Castanon; США), и SPM12 (The Wellcome Centre for Human Neuroimaging; Великобритания); он состоял из следующих шагов: выравнивание функциональных изображений (коррекция движений головы в томографе

Таблица 1. Зоны интереса (по Henssen, 2019), использованные для анализа клиничко-нейровизуализационных корреляций между выраженностью клинического эффекта рТМС и структурными и функциональными особенностями головного мозга

Кластер	Извилина/область	Зона по Бродману	П/Л	Объем кластера, мм ³	Координаты кластера (MNI) x, y, z, мм		
1	Подушка таламуса		Л	880	-11,1	-27,2	7,1
2	Верхняя височная извилина	22	Л	736	-49,8	-17,8	4,7
3	Паратерминальная извилина	47	Л	592	-13,7	22,2	-10
4	Островок	13	П	552	29,3	-21,9	16,2
5	Таламус		П	520	5,2	-8,7	5,4
6	Поясная извилина	31	П	520	4,9	-42,7	28,3
7	Средняя височная извилина	21	П	496	39	-6,8	-12,8
8	Головка хвостатого ядра		П	360	7,6	8,2	-5,1
9	Скорлупа		Л	296	-23,3	-7,8	7,7
10	Поперечная височная извилина	41	П	216	35,8	-32,3	11
11	Головка хвостатого ядра		Л	136	-8,5	7,8	1,9
12	Прецентральная извилина	6	Л	136	-55,9	0,7	27,5
13	Передняя поясная кора	24	Л	128	-1,7	33,7	8
14	Скорлупа		Л	120	-20,6	7,7	3,7
15	Передняя мозжечковая доля		Л	112	-3,6	-43,9	-7,3
16	Медиальная лобная извилина	10	П	112	17,8	60,6	2,1
17	Средняя лобная извилина	9	П	112	48,7	12	33,3
18	Постцентральная извилина	1	Л	112	-53,5	-18,7	45,8
19	Островок	13	П	104	34,3	12,7	-8,3
20	Кулмен		П	104	6,3	-48	-5,4
21	Предклинье	31	П	104	9,7	-62,3	27,2
22	Медиальная лобная извилина	9	П	104	10	27,4	32,3

Примечание: П — правое полушарие; Л — левое полушарие.

во время проведения исследования); коррекция времени срезов; корегистрация структурных и функциональных изображений; сегментация структурных изображений, нормализация в стандартное пространство MNI (Montreal Neurological Institute); обнаружение/удаление выбросов с помощью инструмента для обнаружения артефактов (ART) и пространственное сглаживание с гауссовским ядром шириной 8 мм. При этом для каждого пациента проводили контроль общего числа сканов-выбросов (менее половины). Полученный в результате вышеописанной обработки сигнал был отфильтрован по частоте в интервале 0,008–0,09 Гц.

Навигационная рТМС

Навигационную рТМС проводили на аппарате Magstim Rapid2 (The Magstim Company Ltd; Великобритания), калиброванном под навигационную систему NBS Eximia Nexstim (Nexstim Plc.; Финляндия). Всем пациентам проводили 10 сессий (по 5 сессий в неделю, ежедневно с перерывом на два выходных дня) высокочастотной рТМС первичной моторной коры полушария, контрлатерального локализации боли (частота стимуляции — 10 Гц, интенсивность стимуляции — 90% моторного порога покоя, длительность пачки импульсов — 4 с, интервал между пачками — 26 с, 1600 стимулов/сессия). В качестве мишени использовали «горячую точку» короткой мышцы, отводящий большой палец кисти на одноименной с локализацией боли стороне тела. Моторный порог покоя определяли однократно перед началом первой сессии стимуляции согласно алгоритму Rossini–Rothwell. В течение сессии, а также в последующие дни стимуляции с помощью системы нейронавигации проводили контроль

постоянства локализации катушки в пределах заданной мишени. Клинический обезболивающий эффект рТМС оценивали с помощью числовой аналоговой шкалы. Оценивали как максимальную, так и среднюю интенсивность болевого синдрома до и непосредственно после завершения 10 сессий рТМС. Статистический анализ проводили с помощью ПО MATLAB R2017a (Mathworks, Inc.; США); использовали W-критерий Уилкоксона. Порог статистической значимости был установлен на уровне $p = 0,05$.

Исследование клиничко-нейровизуализационных корреляций

Для анализа нейровизуализационных биомаркеров клинической эффективности ритмической транскраниальной магнитной стимуляции проводили анализ корреляций изменения средней (и максимальной — при анализе BOM) интенсивности боли по числовой аналоговой шкале с ФК и объемом СВГМ (до рТМС) в зонах, в которых по данным метаанализа [17] объем серого вещества у пациентов значимо меньше, чем у здоровых добровольцев (табл. 1).

У пациентов с левосторонней локализацией болевого синдрома ($n = 4$) проводили зеркальное обращение данных таким образом, чтобы у всех пациентов сторона боли была справа. Для анализа функциональных биомаркеров проводили оценку корреляции среднего сигнала в каждой зоне интереса со всеми вокселями мозга (seed-based analysis). Значимость эффектов в полученных статистических параметрических картах оценивали на основе теории гауссовских случайных полей. Применяли воксельный порог, соответствующий уровню значимости 0,001 (без коррекции), с последующим отбором значимых

Таблица 2. Корреляции объема серого вещества и эффекта рТМС

Клинический параметр	Зона, объем серого вещества в которой положительно коррелирует с эффектом рТМС	ROI (координаты), x, y, z (по Henssen et al., 2019)	<i>p</i> (unc)
Снижение средней интенсивности болевого синдрома	Хвостатое ядро (И)	7,6 8,2 -5,1	0,033
	Хвостатое ядро (К)	-8,5 7,8 1,9	0,034
	Передняя доля мозжечка (К)	-3,6 -43,9 -7,3	0,002
	Постцентральная извилина (К)	-53,5 -18,7 45,8	0,005
Снижение максимальной интенсивности болевого пароксизма	Хвостатое ядро (К)	-8,5 7,8 1,9	0,04
	Кульмен (И)	6,3 -48 -5,4	0,033

Примечание: К — область локализована в полушарии, контрлатеральном локализации болевого синдрома; И — область локализована в полушарии, ипсилатеральном локализации болевого синдрома.

кластеров с контролем групповой вероятности ошибки первого рода (FWER) на уровне 0,05 (двусторонний тест). Коррекцию на число зон интереса не производили. Для оценки структурных биомаркеров проводили также регрессионный анализ связи объема серого вещества в зонах интереса с изменением средней и максимальной интенсивности боли. Данный анализ осуществляли с использованием инструмента MarsBaR (Matthew Brett; Великобритания) для пакета SPM, с порогом значимости 0,05 без коррекции на множественные сравнения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Информированное согласие на участие в исследовании подписали 20 пациентов. Два пациента выбыли из исследования по собственному желанию после 4-й и 7-й сессий рТМС соответственно из-за логистических трудностей, данные еще одного пациента были исключены

из анализа в связи с наличием выраженных артефактов от движения. Таким образом, в итоговый анализ вошли данные 17 пациентов (медиана возраста — 56 лет [38; 65]).

При оценке эффектов навигационной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции было выявлено статистически значимое уменьшение как максимальной ($p = 0,01$), так и средней ($p < 0,01$) интенсивности болевого синдрома по числовой аналоговой шкале боли. При этом у половины пациентов анальгетический эффект был клинически значимым: максимальная интенсивность болевого синдрома снизилась более чем на 30% от исходного уровня.

При анализе корреляций между снижением максимальной и средней интенсивности болевого синдрома по числовой аналоговой шкале и объемом СВГМ в зонах интереса, найденных в метаанализе [17], было показано, что снижение средней интенсивности болевого синдрома тем сильнее, чем выше объем СВГМ

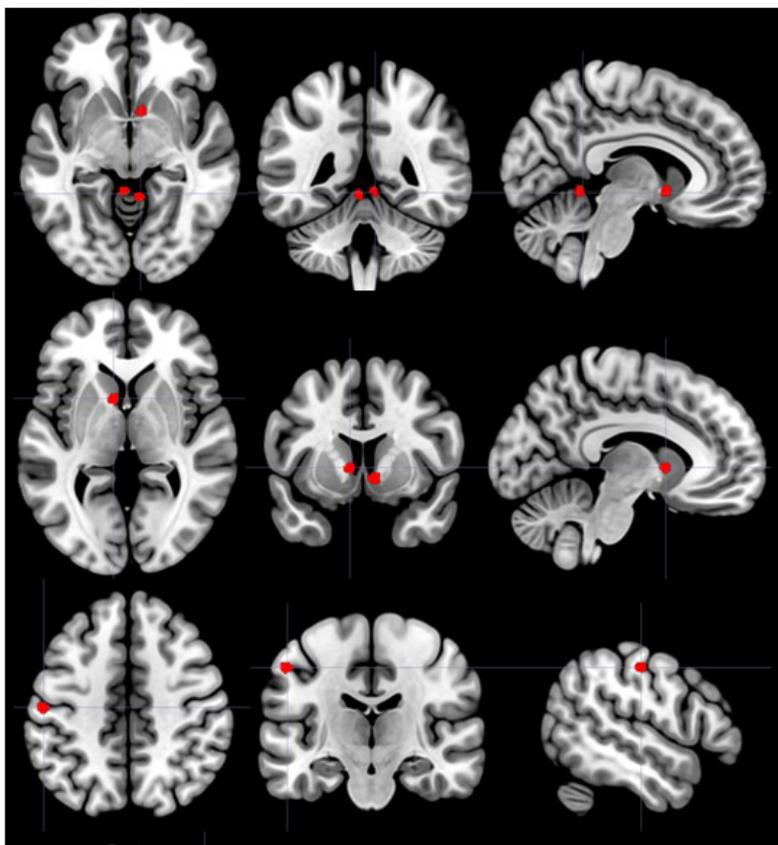


Рис. 1. Области головного мозга, объем серого вещества в которых положительно коррелирует со снижением максимальной или средней интенсивности болевого синдрома ($p(\text{unc}) < 0,05$)

Таблица 3. Корреляции функциональной связности областей головного мозга и эффекта рТМС на снижение средней интенсивности болевого синдрома. Представлены значения p с коррекцией FWE для кластеров в рамках каждой из карт связности для зон интереса, без коррекции на число этих зон (описаны кластеры с $p(\text{FWE}) < 0,05$)

Область интереса	Анатомические области	Координаты кластера (MNI) x, y, z, мм	Объем кластера, мм ³	p (FWE)	Знак корреляции
Таламус (К)	Постцентральная извилина (И) Покрышка островка (И)	+60 -16 +18	133	0,018	+
Паратерминальная извилина (К)	Полушарие и ножка мозжечка (И)	+32 -62 -38	126	0,018	+
Поясная кора (И)	Передняя поясная кора (И)	+26 +34 +06	151	0,017	+
Скорлупа (К)	Затылочный полюс (И) Веретенообразная извилина (И)	+20 -100 +00	211	0,001	-
	Затылочный полюс (К) Латеральная затылочная кора (К)	-18 -100 -08	195	0,002	-

Примечание: К — область локализована в полушарии, контрлатеральном локализации болевого синдрома; И — область локализована в полушарии, ипсилатеральном локализации болевого синдрома.

в области хвостатых ядер билатерально, в постцентральной извилине, контрлатеральной локализации болевого синдрома и в мозжечке билатерально (табл. 2).

Снижение максимальной интенсивности болевого синдрома, в свою очередь, положительно коррелировало с объемом СВГМ в области хвостатого ядра контрлатерально локализации болевого синдрома и мозжечка ипсилатерально (табл. 2; рис. 1).

При анализе корреляций между клиническим эффектом рТМС и функциональной связностью в регионах интереса, найденных в метаанализе [17], была продемонстрирована положительная связь снижения средней интенсивности болевого синдрома по числовой аналоговой шкале с связностью между таламусом (контрлатерально локализации болевого синдрома) и постцентральной извилиной и покрывкой островка ипсилатерально локализации болевого синдрома (табл. 3).

Кроме того, положительная корреляционная связь со снижением средней интенсивности болевого синдрома была показана для ФК между поясной корой полушария, ипсилатерального локализации боли, и передними отделами поясной коры того же полушария, а также для

ФК между паратерминальной извилиной полушария, контрлатерального боли, и противоположным полушарием и ножкой мозжечка. Отрицательная корреляция со снижением средней интенсивности боли показана для ФК между скорлупой, контрлатеральной локализации боли, и затылочными долями обоих полушарий (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В ходе исследования у пациентов с НТН после курса высокочастотной навигационной ритмической ТМС продемонстрировано значимое уменьшение максимальной и средней интенсивности боли. Кроме того, показано, что эффект стимуляции коррелирует с рядом анатомических и функциональных изменений структур центральной нервной системы, регистрируемых до начала стимуляции. В частности, выявлены разнонаправленные корреляционные связи между эффектом рТМС и функциональной связностью зон, осуществляющих первичный процессинг болевого сигнала (например, таламуса, постцентральной извилины), а также участвующих в аффективной оценке боли и формировании

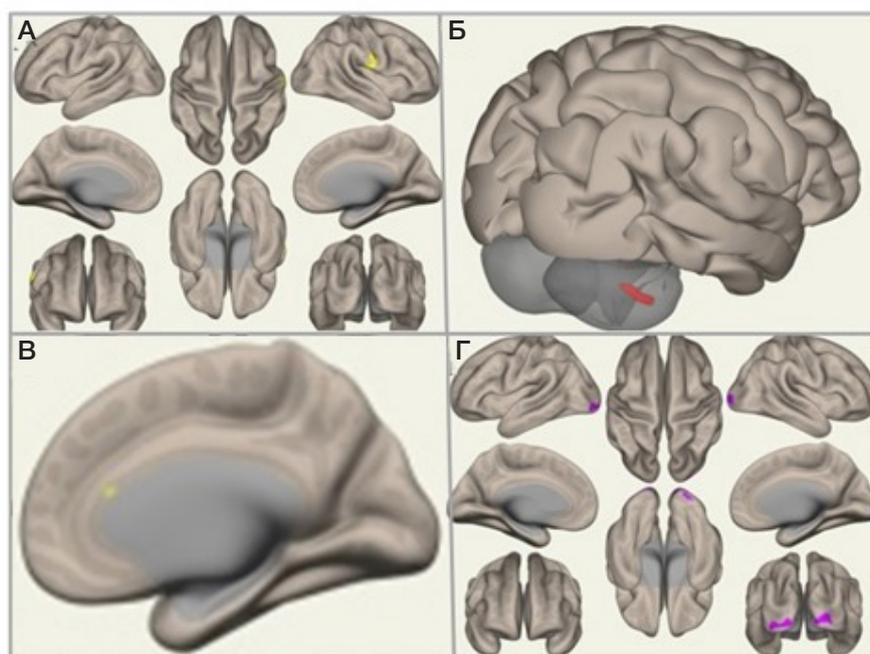


Рис. 2. Области головного мозга, для которых показана связь ФК со снижением средней интенсивности болевого синдрома ($p(\text{FWE}) < 0,05$). А. Таламус, контрлатерально локализации боли. Б. Паратерминальная извилина контрлатерально локализации боли. В. Поясная кора ипсилатерально локализации боли. Г. Скорлупа ипсилатерально локализации боли

поведенческих реакций (например, островок, поясная кора). При исследовании структурных биомаркеров было продемонстрировано, что эффект рТМС тем сильнее, чем выше объем СВГМ в области хвостатых ядер, постцентральной извилины и мозжечка.

Перед более подробным обсуждением конкретных зон, их роли и функциональной значимости в развитии обсуждаемой нозологии и эффектов стимуляции необходимо отметить такую методологическую особенность нашего исследования, как использование зеркального обращения нейровизуализационных данных: данные пациентов с левосторонней локализацией болевого синдрома были обращены, таким образом, при групповом анализе у всех пациентов левое полушарие оказывалось контрлатеральным болевому синдрому. Целью обращения было получение более однородных данных в первую очередь в областях, ассоциированных с передачей и первичной обработкой болевого сигнала (таламус, первичные соматосенсорные области, островок контрлатерального полушария и др.). В то же время подобное обращение привело к повышению гетерогенности сигнала от структур, для которых показана структурная и функциональная право-левая асимметрия. Например, в исследованиях на больших выборках с использованием метода ВОР показана асимметрия в области лобного, височного, затылочного полюсов, извилин Гешля, гиппокампа, речевых зон и др. [18]. Схожая ситуация продемонстрирована и при исследовании функциональной связности, причем зонами с наибольшей асимметрией тоже являлись ассоциативные зоны лобных, височных и затылочных долей, речевые зоны [19]. В исследовании [20] при сопоставлении объема СВГМ у пациентов с НТН и здоровых добровольцев при использовании необращенных данных были выявлены те же зоны, что и при использовании обращенных, но сила эффекта была меньше. Таким образом, опираясь на полученные ранее результаты, мы применили обращение данных. Однако стоит отметить, что это могло стать одной из причин отсутствия выявления ожидаемых корреляций эффекта рТМС в зонах дорсолатеральной префронтальной коры, верхней и средней височной извилин, для которых продемонстрированы структурные и функциональные изменения у пациентов с НТН по сравнению со здоровыми добровольцами.

Среди зон, функциональная связность между которыми, по результатам нашего исследования, связана с эффектом рТМС, обращает на себя внимание таламус в полушарии, контрлатеральном локализации болевого синдрома. Ядра таламуса являются центральным реле для ноцицептивной импульсации, поступающей от чувствительных ядер тройничного нерва по пути в первичную соматосенсорную кору, таким образом таламус представляет собой ключевой регион, участвующий в процессинге болевой чувствительности. Деструкция определенного комплекса ядер таламуса с использованием гамма-ножа у пациентов с фармакорезистентной НТН эффективно уменьшает выраженность боли, не приводя к формированию сенсорного дефицита [21]. Важно учитывать также возможную роль таламуса непосредственно в генерации рТМС-вызванного анальгетического эффекта. В экспериментах на крысах, например, продемонстрировано, что инвазивная электрическая стимуляция моторной коры подавляет активность нейронов отдельных ядер таламуса [22]. Таким образом, выявленные корреляции ФК таламуса с эффектом

рТМС могут быть ассоциированы с разнообразной ролью ядер таламуса в процессинге болевой чувствительности, формировании хронического болевого синдрома и ответа на стимуляцию моторной коры.

В нашем исследовании была также выявлена корреляция между эффектом рТМС и функциональной связностью передних отделов поясной коры. Принято считать, что передняя поясная кора играет важную роль в формировании и поддержании нейропатической боли, в частности, участвует в модуляции и обработке болевого аффекта [23]. Более того, ингибирование передней поясной коры с помощью методов оптогенетики у крыс с моделью нейропатии тройничного нерва уменьшает выраженность поведения, ассоциированного с болью, а также ингибирует патологическую активность сенсорных нейронов таламуса [24]. Однако на моделях деафферентационной боли продемонстрировано, что обезболивающий эффект прямой электрической стимуляции моторной коры ассоциирован с активацией передней поясной коры [25]. Несмотря на противоречивые данные о связи активности передней поясной коры и болевого синдрома очевидно, что модуляция этой области может быть ассоциирована с изменением интенсивности болевого синдрома, преимущественно за счет воздействия на аффективную обработку болевых сигналов.

В ходе исследования продемонстрирована связь между объемом СВГМ и функциональной связностью структур полосатого тела, таких как скорлупа и хвостатое ядро, с эффектом рТМС. Полученные данные находят подтверждение и в экспериментальных работах: например, в исследовании на макаках с применением ПЭТ после проведения рТМС первичной моторной коры отмечалось увеличение концентрации внеклеточного дофамина в вентральных отделах полосатого тела и уменьшение — в области скорлупы [26]. В свою очередь, влияние на дофаминергическую нейротрансмиссию рассматривается как один из механизмов обезболивающего эффекта рТМС [7].

Наконец, интересной находкой исследования является выявление связи объема СВГМ структур мозжечка и эффекта рТМС. В одной из экспериментальных работ на животных моделях с применением ПЭТ показано уменьшение связности между мозжечком и отдельными префронтальными регионами у животных с нейропатической болью [27]. Получены подтверждения роли мозжечка в процессинге болевой чувствительности и формировании хронической боли, в частности, в структуры мозжечка поступает первичная ноцицептивная афферентация [28], в моделях острой и хронической боли зарегистрирована активация структур мозжечка [29], а электрическая стимуляция мозжечка может модулировать процессинг болевого сигнала [30]. Показано уменьшение объема СВГМ в структурах мозжечка у пациентов с НТН [17, 20].

Важно отметить, что выявленные в ходе нашего исследования зоны совпадают с зонами, изменения которых ассоциированы не только с НТН, но и с другими видами хронической боли [31], и это может свидетельствовать о том, что биомаркеры эффекта рТМС связаны с восприятием, интеграцией и процессингом болевого стимула, а также с механизмами, обеспечивающими хронизацию болевого синдрома, без четкой связи с конкретным заболеванием, что подтверждает эффективность рТМС при различных хронических болевых синдромах [32].

Одной из наиболее актуальных задач, стоящих перед исследователями, является оптимизация

отбора конкретных методов терапии, которые улучшат состояние пациента в более короткие сроки, с меньшим числом побочных эффектов и меньшими финансовыми затратами. Методы отбора пациентов на основе нейровизуализационных данных интенсивно разрабатывают в психиатрии: изучают биомаркеры ответа на фармакологическую терапию, психотерапию, рТМС [12; 33]. Перспективным представляется развитие этого подхода и для других нозологий. Полученные нами результаты служат предпосылкой к разработке нейровизуализационных предикторов эффективности рТМС у пациентов с хроническими болевыми синдромами и подтверждают принципиальную осуществимость этого подхода в контексте методов неинвазивной стимуляции мозга.

Ограничения

К ограничениям проведенного исследования следует отнести отсутствие устранения эффекта множественных сравнений, связанного с числом исследованных зон. Ввиду этого найденные корреляции указывают зоны мозга с наибольшей вероятностью нахождения эффектов и требуют верификации в дальнейших исследованиях. Кроме того, возможность обобщения полученных результатов ограничена небольшим размером выборки. Наконец, в исследовании

отсутствовала контрольная группа, что не позволяет с полной уверенностью утверждать, что выявленные биомаркеры специфичны именно для активной, а не для плацебо-рТМС. Однако в предыдущих контролируемых исследованиях были получены убедительные доказательства преимущества эффекта активной рТМС над плацебо у пациентов с НТН [8], доля же респондеров в нашем исследовании соответствовала ранее полученным литературным данным [4].

Выводы

В ходе проведенного исследования впервые выявлены наиболее вероятные структурные и функциональные биомаркеры обезболивающего эффекта навигационной транскраниальной магнитной стимуляции у пациентов с НТН. Получены данные в пользу существования положительных и отрицательных корреляций эффекта рТМС с функциональной коннективностью таламуса, постцентральной извилины, коры островка, передней поясной коры и других регионов, а также с объемом СВГМ в области хвостатых ядер, постцентральной извилины и мозжечка. Результаты могут стать предпосылкой для разработки индивидуальных предикторов эффекта и персонализации методов неинвазивной стимуляции мозга у пациентов с хроническими болевыми синдромами.

Литература

- De Toledo IP, Conti Réus J, Fernandes M, Porporatti AL, Peres MA, Takaschima A, et al. Prevalence of trigeminal neuralgia: A systematic review. *J Am Dent Assoc.* 2016; 147 (7): 570–6.e2.
- Bendtsen L, Zakrzewska JM, Abbott J, Braschinsky M, Di Stefano G, Donnet A, et al. European Academy of Neurology guideline on trigeminal neuralgia. *Eur J Neurol.* 2019; 26 (6): 831–49.
- Tomasello F, Esposito F, Abbritti RV, Angileri FF, Conti A, Cardali SM, et al. Microvascular Decompression for Trigeminal Neuralgia: Technical Refinement for Complication Avoidance. *World Neurosurg.* 2016; 94: 26–31.
- Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, Di Lazzaro V, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clin Neurophysiol.* 2020; 131 (2): 474–528.
- Хохлова Т. Ю., Степанченко А. В., Мамедов Т. П., Григорьева С. Е., Жихорева Е. А. Транскраниальная магнитная стимуляция — современный метод лечения обострения невралгии тройничного нерва. *Нейродиагностика и высокие биомедицинские технологии.* 2007; (3): 32–38.
- Terranova C, Rizzo V, Cacciola A, Chillemi G, Calamuneri A, Milardi D, et al. Is There a Future for Non-invasive Brain Stimulation as a Therapeutic Tool? *Front Neurol.* 2019; 9: 1146.
- DosSantos MF, Oliveira AT, Ferreira NR, Carvalho ACP, Rosado de Castro PH. The Contribution of Endogenous Modulatory Systems to TMS- and tDCS-Induced Analgesia: Evidence from PET Studies. *Pain Res Manag.* 2018; 2018: 2368386.
- Herrero Babiloni A, Guay S, Nixdorf DR, de Beaumont L, Lavigne G. Non-invasive brain stimulation in chronic orofacial pain: a systematic review. *J Pain Res.* 2018; 11: 1445–57.
- Ayache SS, Ahdab R, Chalah MA, Farhat WH, Mylius V, Goujon C, et al. Analgesic effects of navigated motor cortex rTMS in patients with chronic neuropathic pain. *Eur J Pain.* 2016; 20 (9): 1413–22.
- Guerra A, López-Alonso V, Cheeran B, Suppa A. Variability in non-invasive brain stimulation studies: Reasons and results. *Neurosci Lett.* 2020; 719: 133330.
- Kar SK. Predictors of Response to Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Depression: A Review of Recent Updates. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2019; 17 (1): 25–33.
- Drysdale AT, Grosenick L, Downar J, Dunlop K, Mansouri F, Meng Y, et al. Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression. *Nat Med.* 2017; 23 (1): 28–38.
- Ge R, Downar J, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, Vila-Rodriguez F. Functional connectivity of the anterior cingulate cortex predicts treatment outcome for rTMS in treatment-resistant depression at 3-month follow-up. *Brain Stimul.* 2020; 13 (1): 206–14.
- Furtado CP, Hoy KE, Maller JJ, Savage G, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB. An investigation of medial temporal lobe changes and cognition following antidepressant response: a prospective rTMS study. *Brain Stimul.* 2013; 6 (3): 346–54.
- Poepl TB, Langguth B, Lehner A, Frodl T, Rupprecht R, Kreuzer PM, et al. Brain stimulation-induced neuroplasticity underlying therapeutic response in phantom sounds. *Hum Brain Mapp.* 2018 Jan; 39 (1): 554–62.
- Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *NeuroImage.* 2007; 38(1): 95–113.
- Henssen D, Dijk J, Kneplé R, Sieffers M, Winter A, Vissers K. Alterations in grey matter density and functional connectivity in trigeminal neuropathic pain and trigeminal neuralgia: A systematic review and meta-analysis. *Neuroimage Clin.* 2019; 24: 102039.
- Ocklenburg S, Friedrich P, Güntürkün O, Genç E. Voxel-wise grey matter asymmetry analysis in left- and right-handers. *Neurosci Lett.* 2016; 633: 210–4.
- Liang X, Zhao C, Jin X, Jiang Y, Yang L, Chen Y, et al. Sex-related human brain asymmetry in hemispheric functional gradients. *Neuroimage.* 2021; 229: 117761.
- Obermann M, Rodriguez-Raecke R, Naegel S, Holle D, Mueller D, Yoon MS, et al. Gray matter volume reduction reflects chronic pain in trigeminal neuralgia. *Neuroimage.* 2013; 74: 352–8.
- Lovo EE, Torres B, Campos F, Caceros V, Reyes WA, Barahona KC, et al. Stereotactic Gamma Ray Radiosurgery to the Centromedian and Parafascicular Complex of the Thalamus for Trigeminal Neuralgia and Other Complex Pain Syndromes. *Cureus.* 2019; 11 (12): e6421.
- Henssen D, Giesen E, van der Heiden M, Kerperien M, Lange S, van Cappellen van Walsum AM, et al. A systematic review of the

- proposed mechanisms underpinning pain relief by primary motor cortex stimulation in animals. *Neurosci Lett.* 2020; 719: 134489.
23. Xiao X, Zhang YQ. A new perspective on the anterior cingulate cortex and affective pain. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018; 90: 200–11.
 24. Moon HC, Heo WI, Kim YJ, Lee D, Won SY, Kim HR, et al. Optical inactivation of the anterior cingulate cortex modulate descending pain pathway in a rat model of trigeminal neuropathic pain created via chronic constriction injury of the infraorbital nerve. *J Pain Res.* 2017; 10: 2355–64.
 25. Kudo K, Takahashi T, Suzuki S. The changes of c-Fos expression by motor cortex stimulation in the deafferentation pain model. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2014; 54 (7): 537–44.
 26. Ohnishi T, Hayashi T, Okabe S, Nonaka I, Matsuda H, Iida H, et al. Endogenous dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation over the primary motor cortex: an [11C] raclopride positron emission tomography study in anesthetized macaque monkeys. *Biol Psychiatry.* 2004; 55 (5): 484–9.
 27. Kim CE, Kim YK, Chung G, Jeong JM, Lee DS, Kim J, et al. Large-scale plastic changes of the brain network in an animal model of neuropathic pain. *Neuroimage.* 2014; 98: 203–15.
 28. Cerminara NL, Koutsikou S, Lumb BM, Apps R. The periaqueductal grey modulates sensory input to the cerebellum: a role in coping behaviour? *Eur J Neurosci.* 2009; 29: 2197–206.
 29. Helmchen C, Mohr C, Erdmann C, Petersen D, Nitschke MF. Differential cerebellar activation related to perceived pain intensity during noxious thermal stimulation in humans: a functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett.* 2003; 335: 202–6.
 30. Moulton EA, Schmahmann JD, Becerra L, Borsook D. The cerebellum and pain: passive integrator or active participator? *Brain Res Rev.* 2010 Oct 5; 65 (1): 14–27.
 31. Yang S, Chang MC. Chronic Pain: Structural and Functional Changes in Brain Structures and Associated Negative Affective States. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (13): 3130.
 32. Hamid P, Malik BH, Hussain ML. Noninvasive Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) in Chronic Refractory Pain: A Systematic Review. *Cureus.* 2019; 11 (10): e6019.
 33. Fonseka TM, MacQueen GM, Kennedy SH. Neuroimaging biomarkers as predictors of treatment outcome in Major Depressive Disorder. *J Affect Disord.* 2018; 233: 21–35.

References

1. De Toledo IP, Conti Réus J, Fernandes M, Porporatti AL, Peres MA, Takaschima A, et al. Prevalence of trigeminal neuralgia: A systematic review. *J Am Dent Assoc.* 2016; 147 (7): 570–6.e2.
2. Bendtsen L, Zakrzewska JM, Abbott J, Braschinsky M, Di Stefano G, Donnet A, et al. European Academy of Neurology guideline on trigeminal neuralgia. *Eur J Neurol.* 2019; 26 (6): 831–49.
3. Tomasello F, Esposito F, Abbritti RV, Angileri FF, Conti A, Cardali SM, et al. Microvascular Decompression for Trigeminal Neuralgia: Technical Refinement for Complication Avoidance. *World Neurosurg.* 2016; 94: 26–31.
4. Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, Di Lazzaro V, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clin Neurophysiol.* 2020; 131 (2): 474–528.
5. Khokhlova TYu, Stepanchenko AV, Mamedov TR, Grigoreva SE, Zhikhoreva EA. ranskraniálnaya magnitnaya stimulyaciya — sovremennyy metod lecheniya obostreniya nevralgii trojnichnogo nerva. *Nejrodiagnostika i vy'sokie biomedicinskie tehnologii.* 2007; (3): 32–38. Russian.
6. Terranova C, Rizzo V, Cacciola A, Chillemi G, Calamuneri A, Milardi D, et al. Is There a Future for Non-invasive Brain Stimulation as a Therapeutic Tool? *Front Neurol.* 2019; 9: 1146.
7. DosSantos MF, Oliveira AT, Ferreira NR, Carvalho ACP, Rosado de Castro PH. The Contribution of Endogenous Modulatory Systems to TMS- and tDCS-Induced Analgesia: Evidence from PET Studies. *Pain Res Manag.* 2018; 2018: 2368386.
8. Herrero Babiloni A, Guay S, Nixdorf DR, de Beaumont L, Lavigne G. Non-invasive brain stimulation in chronic orofacial pain: a systematic review. *J Pain Res.* 2018; 11: 1445–57.
9. Ayache SS, Ahdab R, Chalah MA, Farhat WH, Mylius V, Goujon C, et al. Analgesic effects of navigated motor cortex rTMS in patients with chronic neuropathic pain. *Eur J Pain.* 2016; 20 (9): 1413–22.
10. Guerra A, López-Alonso V, Cheeran B, Suppa A. Variability in non-invasive brain stimulation studies: Reasons and results. *Neurosci Lett.* 2020; 719: 133330.
11. Kar SK. Predictors of Response to Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Depression: A Review of Recent Updates. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2019; 17 (1): 25–33.
12. Drysdale AT, Grosenick L, Downar J, Dunlop K, Mansouri F, Meng Y, et al. Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression. *Nat Med.* 2017; 23 (1): 28–38.
13. Ge R, Downar J, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, Vila-Rodriguez F. Functional connectivity of the anterior cingulate cortex predicts treatment outcome for rTMS in treatment-resistant depression at 3-month follow-up. *Brain Stimul.* 2020; 13 (1): 206–14.
14. Furtado CP, Hoy KE, Maller JJ, Savage G, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB. An investigation of medial temporal lobe changes and cognition following antidepressant response: a prospective rTMS study. *Brain Stimul.* 2013; 6 (3): 346–54.
15. Poepl TB, Langguth B, Lehner A, Frodl T, Rupprecht R, Kreuzer PM, et al. Brain stimulation-induced neuroplasticity underlying therapeutic response in phantom sounds. *Hum Brain Mapp.* 2018 Jan; 39 (1): 554–62.
16. Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *NeuroImage.* 2007; 38(1): 95–113.
17. Henssen D, Dijk J, Kneplé R, Sieffers M, Winter A, Vissers K. Alterations in grey matter density and functional connectivity in trigeminal neuropathic pain and trigeminal neuralgia: A systematic review and meta-analysis. *Neuroimage Clin.* 2019; 24: 102039.
18. Ocklenburg S, Friedrich P, Güntürkün O, Genç E. Voxel-wise grey matter asymmetry analysis in left- and right-handers. *Neurosci Lett.* 2016; 633: 210–4.
19. Liang X, Zhao C, Jin X, Jiang Y, Yang L, Chen Y, et al. Sex-related human brain asymmetry in hemispheric functional gradients. *Neuroimage.* 2021; 229: 117761.
20. Obermann M, Rodriguez-Raecke R, Naegel S, Holle D, Mueller D, Yoon MS, et al. Gray matter volume reduction reflects chronic pain in trigeminal neuralgia. *Neuroimage.* 2013; 74: 352–8.
21. Lovo EE, Torres B, Campos F, Caceros V, Reyes WA, Barahona KC, et al. Stereotactic Gamma Ray Radiosurgery to the Centromedian and Parafascicular Complex of the Thalamus for Trigeminal Neuralgia and Other Complex Pain Syndromes. *Cureus.* 2019; 11 (12): e6421.
22. Henssen D, Giesen E, van der Heiden M, Kerperien M, Lange S, van Cappellen van Walsum AM, et al. A systematic review of the proposed mechanisms underpinning pain relief by primary motor cortex stimulation in animals. *Neurosci Lett.* 2020; 719: 134489.
23. Xiao X, Zhang YQ. A new perspective on the anterior cingulate cortex and affective pain. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018; 90: 200–11.
24. Moon HC, Heo WI, Kim YJ, Lee D, Won SY, Kim HR, et al. Optical inactivation of the anterior cingulate cortex modulate descending pain pathway in a rat model of trigeminal neuropathic pain created via chronic constriction injury of the infraorbital nerve. *J Pain Res.* 2017; 10: 2355–64.
25. Kudo K, Takahashi T, Suzuki S. The changes of c-Fos expression by motor cortex stimulation in the deafferentation pain model. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2014; 54 (7): 537–44.
26. Ohnishi T, Hayashi T, Okabe S, Nonaka I, Matsuda H, Iida H, et al. Endogenous dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation over the primary motor cortex: an [11C] raclopride positron emission tomography study in anesthetized macaque monkeys. *Biol Psychiatry.* 2004; 55 (5): 484–9.
27. Kim CE, Kim YK, Chung G, Jeong JM, Lee DS, Kim J, et al. Large-scale plastic changes of the brain network in an animal model of neuropathic pain. *Neuroimage.* 2014; 98: 203–15.

28. Cerminara NL, Koutsikou S, Lumb BM, Apps R. The periaqueductal grey modulates sensory input to the cerebellum: a role in coping behaviour? *Eur J Neurosci.* 2009; 29: 2197–206.
29. Helmchen C, Mohr C, Erdmann C, Petersen D, Nitschke MF. Differential cerebellar activation related to perceived pain intensity during noxious thermal stimulation in humans: a functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett.* 2003; 335: 202–6.
30. Moulton EA, Schmahmann JD, Becerra L, Borsook D. The cerebellum and pain: passive integrator or active participator? *Brain Res Rev.* 2010 Oct 5; 65 (1): 14–27.
31. Yang S, Chang MC. Chronic Pain: Structural and Functional Changes in Brain Structures and Associated Negative Affective States. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (13): 3130.
32. Hamid P, Malik BH, Hussain ML. Noninvasive Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) in Chronic Refractory Pain: A Systematic Review. *Cureus.* 2019; 11 (10): e6019.
33. Fonseka TM, MacQueen GM, Kennedy SH. Neuroimaging biomarkers as predictors of treatment outcome in Major Depressive Disorder. *J Affect Disord.* 2018; 233: 21–35.