


ПРАВИТЕЛЬСТВО РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ

ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
“ВЫСШАЯ ШКОЛА ЭКОНОМИКИ”»

Факультет социальных наук
Образовательная программа “Психология”
Направление подготовки 37.03.01 Психология

**Реорганизация корковых репрезентаций мышц верхней конечности на фоне
двигательного обучения**

Выпускная квалификационная работа
Выполнена **Асмоловой Анастасией Сергеевной**

 (подпись автора)

Руководитель
кандидат техн. наук,
П.А. Новиков



(подпись руководителя)

Научный консультант
кандидат мед. наук,
М.А. Назарова



(подпись консультанта)

Москва 2021

Оглавление

Введение	3
1. Моторное научение	9
<i>Моторное научение и биологическая обратная связь</i>	13
<i>Нейрофизиологические корреляты моторного научения</i>	13
2. Исследование реорганизации коры с помощью ТМС	16
<i>Базовые принципы ТМС</i>	16
<i>ТМС картирование моторной коры</i>	17
<i>Подходы ТМС картирования моторной коры</i>	19
<i>Надежность используемых параметров</i>	20
<i>Пластичность карт</i>	22
3. Латеральное торможение	24
Резюме литературного обзора	27
4. Эмпирическое исследование реорганизации корковых репрезентаций мышц на фоне двигательного обучения	29
4.1 Методологический раздел	29
4.2 Процедурный раздел	32
4.2.1 Выборка	32
4.2.2 Процедура	33
4.2.3 Анализ данных	39
4.3 Результаты	42
4.3.1 Результаты пилотного исследования	42
4.3.2 Поведенческие результаты	43
4.3.3 Результаты мультимышечного ТМС картирования двигательной коры «по сетке»	47
4.3.4 Результаты картирования «вдоль борозды»	54
4.4 Обсуждение результатов	58
4.5 Выводы	60
Заключение	61
Список источников	63
Приложение А	75
Приложение Б	77
Приложение В	79
Приложение Г	83

Введение

Возможности реорганизации коры головного мозга представляют большой интерес для исследователей по целому ряду направлений: определение нейропластичности в ходе нормального развития (McGregor et al., 2012), установление паттернов изменения в ходе процессов реабилитации у пациентов (Leao et al., 2020; Sollmann et al., 2020; Barz et al., 2018; Harris-Love et al., 2011), общие вопросы статичности-динамичности моторного гомункулуса (Nazarova et al., 2021).

Одним из возможных средств оценки пластичности на уровне коры выступает метод транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС), различные парадигмы которого позволяют изучать широкий спектр вопросов динамики нейрофизиологических процессов (Nazarova et al., 2021; Wilson et al., 2021; Ebbesen & Brecht, 2017). Например, метод ТМС картирования связан с созданием корковых репрезентаций – зон мозга, при стимуляции которых можно увидеть их связь с различными функциями (например, картирование речевых или моторных зон (Nazarova et al., 2021; Wilson et al., 2021; Ebbesen & Brecht, 2017; Nazarova & Blagovechtchenski, 2015). В ходе ТМС картирования моторных зон коры создаются корковые репрезентации мышц – области коры, при стимуляции которых на целевых мышцах регистрируются вызванные моторные ответы (ВМО) с помощью электромиографии (ЭМГ) (Nazarova et al., 2021). Так, одним из параметров пластичности или, наоборот, стабильности будут выступать изменения корковых репрезентаций мышц (Nazarova et al., 2021; Raffin & Siebner, 2019; Van de Ruit & Grey, 2017).

Реорганизация коры может возникать вследствие различных процессов – травм, научения, нормального развития – среди которых активно изучается пластичность при научении. Известно, что приобретение какого-либо моторного навыка сопровождается целым рядом нейрофизиологических изменений (Holland et al., 2015), в том числе, и реорганизацией корковых репрезентаций тренируемых мышц (Raffin & Siebner, 2019; Dempsey-Jones et

al., 2019). При этом, научная новизна работы заключается в рассмотрении реорганизации корковых репрезентаций мышц при тренировке, направленной на индивидуализацию пальцев, через призму латерального торможения. Способность выполнять пальцами точные движения обнаруживает свою необходимость в повседневной жизни на каждом шагу: от печатания на клавиатуре до плетения бисером. То, какие процессы на корковом уровне сопровождают приобретение подобных навыков, представляет не только фундаментальный интерес, но и практический – выполнение точных движений пальцами затруднено у пациентов, перенесших инсульт, даже при небольшой тяжести пареза (Xu et al., 2017; Назарова, 2015; Harris-Love et al., 2011) – определение паттернов реорганизации коры в процессе тренировки индивидуальных движений пальцев у здоровых людей может быть полезно в клинической практике во время реабилитации пациентов.

Проблема исследования

Данные исследований пластичности на фоне двигательного обучения противоречивы: существуют как работы, показывающие увеличение перекрытий между корковыми репрезентациями мышц (Raffin & Siebner, 2019), так и работы, в которых ТМС картирование не показало значимых различий до и после тренировки (van de Ruit & Grey, 2017). Таким образом, необходимо установление паттернов реорганизации коры.

Цели и задачи исследования

Целью работы является установление паттернов реорганизации корковых репрезентаций мышц верхней конечности на фоне приобретения точного моторного навыка. Для этих целей был использован моторный тренинг с биологической обратной связью (БОС) по ЭМГ, позволяющий испытуемым понимать, насколько точно они выполняют аккуратные движения пальцами, а реорганизация коры измерена с помощью ТМС картирования.

Также были выделены следующие задачи:

- Анализ литературы по пластичности моторной коры при двигательном обучении;
- Выработка дизайна исследования, включающая определение параметров тренировки (время выполнения блока, количество повторов, количество тренировочных сессий) и протоколов ТМС картирования;
- Тестирование программы для БОС-тренинга тонких движений пальцев по ЭМГ (определение числовых параметров, при которых будет считаться, что палец достаточно расслаблен, что тренировочный блок выполнен успешно и так далее);
- Приобретение навыка ТМС картирования с использованием МРТ-наavigируемой ТМС eXimia (Nexstim Ltd, Финляндия)
- Проведение пилотных исследований
- Сбор и анализ данных, в том числе освоение программы TMSmap (Novikov et al., 2018) и вычисление с ее помощью площадей и объемов корковых репрезентаций мышц, площадей и объемов перекрытий корковых репрезентаций мышц, earth mover's distance (EMD)
- Интерпретация результатов

Объект и предмет исследования

Объектом исследования выступила корковые ТМС репрезентации мышц руки у здоровых испытуемых, предметом – реорганизация корковых репрезентаций мышц руки при обучении тонкому двигательному навыку.

Гипотеза исследования

Предполагается, что тренировка, направленная на индивидуализацию движений пальцев («развязывание пальцев»), приведет к уменьшению

площадей перекрытий корковых репрезентаций тренируемых мышц, а также, возможно, к увеличению площадей и объемов карт тренируемых мышц. Также было выдвинуто предположение о том, что на фоне тренировки пальцев уменьшится площадь репрезентации проксимальных мышц руки.

Используемые методы и этапы проведения работы

В данной работе представлены предварительные результаты, так как сбор данных для исследования продолжается. Завершенные этапы работы включают в себя теоретический обзор литературы реорганизации коры на фоне моторного обучения, выработку дизайна исследования, тестирование программы для БОС-тренинга, проведение пилотных экспериментов и установление в ходе них оптимальных параметров тренировки. На данный момент в исследовании приняли участие 15 добровольцев: 7 человек в пилотной серии и 8 человек в основном эксперименте, которые были включены в финальный вариант анализа. Для проведения БОС-тренинга была использована программа TMSphi (Новиков и др., 2020), для оценки реорганизации корковых репрезентаций использовалось ТМС картирование с последующим анализом данных в программе TMSmap (Novikov et al., 2018). Изменение поведенческих и ТМС данных до и после обучения было проанализировано с помощью дисперсионного анализа с повторными измерениями.

Работа состоит из введения, 3 теоретических и 1 эмпирической главы, заключения, списка литературы и 4 приложений. Общий объем текста составляет 84 страницы; использовано 87 источников литературы, в том числе 82 на иностранном языке. Также данная работа содержит четыре таблицы и одиннадцать рисунков.

Основные понятия и сокращения

БОС-тренировка (ЭМГ-БОС тренировка) – тренировка с использованием биологической обратной связи по электромиографии

Вызванные моторные ответы, ВМО – регистрируемые с помощью ЭМГ сокращения мышц в ответ на импульсы ТМС

Горячая точка – точка, стимуляция которой приводит к наибольшим ВМО на целевой мышце

Корковая репрезентация (карта) мышцы – область коры головного мозга, ТМС которой приводит к ВМО

Объем корковой репрезентации мышцы – сумма амплитуд ВМО нормализованная на суммы амплитуд ВМО корковых репрезентаций всех мышц

Перекрытие корковых репрезентаций мышц – область коры, ТМС которой приводит к ВМО по двум и более мышцам

Техническая горячая точка – точка, стимуляция которой приводит к ВМО APB, ADM, EDC больше 150 μV и ВМО по APB больше, чем по другим мышцам

ТМС картирование – процедура ТМС в ходе которой определяются корковые репрезентации (в данной работе – мышц)

Центр тяжести – амплитудно-взвешенное положение катушки стимулятора

Abductor digiti minimi, ADM – мышца отводящая мизинец

Abductor pollicis brevis, APB – мышца отводящая большой палец

Biceps brachii, BB - бицепс

Extensor digitorum communis, EDC – разгибатель пальцев

Earth mover's distance, EMD – метрика, отражающая минимально необходимую работу, которую нужно проделать, чтобы преобразовать одно распределение в другое

First dorsal interosseous, FDI – первая межкостная мышца

1. Моторное научение

Моторное научение – явление улучшения точности, быстроты и постоянства выполнения движения на фоне тренировки (Parale & Hooks, 2018) – представляет большой интерес для исследователей, поскольку в ходе индивидуального онтогенеза каждого человека происходит усложнение двигательных программ, обуславливающих взаимодействие человека со средой (Александров, 2014). Также, моторное научение актуально в клинической практике, где данный феномен рассматривается как ключ к восстановлению двигательных функций (Ustinova et al., 2018).

Классическую теорию моторного научения развивал советский ученый Бернштейн Николай Александрович. Отталкиваясь от несовпадения во времени созревания анатомического субстрата и оформления моторики, Бернштейн предположил, что двигательный навык не является результатом «проторения соответственных межнейрональных связей» (Бернштейн, 1990, С. 164), но активной психомоторной деятельностью. Процесс научения включает в себя несколько стадий: определение ведущего уровня и двигательного состава движения, выявление необходимых коррекций и автоматизацию, на заключительном этапе происходит стабилизация (срабатывание координационных элементов навыка между собой, стандартизация акта и собственно стабилизация) (Бернштейн, 1990). Также, для клинических целей моторное научение часто рассматривается через призму теории функциональных систем Анохина (Устинова и др., 2018). Так, процесс моторного научения предполагает полезный приспособительный результат в качестве определяющего звена системы, антиципацию результата и избирательное вовлечение компонентов центральной нервной системы для достижения этого результата (Анохин, 1975).

Одной из главных проблем в ходе научения является сокращение степеней свободы, т.е. речь идет о выборе системы для выполнения какого-либо акта: когда в реализации моторного акта задействовано множество

разных уровней или систем, возникает большое количество степеней свободы (вариантов достижения цели с использованием различных средств, например, чтобы дотянуться до чашки на столе перед собой, можно согнуть плечо и разогнуть локоть, или можно держать руку близко к телу и согнуть туловище, чтобы поднести руку к чашке, Muratori et al., 2013). Следовательно, на начальных этапах научения происходит уменьшение степеней свободы, то есть определение ведущего уровня и двигательного состава движения сообразных задаче.

Бернштейн отмечал, что в начале процесса научения более высокий уровень, вместо ведущего, может быть активно вовлечен. Это связано с тем, что более высокий уровень обладает большими возможностями по коррекции акта (а также, большими сенсорными входами, сообщающими о течении акта). Например, при научении такому моторному навыку, как отведение одного пальца и расслабление мышц другого, нацеленному на пространственную точность, на начальных этапах будет соответствовать более высокий уровень – кортикальный – а именно 4 поле по Бродману, при этом, после автоматизации главенствующую роль будет играть уровень мышечных синергий. Синергия – это стабильное сочетание одновременных движений нескольких суставов (с большим количеством относительно независимых степеней свободы), составляющих единое функциональное целое, направленное на достижение единой цели (Klochkov et al., 2018).

Механизм формирования синергий можно интерпретировать на различных уровнях в зависимости от используемых для описания систем (Klochkov et al., 2018). Например, кинематический уровень рассматривает синергию как модель ковариации углов суставов при выполнении двигательной задачи с определением в терминах кинематических параметров (Klochkov et al., 2018). Мышечный уровень предполагает согласованное функционирование групп мышц, участвующих в выполнении движения, так что движение приобретает стандартную форму и преобразуется в

двигательный стереотип при выполнении определенных двигательных задач (Klochkov et al., 2018). Наконец, на уровне нейронов один из факторов, формирующих синергию, можно рассматривать как дивергенцию от одного пирамидного нейрона ко многим α -мотонейронам в спинном мозге (Klochkov et al., 2018).

Другие классические теории моторного научения, как, например, теория Фиттса и Познера (Taylor & Ivry, 2012; Fitts & Posner, 1967), предлагают три ступени процесса: когнитивную, ассоциативную и автономную. На когнитивной стадии происходит определение цели и подходящей последовательности действий для её достижения. Ассоциативная ступень предполагает активную работу внимания, которое выделяет специфические компоненты моторного акта. Заключительный этап состоит в автоматизации полученного навыка.

Несколькими годами позднее была предложена двухстадийная модель моторного научения (Gentile, 1972): сначала происходит «выработка идеи движения», включающая определение цели и характеристик среды, селективное внимание, выработку плана движения и коррекцию; на второй стадии («фиксации») человек совершенствует уровень владения новым двигательным паттерном.

Из описанных выше нескольких теорий моторного научения видно, что несмотря на то что авторы выделяют разное количество стадий в процессе моторного научения, компоненты, в него входящие, схожи во всех случаях. Во-первых, из всех теорий следует, что это активная деятельность человека. Во-вторых, она направлена на достижение определенной цели и, поэтому предполагает: а) формирование программы (схемы) моторного акта и б) коррекцию в процессе научения.

Так как многие исследователи сходятся в том, из каких элементов состоит моторное научение, не меньший интерес для современной науки

представляют нейрофизиологические характеристики моторного научения – а именно анатомический субстрат и физиологические изменения. Поэтому далее будут рассмотрены различные кортикальные и субкортикальные структуры и динамика их состояний на фоне моторного научения.

Исследование Brownstone et al. (2015) показало, наиболее вероятным базовым модулем научения могут выступать спинальные структуры: при травмах спинного мозга положительное влияние на процесс восстановления оказывает тренинг на локомоцию, что, как предполагают ученые, может свидетельствовать о том, научение локомоциям происходит на уровне спинного мозга.

Самыми известными структурами, которым приписывают роль в моторном научении, являются базальные ганглии и мозжечок (Bosch-Bouju et al., 2013). Хвостатое ядро часто ассоциируется с пространственным аспектом моторного акта (Nikosaka et al., 2002), в то время как передний стриатум – с «запоминанием» новых двигательных последовательностей, а задний стриатум – с правильным воспроизведением уже выученных движений (при повреждении этого отдела наблюдаются нарушения при выполнении уже известных моторных актов). Мозжечок в свою очередь связан с временным аспектом двигательного навыка: выученная последовательность движений выполняется с меньшей временной точностью при ингибировании активности клеток мозжечка (Lee et al., 2015; Zeeuw & Brinke, 2015).

Что касается кортикального уровня в ходе моторного научения, то тут Leisman, Moustafa, & Shafir, 2016 выделили иерархическую организацию: базовым уровнем моторного контроля считается первичная моторная кора (M1); далее идет премоторная кора, координирующая различные моторные программы для выполнения действия; дополнительная моторная кора связана с планированием целенаправленного моторного акта.

Моторное научение и биологическая обратная связь

Теории моторного научения подчеркивают важность мониторинга и корректировки движения при научении – для этих целей во многих исследованиях используется тренировка с биологической обратной связью по ЭМГ. Например, работы, в которых участниками выступали спортсмены, продемонстрировали, что тренировка с биологической обратной связью эффективнее, чем обычная (Croce, 1986; Cummings, Wilson, & Bird, 1984). Использование биологической обратной связи в экспериментах с музыкантами (LeVine & Irvine, 1984) и с пациентами во время реабилитации (Kim, 2017) имеет аналогичный эффект. Не существует единого определения того, как именно должен выглядеть тренинг, но, как правило, используется 5 и более тренировочных сессий (с продолжительностью тренинга неделю и более), по 30-40 минут каждая (Hirano et al., 2018; Kim, 2017; Sugawara et al., 2012; Croce, 1986; Cummings, Wilson, & Bird, 1984; LeVine & Irvine, 1984). Помимо того, что тренировка может быть направлена на запоминание моторной последовательности или усиление движения, целью тренинга могут выступать и точные движения пальцами: выполнение движения одним пальцем и одновременное расслабление мышц другого (Sugawara et al., 2012). Так как испытуемому бывает не всегда понятно, насколько оптимально он напрягает или расслабляет мышцу, биологическая обратная связь по ЭМГ оказывается особенно важной и выступает единственным источником информации. Дополнительно в исследовании Sugawara et al. (2012) было показано, что тренировка расслабления пальца приводит к усилению ингибирования на корковом уровне, подробнее о латеральном торможении будет сказано позднее.

Нейрофизиологические корреляты моторного научения

Многие современные исследования (Raffin & Siebner, 2019; Christiansen et al., 2017; Mawase et al., 2017; van de Ruit & Grey, 2017; Gabitov et al., 2015) фокусируются на изменениях в физиологии нервной системы, связанных с

научением. Например, Mawase с соавторами (2017) показали, что моторное научение, в отличие от простого повторения движения, приводит к пластичности M1. Одной группе испытуемых предлагался полноценный тренинг, в то время как второй пробы предъявлялись в случайном по уровню сложности порядке, что снизило успешность испытуемых во время тренировки и, по мнению авторов, должно было помешать приобретению моторного навыка. Пластичность ученые определили как разницу амплитуд вызванных моторных ответов (ВМО) при стимуляции в M1 до и после тренинга. Оказалось, что только в ситуации тренинга, но не при повторении движения, наблюдается пластичность моторной коры. Подобная ситуация наблюдается и при исследовании животных: пластичность (реорганизация моторной коры) проявляется только когда животные учатся новому моторному навыку – простое повторение движения к изменениям не приводит (Nudo, 2013)

Более того, исследования показывают, что нейрофизиологические изменения происходят не только в контралатеральном полушарии (Christiansen et al., 2017; Gabitov et al., 2016). Работы с фМРТ установили, что при выполнении выученного движения даже нетренированной рукой у человека активируется полушарие, связанное с тренированной рукой (т.е. ипсилатеральное полушарие также подвергается реорганизации в ходе моторного научения). Интересно, что тренинг приводит и к изменению возбудимости – а именно, уменьшению кортикоспинальной возбудимости (причем, оно наблюдается только в начале тренировки, предположительно свидетельствуя о том, что пластичность может являться следствием быстрого научения – резкого улучшения выполнения движения после первой тренировки – Holland et al. (2015)).

Недавняя работа Raffin & Siebner (2019) продемонстрировала, что тренинг уменьшил внутрислоушарное ингибирование с коротким межстимульным интервалом для тренируемой мышцы также, как и для

нетренированной мышцы той же руки. Исследователи в том числе показали и другие процессы реорганизации на корковом уровне (изменение областей М1, связанных с работой мышц) на фоне моторного научения, которые будут подробно рассмотрены в следующей главе.

Обзор многочисленных работ по моторному научению выявил, с одной стороны, небольшие разночтения в определении процесса обучения двигательному навыку, с другой стороны, заметно, что авторы зачастую говорят о сходных элементах, называя их разными именами. При этом, моторное научение является комплексным процессом, вовлекающим большое количество анатомических структур: от спинного мозга до передних отделов коры больших полушарий. Более того, такой процесс связан с нейропластичностью, также отражающейся в целом множестве физиологических изменений: от изменений в активности ипсилатерального полушария до дезингибирования тренируемой мышцы. Ряд работ сделали фокусом своего исследования не просто пластичность на кортикальном уровне, но реорганизацию пространственных представлений мышц в М1 на фоне тренировки – метод ТМС позволяет точно оценить такие процессы, поэтому о картировании с помощью ТМС далее и пойдет речь.

2. Исследование реорганизации коры с помощью ТМС

Метод транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) на протяжении нескольких десятилетий активно применяется в нейронаучных и клинических исследованиях (Nazarova et al., 2021) он обладает достаточно высоким временным и пространственным разрешением и позволяет проверять гипотезы о каузальных связях между нейрофизиологическим субстратом и изучаемыми конструктами (Krieg, 2017; Rotenberg, 2014). В данной главе последовательно будут рассмотрены сначала базовые принципы метода ТМС, затем возможности его применения для оценки процессов реорганизации на кортикальном уровне, а также, основные изучаемые при этом параметры.

Базовые принципы ТМС

В основе метода ТМС лежит принцип электромагнитной индукции: переменное магнитное поле индуцирует переменное электрическое поле. Максимальная напряженность магнитного поля в ТМС приборах достигает 2.5 Тесла. Магнитное поле беспрепятственно проходит через череп и мозговые оболочки, индуцируя электрическое поле в мозге параллельное току в катушке (Rotenberg, 2014). Нейрофизиологические эффекты ТМС связаны как с деполяризацией, так и с гиперполяризацией клеток (Krieg, 2017).

При ТМС зачастую используется навигация по индивидуальным МРТ-сканам, во время которой с помощью навигации положение катушки сопоставляется с трехмерной моделью головы, создаваемой на основе заранее полученных T1 срезов (Krieg, 2017; Rotenberg, 2014). Этот метод позволяет адаптировать стимуляцию к индивидуальным параметрам испытуемого, в том числе индивидуальному расположению борозд и извилин. Дополнительно, благодаря онлайн навигации, становится возможна моментальная корректировка положения катушки, если оно по какой-либо причине перестает быть оптимальным (например, испытуемый немного повернул голову).

Для оценки нейрофизиологических изменений, сопровождающих научение, зачастую используется метод ТМС (Carson et al., 2016). Существуют различные парадигмы стимуляции, позволяющие изучать разные аспекты процесса. В частности, одноимпульсная ТМС может использоваться для соматотопического картирования в клинике, причем стимуляции подвергаются не только моторные зоны. О картировании моторной коры с помощью ТМС далее и пойдет речь.

ТМС картирование моторной коры

Картирование моторной коры имеет длительную историю: более ста лет назад благодаря применению инвазивной стимуляции удалось показать существование моторных карт (Morishita et al., 2020; Ebbesen & Brecht, 2017). Несмотря на то, что применение идей локализационизма к высшим психическим функциям вызывает у многих ученых вполне закономерные вопросы, в области исследований моторики он все еще остается активно практикуемым, хотя и уступает место коннекционизму (Morishita et al., 2020; Ebbesen & Brecht, 2017; Nazarova & Vlagovechtchenski, 2015). Работы Ферье с моторными картами у обезьян и Пенфилда и Расмуссена с моторными картами у людей не только укрепили это представление, но и наглядно продемонстрировали особенности соматотопической организации моторной коры (Ebbesen & Brecht, 2017; Penfield & Rasmussen, 1950). Создание таких карт – областей, связанных с определенными психическими функциями – получило название картирования. При этом, моторный гомункулус Пенфилда и Расмуссена разделен на различные зоны, соответствующие репрезентациям большого пальца, указательного и так далее (Wilson et al., 2021; Ebbesen & Brecht, 2017; Scott, 2008).

Хотя в ранних нейрофизиологических работах для создания карт использовалась инвазивная стимуляция мозга, открытие других, неинвазивных методов позволило проводить картирование намного чаще и на здоровых выборках. Часто в таких целях используется и ТМС, что привело к

значительному дополнению открытия Пенфилда и Расмуссена (Wilson et al., 2021). Например, стало известно, что между моторной корой и мышцами связь не 1:1, что выражается в феноменах конвергенции и дивергенции в моторной коре: конвергенция – совместная активация двух и более участков коры для выполнения определенного движения, а дивергенция – синхронная активация различных моторных систем при стимуляции одного участка коры (Wilson et al., 2021; Schieber, 2001). Еще одним феноменом, свидетельствующим в пользу неоднозначности соматотопической организации моторной коры, является существование так называемых негативных моторных карт – областей моторной коры, стимуляция которых приводит не к возникновению ВМО, а наоборот, к ингибированию (Wilson et al., 2021; Ebbesen & Brecht, 2017). Неопределенность в понимании соматотопики моторной коры добавляют и факты перекрытия между картами, продемонстрированные большим числом работ (Nazarova et al., 2021; Wilson et al., 2021; Morishita et al., 2020; Willett et al., 2020; Graziano, 2016; Devanne et al., 2006; Beisteiner et al., 2001), и нахождение горячей точки – зоны, ТМС которой приводит к наибольшим ВМО – вне М1 у здоровых людей (Ahdab et al., 2016).

Сомнения в стабильности и однозначности соматотопической организации главной моторной коры привели к некоторому смещению исследовательского интереса: все чаще и чаще при картировании внимание обращается не на отдельные мышцы, а на функциональные блоки. Такой подход представляется вполне закономерным, ведь в повседневной жизни люди не напрягают мышцы изолированно, а задействуют целые группы мышц для выполнения какого-либо движения (Graziano, 2016; Ejaz et al., 2015). К тому же, перекрытия между картами чаще наблюдаются как раз для мышц, которые вместе участвуют в двигательных программах (Ejaz et al., 2015).

Растущее число работ по использованию ТМС для картирования моторной коры и демонстрация ими отсутствия стабильности корковых репрезентаций мышц исследовало вопрос надежности применения метода

ТМС для таких целей (Nazarova et al., 2021; Cavaleri et al., 2018; McGregor et al., 2012). В исследовании McGregor et al. (2012) удалось показать сопоставимость результатов картирования, проведенного с помощью ТМС, и полученных в ходе фМРТ корковых репрезентаций мышц. Также, частью исследований было продемонстрировано, что ТМС картирование может давать воспроизводимые результаты при соблюдении определенной интенсивности стимуляции и необходимого минимального количества стимулов (Cavaleri et al., 2017; Thordstein et al., 2013). Дополнительно, некоторые авторы указывают на значимость индивидуализации параметров ТМС в ходе картирования, в частности ориентация катушки перпендикулярно (или почти перпендикулярно) борозде при стимуляции М1 (Raffin et al., 2015; Bashir et al., 2013).

Таким образом, приведенные выше работы указывают на большую популярность представления о соматотопической организации М1 ещё со времен Пенфилда. При этом, до открытия метода ТМС процесс картирования был более затруднительным, так как чаще всего использовались инвазивные методы стимуляции. Внедрение ТМС в исследовательскую практику позволило значительно расширить Пенфилдовские представления о соматотопической организации М1. Далее и пойдет речь о подходах ТМС картирования моторной коры и надежности используемых параметров, а также, о пластичности ТМС карт.

Подходы ТМС картирования моторной коры

Итак, широкое использование ТМС картирования для изучения реорганизации коры требует использования надежных протоколов, единообразной процедуры исследования и выбора параметров, на которые следует обращать внимание.

Как правило, процедура ТМС картирования включает в себя следующие этапы (Nazarova et al., 2021): поиск горячей точки, определение моторного

порога покоя, картирование по выбранному протоколу. На первом этапе производится «грубое картирование» - стимуляция выбранной области для определения горячей точки, т.е. точки, в которой амплитуды ВМО по целевой мышце были бы в диапазоне 300-800 мкВ (Bashir, Perez, Horvath, & Pascual-leone, 2013; Laura, Julkunen, & Sara, 2008). Затем в выбранной точке определяется моторный порог покоя – минимальная интенсивность стимуляции, при которой в 5 из 10 случаев наблюдаются ВМО с амплитудой от 50 мкВ (Krieg, 2017). Существует множество различных протоколов стимуляции при ТМС картировании (Nazarova et al., 2021), я подробно остановлюсь на трех самых популярных:

- «По сетке». Подход зарекомендовал себя как «золотой стандарт картирования» (Jonker et al., 2019). Стимуляция производится по заранее сгенерированной сетке таким образом, что в клетках размером 5x5 мм подается по одному стимулу, а затем полученный набор может быть повторен несколько раз (Nazarova et al., 2021; Cavaleri et al., 2018).
- «Псевдорандомный». Метод картирования представляет собой стимуляцию в случайном порядке, при которой сначала находятся границы корковых репрезентации (т.е. зоны, при стимуляции которых не наблюдаются ВМО), а затем стимуляция производится внутри полученных границ (Jonker et al., 2019). Считается, что такой метод сопоставим с предыдущим по своей надежности (Jonker et al., 2019).
- «Вдоль борозды». Подход предполагает стимуляцию вдоль центральной борозды в медиальном направлении с последующим повторением точек (Nazarova et al., 2021; Raffin et al., 2015).

Надежность используемых параметров

Указанные выше протоколы считаются надежными подходами стимуляции, при этом различается тест-ретестовая воспроизводимость некоторых анализируемых параметров карт, получаемых при использовании данных протоколов. В ряду наиболее часто используемых встречаются такие

параметры как (Nazarova et al., 2021): площади и объемы (сумма амплитуд ВМО нормализованная на суммы амплитуд ВМО всех карт) корковых репрезентаций мышц, горячая точка (точка, стимуляция которой приводит к наибольшему ВМО по целевой мышце (Bashir, Perez, Horvath, & Pascual-leone, 2013; Laura, Julkunen, & Sara, 2008)) и центр тяжести (амплитудно-взвешенная средняя позиция катушки), а также все вышеперечисленные параметры для перекрытий между картами. В исследованиях также анализируют значения моторного порога покоя (минимальной интенсивности стимуляции, необходимой для возникновения ВМО в 5 из 10 случаев) и earth mover's distance (EMD), или метрики Вассерштейна – минимальной работы, которую необходимо совершить для преобразования одного распределения в другое (Novikov et al., 2018). Надежность, или тест-ретестовая воспроизводимость, в исследованиях определяется как стабильность анализируемых параметров при проведении двух и более ТМС картирований с перерывом от пяти дней. Как уже отмечалось ранее, площади получаемых ТМС карт могут сильно меняться от картирования к картированию в силу высокой вариативности ВМО (Kraus & Gharabaghi, 2016; Carson et al., 2016). Недавние исследования на здоровых людях показали высокую воспроизводимость таких параметров, как центр тяжести (Kraus & Gharabaghi, 2016) и моторный порог покоя (Tedesco Triccas et al., 2018; Kraus & Gharabaghi, 2016; Forster et al., 2014) и параметры перекрытий между картами (Nazarova et al., 2021). При этом, надежность таких параметров наблюдается как при стимуляции в состоянии покоя, так и при определении интенсивности стимуляции используя активный моторный порог (Ngomo et al., 2012).

В таблице ниже приведены исследования параметров карт с абсолютной воспроизводимостью (под абсолютной воспроизводимостью понимается возможность интерпретации на внутрииндивидуальном уровне в противовес относительной – позволяющей находить межиндивидуальные различия (Nazarova et al., 2021)).

Таким образом, можно заключить, что ТМС картирование является надежным инструментом оценки реорганизации корковых репрезентаций мышц, поскольку большое количество исследований продемонстрировало стабильность получаемых при первом и повторном картировании результатов.

Пластичность карт

Как уже отмечалось ранее, корковые репрезентации мышц могут меняться. При этом, ТМС картирование может выступать надежным инструментом для оценки таких процессов, поэтому далее пойдет о речь о пластичности ТМС карт у животных и у людей.

Исследования реорганизации корковых репрезентаций на обезьянах показывают, что как тренировка дистальных, так и тренировка проксимальных мышц приводит к изменениям карт (в частности к увеличению репрезентаций тренируемых мышц (Gupta et al., 2020)). При этом, на приматах также было продемонстрировано, что длительная фармакологическая деактивация областей М1 не приводит к реорганизации моторной коры и обязательным условием нейропластичности является тренировка (Wyssa et al., 2013).

У людей исследования пластичности карт зачастую связано с изучением процессов реабилитации (Leao et al., 2020; Sollmann et al., 2020; Barz et al., 2018; Harris-Love et al., 2011). Все больше данных подтверждают тесную взаимосвязь между реорганизацией коры и реабилитацией после травм. Реорганизация моторной карты после травмы состоит, по-видимому, как минимум из двух фаз: немедленный сдвиг сохраненных моторных репрезентаций сразу после травмы, за которым следует фаза, зависящая от реабилитации, контролирующей динамические изменения карт в масштабе времени от нескольких недель до нескольких месяцев после травмы (Li & Hollis, 2017). При активном использовании конечностей их репрезентации могут занимать «территории» карт ампутированных конечностей: например, в работе (Dempsey-Jones et al., 2019) сравнивались репрезентации нижних

конечностей у людей без верхних конечностей и контрольной группы – активное использование ног для действий, которые обычно выполняются руками, приводит к тому, что соматотопическая организация мышц ноги пациентов становится аналогичной соматотопической организации репрезентаций руки у контрольной группы.

В противовес этому работы по пластичности, проводимые на здоровых людях, свидетельствуют о противоречиях в направленности нейрофизиологических изменений при моторном научении (Carson et al., 2016) или вообще их отсутствии (van de Ruit & Grey, 2017), поэтому некоторые авторы ставят под сомнение использование ВМО в качестве надежной меры оценки корковой реорганизации (Carson et al., 2016). Например, в работе Van de Ruit & Grey (2017) было продемонстрировано отсутствие значимых различий в параметрах карт на фоне тренировки, в то время как недавняя работа Raffin & Siebner (2019) выявила увеличение репрезентаций тренируемых мышц. В связи с этими противоречиями в данных, существует необходимость проведения дополнительных исследований реорганизации корковых репрезентаций на фоне двигательного научения.

3. Латеральное торможение

Латеральное торможение – нейрональный механизм подавления активности зон, находящихся рядом с активированной областью, для селекции необходимых нейронных сетей (Blakemore et al. 1970). Идея латерального торможения получила широкое распространение при рассмотрении сенсорной системы, после чего стала исследоваться также в моторной системе (Sohn & Hallett, 2004). В приложении к моторной системе латеральное торможение рассматривается как механизм избирательного вовлечения мышц для выполнения желаемого движения (Sohn & Hallett, 2004). Даже самые простые движения одним пальцем всегда требуют сокращения нескольких мышц, поэтому часто наблюдаются феномены ко-активации многих мышц конечности (Ervilha et al., 2012; Schieber, 2001; Schieber, 1991), например, когда испытуемого просят максимально отвести один палец в сторону и одновременно регистрируется увеличение активности по другим пальцам до 50% от амплитуды тренируемого пальца (Beck & Hallett, 2011). При этом, существует предположение, что выполнение такого точного движения, как игра на музыкальном инструменте или печатание на клавиатуре, предполагает селективную активацию мышц, которая и достигается благодаря латеральному торможению (Duque et al., 2017; Beck & Hallett, 2011; Sohn & Hallett, 2004).

ТМС является одним из возможных средств для изучения латерального торможения в моторной коре. В частности, парадигма парной стимуляции (два следующих друг за другом импульса ТМС с временным интервалом от 1 до 250 мс) позволяет исследовать феномены внутрислоевого ингибирования с коротким (short-interval intracortical inhibition, SICI) и длинным (long-interval intracortical inhibition, LICI) межстимульными интервалами. Возможной основой ингибирования называют ГАМК-ергическую систему (Beck & Hallett, 2011). Более того, работы показывают, что латеральное торможение имеет в моторной системе соматотопическую организацию: торможение происходит

вокруг активированной зоны по принципу от центра к периферии (Dubbioso et al., 2017).

Особую роль латеральное торможение играет при попытке выполнить какое-либо движение пальцами изолированно: например, когда задача испытуемого заключается в том, чтобы отводить один палец и расслаблять мышцы другого. Kassavetis с соавторами (2012) показали: если в такой экспериментальной задаче дополнительно производить вибростимуляцию пальца, мышцы которого должны быть расслаблены, латеральное торможение усиливается – вибростимуляция играет здесь роль своеобразного афферентного сигнала для моторной системы о том, что мышца напряжена и ее нужно расслабить.

Латеральное торможение может быть модифицировано на фоне тренировок. Исследования на музыкантах демонстрируют, что латеральное торможение при выполнении изолированных движений пальцами у музыкантов проявляется сильнее, чем у контрольной группы (Márquez et al., 2018; Furukawa et al., 2017). В то же время, часть работ показывает обратное: у музыкантов латеральное торможение менее выражено в сравнении с немусыкантами (Shin et al., 2012). Также, при исследовании реорганизации коры у пациентов с инсультом, снижение ингибирования было связано с более выраженной на фоне двигательной реабилитации реорганизацией коры (Lierpert et al., 2006): проводя оценку внутриполушарного ингибирования до и после реабилитации, авторы продемонстрировали, что центр тяжести на фоне моторной тренировки смещается к месту в коре, где до терапии ингибирование было выражено слабее всего, одновременно с этим увеличивается площадь корковой репрезентации тренируемой мышцы.

Более подробно будет рассмотрена работа Sugawara et al. (2012). Тренировка на индивидуализацию движений пальцев заключалась в следующем: испытуемые должны были отводить в сторону указательный палец (при этом, напрягая мышцу FDI на 40% от максимума), оставляя мышцу

ADM расслабленной (ADM не должна была напрягаться больше чем на 5% от максимума) – для биологической обратной связи использовалась поверхностная ЭМГ. С помощью парной ТМС исследователи оценивали выраженность SICI для FDI и ADM до и после тренировки. Выраженность SICI в FDI в покое после тренировки не изменилась, в то время как выраженность SICI в ADM стал более выраженным. Авторами было выдвинуто предположение, что селективная активация FDI требует увеличения торможения ADM.

Таким образом, индивидуализация движений пальцев связана с действием латерального торможения в моторной системе и тренировка движений, выборочно вовлекающих пальцы, через усиление латерального торможения может приводить и к другим «дивергентным» процессам на корковом уровне, как, например, увеличение расстояния между корковыми репрезентациями тренируемых мышц.

Резюме литературного обзора

Анализ литературы по моторному научению показал, что такой комплексный феномен сопряжен с целым рядом нейрофизиологических изменений на разных уровнях нервной системы (Raffin & Siebner, 2019; Christiansen et al., 2017; Mawase et al., 2017; van de Ruit & Grey, 2017; Gabbitov et al., 2015), в то же время одним из часто используемых методов оценки таких изменений выступает ТМС (Nazarova et al., 2021; Morishita et al., 2020; Raffin & Siebner, 2019; Ebbesen & Brecht, 2017; Nazarova & Blagovechtchenski, 2015). С помощью ТМС можно измерять изменение различных параметров, при этом большой интерес представляет реорганизация корковых репрезентаций мышц: несмотря на существовавшие ранее представления о стабильности и однозначности соматотопической организации M1, множество работ продемонстрировало пластичность такой структуры на фоне научения (Gupta et al., 2020; Dempsey-Jones et al., 2019; Raffin & Siebner, 2019; Wyssa et al., 2013). Хотя существуют исследования, которым удалось показать изменения корковых репрезентаций мышц, также есть и работы, в которых не было выявлено реорганизации M1 (van de Ruit & Grey, 2017; Carson et al., 2016). В то же время роль одного из феноменов в моторной системе, связанного как с научением (Márquez et al., 2018; Furukawa et al., 2017; Sugawara et al., 2012), так и с некоторыми аспектами пластичности коры головного мозга (Liepert et al., 2006) – латерального торможения – в процессах изменения корковых репрезентаций мышц остается неустановленной.

Таким образом, существование противоречий относительно паттернов реорганизации M1 на фоне обучения, с одной стороны, и предположение о влиянии латерального торможения на них, с другой стороны, отражает необходимость проведения дополнительных исследований. При этом, исходя из определения самого феномена, латеральное торможение должно особенно сильно проявляться при научении тонкому моторному навыку, требующему селективного вовлечения мышц. Так как селективная активация мышц связана

с усилением торможения в М1, может предположить, что научению точному движению пальцами будет приводить к увеличению латерального торможения и, как следствие, уменьшению перекрытий корковых репрезентаций тренируемых мышц.

4. Эмпирическое исследование реорганизации корковых репрезентаций мышц на фоне двигательного обучения

4.1 Методологический раздел

На основании рассмотренных в теоретическом обзоре источников можно сделать вывод о существовании противоречий относительно того, к каким именно эффектам реорганизации корковых репрезентаций приводит моторное обучение. Часть работ показывает значимые различия ТМС корковых репрезентаций мышц до и после научения (Raffin & Siebner, 2019), в то время как другие работы демонстрируют их отсутствие (Carson et al., 2016; Van de Ruit & Grey, 2017). В связи с этим, работа будет направлена на изучение реорганизации ТМС корковых репрезентаций мышц верхней конечности на фоне обучения тонкому двигательному навыку с использованием ЭМГ-БОС.

Актуальность и научная новизна исследования

Актуальность данного исследования, с одной стороны, заключается в необходимости более глубокого понимания связи двигательного обучения и реорганизации двигательной коры, с другой стороны, данный вопрос важен с трансляционной точки зрения для определения возможностей использования ТМС картирования двигательной коры в динамике, например, на фоне реабилитации пациентов после инсульта или в ходе развития заболевания (Nazarova et al., 2021; Nakagawa et al., 2020; Chieffo et al., 2019; Barz et al., 2018; Назарова, 2015)(Xu et al., 2017; Назарова, 2015; Harris-Love et al., 2011).

Исследование позволит пролить свет на такой важный аспект корковой пластичности, связанный с научением, как изменения коркового представительства мышц в процессе приобретения точного двигательного навыка. Работа не просто предполагает тренировку движения, что является частым объектом исследований нейрофизиологических изменений на фоне моторного научения (Berlot, Popp, & Diedrichsen, 2020; Raffin & Siebner, 2019), но обучение именно изолированному движению – индивидуализации движений пальцев.

Цели и задачи исследования

Целью данного исследования является установление особенностей реорганизации корковых репрезентаций мышц верхней конечности на фоне моторного научения.

Исходя из цели работы был сформулирован ряд задач:

- Теоретические задачи
 - Изучение литературы, посвященной моторному научению и применению ЭМГ-биологической обратной связи для этих целей;
 - Изучение литературы по принципам, возможностям и ограничениям ТМС картирования двигательной коры;
 - Изучение актуальных статей, посвященных нейрофизиологическим изменениям, происходящим в первичной моторной коре при приобретении нового навыка (включая использование различных методов нейровизуализации: фМРТ, ТМС, ЭЭГ – а также, различные моторные задачи);
- Методологические задачи
 - Разработка дизайна исследования, включающая определение тренируемых и контрольных мышц, выбор движений;
 - Выбор протокола ТМС картирования из существующих протоколов (Nazarova et al., 2021; Cavaleri, Schabrun, & Chipchase, 2018; Raffin et al., 2015);
 - Выбор оптимальных параметров двигательной тренировки с использованием ЭМГ-БОС;
- Эмпирические задачи
 - Освоить процедуру проведения картирования двигательной коры с использованием МРТ-навигаруемой ТМС;

- Провести экспериментальное исследование;
- Произвести анализ полученных в ходе проведения экспериментов данных, включая построение карт корковых репрезентаций мышц и вычисление их параметров с помощью программы TMSmap (Novikov et al., 2018), а также анализ поведенческих данных;

Объект и предмет исследования

Объектом данного исследования выступает пластичность M1 на фоне моторного научения, предметом – реорганизация корковых репрезентаций, полученных с помощью ТМС, в ходе приобретения двигательного навыка.

Операционализация понятий

Корковые репрезентации мышц в данном исследовании определяются как области коры, при стимуляции которых с помощью ТМС регистрируются ВМО с указанных мышц (Nazarova et al., 2021). Реорганизация таких корковых репрезентаций мышц понимается как изменение параметров ТМС карт, полученных с помощью приложения TMSmap (Novikov et al., 2018) включая площадь и объем ТМС карт, координаты горячей точки и центра тяжести, а также, площадь и объем перекрытия между картами и расстояние между ними (Nazarova et al., 2021). Перекрытия между картами – области, в которых наблюдаются ВМО по двум и более мышцам.

Моторное научение определяется как разница в успешности выполнения движения до и после тренировки. Успешность выполнения выражается в процентах от абсолютного максимума по мышце, т.е. перед началом тренировки фиксируется максимальное значение при выполнении движения в мкВ, далее, в процентах от этого числа находится амплитуда сокращения, которое может сделать человек, не напрягая при этом другой палец. Само движение на индивидуализацию пальцев в эмпирическом исследовании понимается как отведение в сторону одного пальца и удержание, при этом,

второго пальца в расслабленном состоянии. Здесь приведены краткие определения, в процедурном разделе более подробно описывается подбор всех параметров.

Гипотеза

Опираясь на результаты предыдущих работ и известные данные о реорганизации коры, было выдвинуто предположение о том, что повышение способности независимого сокращения мышц руки будет сопровождаться уменьшением относительной площади перекрытия между корковыми репрезентациями тренируемых мышц, в то время как площади и объемы этих мышц могут даже увеличиться.

4.2 Процедурный раздел

4.2.1 Выборка

На данный момент набор испытуемых в исследование продолжается, в исследование вошло 15?? человек (демография), из них в основном экспериментальном блоке приняли участие 8 человек (мужчины, 18-26 лет, $M = 21.13$, $SD = 2.30$). А также у 7 человек были проведены пилотные эксперименты (6 женщин, 20-24 года, $M = 21.51$, $SD = 1.27$). Помимо стандартных критериев исключения для ТМС (Rossi et al., 2020), описанных в приложении Б, критериями исключения также являлись: дискомфорт во время проведения процедуры ТМС и наличие у испытуемого особых моторных навыков (например, игра на музыкальных инструментах в последние 2 года 2 и более раз в неделю). К участию допускались только испытуемые мужского пола, поскольку фаза менструального цикла у испытуемых женского пола оказывает влияние как на возбудимость коры при ТМС картировании, так и на процесс моторного научения (Holland et al., 2015). В частности, известно, что возбудимость коры ниже во время лютеиновой фазы (Hausmann et al., 2006; Smith et al., 1999)

Все добровольцы – правши (по Эдинбургскому опроснику, см. приложение А) без психических и неврологических заболеваний (Rossini et al., 2015). Перед началом эксперимента участники подписывали информированное согласие.

4.2.2 Процедура

Перед началом исследования все испытуемые проходили процедуру МРТ, так как индивидуальные МРТ-сканы T1 с толщиной сагиттальных срезов 1 мм впоследствии использовались для навигации ТМС. Непосредственно перед началом эксперимента участники заполняли скрининговый опросник, включающий вопросы о том, сколько часов перед процедурой спал испытуемый, принимал ли он какие-либо психоактивные вещества последние 24 часа и т.п. (полный список вопросов можно увидеть в приложении Б).

В первый день испытуемые проходили процедуру мультимышечного нТМС картирования на аппарате Nexstim Eximia. Далее, не позднее, чем через два дня после этого начиналось моторное обучение, состоявшее из 10 тренировочных сессий с перерывами не более двух дней подряд. После прохождения двигательного обучения не позднее, чем через два дня, проводилось повторное нТМС картирование.

Исследование проходило по доэкспериментальному плану, так как измерения до и после вмешательства проводились на одной группе. Отсутствие контрольной группы объясняется тем, что невозможно предложить выполнение движения в течение 10 раз контрольной группе так, чтобы оно при этом было строго отлично от собственно тренировки, а также, тем что настоящая работа является продолжением работы, посвященной определению воспроизводимости данных ТМС картирования моторной коры, и данные полученные в этой предыдущей работе могут быть сопоставлены с результатами настоящего исследования. (Nazarova et al, 2021). При этом, в дополнении к корковым репрезентациям двух тренируемых мышц строились

ТМС карты трех контрольных мышц, тренировка которых не производилась, но по картам, которых также можно было оценить насколько меняются параметры карт при повторной процедуре ТМС.

ТМС картирование

Как уже отмечалось ранее, испытуемые проходили процедуру ТМС до и после моторного научения. На подготовительном этапе производилась установка биполярных электродов на мышцы правой руки: abductor pollicis brevis, APB; abductor digiti minimi, ADM; first dorsal interosseous, FDI; extensor digitorum communis, EDC и biceps brachii, BB – на брюшко мышцы и на 2 см дистальнее (на сухожилие или кость), референт на запястье. Для регистрации поверхностной ЭМГ использовался усилитель аппарата МРТ-навигируемой ТМС eXimia (Nexstim Ltd, Финляндия) с частотой оцифровки 3 кГц, фильтры 10-50 Гц.



Рисунок 1 – Пример постановки электродов для поверхностной ЭМГ во время ТМС картирования. Цветными овалами обозначены мышцы.

Испытуемых просили принять удобное положение и максимально расслабиться. Сначала определялась техническая горячая точка мышцы APB правой руки в левой M1. Техническая горячая точка – точка, стимуляция которой приводила к ВМО APB, ADM, EDC больше 150 μV и ВМО по APB больше, чем по другим мышцам (Nazarova et al., 2021). Далее в этой точке

автоматически определялся моторный порог покоя (rest motor threshold, RMT) с помощью программного обеспечения Nexstim eXimia NBS (Nexstim Ltd).

После определения моторного порога начиналась процедура картирования на интенсивности 110% RMT мышцы APB. Картирование предполагало использование двух широко применяемых протоколов: «по сетке» и «вдоль борозды» - порядок которых был сбалансирован между испытуемыми.

Картирование «по сетке» (Nazarova et al., 2021) представляет собой картирование по автоматически сгенерированной сетке с клеточками 5x5 мм. Центр клеточки является местом стимуляции, при этом, катушка ориентирована перпендикулярно борозде. Клеточки заполняются до тех пор, пока при стимуляции в них наблюдаются ВМО хотя бы в одной из исследуемых мышц больше 50 мкВ. Таким образом получается 70-110 точек. Далее полученный набор точек повторяется сначала в обратном порядке, затем в прямом. Таким образом, картирование «по сетке» предполагает получение примерно $70-110 \times 3$ раза = 210-330 точек.

В ходе картирования «вдоль борозды» близко к Raffin et al. (2015) проставляется меньшее количество точек, с большим количеством их повторений в районе горячей точки перпендикулярно борозде. В текущем исследовании ставится 14-16 точек, которые повторяются 5 раз (полученная последовательность – повтор ее в обратном порядке – повтор в прямом

порядке – в обратном – в прямом), всего 70-80 точек стимуляции.

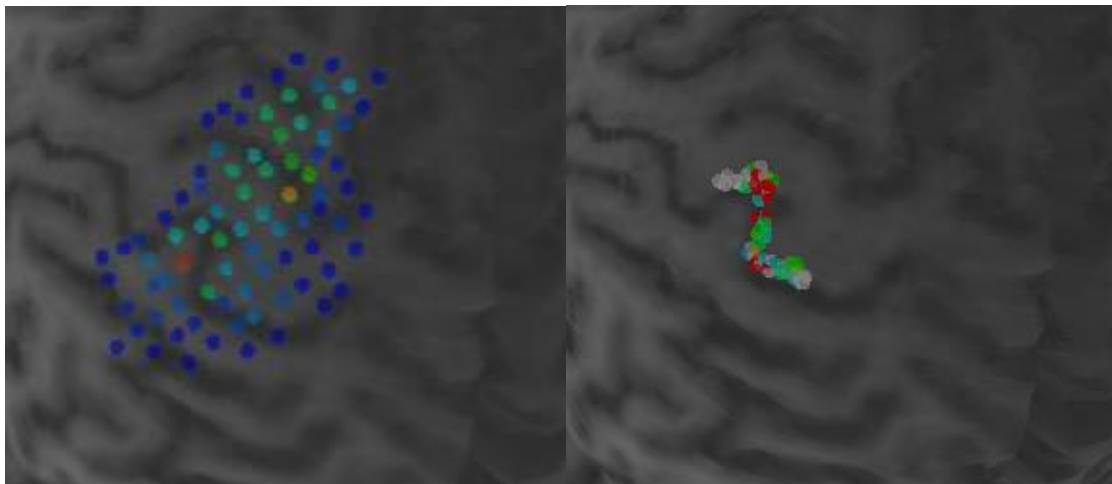


Рисунок 2 – Пример стимуляции «по сетке» и «вдоль борозды». Слева представлены точки, полученные при стимуляции по сгенерированной сетке с ячейками 5x5 мм. Справа точки, полученные в ходе стимуляции вдоль борозды.

При повторном картировании заново определяется техническая горячая точка и RMT, затем производится повторение полученных в ходе первой сессии ТМС точек.

Моторные тесты

Перед началом первой сессии испытуемый выполнял левой и правой руками тест «9 колышков», который заключается в том, что человек должен на время одной рукой поместить 9 колышков в отверстия и извлечь их (Carlozzi et al., 2017), а также теппинг тест тремя пальцами (большим, указательным и мизинцем) обеих рук 3 раза по 10 секунд в приложении Click speed test (Labeat Matoshi, Kosovo). Далее производилась постановка электродов на две мышцы APB и ADM указанным ранее способом и регистрация поверхностной ЭМГ с помощью усилителя NVX. По ЭМГ определялись максимумы в мкВ по тренируемым мышцам – APB и ADM.

ЭМГ-БОС тренировка

Двигательная тренировка производилась с использованием биологической обратной связи (БОС) по ЭМГ с привлечением разработанной в нашей группе программы TMSphi (Новиков и др., 2020) и заключалась в том, что человек в течение 1.5 минут на несколько секунд отводил большой палец, расслабляя при этом ADM, и наоборот – отводил мизинец, расслабляя APB. Полную инструкцию можно найти в приложении В.



Рисунок 3 – Постановка электродов во время ЭМГ-БОС тренировки.

Каждое из двух движений выполнялось в ходе тренировочной сессии 7 раз и сопровождалось перерывом в 1 минуту. Для того чтобы человек понимал, что он правильно выполняет движение, использовалась программа с биологической обратной связью по ЭМГ. Программа учитывает значения по ЭМГ по двум каналам: тренируемому (активному) и тому, который должен быть расслаблен (пассивному). Для пассивного канала использовались значения от 0 до 30 мкВ пик-пик, т.е. человек расслабляет мышцу, когда значения амплитуды пик-пик по ЭМГ не превышают 30 мкВ. Для активного канала значения брались в процентах от определенного в первый день максимума. Например, если максимум испытуемого составлял 3000 мкВ, то тренировка начиналась с 5% от максимума – 150 мкВ. Во время выполнения

блока длиной 1.5 минут фиксировалось время, когда испытуемый выполняет оба условия (достаточное расслабление одной мышцы пальца и достаточно сильное напряжение другой), как только испытуемому удавалось выполнить движение по 0.5 секунд три раза, испытуемый переходил на следующий уровень (+ 2% от максимума, например, далее испытуемый тренировался на 7% от максимума – 210 мкВ). Далее приведены изображения БОС-программы.

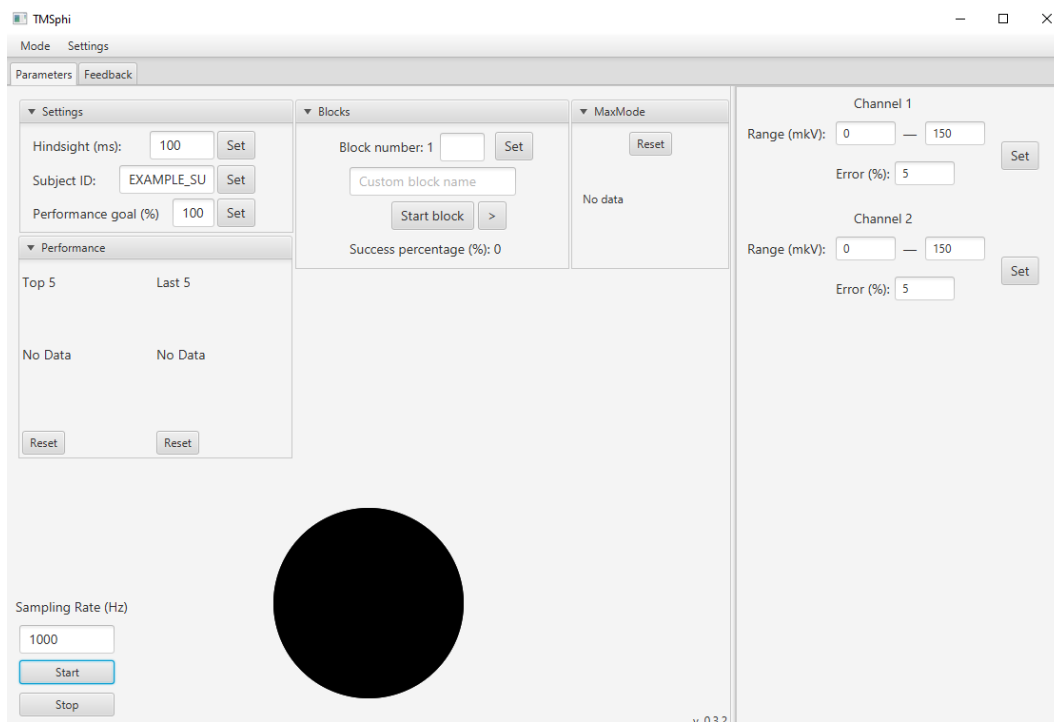


Рисунок 4 – Интерфейс программы для БОС-тренинга. На верхней картинке изображено окно, которое видит экспериментатор. Слева, в разделе *Performance*, выводится по 5 лучших и 5 последних временных отрезков, в течение которых выполнялось движение. Справа указываются требуемые значения для обоих каналов в мкВ. Внизу в центре расположен кружок, который закрашен черным, когда оба условия выполняются, и закрашен белым, когда хотя бы одно из условий не выполняется. На нижней картинке окно программы, которое видит испытуемый во время тренировки. Когда условие выполняется, зеленый круг заполняет все пространство, когда условие не выполняется, зеленый круг уменьшается. В данном случае испытуемый не выполняет требуемое в данном блоке условие по большому пальцу и почти выполняет по мизинцу.

После последнего, 10 занятия, участник второй раз проходил тест «9 колышков» и определялись новые значения амплитуд максимальных сокращений по тренируемым мышцам. Перед началом каждой из 10 тренировочных сессий испытуемый проходил теппинг тест. Общее время исследования одного добровольца составляло около 17 часов (поведенческое тестирования – 1 час, 2 раза; ТМС картирование 2.5-3 часа – 2 раза; ЭМГ-БОС тренинг – 1 час - 10 раз).

4.2.3 Анализ данных

После каждого эксперимента проводилась предварительная обработка полученных в ходе мультимышечного ТМС картирования данных, включавшая проверку зарегистрированных ВМО на наличие артефактов: программное обеспечение Nexstim автоматически фиксирует ВМО в каждый момент стимуляции, но их необходимо проверять на правильность определения латентностей и амплитуд ВМО (исправление неправильно проставленных точек, удаление ошибочно определенных ВМО и ручная простановка пропущенных программой ВМО). Также, ВМО, пик-пик

амплитуда которых составляла менее 50 мкВ, не учитывались, так как они не больше уровня шума.

На следующем этапе из данных индивидуальной структурной МРТ и результатов стимуляции производилось построение мышечных карт с помощью программы TMSmap (Novikov et al., 2018). Были вычислены такие метрики размера и топографии ТМС корковых карт, как площадь, объем, положение горячей точки и центра тяжести, а также, площадь и объем перекрытий корковых репрезентаций мышц и расстояние между картами. Нормализованные площади перекрытий между корковыми репрезентациями (далее просто площади перекрытий) высчитывались по формуле $\frac{Area(A-B)}{Area(A)+Area(B)-Area(A-B)}$, где Area (A) – площадь репрезентации мышцы A, Area (B) – площадь репрезентации мышцы B, Area (A-B) – площадь перекрытия между репрезентациями мышц A и B.

В качестве метрик успешности тренировки в анализ были включены: значения независимого сокращения по тренируемым мышцам в процентах от амплитуд максимальных сокращений по этим мышцам до и после моторного обучения; теппинг тест; амплитуда максимального сокращения мышц-мишеней до и после тренировки; время выполнения теста «9 колышков» для обеих рук до и после тренировки.

Для анализа были использованы следующие параметры: моторный порог покоя мышцы APB в первый и последний день, площади корковых репрезентаций мышц, объемы корковых репрезентаций мышц, нормализованные площади перекрытий между корковыми репрезентациями мышц и EMD.

Дальнейший анализ данных проводился в программе R (ver. 3.5.1, RStudio, Inc., Boston, Massachusetts, USA). Распределения полученных данных были проверены на нормальность тестом Шапиро-Уилка. Как поведенческие, так и ТМС данные до и после тренинга были проанализированы с помощью

дисперсионного анализа с повторными измерениями (Nazarova et al., 2021). Также были подсчитаны коэффициенты корреляции Спирмена для всех параметров. Для вычисления коэффициентов корреляции между поведенческими и ТМС данными использовались Δ всех параметров: для каждого параметра для каждого испытуемого вычислялась разница показателей по формуле $\Delta = \text{post} - \text{baseline}$, где Δ – изменение, post – значение параметра после тренировки, а baseline – значение параметра до тренировки.

Изменение площадей корковых репрезентаций APB, ADM, EDC, площадей перекрытий корковых репрезентаций между ними и EMD между корковыми репрезентациями APB, ADM и EDC сравнивались с минимальными детектируемыми различиями (smallest detectable changes, SDC) – параметрами, определенными Nazarova et al. (2021), которые устанавливают пределы вариативности параметров корковых репрезентаций мышц, не являющимися значимыми отклонениями (например, SDC площади корковой репрезентации APB с доверительным интервалом 95% 2.01 cm^2 – это означает, что изменение площади корковой репрезентации APB на 2.01 cm^2 и более является реальным изменением площади на индивидуальном уровне).

4.3 Результаты

4.3.1 Результаты пилотного исследования

На начальном этапе было проведено пилотное исследование с целью разработки дизайна на 7 добровольцах. В ходе пилотных серий картирования тестировалось три описанных ранее подхода ТМС картирования двигательной коры («по сетке», «вдоль борозды», «псевдорандомный»), и сравнивались их результаты. По полученным на трех пилотных испытуемых данным количество точек «псевдорандомном» подходе меньше, чем при «сетке» с ее повторениями (например, у одного испытуемого при «псевдорандомном» картировании было получено 115 точек – при картировании «по сетке» 67 точек с двумя повторениями – 134 точки). Средние значения площадей «по сетке» и «псевдорандомно» по FDI, ADM и EDC («по сетке» 3.81; 2.83 и 3.40 см² и «псевдорандомно» 4.81; 4.36 и 3.93 см²) соизмеримы, в то время как площади APB и BB при стимуляции в «псевдорандомном» порядке больше площадей APB и BB (площади APB 6.13 vs. 3.91 и площади BB 5.24 vs. 2.53). Основываясь на этом и на данных предыдущего исследования (Nazarova et al., 2021), в основной серии исследования было решено использовать подход «по сетке».

По результатам ЭМГ-БОС тренировок у двух испытуемых параметры успешности независимого сокращения APB улучшились с 30% и 50% до 100%, независимого сокращения ADM – с 30% и 40% до 100%. У третьего испытуемого параметры успешности независимого сокращения (40% APB и 50% ADM) не изменились. На основании этого процедура тренировки была скорректирована для основной серии: тренировка каждого движения по 1.5 минуты 7 раз, а также было установлено количество тренировочных сессий – 10 раз.

4.3.2 Поведенческие результаты

В финальный анализ были включены данные 8 испытуемых полученные в ходе основного экспериментального блока. Были использованы значения в % успешности тренинга независимого сокращения мышц кисти (параметр отражает то, на сколько процентов от максимума в мкВ мышца может быть сокращена с одновременным расслаблением второй изучаемой мышцы), значения максимального сокращения мышц в мкВ, результаты теппинг теста для трех пальцев каждой руки (большой, мизинец и указательный пальцы), время выполнения теста «9 колышков» каждой рукой. В приложении можно найти полную таблицу с описательной статистикой. Среднее значение успешности независимого сокращения APB до тренинга составило 12%, после – 20.25%, успешности независимого сокращения ADM до тренировки - 14.5% и после тренировки - 25.5%, соответственно. Средние значения максимальных амплитуд ЭМГ от пика до пика при максимальном напряжении мышцы в среднем возросли: для APB до и после тренировки 2959 и 3147 в мкВ, для ADM – 3497 и 4514 в мкВ.

Все параметры, кроме результатов успешности независимого сокращения мышцы APB ($W = 0.81433$, $p\text{-value} = 0.04$) и времени выполнения теста «9 колышков» левой рукой ($W = 0.76118$, $p\text{-value} = 0.01$), имеют нормальное распределение.

Далее различия показателей до и после тренировки были вычислены с помощью дисперсионного анализа с повторными измерениями.

Таблица 1 – Результаты дисперсионного анализа с повторными измерениями поведенческих показателей. В таблице приведены только значимые результаты.

Параметр	Результаты дисперсионного анализа с повторными измерениями	Изменение
Успешность индивидуального сокращения мышц АРВ	$F(1, 7) = 24.51, p = 0.001$	Среднее значение успешности возросло с 12% до 20.25%
Успешность индивидуального сокращения мышц АДМ	$F(1, 7) = 22.89, p = 0.002$	Среднее значение успешности возросло с 14.5% до 25.5%
Амплитуда максимальных сокращений мышц АДМ	$F(1, 7) = 9.50, p = 0.02$	Средняя амплитуда в мкВ возросла с 3497 до 4514
Теппинг тест указательным пальцем левой руки, количество нажатий за 10 секунд	$F(1, 7) = 8.10, p = 0.03$	Уменьшение средних значений с 61 до 56.38
Время выполнения «9 колышков» правой рукой в секундах	$F(1, 7) = 16.7, p = 0.01$	Среднее время выполнения теста уменьшилось с 20.23 до 17.77

На графиках ниже представлены изменения параметров.

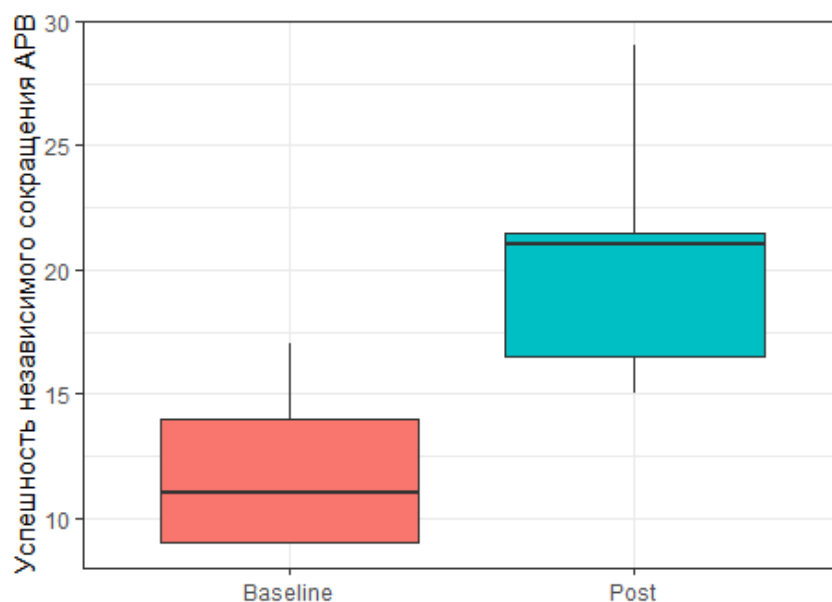


Рисунок 5 – Успешность независимого сокращения мышцы APB. По оси *x* представлены параметры до и после тренировки, где *baseline* соответствует значениям до тренировки, *post* – значениям после тренировки. По оси *y* – успешность в %. *Baseline* соответствует значениям до тренировки, *post* – значениям после 10 дней тренировки. Горизонтальными черными линиями отмечены средние значения успешности независимого сокращения APB. Среднее увеличилось с 12% до 20.25%.

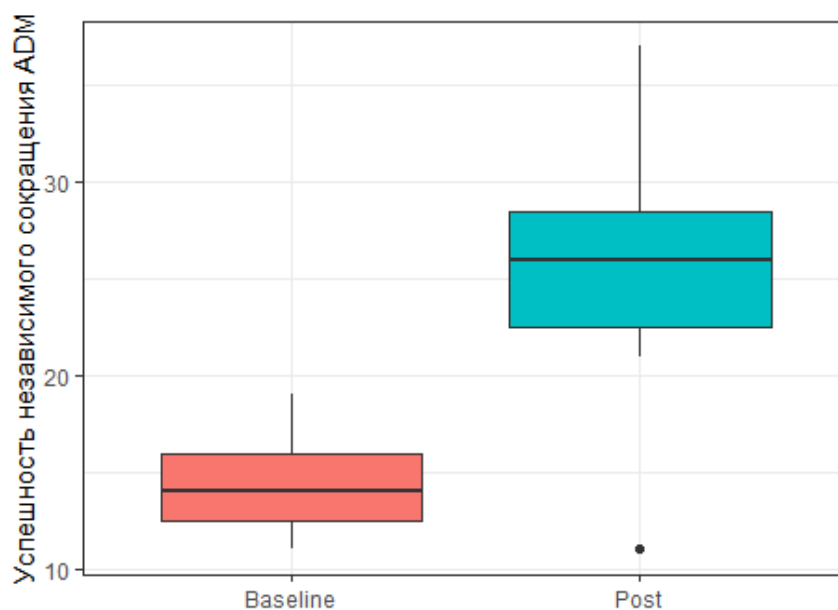


Рисунок 6 – Успешность тренировки независимого сокращения мышцы ADM в %. По оси *x* представлены параметры до и после тренировки, где

baseline соответствует значениям до тренировки, *post* – значениям после тренировки. По оси *y* – успешность в %. Горизонтальными черными линиями отмечены средние значения успешности независимого сокращения ADM. Среднее увеличилось с 14.5% до 25.5%. У одного испытуемого успешность тренировки ADM не изменилась.

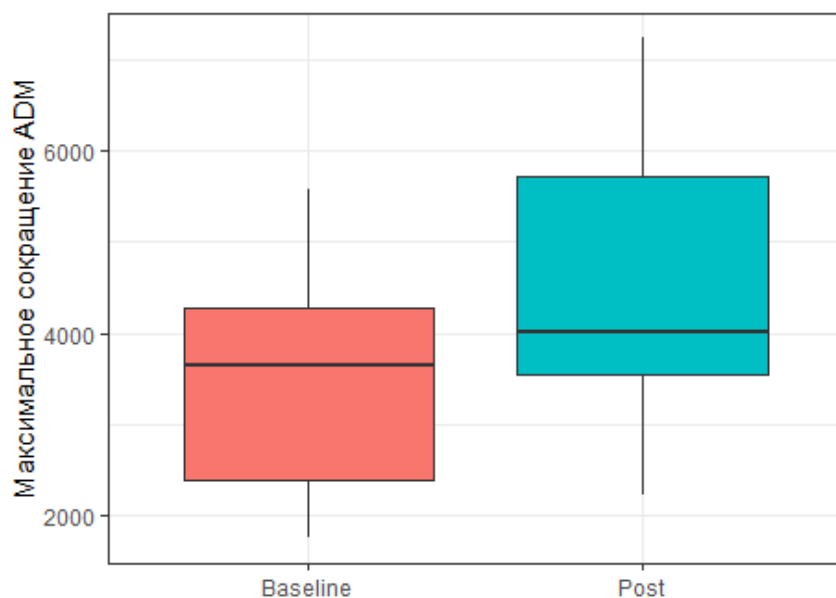


Рисунок 7 – Максимальные значения амплитуды ЭМГ от пика до пика при максимальном напряжении мышцы ADM. По оси *x* представлены параметры до и после тренировки, где *baseline* соответствует значениям до тренировки, *post* – значениям после тренировки. По оси *y* – амплитуда максимального сокращений в мкВ. Горизонтальными черными линиями отмечены средние значения.

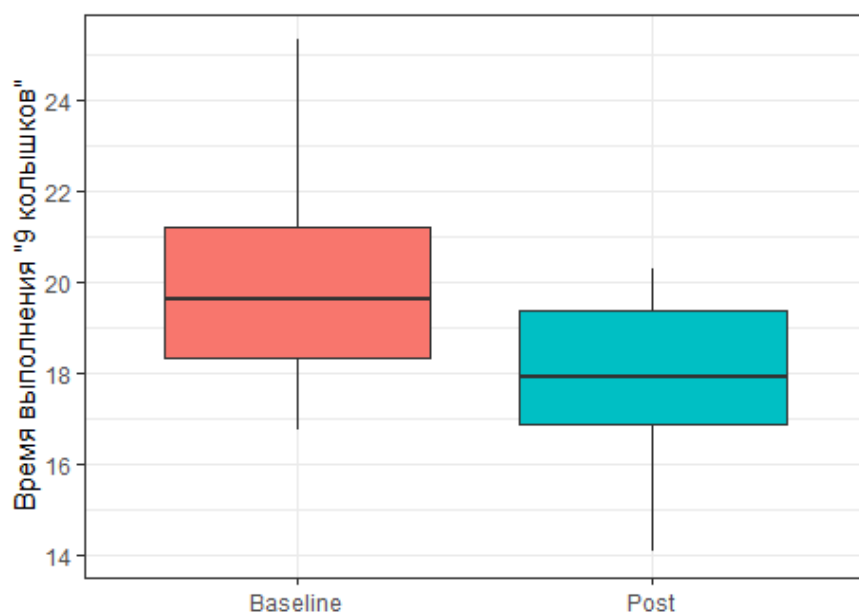


Рисунок 8 – Результаты теста «9 колышков» выполненного правой рукой. По оси x представлены параметры до и после тренировки, где baseline соответствует значениям до тренировки, post – значениям после тренировки. По оси y – время выполнения теста в секундах. Горизонтальными черными линиями отмечены средние значения. Среднее время выполнения уменьшилось с 20.23 секунд до 17.77 секунд.

4.3.3 Результаты мультимышечного ТМС картирования двигательной коры «по сетке»

В приложении Г приведена таблица с описательной статистикой по площадям корковых репрезентаций мышц и перекрытий корковых репрезентаций мышц. Средние значения площадей корковых репрезентаций мышцы APB и ADM до тренировки составили 7.37 и 6.61 см², после – 9.01 и 8.16 см², соответственно. Среднее значение площади перекрытия корковых репрезентаций мышц APB и ADM до тренировки 62 % , после – 66 % .

Данные по всем параметрам до тренинга, за исключением следующих, распределены нормально: объем корковой репрезентации мышцы FDI ($W = 0.66095$, $p\text{-value} = 0.001$), объем корковой репрезентации ADM ($W = 0.64351$,

p-value = 0.001), объем корковой репрезентации ВВ ($W = 0.5235$, p-value < 0.001), EMD между корковыми репрезентациями APB-BB ($W = 0.75457$, p-value = 0.01), EMD между корковыми репрезентациями FDI-BB ($W = 0.74602$, p-value = 0.01), EMD между корковыми репрезентациями ADM-BB ($W = 0.81053$, p-value = 0.04), EMD между корковыми репрезентациями EDC-BB ($W = 0.75384$, p-value = 0.01). После тренинга единственный параметр, имеющий ненормальное распределение – площадь перекрытия APB-ADM ($W = 0.8075$, p-value = 0.03).

Несмотря на то что средние площади корковых репрезентаций всех мышц увеличились после тренировки в среднем на 1.63 см^2 (описательную статистику можно найти в приложении Г), дисперсионный анализ с повторными измерениями не выявил значимых различий EMD, площадей и объемов корковых репрезентаций и площадей и объемов перекрытий корковых репрезентаций. Площадь перекрытия корковых репрезентаций APB-ADM в среднем увеличилась с 0.62 до 0.66 см^2 , а EMD между корковыми репрезентациями APB-ADM увеличилось с 7.48% до 8.73%, однако эти изменения также не значимы.

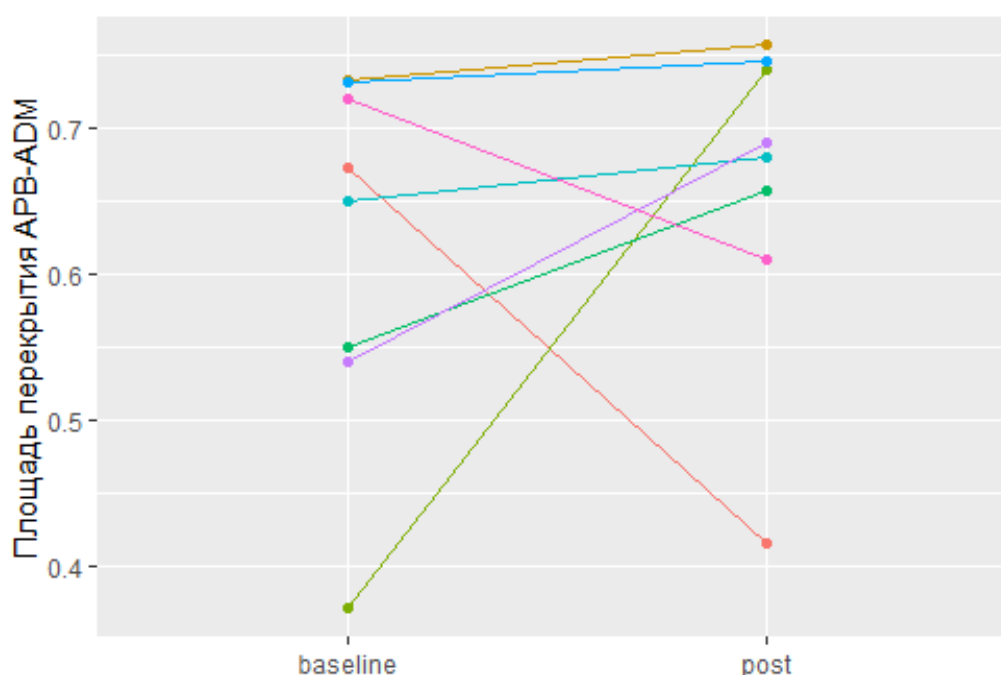


Рисунок 9 – Изменение площадей перекрытий корковых репрезентаций APB-ADM до и после тренировки. По оси x представлены параметры до и после тренировки, где *baseline* соответствует значениям до тренировки, *post* – значениям после тренировки. По оси y – площади перекрытий в см². Испытуемые обозначены разными цветами. Можно заметить, что общий паттерн изменения отсутствует.

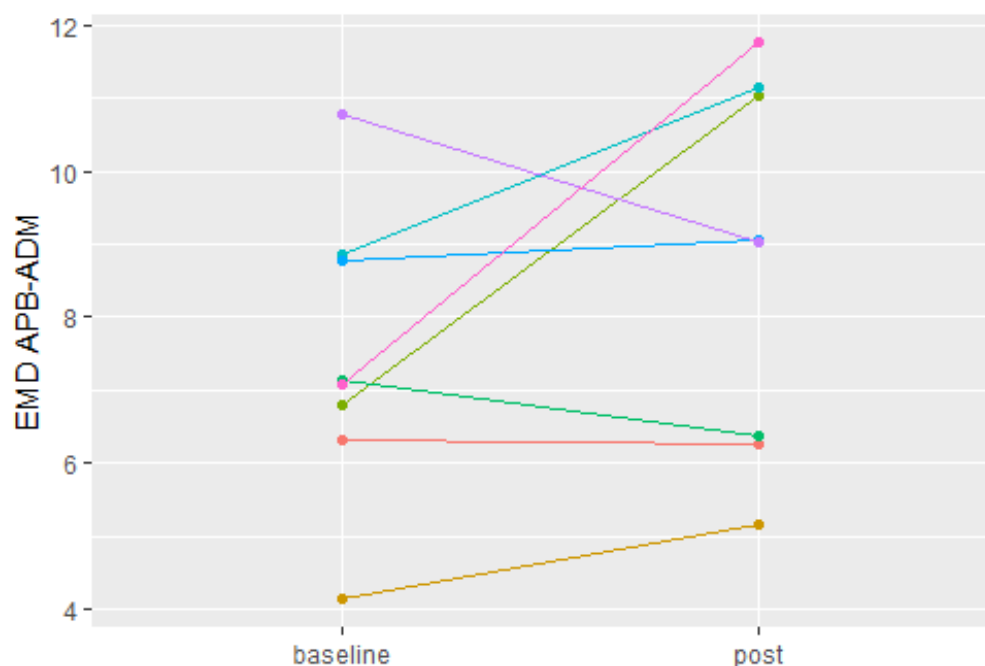


Рисунок 10 – Изменение EMD между корковыми репрезентациями APB-ADM на фоне тренировки. По оси x представлены параметры до и после тренировки, где *baseline* соответствует значениям до тренировки, *post* – значениям после тренировки. По оси y – EMD между корковыми репрезентациями APB-ADM в %. Испытуемые обозначены разными цветами. Можно заметить, что общий паттерн изменения отсутствует.

Ниже приведен пример корковых репрезентаций мышц до и после тренировки у одного из испытуемых.

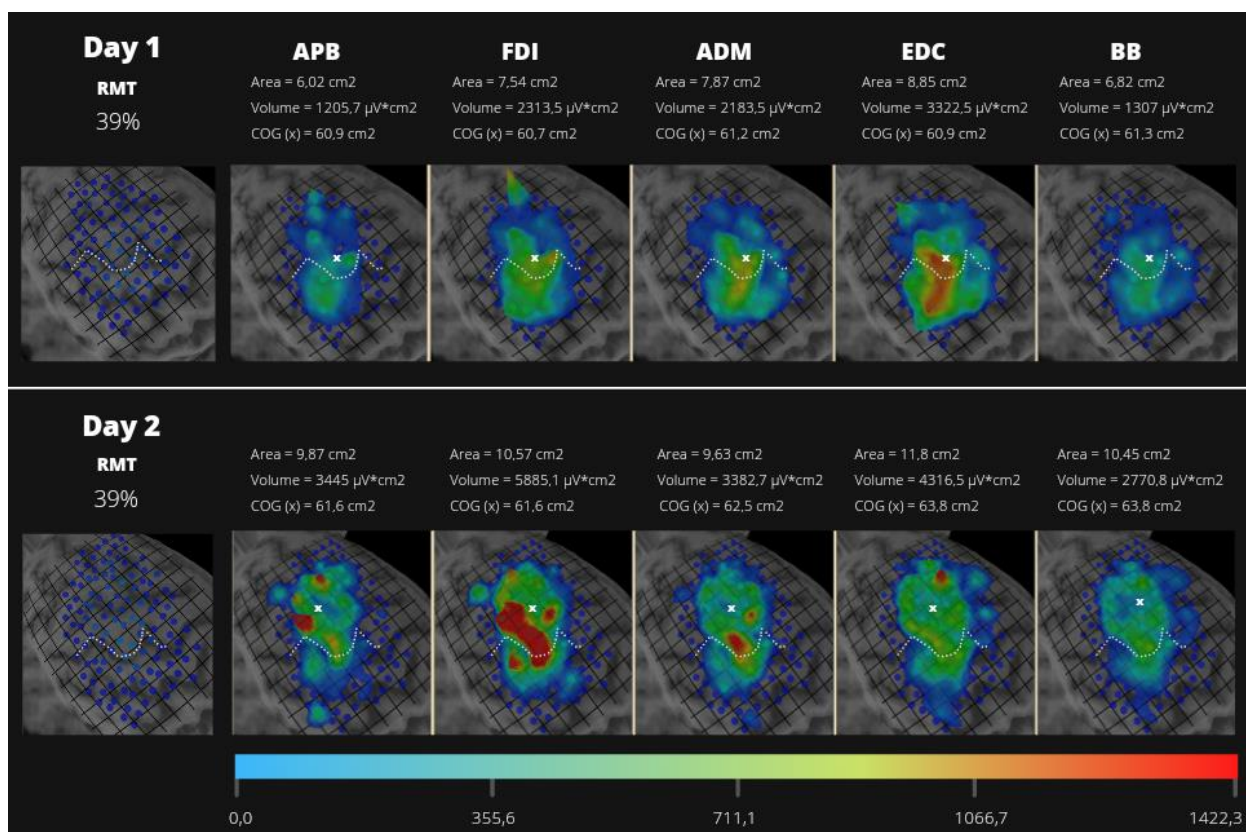


Рисунок 11 – Кортиковые репрезентации мышц APB, FDI, ADM и EDC до и после тренировки у одного из испытуемых. Карты построены в программе TMSmap (Novikov et al., 2018) на основе точек стимуляции, полученных подходом «по сетке», точки, находящиеся в пределах 2 мм объединяются. В верхнем ряду представлены корковые репрезентации мышц до тренировки, в нижнем – после. Белая пунктирная линия указывает центральную борозду. Приведены площади и объемы карт. Центры тяжести (COG) показаны белыми крестиками. Цветовая шкала внизу отражает амплитуду ВМО в мкВ. RMT – моторный порог покоя APB в первый и последний день.

Также была проверена связь между параметрами ТМС карт и поведенческими данными. Для подсчета коэффициента корреляции Спирмена использовались Δ параметров. Далее приводятся только значимые корреляции (без поправок) и эти же данные с поправкой Бонферрони-Холма:

Таблица 2 – Коэффициенты корреляции Спирмена для Δ поведенческих и ТМС параметров. В таблице приведены значения до и после применения поправок.

Параметр	Коэффициент корреляции Спирмена	Коэффициент корреляции Спирмена после применения поправки
Тренировка независимого сокращения ADM и площадь перекрытия между корковыми репрезентациями APB-ADM	$r = -0.37, p\text{-value} = 0.03$	$r = -0.37, p\text{-value} = 1$
Тренировка независимого сокращения ADM и EMD между корковыми репрезентациями APB-EDC	$r = 0.80, p\text{-value} = 0.02$	$r = 0.80, p\text{-value} = 1$
Амплитуда максимального сокращения ADM и моторный порог покоя	$r = 0.76, p\text{-value} = 0.03$	$r = 0.76, p\text{-value} = 1$
Амплитуда максимального сокращения ADM и площадь перекрытия между корковыми	$r = -0.83, p\text{-value} = 0.01$	$r = -0.83, p\text{-value} = 1$

репрезентациями APB-EDC		
Амплитуда максимального сокращения ADM и EMD между корковыми репрезентациями FDI-BB	$r = -0.83, p\text{-value} = 0.01$	$r = -0.83, p\text{-value} = 1$
Амплитуда максимального сокращения ADM и EMD между корковыми репрезентациями ADM-EDC	$r = -0.83, p\text{-value} = 0.01$	$r = -0.83, p\text{-value} = 1$
Амплитуда максимального сокращения ADM и EMD между корковыми репрезентациями ADM-BB	$r = -0.86, p\text{-value} = 0.03$	$r = -0.86, p\text{-value} = 1$

Изменения площадей и объемов корковых репрезентаций мышц APB, ADM, EDC и перекрытий между ними у каждого испытуемого были сравнены с параметром SDC (Nazarova et al., 2021). В таблице ниже представлено количество испытуемых, у которых изменения превышают SDC с доверительными интервалами 95%.

Таблица 3 – SDC для параметров карт и количество испытуемых, у которых изменение параметров было больше индивидуальных SDC (Nazarova et al., 2021)

Параметр SDC	Значение при доверительном интервале 95%	Количество испытуемых, у которых показатель превышает SDC
Площадь корковой репрезентации APB, см ²	2.01	3
Площадь корковой репрезентации ADM, см ²	2.11	3
Площадь корковой репрезентации EDC, см ²	2.58	2
Площадь перекрытия между корковыми репрезентациями APB-ADM, см ²	0.34	1
Площадь перекрытия между корковыми репрезентациями APB-EDC, см ²	0.17	3
Площадь перекрытия между корковыми репрезентациями ADM-EDC, см ²	0.19	2
EMD между корковыми репрезентациями APB-ADM, %	7.63	0

EMD между корковыми репрезентациями APB-EDC, %	7.33	1
EMD между корковыми репрезентациями ADM-EDC, %	7.52	2

4.3.4 Результаты картирования «вдоль борозды»

Для анализа были использованы параметры площади корковых репрезентаций мышц, объемы корковых репрезентаций мышц, нормализованные площади перекрытий между корковыми репрезентациями мышц и EMD. В приложении приведена таблица с описательной статистикой по площадям корковых репрезентаций мышц и перекрытий корковых репрезентаций мышц. Средние значения площадей APB и ADM до тренировки 2.02 и 1.93 см², после – 2.20 и 0.60 см². Среднее значение площади перекрытия репрезентаций APB ADM до тренировки 0.64 см², после – 0.30 см².

Данные по всем параметрам до тренинга, за исключением следующих, распределены нормально: площадь корковой репрезентации FDI ($W = 0.79465$, $p\text{-value} = 0.03$), площадь корковой репрезентации BB ($W = 0.8029$, $p\text{-value} = 0.03$), объем корковой репрезентации APB ($W = 0.77818$, $p\text{-value} = 0.02$), объем корковой репрезентации FDI ($W = 0.77373$, $p\text{-value} = 0.02$), объем корковой репрезентации ADM ($W = 0.67076$, $p\text{-value} = 0.001$), объем корковой репрезентации BB ($W = 0.529$, $p\text{-value} < .001$), площадь перекрытия корковых репрезентаций APB-FDI ($w = 0.63776$, $p\text{-value} < .001$), площадь перекрытия корковых репрезентаций APB-ADM ($W = 0.44041$, $p\text{-value} < .001$), площадь корковых репрезентаций перекрытия APB-EDC ($W = 0.51544$, $p\text{-value} < .001$), площадь перекрытия корковых репрезентаций APB-BB ($W = 0.63088$, $p\text{-value} < .001$), площадь перекрытия корковых репрезентаций FDI-EDC ($W = 0.58573$, $p\text{-value} < .001$), площадь перекрытия корковых репрезентаций FDI-BB ($W =$

0.5919, p-value <.001), площадь перекрытия корковых репрезентаций ADM-EDC ($W = 0.46111$, p-value <.001), площадь перекрытия корковых репрезентаций ADM-BB ($W = 0.56438$, p-value <.001), площадь перекрытия корковых репрезентаций EDC-BB ($W = 0.66477$, p-value <.001), EMD APB-FDI ($W = 0.79996$, p-value = 0.03), EMD между корковыми репрезентациями ADM-BB ($W = 0.69986$, p-value = 0.002).

Результаты проверки распределений параметров на нормальность после тренинга (далее приведены значения только для распределений, отклоняющихся от нормальных): объем корковой репрезентации BB ($W = 0.73345$, p-value = 0.01), перекрытие корковых репрезентаций APB-ADM ($W = 0.78648$, p-value = 0.02), перекрытие корковых репрезентаций APB-EDC ($W = 0.72332$, p-value = 0.004), перекрытие корковых репрезентаций FDI-EDC ($W = 0.59416$, p-value <.001), перекрытие корковых репрезентаций ADM-EDC ($W = 0.79245$, p-value = 0.02), перекрытие корковых репрезентаций ADM-BB ($W = 0.79245$, p-value = 0.02), EMD между корковыми репрезентациями APB-FDI ($W = 0.77128$, p-value = 0.01), EMD между корковыми репрезентациями ADM-EDC ($W = 0.79295$, p-value = 0.02).

Далее предположение о значимых различиях параметров до и после тренировки было проверено с помощью дисперсионного анализа с повторными измерениями. Ни для одного из рассматриваемых параметров (площадей, объемов, площадей перекрытий и EMD) значимых различий получено не было. Ниже приведены графики для изменения площади перекрытия корковых репрезентаций APB-ADM и EMD между корковыми репрезентациями APB-ADM.

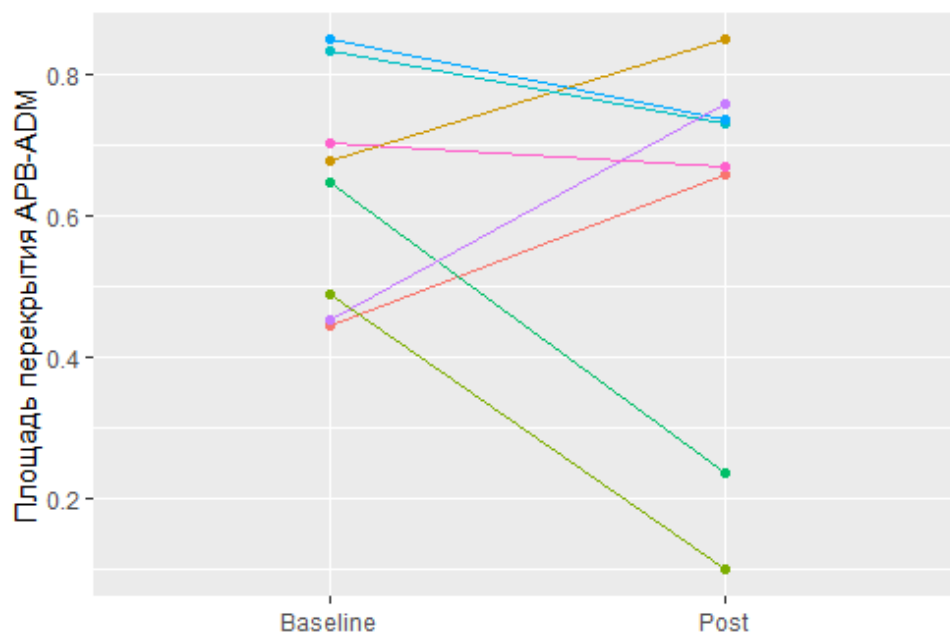


Рисунок 12 – Изменение площади перекрытия корковых репрезентаций APB и ADM на фоне тренировки. По оси x представлены параметры до и после тренировки, где *baseline* соответствует значениям до тренировки, *post* – значениям после тренировки. По оси y – площади перекрытий в см². Испытуемые обозначены разными цветами. Можно заметить, что общий паттерн изменения отсутствует.

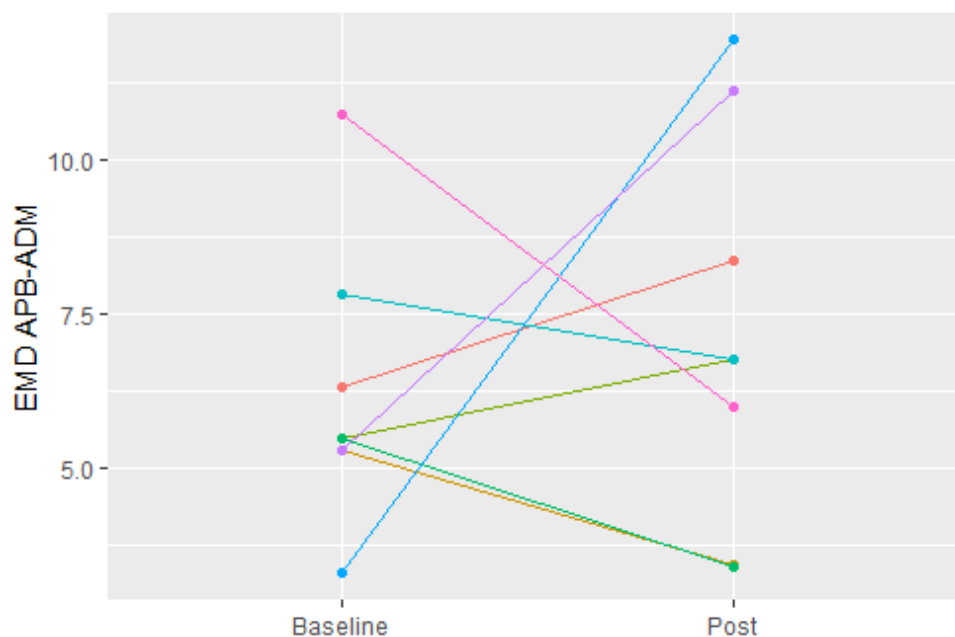


Рисунок 13 – Изменение EMD между корковыми репрезентациями APB-ADM на фоне тренировки. По оси x представлены параметры до и после

тренировки, где baseline соответствует значениям до тренировки, post – значениям после тренировки. По оси y – EMD между корковыми репрезентациями APB-ADM в %. Испытуемые обозначены разными цветами. Можно заметить, что общий паттерн изменения отсутствует.

После этого были подсчитаны коэффициенты корреляции Спирмена для Δ ТМС параметров и Δ поведенческих параметров. Значимых корреляций получено не было.

4.4 Обсуждение результатов

Анализ предварительных данных, полученных на 8 добровольцах, продемонстрировал эффективность тренировки индивидуализации пальцев, но высокую вариативность результатов, а также наличие связи поведенческих данных с параметрами ТМС карт, полученными подходом «по сетке».

Изменение поведенческих параметров: увеличение амплитуды сокращения мышцы-мишени при расслабленной второй мышце и для APB и для ADM и увеличение амплитуды максимального сокращения только ADM, но не мышцы APB, может свидетельствовать о том, что сила и ловкость рук не связаны, что подтверждается другими работами (Xu et al., 2017; Xu et al., 2015). Так, например, процесс восстановления моторики рук после инсульта связан с силовой тренировкой только при напряжении мышцы не более чем на 60% от максимума, дальнейшее усиление напряжения мышцы уже не связано с индивидуализацией движения. Следовательно, моторная тренировка, целью которой являются точные движения пальцами может не сопровождаться увеличением амплитуд максимальных изометрических сокращений тренируемых мышц.

Уменьшение времени выполнения теста «9 колышков» правой рукой на фоне успешной тренировки также может являться следствием индивидуализации пальцев, поскольку тест задействует мелкую моторику и ловкость пальцев (Carlozzi et al., 2017). При этом, отсутствие улучшений выполнения теппинг теста может быть отчасти объяснено тем, что при выполнении одним пальцем теппинг теста остальные мышцы напряжены – можно предположить, что, так как тренировка направлена на изолированные движения пальцев, улучшения при выполнении теппинг теста наблюдались бы, если бы в ходе его выполнения испытуемый должен был не напрягать другие мышцы.

Отсутствие значимых изменений ТМС параметров: моторных порогов покоя мышцы APB, площадей и объемов корковых репрезентаций мышц, полученных при стимуляции «по сетке» на малой выборке испытуемых может быть связано с большой вариативностью ВМО, что согласуется с рядом работ (Nazarova et al., 2021; Carson et al., 2016). Отсутствие значимых различий каких-либо параметров ТМС карт, полученных как при стимуляции «по сетке», так и «вдоль борозды» при одновременном улучшении поведенческих показателей может свидетельствовать о том, что ЭМГ-БОС тренировка приводит к слабым изменениям корковых репрезентаций, которые не могут быть зафиксированы на 8 людях.

Дополнительно было произведено сравнение Δ параметров корковых репрезентаций APB, ADM и EDC с индивидуальными SDC при доверительном интервале 95% из работы Nazarova et al. (2021). Далее приведено описание изменений по сравнению с индивидуальными SDC при доверительном интервале 95% из работы Nazarova et al. (2021): у трех испытуемых было обнаружено изменение площадей корковых репрезентаций тренируемых мышц APB и ADM (у всех площади увеличились), а также у одного испытуемого увеличилась площадь перекрытия между корковыми репрезентациями APB-ADM. Рассматривая изменение параметров в сравнении с SDC можно сказать, что тренировка приводит к увеличению как площадей корковых репрезентаций тренируемых мышц, так и площадей перекрытий корковых репрезентаций между ними, одновременно с этим отсутствие изменения процентов EMD между ними говорит о том, что корковые репрезентации тренируемых мышц не становятся более сходными или различными.

Предварительные данные не подтверждают гипотезу. Вместе с тем, наличие связи между поведенческими изменениями и изменениями параметров ТМС карт, полученных «по сетке», говорит в пользу реорганизации коры на фоне моторного научения.

Тенденция к увеличению площадей перекрытий между корковыми репрезентациями APB и ADM, противоречит изначальной гипотезе исследования об уменьшении перекрытий при тренинге направленном на индивидуализацию работы мышц кисти, но частично согласуется с работами, продемонстрировавшими увеличение перекрытий на фоне тренировки пальцев без цели их разделения (Raffin & Siebner, 2019; Shin et al., 2012).

Таким образом, можно предварительно выдвинуть предположение о том, что моторное научение, в том числе и индивидуальным движениям пальцами, будет приводить скорее к увеличению площадей корковых репрезентаций мышц и перекрытий между ними, однако это требует дальнейшего подтверждения на большей выборке испытуемых.

4.5 Выводы

В соответствии с целью исследования, заключающейся в установлении особенностей реорганизации корковых репрезентаций мышц руки на фоне двигательного обучения с использованием ЭМГ-БОС тренировки, проведенное эмпирическое исследование позволяет говорить об эффективности ЭМГ-БОС тренировки для индивидуализации движения пальцев. Увеличение успешности независимого сокращения обеих тренируемых мышц после обучения и более быстрое выполнение теста «9 колышков» выступают маркерами улучшения ловкости пальцев, в то время как разнонаправленное изменение амплитуд максимальных сокращений мышц свидетельствует о тренировке в первую очередь ловкости нежели силы.

Индивидуализация движений пальцев не приводит к уменьшению площадей перекрытий корковых репрезентаций тренируемых мышц. Дополнительно, увеличение площадей корковых репрезентаций мышц остается на уровне тенденции и не является значимым, однако у трех испытуемых такие изменения были выше уровня минимальных детектируемых изменений (SDC).

Заключение

В рамках исследования реорганизации корковых репрезентаций мышц руки на фоне двигательного обучения был проведен теоретический анализ литературы по реорганизации моторной коры, использованию ТМС картирования для измерения пластичности и латеральному торможению в моторной системе. Также, литературный обзор позволил выработать дизайн исследования, включая возможные протоколы ТМС картирования и ЭМГ-БОС тренировку. Дальнейшая серия пилотных экспериментов помогла выбрать протоколы для ТМС картирования и параметры для ЭМГ-БОС тренировки (вид обратной связи, продолжительность тренировочного блока, количество блоков, количество тренировочных сессий). Предварительные данные основного эксперимента свидетельствуют об эффективности ЭМГ-БОС тренировки и увеличения индивидуализации в ходе нее движений тренируемых пальцев, при этом, предварительные данные не позволяют говорить о значимой реорганизации корковых репрезентаций мышц руки на фоне научения. Сравнение полученных данных с исследованием Nazarova et al. (2021), в котором производилась оценка стабильности параметров пластичности ТМС карт, показало, что у трех испытуемых значительно увеличились площади корковых репрезентаций тренируемых мышц, а у одного увеличилась площадь перекрытия между корковыми репрезентациями тренируемых мышц.

Ограничение

Результаты исследования должны интерпретироваться с осторожностью из-за небольшого количества испытуемых, принявших в нем участие к настоящему моменту. В настоящее время процесс сбора данных продолжается. Отсутствие значимых изменений параметров корковых репрезентаций мышц, но наличие определенных тенденций (таких, как увеличение площадей корковых репрезентаций мышц, увеличение площадей перекрытий между корковыми репрезентациями мышц) может быть

следствием того, что эффекты таких изменений малы, и значимые различия будут обнаружены на большей выборке.

Экстраполяция результатов исследования на всю генеральную совокупность также ограничена тем, что участие принимали только испытуемые мужского пола. Женщины не были включены в основной экспериментальный блок, так как контроль за фазой менструального цикла значительно усложнил бы экспериментальный дизайн (имеется в виду деление испытуемых на группы в зависимости от фазы цикла). Таким образом, предметом будущих исследований может стать именно реорганизация корковых репрезентаций мышц руки на фоне двигательного научения и связь обоих феноменов с флуктуацией уровня половых гормонов.

Список источников

- Александров, Ю.И. (2014). Психофизиология: Учебник для вузов. 4-е изд. / Под ред. Ю.И. Александрова. Издательство «Питер»
- Анохин, П.К. (1975). Очерки по физиологии функциональных систем. Издательство «Медицина»
- Бернштейн, Н.А. (1990). Физиология движений и активность. / Под ред. Газенко О.Г. Издательство «Наука»
- Назарова М.А. (2015). Мультиmodalная оценка реорганизации двигательной системы руки после полушарного инсульта: МРТ-ТМС исследование. Диссертация к.м.н.
- Новиков П.А., Решетников М.Л., Назарова М.А., Грибов Д.А., Н. В. В. (2020). Нейронавигация TMSphi. Бюл. No2, Реестр программ для ЭВМ.
- Ahdab, R., Ayache, S. S., Brugières, P., Farhat, W. H., & Lefaucheur, J. P. (2016). The Hand Motor Hotspot is not Always Located in the Hand Knob: A Neuronavigated Transcranial Magnetic Stimulation Study. *Brain Topography*, 29(4), 590–597. <https://doi.org/10.1007/s10548-016-0486-2>
- Barz, A., Noack, A., Baumgarten, P., Seifert, V., & Forster, M. T. (2018). Motor Cortex Reorganization in Patients with Glioma Assessed by Repeated Navigated Transcranial Magnetic Stimulation—A Longitudinal Study. *World Neurosurgery*, 112, e442–e453. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.01.059>
- Bashir, S., Perez, J., Horvath, J. C., & Pascual-Leone, A. (2013). Differentiation of motor cortical representation of hand muscles by navigated mapping of optimal TMS current directions in healthy subjects. *Bone*, 23(1), 1–7. <https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e31829dda6b>. Differentiation
- Beck, S., & Hallett, M. (2011). Surround inhibition in the motor system. *Experimental Brain Research*, 210(2), 165–172.

<https://doi.org/10.1007/s00221-011-2610-6>

- Beisteiner, R., Windischberger, C., Lanzenberger, R., Edward, V., Cunnington, R., Erdler, M., ... Deecke, L. (2001). Finger somatotopy in human motor cortex. *NeuroImage*, 13(6), 1016–1026. <https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0737>
- Berlot, E., Popp, N. J., & Diedrichsen, J. (2020). A critical re-evaluation of fMRI signatures of motor sequence learning. *BioRxiv*, 1–40. <https://doi.org/10.1101/2020.01.08.899229>
- Blakemore C, Carpenter RHS, Georgeson MA (1970) Lateral inhibition between orientation detectors in the human visual system. *Nature* 228:37–39
- Bosch-Bouju, C., Hyland, B. I., & Parr-Brownlie, L. C. (2013). Motor thalamus integration of cortical, cerebellar and basal ganglia information: Implications for normal and parkinsonian conditions. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 7(NOV), 1–21. <https://doi.org/10.3389/fncom.2013.00163>
- Carson, R. G., Ruddy, K. L., & McNickle, E. (2016). What do TMS-evoked motor potentials tell us about motor learning? *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 957(December 2016), 143–157. https://doi.org/10.1007/978-3-319-47313-0_8
- Cavaleri, R., Schabrun, S. M., & Chipchase, L. S. (2017). The number of stimuli required to reliably assess corticomotor excitability and primary motor cortical representations using transcranial magnetic stimulation (TMS): A systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews*, 6(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s13643-017-0440-8>
- Cavaleri, R., Schabrun, S. M., & Chipchase, L. S. (2018). The reliability and validity of rapid transcranial magnetic stimulation mapping. *Brain Stimulation*, 11(6), 1291–1295. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.07.043>
- Celce-Murcia, M. (1991). *The Role of Vocabulary in Language Teaching*. TESOL

Quarterly, 25(4), 715. <https://doi.org/10.2307/3587085>

- Christiansen, L., Larsen, M. N., Grey, M. J., Nielsen, J. B., & Lundbye-Jensen, J. (2017). Long-term progressive motor skill training enhances corticospinal excitability for the ipsilateral hemisphere and motor performance of the untrained hand. *European Journal of Neuroscience*, 45(12), 1490–1500. <https://doi.org/10.1111/ejn.13409>
- Croce, R. V. (1986). The effects of EMG biofeedback on strength acquisition. *Biofeedback and Self-Regulation*, 11(4), 299–310. <https://doi.org/10.1007/BF01000166>
- Cummings, M. S., Wilson, V. E., & Bird, E. I. (1984). Flexibility development in sprinters using EMG biofeedback and relaxation training. *Biofeedback and Self-Regulation*, 9(3), 395–405. <https://doi.org/10.1007/BF00998982>
- De Zeeuw, C. I., & Ten Brinke, M. M. (2015). Motor learning and the cerebellum. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 7(9), 1–20. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021683>
- Dempsey-Jones, H., Wesselink, D. B., Friedman, J., & Makin, T. R. (2019). Organized Toe Maps in Extreme Foot Users. *Cell Reports*, 28(11), 2748–2756.e4. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.08.027>
- Devanne, H., Cassim, F., Ethier, C., Brizzi, L., Thevenon, A., & Capaday, C. (2006). The comparable size and overlapping nature of upper limb distal and proximal muscle representations in the human motor cortex. *European Journal of Neuroscience*, 23(9), 2467–2476. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.04760.x>
- Dubbioso, R., Raffin, E., Karabanov, A., Thielscher, A., & Siebner, H. R. (2017). Centre-surround organization of fast sensorimotor integration in human motor hand area. *NeuroImage*, 158(April), 37–47. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.06.063>

- Duque, J., Greenhouse, I., Labruna, L., & Ivry, R. B. (2017). Physiological markers of motor inhibition during human behavior. *Physiology & Behavior*, 63(8), 1–18. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2017.02.006>. Physiological
- Ebbesen, C. L., & Brecht, M. (2017). Motor cortex - To act or not to act? *Nature Reviews Neuroscience*, 18(11), 694–705. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.119>
- Ejaz, N., Hamada, M., & Diedrichsen, J. (2015). Hand use predicts the structure of representations in sensorimotor cortex. *Nature Neuroscience*, 18(7), 1034–1040. <https://doi.org/10.1038/nn.4038>
- Ervilha, U. F., Graven-Nielsen, T., & Duarte, M. (2012). A simple test of muscle coactivation estimation using electromyography. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 45(10), 977–981. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2012007500092>
- Forster, M.-T., Limbart, M., Seifert, V., & Senft, C. (2014). Test-retest Reliability of Navigated Transcranial Magnetic Stimulation of the Motor Cortex. *Operative Neurosurgery*, 10(1), 51–56. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000075>
- Furukawa, Y., Uehara, K., & Furuya, S. (2017). Expertise-dependent motor somatotopy of music perception. *Neuroscience Letters*, 650, 97–102. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.04.033>
- Gabitov, E., Manor, D., & Karni, A. (2015). Learning from the other limb's experience: Sharing the “trained” M1 representation of the motor sequence knowledge. *Journal of Physiology*, 594(1), 169–188. <https://doi.org/10.1113/JP270184>
- Gentile, A. M. (1972). A working model of skill acquisition with application to teaching. *Quest*, 17(1), 3–23. <https://doi.org/10.1080/00336297.1972.10519717>

- Graziano, M. S. A. (2016). Ethological Action Maps: A Paradigm Shift for the Motor Cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 20(2), 121–132.
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2015.10.008>
- Gupta, A., Nashef, A., Israely, S., Segal, M., Ran, H., & Prut, Y. (2020). Motor cortical plasticity in response to skill acquisition in adult monkeys. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 21(1), 1–9.
- Harris-Love, M. L., Morton, S. M., Perez, M. A., & Cohen, L. G. (2011). Mechanisms of short-term training-induced reaching improvement in severely hemiparetic stroke patients: A TMS study. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 25(5), 398–411. <https://doi.org/10.1177/1545968310395600>
- Hausmann, M., Tegenthoff, M., Sanger, J., Janssen, F., Gunturkun, O., & Schwenkreis, P. (2006). Transcallosal inhibition across the menstrual cycle: A TMS study. *Clinical Neurophysiology*, 117(1), 26–32.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.08.022>
- Hikosaka, O., Nakamura, K., Sakai, K., & Nakahara, H. (2002). Central mechanisms of motor skill learning. *Current Opinion in Neurobiology*, 12(2), 217–222. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(02\)00307-0](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(02)00307-0)
- Hirano, M., Kubota, S., Furuya, S., Koizume, Y., Tanaka, S., & Funase, K. (2018). Acquisition of skilled finger movements is accompanied by reorganization of the corticospinal system. *Journal of Neurophysiology*, 119(2), 573–584.
<https://doi.org/10.1152/jn.00667.2017>
- Holland, L., Murphy, B., Passmore, S., & Yilder, P. (2015). Time course of corticospinal excitability changes following a novel motor training task. *Neuroscience Letters*, 591, 81–85. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.02.022>
- Jonker, Z. D., van der Vliet, R., Hauwert, C. M., Gaiser, C., Tulen, J. H. M., van der Geest, J. N., ... Selles, R. W. (2019). TMS motor mapping: Comparing the absolute reliability of digital reconstruction methods to the golden standard.

- Brain Stimulation, 12(2), 309–313. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.11.005>
- Kassavetis, P., Saifee, T. A., Sadnicka, A., Pareés, I., Kojovic, M., Rothwell, J. C., & Edwards, M. J. (2012). Adaptation of surround inhibition in the human motor system. *Experimental Brain Research*, 222(3), 211–217. <https://doi.org/10.1007/s00221-012-3207-4>
- Kim, J. H. (2017). The effects of training using EMG biofeedback on stroke patients upper extremity functions. *Journal of Physical Therapy Science*, 29(6), 1085–1088. <https://doi.org/10.1589/jpts.29.1085>
- Klochkov, A. S., Khizhnikova, A. E., Nazarova, M. A., & Chernikova, L. A. (2018). Pathological Upper Limb Synergies of Patients with Poststroke Hemiparesis. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 48(7), 813–822. <https://doi.org/10.1007/s11055-018-0634-0>
- Kraus, D., & Gharabaghi, A. (2016). Neuromuscular Plasticity: Disentangling Stable and Variable Motor Maps in the Human Sensorimotor Cortex. *Neural Plasticity*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/7365609>
- Krieg, S. M. (2017). *Navigated Transcranial Magnetic Stimulation in Neurosurgery*. München, Germany: Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-54918-7>
- Laura, S., Julkunen, P., & Sara, M. (2008). Factors influencing cortical silent period : Optimized stimulus location , intensity and muscle contraction, 169, 231–238. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2007.12.005>
- Leão, M. T., Naros, G., & Gharabaghi, A. (2020). Detecting poststroke cortical motor maps with biphasic single- and monophasic paired-pulse TMS. *Brain Stimulation*, 13(4), 1102–1104. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2020.05.005>
- Lee, K. H., Mathews, P. J., Reeves, A. M. B., Choe, K. Y., Jami, S. A., Serrano, R. E., & Otis, T. S. (2015). Circuit mechanisms underlying motor memory formation in the cerebellum. *Neuron*, 86(2), 529–540.

<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.03.010>

LeVine, W. R., & Irvine, J. K. (1984). In vivo EMG biofeedback in violin and viola pedagogy. *Biofeedback and Self-Regulation*, 9(2), 161–168.

<https://doi.org/10.1007/BF00998831>

Li, Y., & Hollis, E. R. (2017). The role of motor network reorganization during rehabilitation. *Neural Regeneration Research*, 12(5), 745–746.

<https://doi.org/10.4103/1673-5374.206641>

Liepert, J., Haevernick, K., Weiller, C., & Barzel, A. (2006). The surround inhibition determines therapy-induced cortical reorganization. *NeuroImage*, 32(3), 1216–1220. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.05.028>

Márquez, G., Keller, M., Lundbye-Jensen, J., & Taube, W. (2018). Surround Inhibition in the Primary Motor Cortex is Task-specifically Modulated in Non-professional Musicians but not in Healthy Controls During Real Piano Playing. *Neuroscience*, 373, 106–112.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.01.017>

Mawase, F., Uehara, S., Bastian, A. J., & Celnik, P. (2017). Motor learning enhances use-dependent plasticity. *Journal of Neuroscience*, 37(10), 2673–2685. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3303-16.2017>

McGregor, K. M., Carpenter, H., Kleim, E., Sudhyadhom, A., White, K. D., Butler, A. J., ... Crosson, B. (2012). Motor map reliability and aging: A TMS/fMRI study. *Experimental Brain Research*, 219(1), 97–106.

<https://doi.org/10.1007/s00221-012-3070-3>

Morishita, T., Miki, K., & Inoue, T. (2020). Penfield Homunculus and Recent Advances in Brain Mapping. *World Neurosurgery*, 134, 515–517.

<https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.11.115>

Muratori, L. M., Lamberg, E. M., Quinn, L., & Duff, S. V. (2013). Applying

principles of motor learning and control to upper extremity rehabilitation.
Journal of Hand Therapy, 26(2), 94–103.
<https://doi.org/10.1016/j.jht.2012.12.007>

Nakagawa, K., Takemi, M., Nakanishi, T., Sasaki, A., & Nakazawa, K. (2020).
Cortical reorganization of lower-limb motor representations in an elite archery
athlete with congenital amputation of both arms. *NeuroImage: Clinical*,
25(June 2019), 102144. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.102144>

Nazarova, M., Novikov, P., Ivanina, E., Kozlova, K., Dobrynina, L. & Nikulin, V.
(2021). Mapping of multiple muscles with transcranial magnetic stimulation:
absolute and relative test-retest reliability. *Hum Brain Mapping*, 8 mar 2021.
<https://doi.org/10.1002/hbm.25383>

Nazarova, M. A., Novikov, P. A., Nikulin, V. V., & Ivanova, G. E. (2020).
Diagnostic capabilities of transcranial magnetic stimulation to predict motor
recovery after a stroke, 10(1), 64–74. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2020-10-1-64-74>

Nazarova, M., & Blagovechtchenski, E. (2015). Modern Brain Mapping - What Do
We Map Nowadays? *Frontiers in Psychiatry*, 6(MAY), 1–4.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2015.00089>

Ngomo, S., Leonard, G., Moffet, H., & Mercier, C. (2012). Comparison of
transcranial magnetic stimulation measures obtained at rest and under active
conditions and their reliability. *Journal of Neuroscience Methods*, 205(1), 65–
71. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2011.12.012>

Novikov, P. A., Nazarova, M. A., & Nikulin, V. V. (2018). TMSmap – Software
for Quantitative Analysis of TMS Mapping Results. *Frontiers in Human
Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00239>

Nudo, R. J. (2013). Recovery after brain injury: Mechanisms and principles.
Frontiers in Human Neuroscience, 7(DEC), 1–14.

<https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00887>

Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97–113. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(71\)90067-4](https://doi.org/10.1016/0028-3932(71)90067-4)

Papale, A. E., & Hooks, B. M. (2018). Circuit changes in motor cortex during motor skill learning. *Neuroscience*, 368(September), 283–297. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.09.010>

Raffin, E., Pellegrino, G., Di Lazzaro, V., Thielscher, A., & Siebner, H. R. (2015). Bringing transcranial mapping into shape: Sulcus-aligned mapping captures motor somatotopy in human primary motor hand area. *NeuroImage*, 120, 164–175. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.07.024>

Raffin, E., & Siebner, H. R. (2019). Use-Dependent Plasticity in Human Primary Motor Hand Area: Synergistic Interplay Between Training and Immobilization. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 29(1), 356–371. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhy226>

Rossi, S., Antal, A., Bestmann, S., Bikson, M., Brewer, C., Brockmüller, J., ... Hallett, M. (2020). Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines. *Clinical Neurophysiology*, (April). <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.10.003>

Rossini, P. M., Burke, D., Chen, R., Cohen, L. G., Daskalakis, Z., ... Siebner, H. R. (2015). Clinical Neurophysiology Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain , spinal cord , roots and peripheral nerves : Basic principles and procedures for routine clinical and research application . An updated report from an. *Clinical Neurophysiology*, 126(6), 1071–1107. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.02.001>

Rotenberg, A. (2014). *Transcranial Magnetic Stimulation Series Editor*.

- Schieber, M. H. (1991). Individuated finger movements of rhesus monkeys: A means of quantifying the independence of the digits. *Journal of Neurophysiology*, 65(6), 1381–1391.
<https://doi.org/10.1152/jn.1991.65.6.1381>
- Schieber, Marc H. (2001). Constraints on somatotopic organization in the primary motor cortex. *Journal of Neurophysiology*, 86(5), 2125–2143.
<https://doi.org/10.1152/jn.2001.86.5.2125>
- Scott, S. H. (2008). Inconvenient Truths about neural processing in primary motor cortex. *Journal of Physiology*, 586(5), 1217–1224.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2007.146068>
- Shin, H.-W., Kang, S. Y., Hallett, M., & Sohn, Y. H. (2012). Reduced surround inhibition in musicians. *Bone*, 23(1), 1–7. <https://doi.org/10.1007/s00221-012-3102-z.1-2>
- Smith, M. J., Keel, J. C., Greenberg, B. D., Adams, L. F., Schmidt, P. J., Rubinow, D. A., & Wassermann, E. M. (1999). Menstrual cycle effects on cortical excitability. *Neurology*, 53(9), 2064–2069.
<https://doi.org/10.1212/wnl.53.9.2064>
- Sohn, Y. H., & Hallett, M. (2004). Surround inhibition in human motor system. *Experimental Brain Research*, 158(4), 397–404.
<https://doi.org/10.1007/s00221-004-1909-y>
- Sollmann, N., Zhang, H., Kelm, A., Schröder, A., Meyer, B., Pitkänen, M., ... Krieg, S. M. (2020). Paired-pulse navigated TMS is more effective than single-pulse navigated TMS for mapping upper extremity muscles in brain tumor patients. *Clinical Neurophysiology*, 131(12), 2887–2898.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.09.025>
- Sugawara, K., Tanabe, S., Higashi, T., Suzuki, T., Tsurumi, T., & Kasai, T. (2012). Functional plasticity of surround inhibition in the motor cortex during single

finger contraction training. *NeuroReport*, 23(11), 663–667.

<https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e3283556522>

Tedesco Triccas, L., Hughes, A.-M., Burridge, J. H., Din, A. E., Warner, M., Brown, S., ... Verheyden, G. (2018). Measurement of motor-evoked potential resting threshold and amplitude of proximal and distal arm muscles in healthy adults. A reliability study. *Journal of Rehabilitation and Assistive Technologies Engineering*, 5, 205566831876540.

<https://doi.org/10.1177/2055668318765406>

Thordstein, M., Saar, K., Pegenius, G., & Elam, M. (2013). Individual effects of varying stimulation intensity and response criteria on area of activation for different muscles in humans. A study using navigated transcranial magnetic stimulation. *Brain Stimulation*, 6(1), 49–53.

<https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.01.004>

Ustinova, K. I., Chernikova, L. A., Khizhnikova, A. E., Poydasheva, A. G., Suponeva, N. A., & Piradov, M. A. (2018). Theoretical basis for classical methods of motor rehabilitation in neurology. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*, 12(3), 54–60.

<https://doi.org/10.25692/ACEN.2018.3.7>

van de Ruit, M., & Grey, M. J. (2017). The TMS motor map does not change following a single session of mirror training either with or without motor imagery. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11(December), 1–12.

<https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00601>

Willett, F. R., Deo, D. R., Avansino, D. T., Rezaii, P., Hochberg, L. R., Henderson, J. M., & Shenoy, K. V. (2020). Hand Knob Area of Premotor Cortex Represents the Whole Body in a Compositional Way. *Cell*, 181(2), 396–409.e26. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.043>

Wilson, M., Dadachanji, H., & Greenwell, D. (2021). The motor homunculus:

linking the past with the present. *Journal of Physiology*, 599(6), 1731–1732.
<https://doi.org/10.1113/JP280982>

Wyssa, A. F., Hamadjidaa, A., Savidana, J., Liua, Y., Bashira, S., Mirb, A., ...
Belhaj-Saifa, A. (2013). Long-term motor cortical map changes following
unilateral lesion of the hand representation in the motor cortex in macaque
monkeys showing functional recovery of hand functions. *Restorative
Neurology and Neuroscience*, 31(6), 733–760. <https://doi.org/10.3233/RNN-130344>

Xu, J., Ejaz, N., Hertler, B., Branscheidt, M., Widmer, M., Faria, A. V., ...
Diedrichsen, J. (2017). Separable systems for recovery of finger strength and
control after stroke. *Journal of Neurophysiology*, 118(2), 1151–1163.
<https://doi.org/10.1152/jn.00123.2017>

Xu. J., Haith, A.M., Krakauer, J.W. (2015). Motor Control of the Hand Before and
After Stroke. 885 In: *Clinical Systems Neuroscience*. Springer, p. 271–289.
886

Приложение А

Ниже приведен Эдинбургский опросник на определение праворукости (Oldfield, 1971), в котором участники отмечают, какой рукой они чаще выполняют действие (правой, левой или обеими). За каждый из 15 пунктов присваивается по 1 баллу. Баллы рассчитываются по следующей формуле $H = 100 * \left(\frac{R-L}{R+L}\right)$, где H – коэффициент асимметрии, R – количество баллов за ответы «правой рукой», L – количество баллов за ответы «левой рукой». Люди, набравшие 80 баллов и больше считаются последовательными правшами.

1. Какой рукой вы пишете?
2. Какой рукой вы рисуете?
3. Какой рукой вы бросаете мяч?
4. Какой рукой вы держите ножницы?
5. Какой рукой вы держите зубную щетку?
6. Какой рукой вы держите ложку, когда едите суп?
7. Какой рукой вы держите расческу?
8. Какой рукой вы держите крышку коробки, когда ее открываете (например, коробку конфет)?
9. Какой рукой вы держите молоток, когда забиваете гвоздь?
10. Какой рукой вы держите отвертку, когда закручиваете шурупы?
11. Если вы для уборки дома используете щетку, то какая рука у вас является верхней?
12. Если вы для уборки дома используете щетку, то какая рука у вас является верхней?
13. Какой рукой вы раздаете карты для игры?

14.Какой рукой вы держите ракетку для игры в теннис или бадминтон?

15.В какой руке вы держите нитку, когда вдеваете ее в иголку?

Приложение Б

Ниже приведен список вопросов из опросника, который испытуемые заполняли перед экспериментом.

1. Есть ли у вас увлечением, где используется мелкая моторика? (например, игра на музыкальном инструменте)
2. Ставили ли Вам когда-нибудь диагноз эпилепсии? Был ли у вас когда-нибудь эпилептический или судорожный припадок?
3. Вы когда-нибудь теряли сознание или падали в обморок? Если да, опишите, пожалуйста, при каких обстоятельствах.
4. Была ли у Вас когда-нибудь тяжелая черепно-мозговая травма (то есть сопровождавшаяся потерей сознания)?
5. Испытываете ли Вы проблемы со слухом или звон в ушах?
6. Беременны ли Вы сейчас? Есть ли вероятность, что Вы беременны? Являетесь ли Вы женщиной в период грудного вскармливания?
7. Есть ли у Вас в голове металлические объекты (кроме титановых): осколки, металлические фрагменты, скобы и т.д.?
8. Есть ли у Вас слуховые импланты?
9. Есть ли у Вас имплантированный нейростимулятор (например, для глубокой стимуляции мозга, эпидуральный/субдуральный, нейростимулятор блуждающего нерва)?
10. Есть ли у Вас имплантированный кардиостимулятор, внутрисердечный катетер, сосудистый шов или другие металлические детали в теле?
11. Есть ли у Вас катетер для проведения медицинских инфузий, электронная помпа и т.п.?

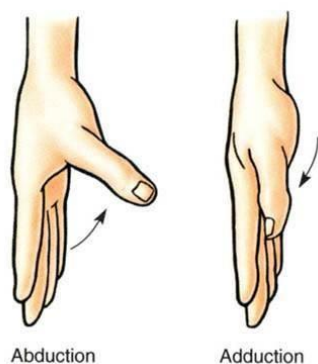
- 12.Принимаете ли Вы в настоящее время или принимали ли в последние полгода какие-либо лекарства? (Пожалуйста, перечислите какие именно)
- 13.Переносили ли Вы когда-нибудь хирургическую операцию на спинном мозге?
- 14.Установлены ли у Вас спинномозговые или желудочковые шунты?
- 15.Есть ли у кого-то из Ваших ближайших родственников эпилепсия?
- 16.Страдаете ли Вы головными болями, ставили ли Вам диагноз мигрени
- 17.Были ли у Вас когда-либо диагностированы какие-либо неврологические заболевания?
- 18.Проходили ли Вы ранее процедуру ТМС, ТЭС?
- 19.Проводили ли Вам ранее ЭЭГ в клинике? Если да, то по какому поводу?
- 20.Проходили ли Вы ранее процедуру МРТ?
- 21.Принимали ли Вы алкоголь (или любые наркотические вещества) за сутки до настоящего исследования?
- 22.Принимали ли Вы в последние сутки больше кофе, чем обычно?
- 23.Принимали ли Вы кофе за 4 часа до эксперимента?
- 24.Спали ли Вы в последние двое суток меньше, чем обычно? Пожалуйста, уточните количество часов сна в ночь перед экспериментом.

Приложение В

Далее приведен текст инструкции, использовавшейся в ходе тренировок. Текст инструкции подготовлен Ксенией Козловой, стажером-исследователем Центра нейроэкономики и когнитивных исследований НИУ ВШЭ, и Михаилом Ивановым, сотрудником научной группы Нейродинамики Центра нейроэкономики и когнитивных исследований НИУ ВШЭ. Инструкция использовалась с согласия авторов.

«Сегодня мы будем выполнять два движения:

Отведение и удержание на 3 секунды большого пальца [экспериментатор демонстрирует движение 2 раза]



Отведение и удержание на 3 секунды мизинца [экспериментатор демонстрирует движение 2 раза]



Экспериментальная сессия

Задание: отведение и удержание мизинца

Сейчас мы начнем с задания “отведение и удержание мизинца”.



Правую руку положите удобно и сомкните остальные пальцы.

Для этого я попрошу Вас повторить движение за мной. Ваша задача отвести палец и поддержать в отведенном состоянии 3-4 секунды, потом вернуть его в обратное положение и после 3х секунд отдыха выполнить повтор опять

Очень важно, чтобы Ваша мышца отводящая мизинец сокращалась как можно сильнее, а мышца отводящая большой палец не напрягалась [экспериментатор указывает на экран с каналами ЭМГ: левый круг – большой палец, правый круг – мизинец. Сокращение/движение проявляется в виде изменений этих кругов].

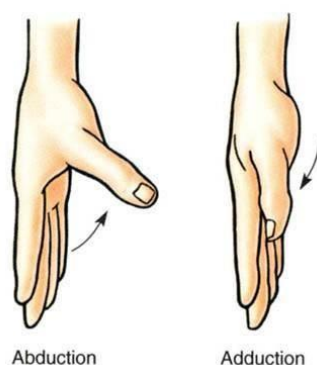
Давайте попробуем выполнить это упражнение вместе несколько раз.

[экспериментатор демонстрирует движение с указанной периодичностью, испытуемый повторяет. Если испытуемый делает не изолированно или не сильно напрягает, экспериментатор напоминает ему об этом “за это движение отвечает мышца отводящая мизинец. Чем сильнее Вы ее напрягаете, тем сильнее отводится палец. Старайтесь делать этот угол больше, но не напрягать другие мышцы”]

Очень хорошо. Теперь я попрошу Вас сделать три повторения самостоятельно. Не забудьте напрягать мышцу сильнее и не напрягать соседние. Когда Вы достаточно отводите мизинец, правый круг становится зеленым, когда Вы напрягаете большой палец, круг слева становится белым. Ваша задача отводить мизинец и расслаблять большой палец – так оба кружка будут зелеными. Начали.

Задание: отведение и удержание большого пальца (начинать либо с большого, либо с мизинца - бросать монету)

Сейчас мы начнем с задания “отведение и удержание большого пальца”.



Для этого я попрошу Вас повторить движение за мной. Ваша задача отвести палец и поддержать в отведенном состоянии 3-4 секунды, потом вернуть его в обратное положение. После 3х секунд выполнить повтор опять [экспериментатор показывает]. Обратите внимание, что я отвожу большой палец в сторону - как бы параллельно ладони.

Не сводите остальные пальцы руки вместе, держите их расслабленными.

Во время этого задания важно, чтобы сильнее сокращалась мышца отводящая большой палец (APB), а мышца отводящая мизинец (ADM) не напрягалась [экспериментатор указывает на экран с каналами ЭМГ].

Давайте выполним несколько раз это упражнение вместе [экспериментатор демонстрирует движение с указанной периодичностью, испытуемый

повторяет. Если испытуемый делает движение не изолированно (напрягает ADM), экспериментатор напоминает ему об этом].

Очень хорошо. Теперь я попрошу Вас сделать три повторения самостоятельно. Не забудьте напрягать мышцу, отводящую большой палец, сильнее и не напрягать соседние. Когда Вы достаточно отводите большой, левый круг становится зеленым, когда Вы напрягаете мизинец, круг справа становится белым. Ваша задача отводить большой палец и расслаблять мизинец – так оба кружка будут зелеными. Начали.

Приложение Г

Ниже приведены таблицы с описательной статистикой по поведенческим результатам и ТМС данным.

Таблица 4 – *Описательная статистика по поведенческим результатам*

Параметр	До	После
Независимое сокращение APB, %	(M = 12, min = 9, max = 17)	(M = 20.25, min = 15, max = 29)
Независимое сокращение ADM, %	(M = 14.5, min = 11, max = 19)	(M = 25.5, min = 11, max = 37)
Максимальное сокращение APB, мкВ	(M = 2959, min = 2048, max = 3656)	(M = 3147, min = 2089, max = 5337)
Максимальное сокращение ADM, мкВ	(M = 3497, min = 1745, max = 5573)	(M = 4514, min = 2221, max = 7238)
Теппинг большим пальцем правой руки, число нажатий за 10 секунд	(M = 59.7, min = 46, max = 75)	(M = 63.5, min = 53, max = 79)
Теппинг указательным пальцем правой руки, число нажатий за 10 секунд	(M = 60.62, min = 49, max = 74)	(M = 65.38, min = 53, max = 72)
Теппинг мизинцем правой руки, число нажатий за 10 секунд	(M = 53.12, min = 40, max = 70)	(M = 57.5, min = 49, max = 67)
Теппинг большим пальцем левой руки,	(M = 58.38, min = 50, max = 65)	(M = 58.5, min = 53, max = 64)

число нажатий за 10 секунд		
Теппинг указательным пальцем левой руки, число нажатий за 10 секунд	(M = 61, min = 55, max = 65)	(M = 56.38, min = 51, max = 62)
Теппинг мизинцем левой руки, число нажатий за 10 секунд	(M = 53.12, min = 45, max = 64)	(M = 53, min = 45, max = 61)
Время выполнения «9 колышков» правой рукой в секундах	(M = 20.23, min = 16.74, max = 25.33)	(M = 17.77, min = 14.06, max = 20.29)
Время выполнения «9 колышков» левой рукой в секундах	(M = 19.91, min = 19.12, max = 20.83)	(M = 18.08, min = 15.97, max = 23.28)

Таблица 5 – *Описательная статистика по площадям корковых репрезентаций всех мышц и перекрытий между ними*

ПЛОЩАДЬ (СМ ²)										
	ДО					ПОСЛЕ				
	APB	FDI	ADM	EDC	BB	APB	FDI	ADM	EDC	BB
	ПО СЕТКЕ					ПО СЕТКЕ				
Mean	7,37	8,15	6,61	7,66	5,19	9,01	9,86	8,16	9,58	6,42
Max	12,22	12,69	12,37	13,69	14,53	12,68	15,13	11,43	12,80	10,45
Min	3,75	5,73	1,73	3,95	0,38	6,93	6,39	2,88	6,01	0,44
	ПО БОРОЗДЕ					ПО БОРОЗДЕ				
Mean	2,02	2,65	1,93	2,14	1,44	2,20	1,62	0,60	1,17	0,22
Max	3,62	3,93	4,12	4,13	4,43	3,12	3,94	3,79	3,69	3,02
Min	0,89	1,78	0,46	0,11	0,00	0,48	0,88	0,00	0,19	0,01

ПЛОЩАДЬ ПЕРЕКРЫТИЙ (%)										
	ДО									
	APB-FDI	APB-ADM	APB-EDC	APB-BB	FDI-ADM	FDI-EDC	FDI-BB	ADM-EDC	ADM-BB	EDC-BB
	ПО СЕТКЕ									
Mean	0,75	0,62	0,58	0,50	0,60	0,65	0,49	0,66	0,57	0,56
Max	0,87	0,73	0,79	0,76	0,87	0,81	0,80	0,84	0,83	0,88
Min	0,61	0,37	0,32	0,04	0,27	0,40	0,05	0,38	0,07	0,09
	ПО БОРОЗДЕ									
Mean	0,71	0,64	0,56	0,46	0,63	0,62	0,44	0,61	0,53	0,39
Max	0,88	0,85	0,78	0,80	0,89	0,89	0,86	0,85	0,90	0,83
Min	0,42	0,44	0,07	0,00	0,21	0,06	0,00	0,11	0,00	0,00
	ПОСЛЕ									
	ПО СЕТКЕ									
Mean	0,79	0,66	0,68	0,54	0,71	0,73	0,51	0,72	0,58	0,61
Max	0,88	0,76	0,77	0,72	0,81	0,86	0,78	0,90	0,81	0,89
Min	0,69	0,42	0,53	0,30	0,15	0,55	0,07	0,48	0,15	0,07
	ПО БОРОЗДЕ									
Mean	0,79	0,30	0,44	0,20	0,28	0,55	0,16	0,34	0,03	0,18
Max	0,86	0,85	0,86	0,75	0,89	0,89	0,78	0,89	0,85	0,92
Min	0,55	0,00	0,11	0,01	0,00	0,11	0,01	0,00	0,00	0,03