

УДК 57.05.616-009.616-08-039.78

КОНЦЕПТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ВЕСТИБУЛЯРНОЙ НЕЙРОМОДУЛЯЦИИ

© 2023 г. А. Г. Нарышкин^{1, 3, 4, *}, И. В. Галанин¹, А. Л. Горелик^{1, 3},
Р. Ю. Селиверстов^{4, 5}, Т. А. Скоромец^{1, 2}

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии
имени В.М. Бехтерева МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

²Первый Санкт-Петербургский медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

³ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия

⁴ГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет
имени И.И. Мечникова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

⁵ФГБУН Институт мозга человека имени Н.П. Бехтеревой РАН, Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: naryshkin56@mail.ru

Поступила в редакцию 31.08.2022 г.

После доработки 10.02.2023 г.

Принята к публикации 07.03.2023 г.

В данном обзоре освещено развитие вестибулярной системы в фило- и онтогенезе, ее влияние на формирующийся и зрелый мозг. На основании исследований последних лет описаны образующиеся под влиянием вестибулярного аппарата (ВА) нейрональные сети. Базовой функцией ВА является гравитационная чувствительность, детектором которой служит отолитовый аппарат преддверия. В силу этой его особенности основное свойство ВА — его главенствующее участие в мультимодальных синтетических процессах. Рассмотрены различные методы вестибулярной нейромодуляции (ВНМ) и ее возможности при лечении различных заболеваний головного мозга. “Точкой приложения” ВНМ является ее влияние на макулярный аппарат преддверия, что и объясняет ее эффективность при различных заболеваниях головного мозга.

Ключевые слова: вестибулярная система, отолитовый аппарат преддверия, гравитационная чувствительность, головной мозг, мультимодальные синтетические процессы, вестибулярная нейромодуляция, механические, калорические, гальванические, химические методы.

DOI: 10.31857/S0131164623700297, **EDN:** WZDCUM

В последние два десятилетия в неврологии и психиатрии развивается новое направление, открывающее широкие возможности для лечения нервных и психических заболеваний. Суть его заключается в различных воздействиях на периферические отделы вестибулярного аппарата (ВА). Оформившаяся методология получила название вестибулярной нейромодуляции (ВНМ). Несмотря на простоту и малую себестоимость, внедрение и распространение методологии продвигается крайне медленно и порой преодолевает существенное противодействие. Причиной такого положения дел является всеобщая увлеченность такими дорогостоящими и трудоемкими методами как глубокая стимуляция головного мозга, стимуляция спинного мозга, интратекальная баклофеновая терапия и др.

Для понимания роли ВА в интегративной деятельности головного мозга представляется необходимым оттенить его базовое значение и опережающее развитие в фило- и онтогенезе. В настоящее время вопрос о центральном представителе вестибулярных восходящих проекций является дискуссионным, поэтому второй задачей обзора

является структуризация имеющегося в литературе материала, и пояснения к нему. Методы воздействия на ВА с лечебной целью многообразны. Возникает необходимость в классификации с кратким пояснением их сущности. ВА обладает двойственной функцией. С одной стороны он участвует в анализе линейных и тангенциальных ускорений, с другой — в процессах гравипепции. Тем не менее, остается не ясным к какой из этих функций адресованы ВНМ воздействия. Данный обзор посвящен концептуальному осмыслению уникальной роли вестибулярной системы в интегративной работе головного мозга.

Вестибулярный аппарат в фило- и онтогенезе

Вестибулярный аппарат возник около 500 млн лет назад и является единственным сенсорным органом, отвечающим за восприятие гравитации, которая, как и другие факторы внешней среды (свет и кислород), служила двигателем эволюции [1]. Прототипы ВА возникают уже у простейших организмов и служат для ориентации тела в пространстве. Например, у инфузорий имеются

внутриклеточные пузырьки с твердыми включениями. У медуз органы, отвечающие за ориентацию в пространстве (статолиты, лежащие на волосковых клетках), находятся в статоцистах, сконцентрированных по краю купола. У ракообразных уже имеются вертикальные и горизонтальные каналы, а у позвоночных, начиная с рыб, представлены все три полукружных канала [2].

У человека перепончатый лабиринт формируется на 3–4 нед. эмбрионального развития. Рецепторно-клеточный аппарат отолитовых мешочков формируется на 6 нед., когда длина эмбриона составляет всего 10 мм [3, 4]. Основой рецепторной деятельности ВА являются волосковые клетки. Количество волосковых клеток достигает максимума не позднее 5-го мес. беременности и в течение дальнейшей жизни не меняется [4]. У шестимесячного плода размер окончательно сформированного лабиринта такой же, как у взрослого человека. Окончательная миелинизация вестибулярных волокон VIII пары черепных нервов завершается к 14–20 нед. эмбрионального развития. К 20 нед. уже сформированы нервные связи между вестибулярными ядрами и ядрами глазодвигательных нервов, а к 22 нед. миелинизируются волокна между вестибулярными ядрами и мотонейронами спинного мозга. С этого момента можно говорить о формировании вестибулярной центральной системы. Раннее развитие ВА создает необходимые условия для пренатального нейrogenеза и играет важную роль в развитии связанных с ним нейронов головного и спинного мозга. В этот период ВА обладает максимальной возбудимостью, которая уменьшается по мере дальнейшего развития плода [1]. Благодаря раннему созреванию ВА уже на 4 мес. развития у плода появляются тонические реакции: изменение тонуса и сокращение мышц конечностей, шеи, туловища и глазных яблок. Именно в эти сроки будущая мать начинает ощущать генерализованные движения плода [5]. К концу 5-го мес. у человеческого эмбриона формируется костный лабиринт и периферический вестибулярный орган принимает окончательный вид. В дальнейшем происходит лишь незначительное увеличение расстояния между полукружными каналами [4]. Таким образом, периферические вестибулярные органы человека полностью сформированы уже в первой половине беременности, а их структура в ходе эволюции у всех позвоночных остается неизменной [6]. Опережающее развитие центрального звена вестибулярной системы делает ее одной из основных составляющих процесса формирования взаимосвязанных функциональных нейронных сетей коннектома головного мозга, таких как сеть пассивного режима (*DMN*), сеть значимости (*SN*) и центральная исполнительная сеть (*CEN*) [7, 8]. В свою очередь эти сети, заложенные в эмбриональном периоде, принимают самое активное участие в формировании когнитивных функций,

процессах самовосприятия, самосознания, внимания, обучения и памяти в постнатальном периоде развития. Таким образом, церебральные отделы вестибулярной системы играют приоритетную (базовую) роль в формировании и функциональном развитии мозга.

Участие вестибулярного аппарата в гравипепции

Вестибулярный аппарат имеет небольшие размеры. По сравнительным данным гистологических исследований, методов компьютерной реконструкции и трехмерной компьютерной томографии, общий объем лабиринта колеблется от 188 до 204.5 мм³ [9]. Макула эллиптического мешочка содержит около 33 тысяч, а макула сферического мешочка — около 19 тысяч волосковых клеток. В то время как в трех кристах ампул полукружных каналов их количество в 2–4 раза меньше [4]. Такое выраженное преобладание чувствительных клеток макулярного аппарата предвещает, видимо, связано с его прямым участием в обеспечении гравитационной чувствительности. Действительно, у человека макула эллиптического мешочка располагается под углом в 30°, обращенным кзади, а макула сферического мешочка расположена вертикально [10]. Под действием гравитации происходит постоянное “соскальзывание” отолитовых мембран в макулах, которое вызывает натяжение сенсорных волосков. Именно этим, вероятно, объясняется механизм, обеспечивающий постоянную биоэлектрическую активность вестибулярного нерва (т.н. дирекционный ток) [10]. В процессе эволюции эта активность возрастает по мере перехода от водного образа жизни к наземному, а при наземном растет по мере вертикализации животного, что проявляется в неуклонном росте частотных характеристик дирекционного тока. Так, у морских рыб его частота составляет 13 Гц, у морских свинок 30–40 Гц, у белых обезьян 65–90 Гц, у макаков-резус 90–115 Гц [11]. У человека постоянная активность вестибулярного нерва примерно соответствует таковой у макаков-резус (около 100 Гц) [10].

Сигналы от рецепторов ВА передаются на нейроны вестибулярного ганглия. От него волокна вестибулярного нерва в составе VIII пары черепных нервов доходят до ствола мозга и оканчиваются на нейронах вестибулярных ядер продолговатого мозга. Аксоны нейронов вестибулярных ядер формируют три хорошо известные разветвленные нейрональные сети: вестибулоспинальную, вестибулоокулярную и вестибуломозжечковую [12, 13]. Сенсорные клетки макул передают в ЦНС информацию, связанную не только с вектором линейного ускорения, но и, самое главное, с чувством гравитации. Эта информация интегрируется с сигналами от полукружных каналов, органа зрения и проприоцепторов и поступает в тесно взаимосвязанные структуры мозга. К ним от-

носятся мозжечок, таламус, инсула, ретроинсула, теменной оперкулум и височно-теменной стык. Эти структуры в их тесной взаимосвязи получили название внутренней вестибулярной сети [14]. Большинство нейронов в этих формированиях являются мультисенсорными, а их деятельность определяется взаимодействием вестибулярных, визуальных и проприоцептивных афферентных сигналов. Считается, что именно эта сеть играет основную роль в мультисенсорной интеграции, что в числе прочего позволяет правильно формировать представления о теле и ориентации его во внешнем мире [15].

Корковое представительство вестибулярного аппарата (вестибулярная кора)

Вплоть до конца прошлого века в научной литературе серьезно дискутировался вопрос: “Существует ли вестибулярная кора?”. Хотя при этом предполагалось, что она “спрятана” в пределах височной, теменной и лобной долей [15]. Попытки более узкой локализации отделов коры, участвующих в анализе вестибулярной информации в пределах теменной и височной покрышек и, в частности, во втором сегменте теменной (париетальной) покрышки [15], представляются методологически не оправданными. Действительно, зоны “вестибулярной” коры должны находиться в отделах, которые занимаются мультимодальным сенсорным синтезом, представляя собой своеобразную сеть. Данные ряда первоначальных работ показали, что в эту сеть входят следующие области коры: височно-парието-инсулярная, ретроинсулярная, теменная, лобная и поясная [16, 17]. Результаты следующих исследований подтверждают эту точку зрения [18, 19]. Действительно, эта нейрональная сеть участвует в процессах сенсорного синтеза разномодальной информации, поступающей в головной мозг [14]. Как видно из представленного материала основные изменения, происходящие при стимуляции ВА, происходят в зонах коры, входящих в *DMN*, *SN* и *CEN* [7, 8].

Отличие вестибулярной системы от других сенсорных систем

В последние годы было обнаружено несколько существенных отличий вестибулярной системы (ВС) от других сенсорных систем. Одно из них состоит в том, что ее нейроны являются мультимодальными уже на уровне ядерного аппарата. Были обнаружены связи вестибулярных ядер, которые помимо непосредственной афферентации от вестибулярного нерва, получают информацию от множества кортикальных, спинальных, мозжечковых и стволовых структур [20]. Помимо того, что эти связи двухсторонние, их количество в значительной степени превышает связи с пери-

ферическим вестибулярным органом [21]. Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что функциональная организация этих ядер сходна с таковой у ассоциативной коры головного мозга. Таким образом, церебральный отдел вестибулярной системы осуществляет свою интегративную деятельность уже на уровне второго нейрона, а с другой стороны головной мозг модулирует процессы вестибулярного восприятия, важного для обеспечения точности движения и пространственной ориентации.

Другой особенностью является то, что, хотя вестибулярные проекции являются билатеральными, различные методы нейромодуляции, обладая двусторонним влиянием на кору головного мозга, в большей степени изменяют активность коры в ипсилатеральном полушарии по отношению к модулируемой стороне [1, 16, 22]. Этот факт свидетельствует об ипсилатеральном доминировании вестибулярных проекций. Действительно, из пяти отдельных вестибулярных восходящих систем, соединяющих вестибулярные ядра с вестибулярной корой, три проходят ипсилатерально, а две переходят на другую сторону на уровне моста или среднего мозга. При этом ипсилатеральные пути проецируются на более значительные по объему корковые зоны и обладают большей интенсивностью сигналов [23]. В практическом отношении этот факт свидетельствует о том, что даже односторонняя вестибулярная нейромодуляция обладает двусторонним эффектом, а с другой стороны он важен для выбора стороны воздействия.

Еще одной особенностью ВС является достаточно высокая регенеративная способность волосковых клеток. Показано, что после дегенеративных изменений вестибулярных волосковых клеток вследствие воздействия антибиотиками аминогликозидового ряда происходит значительная активация их спонтанной регенеративной пролиферации [4]. При этом восстановление волосковых клеток происходит не только из опорных, но и из переходных эпителиальных клеток. Однако следует подчеркнуть, что далеко не все вновь образованные клетки достигают достаточной зрелости [4]. Поэтому поиск стимуляции более адекватного процесса пролиферации сенсорных клеток ВА является актуальной задачей для лечения периферических вестибулярных заболеваний [4, 19].

Отличительной чертой вестибулярной системы в отличие от других сенсорных систем является то, что она лишь малой своей частью участвует в процессах анализа двигательных раздражителей (линейные и тангенциальные ускорения). Основное ее значение состоит в обеспечении мультимодальных синтетических процессов [24] головного мозга, в том числе и между двумя полушариями [25], что, видимо, определяется ее ролью как детектора гравитации. Одним из частных следствий

этой особенности вестибулярной системы является формирование правильного представления о собственном теле и его отношении к внешнему миру [26].

Практические аспекты вестибулярной нейромодуляции

Интегративная роль вестибулярной системы определяет ее участие в формировании различных психических функций в норме и при патологии. Так, передняя поясная извилина коры головного мозга участвует в регуляции настроения и генерации тревоги [20]. Верхняя височная извилина и височно-теменная область коры выполняют особую роль в формировании телесного самосознания и ориентации тела в пространстве [26]. При поражении этих участков возникают такие расстройства, как дереализация и деперсонализация [27]. Помимо этого считается, что нарушение функциональных связей между височно-теменными отделами коры и гиппокампом ответственно за нарастание негативной симптоматики у больных шизофренией [28]. Область заднего островка, относящаяся к вестибулярной коре, принимает участие в ноцицептивном восприятии [29], что объясняет эффект использования ВНМ для лечения различных болевых синдромов.

Модуляция активности вестибулярной системы рассматривается в качестве весьма перспективного воздействия при различных заболеваниях ЦНС. В настоящее время можно выделить четыре типа ВНМ: двигательно-механическая, калорическая, гальваническая и химическая.

Двигательно-механическая вестибулярная нейромодуляция

В одной из работ, с участием 240 молодых здоровых студентов-добровольцев, проводилась двигательная стимуляция ВС на качелях в течение 30 мин 1 раз в день до занятий. Тестирование проводилось через месяц и через 0.5 года. В результате определили значительное увеличение показателя самооценки и снижение уровня тревожности у испытуемых [30].

В рамках проекта *Balanced Growth project* [31] изучались причины плача, возникающего на фоне колик у грудных младенцев (так называемый “колический” плач). Оказалось, что у этих детей имеется вестибулярная гиперактивность, которую оценивали по специальной шкале. 120 детей с этим расстройством лечились с помощью механической вибрационной мягкой стимуляции верхней части затылочных мышц в течение 10–15 мин 2 раза в неделю на протяжении 2 нед. В результате лечения у детей прекратился беспричинный плач. При этом фиксировалось снижение индекса вестибулярной гиперактивности с 2.88 до 0.1 (на 96.5%). Результат, по мнению авторов, свя-

зан со снижением активности вестибулярных ядер, которые имеют тесную связь с проприоцепторами мышц шеи [32]. В другом исследовании приводятся данные об улучшении поведения детей, страдающих аутизмом, после применения стимуляции ВА в кресле-качалке или при использовании специальных упражнений [8]. На этом фоне вполне обоснованными выглядят предположения о том, что двигательно-механическая модуляция ВС может оказаться весьма эффективным средством лечения у детей с нарушениями когнитивных и двигательных функций (синдромом дефицита внимания и гиперактивности, ДЦП и др.) [31].

Однако наиболее часто в последние десятилетия для лечебных целей используются калорическая (CVS) и гальваническая (GVS) ВНМ. Оба этих метода уже более 100 лет использовались в диагностических и исследовательских целях [33, 34].

Калорическая вестибулярная нейромодуляция (CVS)

Методика проведения CVS заключается во введении воды (до 50 мл) с помощью шприца в наружный слуховой проход. Для исследований используется либо холодная (18–27°C), либо горячая (40–41°C) вода [35]. При использовании CVS в лечебных целях эти температуры носят более экстремальный характер, холодная вода (4°C), горячая (45°C) [36]. В лечебных целях в основном применяется холодная вода. С этой целью может быть использован элемент Пельтье, встроенный в специальные наушники [37].

В работах последних лет показан ряд интересных феноменов, возникающих при применении CVS. Во-первых, при холодовой модуляции происходит снижение импульсной активности волосковых клеток лабиринта, в то время как при тепловой эта активность возрастает. Во-вторых, как при тепловой, так и при холодовой модуляции на функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) регистрируются изменения активности одних и тех же зон головного мозга. В-третьих, CVS является единственным методом нейромодуляции, который оказывает активирующий эффект на кровоток вообще и мозговой кровоток в частности [37]. Факт активации одних и тех же зон головного мозга при холодовой и тепловой CVS может быть объяснен тем, что, согласно закону денервационной гиперчувствительности Кеннона-Розенблюта [38], при снижении активности волосковых клеток лабиринта в головном мозге происходит возбуждение тех же зон, что и при возрастании их активности. Следовательно, как холодовая, так и тепловая CVS обладают одинаковой эффективностью. Тем не менее, предпочтение отдается более простой технической холодовой CVS.

Экспериментальные данные показали, что у здоровых людей под воздействием *CVS*, помимо улучшения контроля аффекта, происходит улучшение вербальной и пространственной памяти [27].

В процессе применения *CVS* в лечебных целях было замечено, что ее эффективность зависела от стороны воздействия и была выше, если процедура проводилась униполярно [8]. Было показано, что проведение односторонней (чаще левосторонней) *CVS* оказывало более выраженный лечебный эффект. В тоже время проведение этой процедуры справа, при некоторых заболеваниях, часто ухудшало состояние не только больных, но и экспериментальных животных при некоторых моделях деменции [36]. Положительный эффект после применения *CVS*, как правило, короткий (в основном от нескольких десятков минут до суток), но возрастает при курсовом ежедневном применении [8].

Описано выраженное улучшение после применения *CVS* при маниакальных состояниях (в структуре биполярного расстройства) и уменьшение выраженности продуктивных расстройств у больных шизофренией [27]. Эта процедура уменьшает болевые ощущения. Считается, что этот эффект возникает за счет модуляции мультисенсорных связей в пределах заднего островка [26, 29]. Метод *CVS* довольно широко применяется при лечении центрального болевого синдрома, часто возникающего в постинсультном периоде [39, 40], кластерных и мигренозных головных болях [41].

При болезни Паркинсона *CVS* уменьшает проявления моторных и психических нарушений [42]. Предполагается, что наблюдаемый лечебный эффект возникает за счет изменения активности всей центральной вестибулярной сети [43, 44].

Метод продемонстрировал свою эффективность при различных видах головокружения (спонтанное, спровоцированное, позиционное и др.), болезни Меньера, вестибулярном неврите, вестибулярной мигрени [45, 46]. Атрофические процессы, являющиеся одной из причин вестибулярной мигрени, приводят к нарушению структурных и функциональных связей между височной и теменной долями [47].

Гальваническая вестибулярная нейромодуляция (GVS)

GVS — третий из рассматриваемых методов ВНМ. Она представляет собой воздействие небольшой силой тока (обычно 3–4 мА), действующее через накожные электроды, укрепленные на сосцевидных отростках височной кости (моноили билатерально) [3].

Всего несколько процедур *GVS* привели к значительному улучшению зрительной памяти у 42 здоровых испытуемых [48]. Применение этого метода в течение получаса в группе из 32 студен-

тов-добровольцев в период сессии сопровождалось выраженным снижением уровня тревоги, которое сохранялось в течение 20 ч [49]. Результаты другого исследования показали, что проведение *GVS* в течение 28 дней (по 45 мин ежедневно) у 60 студентов-добровольцев, отобранных случайным образом, позволили значительно снизить уровень стрессовых реакций [50].

Применение *GVS* у 12 детей страдающих аутизмом с нарушениями поведения, внимания и концентрации, неадекватными эмоциональными реакциями, стереотипным поведением и тенденцией к самоповреждению, позволило значительно уменьшить эти поведенческие отклонения. Состояние оценивалось до и после проведения 36 сеансов (3 раза в неделю по 45 мин). На основании полученных результатов авторы рекомендуют применение *GVS* в качестве эффективного способа лечения детей, страдающих аутизмом [51].

Результаты исследований по изучению эффективности *GVS* в зависимости от стороны воздействия носят противоречивый характер [52]. Применение этого метода при лечении боли (в эксперименте) показало, что проведение *GVS* справа значительно снижает уровень ноцицепции, а проведение слева вызывает выраженное снижение мозговых потенциалов, связанных с ее восприятием [42]. Этот эффект, как было сказано выше, объясняется сенсорными связями между вестибулярными и ноцицептивными афферентными потоками в области заднего островка. В большинстве работ исследователи приходят к выводу, что униполярная *GVS* является более эффективной по сравнению с биполярной. При этом выраженность эффекта зависит, как от стороны применения, так и от характера заболевания [8, 53]. В связи с этим особый интерес представляет первая и пока единственная из найденных работ [54], в которой были исследованы процессы распределения электромагнитного поля в головном мозге при проведении *GVS*. Были созданы математические модели для нескольких вариантов наложения электродов: двухсторонней биполярной, двухсторонней монополярной и односторонней монополярной конфигурации. Было обнаружено, что при двухстороннем биполярном наложении формируется наиболее узкий, пространственно ограниченный поток электромагнитного поля. При одностороннем монополярном воздействии возникает максимально выраженное его диффузное распространение. При варианте одностороннего монополярного воздействия было обнаружено большее увеличение и усиление электромагнитного потока при наложении слева [54]. Благодаря этим результатам впервые появилась возможность теоретического обоснования ожидаемого эффекта при применении метода.

Применение *GVS* при лечении болезни Паркинсона также продемонстрировало свою высокую

эффективность [55, 56]. В результате действия *GVS* помимо моторных симптомов в значительной степени уменьшаются другие, как немоторные, так и психические проявления болезни [43, 57–59].

При сравнении эффективности трех основных методов, применяемых для лечения вестибулопатии: вестибулярной костной стимуляции с помощью кохлеарного импланта, с помощью вестибулярного импланта и гальванической вестибулярной модуляции было обнаружено, что эти методы имеют одинаковую эффективность [60]. *GVS*, между тем, обладает явным преимуществом, так как является неинвазивным, экономичным и более простым методом воздействия.

Единственный обнаруженный побочный эффект, возникающий при проведении *GVS* — это брадикардия, что, видимо, необходимо учитывать при ее применении [61].

Сведения об эффективности *CVS* и *GVS* обобщены в недавнем обзоре, где автор перечисляет около 40 нозологических форм, синдромов и состояний при которых оказались эффективными эти методы ВНМ [62].

Наиболее поздним в историческом аспекте методом вестибулярной нейромодуляции является **химическая вестибулярная нейромодуляция (ХВНМ)**. В отличие от вышеописанных, этот метод относится к малоинвазивным и используется только для лечебных целей. Первые публикации о результатах его применения появились более 20 лет назад [63].

Методика процедуры состоит в том, что после проведения местной анестезии, под кожей наружного слухового прохода в полость среднего уха заводится игла шприца, через которую производится введение антибиотика аминогликозидового ряда (стрептомицин или гентамицин). Антибиотик, поступивший в среднее ухо методом трансмембранной диффузии через овальное окно, проникает в эндолимфу преддверия, вызывая дегенеративные изменения в сенсорных клетках макулярного аппарата [63].

Максимальное количество больных, пролеченных этим методом (более 200 пациентов), страдало спастической кривошеей. Эта форма локальной дистонии отличается резистентностью к медикаментозной терапии. У большинства больных отмечалась резистентность к ботулинотерапии. Целью применения ХВНМ являлось достижение стойкой полной клинической ремиссии (СПКР). Под СПКР понимается отсутствие даже минимальных проявлений симптоматики в течение более 12 мес. Процедуры проводились на противоположной стороне относительно насильственного поворота головы. СПКР была достигнута в 93% случаев, а количество повторных курсов напрямую коррелировало со сроками анамнеза. Чем он был короче, тем меньше требовалось повторных курсов для достижения СПКР [64].

Высокая эффективность ХВНМ продемонстрирована при лечении амнестического синдрома, который характеризуется тотальным поражением памяти (в большей степени — кратковременной) и резистентностью к медикаментозной терапии. Это заболевание возникает при различных поражениях головного мозга (хронический алкоголизм, последствия черепно-мозговой травмы, инсульта и др.). Метод был применен у 29 больных. Манипуляции проводились с двух сторон. Позитивная динамика появлялась уже после 3–4 процедуры. Через месяц после проведения курса ХВНМ выраженное улучшение (по данным клинического наблюдения и психологического тестирования) регистрировалось у 90% наблюдаемых больных. Для достижения СПКР у половины больных требовалось проведение 2–3 курсов лечения с интервалом в 0.5 года [65, 66].

Хорошие результаты показало применение ХВНМ при лечении спастического гемипареза. Метод применялся в группе из 28 хронических больных, у которых предшествующая неврологическая реабилитация не оказала эффекта. Процедура проводилась со стороны, противоположной гемипарезу. В результате было получено снижение спастичности и расширение двигательных функций. Эти изменения появлялись уже после 1–2 процедуры и нарастали в течение курса. Полученный результат объясняется оптимизацией нисходящих и восходящих влияний ВА на нейрональные системы головного и спинного мозга [64].

Болезнь Паркинсона — еще одно заболевание, при котором ХВНМ показала свою эффективность. Группа исследуемых состояла из 21 пациента. Курс лечения составлял от 1 до 4 процедур ХВНМ. Процедуры проводились только слева. При этом отмечался двусторонний эффект. Повторные курсы проводились с периодичностью 1 раз в полгода. В результате применения этого метода тяжесть состояния (по унифицированной рейтинговой шкале болезни Паркинсона) снижалась в 1.5–2 раза, что позволяло уменьшить дозировку антипаркинсантов. Эффект был в большей степени выражен в отношении ригидности и олиго- и брадикинезии. Одновременно с этим происходило улучшение когнитивных функций [67].

ХВНМ показала свою эффективность при вегетативном состоянии, которое развивается у 6.3% больных после перенесенной комы. Перманентные вегетативные состояния отличаются выраженной резистентностью ко всем видам лечебных воздействий. Метод ХВНМ применялся к группе больных (66 чел.), находящихся в вегетативном состоянии в основном вследствие травматического или аноксического поражения головного мозга. Длительность анамнеза — от 0.5 до 5 лет. Процедуры ХВНМ проводились с двух сторон поочередно. Курс состоял из 4 манипуляций с каждой стороны. Полное отсутствие эффекта отмечалось у 11% (все с анамнезом более 3 лет

с аноксическим поражением головного мозга) больных. У остальных пациентов отмечалась положительная динамика разной степени выраженности. Наилучшие результаты получены у трети больных (все со сроками анамнеза менее года). В этой группе уже после 1–2 курсов лечения регистрировался выход в ясное сознание с элементами удовлетворительной социально-бытовой адаптации и высоким уровнем самообслуживания. Интервал между курсами составлял 0.5 года. Наиболее выраженные результаты были получены у пациентов после диффузного аксонального поражения головного мозга, менее выраженный результат в плане восстановления сознания наблюдался у больных после дислокации ствола головного мозга и, особенно, у больных, перенесших аноксический эпизод [64].

По сравнению с другими методами ХВНМ обладает максимальным лечебным эффектом по его выраженности и длительности.

В отличие от всех приведенных выше исследований, где эффекты ВНМ изучались с использованием фМРТ и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), мы исследовали при проведении ХВНМ изменения биоэлектрической активности головного мозга методом изучения пространственной организации электроэнцефалограммы (ПО ЭЭГ) с использованием когерентного анализа. Исследование пациентов проводилось до и сразу после окончания курса ХВНМ. При таком подходе нам удалось установить, что в результате проведения ХВНМ происходили существенные изменения связей между задними и передними ассоциативными зонами, которые преимущественно имели транскаллозальный характер. Этот факт подтверждает важное участие ВА в ассоциативных межполушарных взаимодействиях [64].

По совокупности приведенных сведений можно считать, что эффект ВНМ зависит от ее преимущественного воздействия на макулярный аппарат преддверия и связан с его участием в процессах гравитационной чувствительности как основы синтетических мультимодальных процессов головного мозга.

ВЫВОДЫ

1. Роль ВА в интегративной деятельности головного мозга с учетом его участия в гравипепции в настоящее время недооценена.

2. С учетом опережающего развития в онтогенезе функция ВА является базовой по отношению ко всем видам сенсорики, моторики и когнитивным процессам головного мозга.

3. Внутренняя вестибулярная сеть встроена в коннектом головного мозга, в частности, в сети пассивного режима, значимости и центральную исполнительную сеть, дисфункция которых является основой многих психических и неврологических заболеваний. Оптимизация их деятельно-

сти под влиянием ВНМ является причиной ее терапевтического эффекта.

4. Вестибулярная нейромодуляция в плане терапевтических показаний обладает широким спектром возможностей, многие из которых до настоящего времени не определены.

Финансирование работы. Работа выполнена по теме: “Механизмы формирования физиологических функций в фило- и онтогенезе и влияние на них эндогенных и экзогенных факторов”. Госзадание № АААА-А18-118012290373-7.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Besnard S., Lopez C., Brandt T. et al.* Editorial: The Vestibular System in Cognitive and Memory Processes in Mammals // *Front. Integr. Neurosci.* 2015. V. 9. P. 55.
2. *Graf W., Klam F.* Le système vestibulaire: anatomie fonctionnelle et comparée, évolution et développement // *C. R. Palevol.* 2006. V. 5. № 3–4. P. 637.
3. *Нарышкин А.Г., Галанин И.В., Егоров А.Ю.* Современные возможности вестибулярной нейромодуляции // *Magyar Tudományok J.* 2019. № 34. С. 44.
4. *Huang Y., Mao H., Chen Y.* Regeneration of hair cells in the human vestibular system // *Front. Mol. Neurosci.* 2022. V. 15. P. 854635.
5. *Любимова З.В., Никитина А.А.* Возрастная анатомия и физиология. Т. 1. Организм человека, его регуляторные и интегративные системы. Учебник для среднего профессионального образования. М.: Издательство Юрайт, 2017. С. 340.
6. *Maudoux A., Vitry S., El-Amraoui A.* Vestibular Deficits in Deafness: Clinical Presentation, Animal Modeling, and Treatment Solutions // *Front. Neurol.* 2022. V. 13. P. 816534.
7. *Bigelow R. T., Agrawal Y.* Vestibular involvement in cognition: Visuospatial ability, attention, executive function, and memory // *J. Vestib. Res.* 2015. V. 25. № 2. P. 73.
8. *Soza A.* Vestibular Stimulation in Neuropsychiatry // *Ann. Behav. Neurosci.* 2020. V. 3. № 1. P. 245.
9. *Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Гаров Е.В. и др.* Диагностика эндолимфатического гидропса // *Вестник оториноларингологии.* 2013. Т. 78. № 2. С. 4.
10. *Пальчун В.Т., Гусева А.Л., Байбакова Е.В.* Вестибулярный нейронит // *Consilium Medicum.* 2017. Т. 19. № 2. С. 64.
11. *Fitzpatrick R. C., Day B. L.* Probing the human vestibular system with galvanic stimulation // *J. Appl. Physiol.* 2004. V. 96. № 6. P. 2301.
12. *Ferrè E. R., Harris L. R.* Introduction to Vestibular Cognition Special Issue: Progress in Vestibular Cognition // *Multisens. Res.* 2015. V. 28. № 5–6. P. 393.
13. *Britton Z., Arshad Q.* Vestibular and Multi-Sensory Influences Upon Self-Motion Perception and the Consequences for Human Behavior // *Front. Neurol.* 2019. V. 10. P. 63.
14. *DelleMonache S., Indovina I., Zago M. et al.* Watching the Effects of Gravity. Vestibular Cortex and the Neural Representation of “Visual” Gravity // *Front. Integr. Neurosci.* 2021. V. 15. P. 793634.

15. Zu Eulenburg P., Caspers S., Roski C., Eickhoff S.B. Metaanalytical definition and functional connectivity of the human vestibular cortex // *Neuroimage*. 2012. V. 60. № 1. P. 162.
16. Lopez C., Blanke O., Mast F. The human vestibular cortex revealed by coordinate-based activation likelihood estimation meta-analysis // *Neuroscience*. 2012. V. 212. P. 159.
17. Smith J.L., Trofimova A., Ahluwalia V. et al. The “vestibular neuromatrix”: A proposed, expanded vestibular network from graph theory in post-concussive vestibular dysfunction // *Hum. Brain Mapp*. 2022. V. 43. № 5. P. 1501.
18. Ibitoye R.T., Mallas E.-J., Bourke N.J. et al. The human vestibular cortex: functional anatomy of OP2, its connectivity and the effect of vestibular disease // *Cereb. Cortex*. 2022. V. 33. № 3. P. 567.
19. Lopez C. The vestibular system: balancing more than just the body // *Curr. Opin. Neurol*. 2016. V. 29. № 1. P. 74.
20. Dieterich M., Brandt T. Functional brain imaging of peripheral and central vestibular disorders // *Brain*. 2008. V. 131. Pt. 10. P. 2538.
21. Cullen K.E. Physiology of central pathways / *Handbook of Clinical Neurology*. V. 137. 3rd series. Neuro-Otology // Eds. Furman J.M., Lempert T.L. Amsterdam etc: Elsevier, 2016. Ch. 2. P. 17.
22. Wuyyich A., Serafin Z., Marzec M. et al. Grey matter activation by caloric stimulation in patients with unilateral peripheral vestibular hypofunction // *Neuroradiology*. 2019. V. 61. № 5. P. 585.
23. Дамулин И.В. Современные представления о центральных механизмах кохлео-вестибулярных нарушений // *Неврологический журн*. 2018. Т. 23. № 1. С. 4.
24. Chen A., Zeng F., De Angelis G.C., Angelaki D.E. Dynamics of Heading and Choice-Related Signals in the Parieto-Insular Vestibular Cortex of Macaque Monkeys // *J. Neurosci*. 2021. V. 41. № 14. P. 3254.
25. Karnath H.-O., Mölbert S.C., Klaner A.K. et al. Visual perception of one's own body under vestibular stimulation using biometric self-avatars in virtual reality // *PLoS One*. 2019. V. 14. № 3. P. e0213944.
26. Daniel A., Barker L., Martini M. Pain modulation by illusory body rotation: A new way to disclose the interaction between the vestibular system and pain processing // *Eur. J. Pain*. 2020. V. 24. № 6. P. 1119.
27. Акберов Б.И. Использование метода калорической вестибулярной стимуляции в терапии психических расстройств // *Практическая медицина*. 2019. Т. 17. № 3. С. 44.
28. Bitsch F., Berger P., Nagels A. et al. Impaired right temporoparietal junction-hippocampus connectivity in schizophrenia and its relevance for generating representations of other minds // *Schizophr. Bull*. 2019. V. 45. № 4. P. 934.
29. Hagiwara K., Perchet C., Frot M. et al. Cortical modulation of nociception by galvanic vestibular stimulation: A potential clinical tool? // *Brain Stimul*. 2020. V. 13. № 1. P. 60.
30. Kumar S.S., Archana R., Mukkadan J.K. Effect of Natural Vestibular Stimulation on Self-Esteem Levels in Relation to Stress // *Int. J. Biochem. Physiol*. 2018. V. 3. № 3. P. 1.
31. Van Hecke R., Deconinck F.J.A., Wiersema J.R. et al. Balanced Growth project: a protocol of a single-centre observational study on the involvement of the vestibular system in a child's motor and cognitive development // *BMJ Open*. 2021. V. 11. № 6. P. e049165.
32. Hoeve J. Clinical Evidence of Vestibular Dysregulation in Colicky Babies Before and After Chiropractic Treatment vs. Non-colicky Babies // *Front. Pediatr*. 2021. V. 9. P. 668457.
33. Holé J., Reilly K.T., Nash S., Rode G. Caloric Vestibular Stimulation Reduces the Directional Bias in Representational Neglect // *Brain Sci*. 2020. V. 10. № 6. P. 323.
34. Smith L., Gkioka A., Wilkinson D. Vestibular-guided visual search // *Exp. Brain Res*. 2020. V. 238. № 3. P. 689.
35. Долина И.В., Сакович А.Р. Методы исследования вестибулярного аппарата: учеб. метод. пособие. Минск: БГМУ, 2015. 23 с.
36. Jinu K.V., Mukkadan J.K., Archana R. Effect of bilateral and unilateral caloric vestibular stimulation in scopolamine-induced dementia in Wistar albino rats // *Bio-medical Research*. 2018. V. 29. № 15. P. 3117.
37. Black R.D., Bell R.P., Riska K.M. et al. The Acute Effects of Time-Varying Caloric Vestibular Stimulation as Assessed With f-MRI // *Front. Syst. Neurosci*. 2021. V. 15. P. 648928.
38. Кеннон В., Розенблюм А. Повышение чувствительности денервированных структур / Закон денервации. Пер. с англ. М.: Изд-во Иностранной Литературы, 1951. С. 205.
39. Xu X.M., Luo H., Rong B.B. et al. Nonpharmacological therapies for central poststroke pain: A systematic review // *Medicine (Baltimore)*. 2020. V. 99. № 42. P. e22611.
40. McGeoch P.D., Williams L.E., Lee R.R., Ramachandran V.S. Behavioural evidence for vestibular stimulation as a treatment for central poststroke pain // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2008. V. 79. № 11. P. 1298.
41. Blech B., Starling A.J. Noninvasive Neuromodulation in Migraine // *Curr. Pain Headache Rep*. 2020. V. 24. № 12. P. 78.
42. Wilkinson D., Podlowska A., Banducci S.E. et al. Caloric vestibular stimulation for the management of motor and non-motor symptoms in Parkinson's disease // *Parkinsonism Relat. Disord*. 2019. V. 65. P. 261.
43. Moossavi A., Jafari M. Vestibular contribution to memory processing // *Aud. Vestib. Res*. 2019. V. 28. № 2. P. 62.
44. Wilkinson D. Caloric and galvanic vestibular stimulation for the treatment of Parkinson's disease: rationale and prospects // *Expert Rev. Med. Devices*. 2021. V. 18. № 7. P. 649.
45. Beh S.C. Vestibular Migraine: How to Sort it Out and What to Do About it // *J. Neuroophthalmol*. 2019. V. 39. № 2. P. 208.
46. Yang L., Ding W., Wu M. [Anxiety and depression state among patients with different type of vertigo and dizziness] // *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2021. V. 35. № 5. P. 440.
47. Zhe X., Li C., Dongsheng Z. et al. Cortical Areas Associated With Multisensory Integration Showing Altered Morphology and Functional Connectivity in Relation to Reduced Life Quality in Vestibular Migraine // *Front. Hum. Neurosci*. 2021. V. 15. P. 717130.
48. Lee J.-W., Lee G.E., An J.H. et al. Effects of Galvanic Vestibular Stimulation on Visual Memory Recall and EEG // *J. Phys. Ther. Sci*. 2014. V. 26. № 9. P. 1333.

49. Pasquier F., Denise P., Gauthier A. et al. Impact of Galvanic Vestibular Stimulation on Anxiety Level in Young Adults // Front. Syst. Neurosci. 2019. V. 13. P. 14.
50. Kumar S.S., Rajagopalan A., Mukkadan J.K. Vestibular Stimulation for Stress Management in Students // J. Clin. Diagn. Res. 2016. V. 10. № 2. P. 27.
51. Ghanavati E., Zarbakhsh M., Haghighi H. Effects of vestibular and tactile stimulation on behavioral disorders due to sensory processing deficiency in 3–13 years old Iranian autistic children // Iran J. Public Health. 2013. V. 11. Special issue. P. 52.
52. Preuss N., Kalla R., Müri R., Mast F.W. Framing susceptibility in a risky choice game is altered by galvanic vestibular stimulation // Sci. Rep. 2017. V. 7. № 1. P. 2947.
53. Sackeim H.A., Prudic J., Devanand D.P. et al. A prospective, randomized, double-blind comparison of bilateral and right unilateral electroconvulsive therapy at different stimulus intensities // Arch. Gen. Psychiatry. 2000. V. 57. № 5. P. 425.
54. Thomas C., Truong D., Clark T., Datta A. Understanding current flow in Galvanic Vestibular Stimulation: A Computational Study // Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. 2020. V. 2020. P. 2442.
55. Lee S., Smith P.F., Lee W.H., McKeown M.J. Frequency-Specific Effects of Galvanic Vestibular Stimulation on Response-Time Performance in Parkinson's Disease // Front. Neurol. 2021. V. 12. P. 758122.
56. Jagadeesan T., Rajagopal A., Sivanesan S. Vestibular stimulation: a noninvasive brain stimulation in Parkinson's disease & its implications // J. Complement Integr. Med. 2021. V. 18. № 4. P. 657.
57. Wilkinson D. Caloric and galvanic vestibular stimulation for the treatment of Parkinson's disease: rationale and prospects // Expert Rev. Med. Devices. 2021. V. 18. № 7. P. 649.
58. Khoshnam M., Häner D.M.C., Kuatsjah E. et al. Effects of Galvanic Vestibular Stimulation on Upper and Lower Extremities Motor Symptoms in Parkinson's Disease // Front. Neurosci. 2018. V. 12. P. 32.
59. Kataoka H., Okada Y., Kiriyma T. et al. Effect of galvanic vestibular stimulation on axial symptoms in Parkinson's disease // J. Cent. Nerv. Syst. Dis. 2022. V. 14. P. 11795735221081599.
60. Sluydts M., Curthoys I., Vanspauwen R. et al. Electrical Vestibular Stimulation in Humans: A Narrative Review // Audiol. Neurotol. 2020. V. 25. № 1–2. P. 6.
61. Pliego A., Vega R., Gómez R. et al. A transient decrease in heart rate with unilateral and bilateral galvanic vestibular stimulation in healthy humans // Eur. J. Neurosci. 2021. V. 54. № 2. P. 4670.
62. Miller S.M. Vestibular neuromodulation: stimulating the neural crossroads of psychiatric illness // Bipolar Disord. 2016. V. 18. № 6. P. 539.
63. Нарышкин А.Г., Преображенская И.Г., Тимофеев И.С. и др. Новый патогенетический способ лечения цервикальной дистонии (обоснование, методика, результаты) // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2000. № 3. С. 7.
64. Нарышкин А.Г., Галанин И.В., Горелик А.Л. и др. Частные вопросы нейропластичности / Вестибулярная дерекцепция. СПб.: "Фолиант", 2017. 192 с.
65. Нарышкин А.Г., Галанин И.В., Горелик А.Л. и др. Новые возможности в лечении алкогольного корсаковского синдрома // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2013. Т. 15. № 4. С. 77.
66. Нарышкин А.Г., Галанин И.В., Горелик А.Л. и др. Эффективность вестибулярной дерекцепции и ее механизмы при лечении амнестического синдрома // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2016. № 2. С. 21.
67. Нарышкин А.Г., Галанин И.В., Горелик А.Л. и др. Вестибулярная дерекцепция как метод нейромодуляции при лечении неврологических и психических проявлений болезни Паркинсона // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2017. № 4. С. 89.

Conceptual Aspects of Vestibular Neuromodulation

A. G. Naryshkin^{a, c, d, *}, I. V. Galanin^a, A. L. Gorelik^{a, c}, R. Yu. Seliverstov^{d, e}, T. A. Skoromets^{a, b}

^aBekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

^bPavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

^cSechenov Institute of Evolutional Physiology and Biochemistry, RAS, St. Petersburg, Russia

^dNorth-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

^eInstitute of the Human Brain, RAS, St. Petersburg, Russia

*E-mail: naryshkin56@mail.ru

The review highlights the development of the vestibular system in phylo- and ontogenesis, also its influence on the forming and mature brain. Based on recent studies, neuronal networks formed under the influence of the vestibular apparatus (VA) have been described. The basic function of the VA is gravitational sensitivity, which is detected by the otolithic apparatus of the vestibule. Because of this peculiarity of the vestibular apparatus, according to the authors, the main property of the vestibular apparatus is its dominant participation in multimodal synthetic processes. Different methods of vestibular neuromodulation (VNM) and its possibilities in the treatment of various brain diseases are considered. The authors believe that the "point of application" of VNM is its effect on the macular vestibular apparatus, which explains its effectiveness in various diseases of the brain.

Keywords: vestibular system, otolithic apparatus of the vestibule, gravitational sensitivity, brain, multimodal synthetic processes, vestibular neuromodulation, mechanical, caloric, galvanic, chemical methods.