

ПОСТИНСУЛЬТНЫЕ НАРУШЕНИЯ РЕЧИ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ АФАЗИЙ

ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

DOI: 10.37586/2686-8636-3-2020-225-235

УДК: 616-831

Коберская Н.Н.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины, Москва, Россия

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, Россия

Резюме

В обзоре обсуждаются последние достижения нейробиологических исследований, вопросы терапии постинсультных нарушений речи и совершенствование ведения пациентов. Представлены данные об эффективности методов транскраниальной магнитной и электрической стимуляции головного мозга в отношении восстановления речевых функций при афазии. Рассматриваются возможности и перспективы клеточной терапии постинсультных речевых нарушений.

Ключевые слова: афазия; инсульт; постинсультные нарушения речи; мемантин

Для цитирования: Коберская Н.Н. ПОСТИНСУЛЬТНЫЕ НАРУШЕНИЯ РЕЧИ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ АФАЗИЙ. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020; 3: 225–235.

DOI: 10.37586/2686-8636-3-2020-225-235

POST-STROKE SPEECH DISORDERS: MODERN APPROACHES TO THE TREATMENT OF APHASIA

Koberskaya N.N.

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University), Moscow, Russia

Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Moscow, Russia

Abstract

The review discusses recent advances in neurobiological research, the treatment of post-stroke speech disorders, and improved patient management. It proves the effectiveness of transcranial magnetic and electrical brain stimulation methods in relation to the restoration of speech functions in aphasia. The possibilities and prospects of cell therapy of post-stroke speech disorders area also considered.

Keywords: aphasia; stroke; post-stroke speech disorders; memantine

For citation: Koberskaya N.N. POST-STROKE SPEECH DISORDERS: MODERN APPROACHES TO THE TREATMENT OF APHASIA. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020; 3: 225–235.

DOI: 10.37586/2686-8636-3-2020-225-235

Примерно у одной трети всех пациентов, перенесших инсульт, развиваются речевые нарушения, их распространенность составляет около 3000 случаев на миллион населения в год (0,37%) [4]. Частота развития постинсультных речевых нарушений (ПИРН) превышает вдвое частоту развития болезни Паркинсона в популяции [2, 3]. Большинство пациентов с ПИРН (чаще это различные виды афазий) не могут продолжать свою трудовую деятельность в прежнем объеме и страдают от социальной дезадаптации. Очевидно, что речевые расстройства вызывают серьезные проблемы и социально-экономического уровня. В последние годы в связи с развитием когнитивных нейронаук исследования речи продвинулись далеко вперед, что привело к существенному прогрессу в понимании речевых процессов и их механизмов в головном мозге. Стало очевидным, что даже у пациентов, страдающих ПИРН длительное время, можно добиться значительных успехов в регрессе речевых расстройств. Большие перспективы в нейробиологическом исследовании речевых процессов открываются с возможностью проведения нейровизуализации, особенно ее функциональных методик. Изучение изменений, возникающих в головном мозге при речевой активации, позволит получить более полные знания о корковой реорганизации процессов, связанных с речью, особенно в восстановительном периоде ПИРН.

Более 150 лет неврологи, психологи и логопеды исследуют речевые расстройства, связанные с инсультами и другими заболеваниями головного мозга. За это время прояснились многие вопросы, связанные с функционированием речевых нейрональных систем, особенностью взаимодействия различных отделов коры головного мозга при обеспечении речи, скрупулезно исследовалось влияние различных лекарственных препаратов на речевые процессы, на процессы обучения и восстановления речевых функций. Благодаря, прежде всего, нейровизуализации известно, какие области коры головного мозга активируются при организации речевой функции и переработке речевой информации. Нейрофизиологические исследования показывают, что взаимосвязь между функциональными изменениями нейронов и процессами обучения индивидуальна.

Нефармакологические методы восстановления ПИРН

Канадский нейропсихолог Дональд Хебб одним из первых исследовал связь процессов обучения с процессами, происходящими в структуре нейронных связей головного мозга. В своей книге «Организация поведения: нейропсихологическая теория» (1949 г.) он заметил, что связь между двумя клетками усиливается, если обе клетки активизируются в один и тот же момент времени. Хебб указывает, что это усиление связи происходит за счет

изменения в проводимости синапса или изменения метаболических особенностей самих клеток. Клетки, которые активизируются независимо друг от друга, не ассоциируются или даже ослабляют друг друга [4]. Эти процессы, происходящие в головном мозге, являются биологической основой процесса обучения. Из-за поражения головного мозга некоторые нейроны, обеспечивающие речевые функции (взаимоотношения между словами, понимание значений слов и др.), были функционально разрушены. Это приводит к тому, что связь между словом и представлением или между словом и его смыслом может стать настолько слабой, что человек не сможет подобрать нужное слово для названия объекта или действия или для продолжения высказывания надлежащим образом. Поэтому важной задачей всего восстановительного процесса и, в частности, восстановления нейрональной функциональности, является создание новых нейрональных связей и укрепление оставшихся. Каким образом можно достигнуть соответствующей нейрональной активации в терапии речевых нарушений? Очевидно, следуя положениям Хебба, чем чаще будет совпадать одновременная активация нейрональных систем, тем сильнее будет связь между этими системами. Если же системы будут активироваться независимо друг от друга, то связи между ними ослабевают. Поэтому в процессе восстановительной терапии важно создавать оптимальные условия для обучения, а речевые занятия должны быть длительными (для закрепления новых связей). Рекомендовано проведение логопедических занятий по 3 часа в день в течение недели у пациентов с хронической афазией, находящихся в стабильном состоянии, а если позволяет состояние пациента, то и чаще [5]. В начальном периоде терапии ПИРН коррекционно-логопедические занятия проводятся по несколько часов в день в течение длительного периода [6, 7]. Практикуется проведение логопедических занятий в более спокойном режиме – час занятий в неделю, но в течение нескольких недель или даже месяцев. В любом случае наличие логопедических коррекционных занятий более предпочтительно, чем их отсутствие. Это утверждение кажется тривиальным, но еще недавно ряд исследователей полагали, что терапия афазий вообще не эффективна [8]. Между тем получено достаточно убедительных доказательств эффективности терапии речевых нарушений [9–13]. Нейровизуализационные исследования показали, что слова и предложения воспринимаются не только классическими речевыми центрами левого полушария, но также и другими областями мозга. В одном из исследований было установлено, что референтное значение глаголов, обозначающих действие, отражается в активации соответствующих моторных областей коры. Например, слова, относящиеся к различным частям тела («взять, лизнуть, пнуть»), активируют

те моторные корковые зоны, которые обычно контролируют выполнение действий, соответствующих смыслу слов [14], поэтому целесообразно проводить занятия в контексте тесной связи речи и действия (сопровождать произношение слова воспроизведением соответствующего действия). Инсульт приводит к разрушению нервной ткани, что выражается в развитии какого-либо дефицита: двигательного, чувствительного или речевого. Логично было бы считать развитие ПИРН прямым следствием физического повреждения нервных клеток. Но это не совсем так. Когда афферентные сенсорные волокна не воспринимают ощущения, человек отказывается от использования конечности [15–18]. Это может быть связано с угнетением активности центральных двигательных центров из-за снижения входящей сенсорной стимуляции. На начальном этапе это снижение центральной активности моторной коры проявляется невозможностью движений в соответствующей конечности. Через какое-то время способность пользоваться конечностью восстанавливается, однако хотя все моторные волокна сохранены, полный контроль над конечностью не восстанавливается. При попытках пользоваться этой конечностью неизбежны различные ошибки, ее движения неправильны и неточны, поэтому человек старается не использовать эту конечность. В то же время движения здоровой конечности точны и правильны, поэтому закрепляется программа пользования этой конечностью, что приводит к закреплению привычки заменять движения пострадавшей конечности движениями интактной конечности. Иными словами, человек обучается не пользоваться поврежденной конечностью. И именно поэтому даже после функционального восстановления двигательной системы пациент не использует конечность в полной мере [19]. Подобный механизм может иметь место и в случае когнитивных функций. В случае ПИРН пациенты достаточно часто избегают в своей речи выражений и слов, с которыми у них есть проблемы. Совершенно очевидно, что некоторые симптомы речевых нарушений прямо связаны с нейрональной дисфункцией, что приводит к наличию ограниченного набора реплик или одного повторяющегося высказывания (речевого эмбола). Некоторые пациенты могут использовать в речи только упрощенные высказывания, заменять устную и письменную речь жестами или сводят вербальное общение к минимуму, либо вообще избегают его полностью. Типичным примером закрепления такой программы не использования нарушенной функции в случае ПИРН являются аграмматизм и телеграфный стиль речи в рамках моторной афазии [20–22]. Многие пациенты меняют свои коммуникационные стратегии, чтобы избежать использования грамматически связанных слов, тем самым используя телеграфный стиль. Исследование, проведенное Code с коллегами [23],

показало, что именно стратегия «неиспользования» играет главную роль в развитии телеграфного стиля при афазии. Поэтому важно выстраивать занятия с пациентом так, чтобы он понимал преимущества использования тех остаточных речевых возможностей, которые он не рискует использовать из-за страха неудачи. Это подчеркивается в контексте подхода, называемого принужденно-индуцированной терапией [5]. Проговаривание слова вызывает нейрональную активность в моторной коре. Одновременно с активацией моторной, премоторной и нижней префронтальной коры кпереди от зоны Брока речевой сигнал ведет к активации слуховой активности и активации верхней височной коры, зоны Вернике. Одновременная активация этих зон ведет к упрочению нейрональных связей между ними. Связь «действие–восприятие» активизирует связи между артикуляцией и слуховой составляющей речевой словесной формы и, возможно, между зрительной составляющей, письменной формой слова и жестом при написании этого слова. Если связь действие–восприятие активизируется при сборке отдельных речевых элементов, таких как отдельные слова и большие высказывания, поражение перисильвиевой (кпереди от Роландовой борозды) речевой коры в левом полушарии приводит к поражению этих нейронов и связей, что проявляется функциональными нарушениями [24, 25]. Поэтому функциональная реорганизация необходима для восстановления полноценной речи. Такая функциональная реорганизация может идти двумя путями: могут активизироваться внутренние связи сохраненных нейрональных цепей или же могут активизироваться дополнительные нейроны, которые компенсируют пораженные клетки. Оба процесса не являются взаимоисключающими и могут взаимодействовать в функциональной реорганизации головного мозга. Так, если после инсульта вследствие поражения нейрональных связей нарушено произношение или понимание слова, то есть возможность восстановления пораженной функции путем активации этих нейрональных связей. Это может быть сделано при стимуляции с использованием различных методов: например, показ письменной формы слова и повторение его пациентами в течение определенного времени. Такие методы стимулирования давно используются в терапии афазий [7, 26]. Причем такая активизация пораженных связей должна проводиться как можно быстрее, чтобы свести к минимуму промежуточный шум. Когда слова используются в сочетании с объектами или действиями, активизируются не только речевые области коры. Если слово систематически подкрепляется зрительным образом, одновременно наблюдается активация зрительной системы в нижней-теменной и затылочной областях. Данные объекты могут присутствовать в окружающей обстановке, и тогда уже наличие образа может

активировать обратную связь с его речевым обозначением. Таким же образом создается связь между словом и действием: слову «бег» соответствует определенный тип действия, нейроны сенсомоторной коры активизируются одновременно с теми нейронами, которые хранят информацию об этом слове. Поэтому, если мы говорим о беге, активируется наша моторная система и включается так называемое «виртуальное беговое действие» [27–29]. Если активируется определенная область моторной коры, то обнаружено, что слова, семантически связанные с действием, контролируются активизированной областью мозга [29].

Необходимо сказать о роли латерализации полушарий в процессах обеспечения и восстановления речи. Считается, что речь обеспечивается левым доминантным полушарием (у большинства праворуких людей), тогда как правое полушарие не играет большой роли в обеспечении речевой функции. Это не совсем так. Доказано, что правое полушарие отвечает за просодическую, эмоциональную и семантико-прагматическую составляющую речи [30–32]. Важно, что базовые речевые функции, включая лексико-семантическую обработку, также связаны с правым полушарием. Например, исследования, использующие тахоскопическое представление, или, что особенно важно, исследования с расщеплением мозга показали лексические и семантические возможности правого недоминантного полушария [33, 34]. Стимуляция одновременно обоих полушарий ведет к лучшему обеспечению речевой функции, нежели только стимуляция доминантного полушария [35, 36]. Например, моторные области коры активируются при речи, связанной с действием, в обоих полушариях и в одинаковой степени [14], поражение правого полушария приводит к специфическому речевому дефекту, касающемуся только определенных слов [37–39]. Проведен ряд исследований, которые доказывают функциональную роль левого доминантного полушария в реорганизации речевых функций [40, 41]. Другие исследования показывают значительную роль правого полушария в обеспечении речевой функции [42–44]. Ряд исследователей акцентируют внимание на роли обоих полушарий в восстановлении речевых нарушений [45–50]. Были выделены нейрообоснованные принципы лечения афазии. Достаточно проблематично реализовать все принципы терапии афазий на практике. Один из видов терапии афазий называется «Коммуникативная терапия» [51, 52]. Этот подход к лечению речевых нарушений получил дальнейшее развитие при сотрудничестве с нейрофизиологами в разработке терапии индуцированным ограничением [17, 19, 53]. Метод индуцированного ограничения основывается на соблюдении 3-х принципов:

- *ограничение* — необходимо предотвратить действия пациента по замещению утраченной функции;

- *принуждение* — пациента нужно поставить в такую ситуацию (имитировать её), в которой он будет вынужден применить утраченную функцию;

- *интенсивность* — только благодаря постоянным и длительным занятиям удастся достигнуть существенных результатов.

Измененный подход к терапии речевых нарушений получил название «ограниченно-индуцированная терапия», синонимом этого термина является «принудительная терапия» [5, 54]. Применительно к восстановлению речи «ограничение» означает предотвращение использования жестикуляции, рисования, письма и других заместительных методов. Принуждение предполагает ситуацию, в которой общение доступно только посредством речи. Постоянная практика заключается в ежедневных занятиях продолжительностью 2–4 часа. При разработке этих методов была использована аналитическая философия речи, особенно концепция Витгенштейна. В основе лежит идея, что речь систематически связана с действием. Для иллюстрации этого положения Витгенштейн использовал так называемые «языковые игры». Витгенштейн называет эти формы коммуникативного взаимодействия играми, потому что речь встроена в действия и манипуляции объектами. Это иллюстрирует суть учения Витгенштейна – «речь вплетена в действие». Важный аспект заключается в том, что во время такой игры слова и предложения не используются изолированно от соответствующего действия. Такая игра также позволяет определить тип высказывания, чтобы выполнение поставленной задачи было успешным. Занятия могут проводиться достаточно часто, с частотой, необходимой для полной отработки поставленных задач (30 часов за 10 рабочих дней). Термин «ограничение», который используется в негативном контексте, здесь обозначает направление пациента к таким формам общения, которые он старается избегать. При других типах коммуникативных занятий применяются диалоги, составление рассказов, указательные и информационные задания. Интенсивная речевая (ограниченно-индуцированная) терапия исследовалась в рандомизированном, контролируемом испытании, где 17 человек были разделены на 2 группы [55]. В одной группе проводилась коммуникативная и поведенческая терапия. В другой группе был выбран обычный структурный подход к занятиям. Количество занятий в обеих группах было одинаковым. Это было одно из первых исследований, доказавших значительное улучшение речевых возможностей у пациентов, страдавших несколько лет хронической афазией. Ранее проводились исследования только в течение первого года развития афазии [56–58]. В этих исследованиях терапия проводилась в течение длительного времени и с высокой частотой, а эффект от проведенной терапии сохранялся в течение 6 месяцев.

Не всегда возможно проведение занятий с необходимой частотой и интенсивностью (недостаток квалифицированных профессионалов, ограничение физических возможностей логопедов, материальный фактор), поэтому большое значение приобретает обучение родственников пациентов и ухаживающих лиц. Целесообразно дополнять речевую терапию компьютерными занятиями. В настоящее время доступны компьютерные программы, имитирующие аспекты речевых игр, общеизвестным является тот факт, что обучение на компьютере оказывает благотворное влияние на восстановление афазий [59]. Учитывая прогресс в области роботостроения, целесообразной является разработка роботов для коммуникативного общения и речевой терапии.

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Лекарственные препараты используются при восстановительной терапии инсульта. Использование лекарственных средств для лечения речевых нарушений до сих пор вызывает большие споры среди специалистов, этому способствует отсутствие доказательной базы. На настоящий момент нет единого мнения об эффективности лекарственной терапии речевых нарушений. На протяжении последних лет проводятся исследования, изучающие влияние ряда лекарственных препаратов на эффективность нейрореабилитации (НР). В ряде научных исследований был установлен положительный эффект пирацетама. Прием пирацетама в дозе 2400 мг дважды в день оказал позитивный эффект на показатели экспрессивной речи [60, 61]. Конкретные механизмы действия пирацетама не совсем понятны. Kessler с коллегами (2000 г.) обнаружили увеличение церебрального кровотока в ключевых речевых областях, что положительно коррелировало с восстановлением речи [62]. В исследовании Berthier с соавторами было показано, что прием донепезила в дозе 10 мг ежедневно в комбинации с двухчасовыми логопедическими коррекционными занятиями еженедельно улучшили показатели номинативной функции речи и уменьшил выраженность постинсультной афазии [63]. Было показано, что донепезил способствует нормализации нейротрансмиссии холинергических связей с речевыми областями мозга [64]. Эти пути играют важную роль в процессах нейрональной пластичности, связанной с улучшением внимания, познавательных функций и памяти. По данным рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, проведенного Walker-Baston с коллегами (2001 г.), 10 курсов логопедических занятий в сочетании с приемом 10 мг амфетамина в течение 5-недельного периода улучшили восстановление речевых расстройств в восстановительной фазе инсульта [65]. В отношении эффективности противопаркинсонических средств при постинсультной афазии были получены противоречивые

результаты: прием бромкриптина не оказал позитивного эффекта на восстановление речевых функций, но в этом исследовании не проводилось логопедических занятий с пациентами, а прием леводопы, напротив, оказал положительный эффект, особенно при фронтальной локализации ишемических очагов, но в сочетании с логопедическими коррекционными занятиями [61, 66]. Различные фармакологические препараты, используемые при лечении афазий, воздействуют на речевой дефект непосредственно или опосредованно за счет улучшения внимания и (или) рабочей памяти, необходимых для нормального речевого функционирования. Возбуждающим нейромедиатором в ЦНС является глутамат. При ишемических поражениях головного мозга нарушается регуляция уровня глутамата, что приводит к гибели нейронов. Особенно важным этот момент становится в зоне ишемической полутени. Применение определенных препаратов позволяет воздействовать на глутаматные рецепторы и восстановить физиологическое равновесие уровня глутамата в синапсах [61]. Результаты исследований свидетельствуют, что мемантин (Акатинол мемантин), неконкурентный ингибитор NMDA-рецепторов, улучшает речь и вербальную память у пациентов с хронической афазией, особенно если лечение мемантином сочетается с логопедическими занятиями [67, 68]. Помимо глутамата, другие нейротрансмиттерные системы также используются в лечении речевых нарушений. Противоречивые результаты получены в отношении моноаминергических препаратов. Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), которые обладают антидепрессивным эффектом, не показали своей эффективности в отношении речевых нарушений [67]. Серотонин и ингибиторы обратного захвата норадреналина повышают уровень внимания, чем оказывают положительное влияние и на речевые функции [70]. Так, селективный ингибитор обратного захвата серотонина флувоксамин значительно улучшает функцию называния, уменьшает количество персевераций у пациентов с ПИРН [71]. Интересно, что моноаминергические препараты, в том числе амфетамин и леводопа, которые метаболизируются в дофамин после прохождения гемато-энцефалического барьера, оказывают положительный эффект в отношении понимания слов у здоровых испытуемых [72, 73].

Berthier с коллегами изучали эффективность мемантина при ПИРН. Проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое групповое исследование эффективности мемантина отдельно и в сочетании с индуцированной речевой терапией при хронической посттравматической афазии. Было выявлено, что наилучшие результаты были достигнуты при терапии, сочетающей мемантин с речевой терапией, этот положительный эффект сохранялся при длительном наблюдении [74].

Мемантин в клинически значимой дозе также заметно увеличивал уровень нейротрофического фактора в лимбической коре. Этот эффект был выше при более высоких дозах мемантина. Таким образом, в исследованиях на животных его безопасность была установлена и подтверждена клинически [75]. Dogan с коллегами показали, что мемантин эффективен для предупреждения повреждения нейронов в случае очаговой церебральной ишемии. В этом исследовании у крыс вызывалась окклюзия средней мозговой артерии в течение одного часа. 20 мг/кг мемантина или физиологического раствора (группа контроля) инъецировали внутривентрикулярно через 5 минут после индукции ишемии. Введение мемантина 20 мг/кг статистически значимо уменьшало объем ишемического повреждения ($P < 0,01$) [76]. В исследовании, проведенном Volbracht с коллегами, нейропротективные свойства мемантина были подтверждены на различных моделях эксцитотоксичности *in vitro* и *in vivo*. Как и ожидалось, мемантин оказал защитное действие в отношении нейронов в органотипических срезах гиппокампа или диссоциированных культурах от прямой индуцированной NMDA эксцитотоксичности. Тем не менее, низкие концентрации мемантина были также эффективны в нейронных (кортикальные нейроны и мозжечковые клетки) моделях стресса, вызывающих стимуляцию эндогенного глутамата. Кроме того, мемантин уменьшал летальность и повреждение головного мозга *in-vivo* в модели неонатальной гипоксии-ишемии [77]. Larchak с коллегами показали, что инфузия мемантина 10 мг/кг повышает показатель клинического рейтинга в модели множественных инфарктов вследствие эмболического инсульта у кроликов. Данное исследование показало, что некокурентные антагонисты NMDA, более конкретно блокирующие каналы NMDA, могут являться альтернативой высокоаффинным антагонистам NMDA и иметь существенное терапевтическое преимущество при лечении ишемического инсульта. Было высказано предположение, что нейропротективные свойства мемантина могут быть опосредованы увеличением эндогенного продуцирования нейротрофического фактора в головном мозге [75]. Хотя в исследованиях с дозами мемантина выше 20 мг/сут никаких значительных побочных эффектов не отмечалось, у 25% пациентов в данном исследовании наблюдалась тошнота, которая была устойчивой у большинства из них [75].

Мы в своей клинической практике наблюдали эффективность и безопасность применения препарата Акатинол мемантин у пациента с ПИРН на фоне сочетанной кардиальной и цереброваскулярной патологии [78]. Пациентка, перенесшая два повторных инсульта кардиоэмболического генеза, имела выраженные речевые нарушения как сенсорного, так и моторного характера. Положительный эффект приема Акатинола мемантина получен

не только в отношении мнестического дефекта (вплоть до полного восстановления), дизрегуляторных нарушений, но и значительного регресса речевых расстройств. Это проявилось в уменьшении симптомов акустико-мнестической, амнестической и семантической афазии, улучшении нейродинамического аспекта деятельности, расширении объема слухоречевой памяти, увеличении активного словаря. Прием Акатинола мемантина эффективен в комбинации с логопедическими коррекционными занятиями [78].

При выборе стратегии терапии необходимо избегать неблагоприятных агентов, которые могут оказать негативное влияние на восстановление речевой функции. Препараты, которые могут неблагоприятно влиять на восстановление афазии, включают средства, используемые для лечения ряда широко распространенных заболеваний, особенно у пациентов с афазией, а именно: артериальная гипертония, болезнь коронарных артерий, эпилептический синдром, психотические симптомы и желудочно-кишечные расстройства. К ним относятся альфа-адренергические антагонисты, ГАМК-потенцирующие средства, препараты с антихолинергическими побочными эффектами и др., особенно топирамат, фенитоин и вигабатрин [79–81]. Таким образом, пациентам в терапии афазии рекомендуется избегать назначения лекарств, которые могут снижать катехоламинергическую, холинергическую или ГАМК-ергическую нейромедиацию и тем самым эмпирически замедляют восстановление.

МЕТОДЫ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МАГНИТНОЙ И ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ

Транскраниальная магнитная (ТКМС) и электрическая стимуляция (ЭС) – это неинвазивные методы стимуляции мозга, которые модулируют возбудимость коры. Все больше доказательств того, что эти методы могут повысить эффективность восстановления речевых функций при афазии [82]. В исследовании Cotelli с коллегами значительно улучшалась функция называния у пациентов с болезнью Альцгеймера при стимуляции дорсолатеральной префронтальной коры [83]. Другим подходом является применение низкочастотной ТКМС (которая, как считается, индуцирует ингибирование) в патологически гиперактивных областях мозга. Например, Naeser с коллегами использовали медленно повторяющиеся ТКМС для ингибирования передней части области Брока у пациентов с афазией. Было получено долгосрочное улучшение функции называния у 4 пациентов с афазией типа Брока в открытом исследовании [84, 85].

Floel с коллегами использовали ТКМС левых перисильбиевых областей и выявили улучшение точности называния у пациентов по сравнению со здоровым контролем [86]. Направленные методы

стимуляции мозга могут стать основой для физической или логопедической терапии у пациентов, неспособных активно участвовать в традиционных методиках реабилитации. Транскраниальная стимуляция постоянным током (ТКСПТ) вызывает тоническую стимуляцию коры посредством воздействия постоянного тока низкой интенсивности (1–2 мА), возникающего между двумя электродами в течение относительно длительного периода времени (например, 5–20 минут). Показано, что этот метод вызывает зависящие от полярности изменения корковой возбудимости в зависимости от ориентации стимулирующих электродов [87]. В моторной коре анодная стимуляция увеличивает возбудимость нейронов, тогда как катодная стимуляция уменьшает возбудимость [88–90]. Кроме того, ряд данных свидетельствует о том, что эффекты ТКСПТ могут сохраняться и после периода стимуляции [91, 92]. Хотя ТКМС и ТКСПТ являются формами неинвазивной стимуляции головного мозга, следует иметь в виду, что эти методы нельзя считать одинаковыми и необходимы дальнейшие исследования для определения механизмов, лежащих в основе воздействия на мозг каждого из этих методов. Например, в отличие от ТКМС, ТКСПТ не «стимулирует» нейроны. Эффект вызван скорее изменением текущей деятельности нейронов, в то время как импульсы ТКМС деполяризуют аксоны и генерируют потенциалы действия. Эффекты ТКСПТ являются субпороговыми и вызываются через поляризацию мембраны, находящейся в покое. Анодная ТКСПТ обычно оказывает возбуждающий эффект на нейроны, вызванный сдвигом деполяризации нейронов, в то время как катодная стимуляция вызывает гиперполяризацию мембраны посредством модуляции натрий- и кальций-опосредованных каналов и активности NMDA-рецепторов [87]. Кроме того, было выявлено, что повышенная секреция нейротрофического фактора мозга – белка, необходимого для познавательной деятельности, была связана с анодной стимуляцией [92]. Еще одной привлекательной особенностью метода ТКСПТ является очевидное отсутствие каких-либо значительных побочных эффектов. В крупномасштабных когортных исследованиях из разных исследовательских центров сообщалось, что наиболее частым нежелательным ощущением являлось легкое ощущение зуда под электродом и редко встречающиеся головная боль, усталость и тошнота [93]. Кроме того, не отмечалось развития судорожных проявлений при хронических неврологических дефицитах, что свидетельствует о величине стимулов ниже порога повреждения ткани [94]. Поэтому, по сравнению с ТКМС, ТКСПТ может быть более приемлемым вариантом для стимуляции поврежденной коры, где порог для индуцирования судорожной активности ниже. В клиническом контексте это делает ТКСПТ привлекательным методом нейростимуляции у пациентов

с последствиями инсульта [94]. Технология ТКСПТ проста в использовании, относительно недорога и мобильна, что позволяет проводить лечение не только в клинических условиях, но и на дому пациента. ТКСПТ также хорошо подходит для онлайн-приложений; т.е. возможно проведение стимуляции головного мозга одновременно с когнитивной терапией. Напротив, ТКМС может стимулировать тройничные и лицевые нервы, вызывающие судорожные сведения мышц лица или болезненные ощущения, которые затрудняют выполнение определенных онлайн-задач, таких как устное название изображений.

Необходимо принять некоторые дополнительные меры предосторожности для безопасного использования ТКСПТ: у пациентов не должно быть металлических имплантатов вблизи электродов, персонал, проводящий ТКСПТ, должен быть надлежащим образом подготовлен к применению техники, поскольку опыт применения этого метода все еще ограничен и профиль риска стимуляции еще не полностью известен [95]. В будущем, в случае успеха, можно было бы предусмотреть программу домашнего лечения, которую будет разрабатывать логопед, эта стратегия лечения будет дополнительно включать программу ТКСПТ, составленную компьютером.

КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ

Было проведено несколько серьезных исследований пациентов с инсультом с использованием терапии на основе стволовых клеток или факторов роста, и ни одно из этих исследований не изучало пациентов с афазией. В настоящее время существует по меньшей мере 5 исследований, которые изучали влияние внутривенной инфузии нескольких типов аутологичных источников стволовых клеток при ишемическом инсульте, и по меньшей мере 5 исследований, в которых исследовалось введение эритропоэтина, а также по крайней мере два исследования, изучавших введение аналогов фактора, стимулирующего колонии макрофагов–гранулоцитов при остром ишемическом инсульте. Ранние клинические исследования, в которых изучалась возможность прямой трансплантации либо человеческих иммортализованных (клетки, которые могут делиться неограниченно долго, не проявляя признаков старения) нервных клеток [96], аутосомных мезенхимальных стволовых клеток [97], фетальных свиных клеток [98], либо введения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, который является главным гемопоэтическим фактором роста, регулирующим гранулоцитопоз [99], включали небольшое количество пациентов, но установили осуществимость этого подхода. В более поздней работе основное внимание уделялось менее иммунологически активным типам клеток и менее инвазивным методам введения. Было показано, что аутологично полученные

мезенхимальные клетки или клетки мембранного белка, играющие роль на ранних этапах кроветворения и опосредующие связывание стволовых клеток с внеклеточным матриксом костного мозга или напрямую со стромальными клетками периферической крови, способствуют минимизации проявлений инсульта как в острой фазе [100], так и в подострой/хронической фазе [101]. Примечательно, что, подобно молекулярной терапии, выявлено положительное взаимодействие между физической активностью и биологической терапией [102].

Очевидно, что в ближайшие несколько лет будет представлено множество новых данных о возможности стимулирования регенерации нарушенных нейрональных связей с помощью терапии на основе стволовых клеток или факторов роста. К сожалению, ни одно из текущих исследований не набирает пациентов, перенесших инсульт. Следует отметить, что биологические проблемы в остром и резидуальном периодах инсульта совершенно разные и не следует полагать, что эффективность или ее отсутствие в нынешней когорте исследований обязательно будет предиктором эффективности у пациентов, перенесших инсульт.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Важно отметить, что, несмотря на некоторые обнадеживающие данные в исследованиях афазии, эффективность, как правило, небольшая и очень мало данных, демонстрирующих влияние лекарственной терапии на качество жизни или функциональную активность. Кроме того, несмотря на распространенную практику мультилекарственной терапии большинства хронических заболеваний, не было проведено рандомизированных исследований комбинированной терапии для терапии ПИНР. Нужно учитывать, что различные этиологические формы афазии, вероятно, имеют разную природу развития и, следовательно, различную чувствительность к фармакотерапии, и это еще не изучено. В большинстве случаев эффективность препарата наблюдалась только в сочетании с активной логопедической терапией, которая, вероятно, является «поведенческим двигателем», управляющим фармакологическими ответами [83]. Поэтому ни фармакотерапия, ни методы стимуляции не должны использоваться в качестве замены речевой и логопедической терапии. Вполне вероятно, что различные формы лекарственной терапии могут оптимально взаимодействовать с различными формами логопедической терапии, и это нуждается в изучении. Возможно, что препараты фармакотерапии и стимуляции в конечном итоге сыграют важную роль в качестве дополнения к поведенческой реабилитации для ускорения выздоровления, улучшения обучения, снижения вариабельности показателей и улучшения средней производительности у пациентов с легкой и умеренной речевой дисфункцией вследствие церебральных инфарктов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pulvermuller F., Berthier M.L. Aphasia therapy on a neuroscience basis. *Aphasiol.* 2008; 22(6): 563–599.
2. Elman R.J., Ogar J., & Elman S.H. Aphasia: Awareness, advocacy, and activism. *Aphasiology.* 2000; 14(5–6): 455–459.
3. Simmons-Mackie N., Code C., Armstrong E., Stiegler L., & Elman R.J. What is aphasia? Results of an international survey. *Aphasiology.* 2002; 16(8): 837–848.
4. Artola A., Singer W. Long-term depression of excitatory synaptic transmission and its relationship to long-term potentiation. *Trends in Neurosciences.* 1993; 16: 480–487.
5. Pulvermuller F., Neiningen B., Elbert T. et al. Constraint-induced therapy of chronic aphasia following stroke. *Stroke.* 2004; 32(7): 1621–1626.
6. Wepman, J.N. (1953). *Recovery from aphasia.* New York.
7. Лурия А.П. Травматическая афазия: клиника, семиотика и восстановительная терапия. Изд. академии медицинских наук СССР. 1947. — 367 с.
8. Lincoln N.B., McGuirk E., Muller G.P., Lendrem W., Jones A.C., & Mitchell J.R.A. Effectiveness of speech therapy for aphasic stroke patients: A randomized controlled trial. *Lancet.* 1984; 1: 1197–1200.
9. Basso A., & Caporali A. Aphasia therapy or the importance of being earnest. *Aphasiology.* 2004; 15(4), 307–332.
10. Bhogal S.K., Teasell R., & Speechley M. Intensity of aphasia therapy, impact on recovery. *Stroke.* 2003; 34(4): 987–993.
11. Hinckley J.J., & Carr T.H. Comparing the outcomes of intensive and non-intensive context-based aphasia treatment. *Aphasiology.* 2005; 19(10–11): 965–974.
12. Raymer A.M. Treatment of adynamia in aphasia. *Frontiers in Bioscience.* 2003; 8: S845–S851.
13. Raymer A.M., Kohen F.P., & Saffell D. Computerised training for impairments of word comprehension and retrieval in aphasia. *Aphasiology.* 2006; 20(2–4): 257–268.
14. Hauk O., Johnsrude I., Pulvermuller F. Somatotopic representation of action words in the motor and premotor cortex. *Neuron.* 2004; 41: 301–307.
15. Taub E., Ellman S.J., & Berman A.J. Deafferentation in monkeys: Effect on conditioned grasp response. *Science.* 1966; 151(710): 593–594.
16. Taub E., Heitmann R.D., & Barro G. Alertness, level of activity, and purposive movement following somatosensory deafferentation in monkeys. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 1977; 290: 348–365.
17. Taub E., Miller N.E., Novack T.A., Cook E.W., Fleming W.C., & Nepomuceno C.S. et al. Technique to improve chronic motor deficit after stroke. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation.* 1993; 74: 347–354.

18. Taub E., Perrella P.N., & Barro G. Behavioural development following forelimb deafferentation on day of birth in monkeys with and without blinding. *Science*. 1973; 181: 959–960.
19. Taub E., Uswatte G., & Elbert T. New treatments in neurorehabilitation founded on basic research. *Nature Reviews Neuroscience*. 2002; 3(3): 228–236.
20. Caplan D. (1982). Syntactic competence in agrammatism: A lexical hypothesis. In M. Studdert-Kennedy (Ed.), *The neurobiology of language*. Cambridge, MA: MIT Press.
21. Caplan D. (1987). *Neurolinguistics and linguistic aphasiology. An introduction*. Cambridge, UK: Cambridge University Press.
22. Goodglass H. Agrammatism in aphasiology. *Clinical Neuroscience*. 1997; 4(2): 51–56.
23. Code C., Müller N., Tree J.T., & Ball M.J. Syntactic impairments can emerge later: Progressive agrammatic agraphia and syntactic comprehension impairment. *Aphasiology*. 2006; 20(9–11): 1035–1058.
24. Garagnani M., Wenekers T., & Pulvermuller F. A neuronal model of the language cortex. *Neurocomputing*. 2007; 70: 1914–1919.
25. Pulvermuller F., Preissl H. A cell assembly model of language. *Network: Computation in Neural Systems*. 1991; 2: 455–468.
26. Rosenbek J.C., LaPointe L.L., & Wertz R. (1995). *Aphasia: A clinical approach*. Boston: College-Hill Press.
27. Boulenger V., Roy A.C., Paulignan Y., Deprez V., Jeannerod M., & Nazir T.A. Cross-talk between language processes and overt motor behavior in the first 200 msec of processing. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2006; 1607–1615.
28. Jeannerod M. (2006). *Motor cognition: What actions tell to the self*. Oxford: Oxford University Press.
29. Pulvermuller F. Brain mechanisms linking language and action. *Nature Reviews Neuroscience*. 2005; 6(7): 576–582.
30. Ross E.D., & Mesulam M.M. Dominant language functions of the right hemisphere? Prosody and emotional gesturing. *Archives of Neurology*. 1979; 36(3): 144–148.
31. Joanette Y., Goulet P., & Hannequin D. (1990). *Right hemisphere and verbal communication*. New York: Springer-Verlag.
32. Kasher A., Batori G., Soroker N., Graves D., & Zaidel E. Effects of right- and lefthemisphere damage on understanding conversational implicatures. *Brain and Language*. 1999; 68(3): 566–590.
33. Day J. Right-hemisphere language processing in normal right-handers. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*. 1977; 3(3): 518–528.
34. Zaidel E. Auditory vocabulary of the right hemisphere following brain bisection or hemidecortication. *Cortex*. 1976; 12: 191–211.
35. Endrass T., Mohr B., Pulvermuller F. (2004). Enhanced mismatch negativity brain response after binaural word presentation. *European Journal of Neuroscience*. 2004; 19(6): 1653–1660.
36. Mohr B., Pulvermuller F., Zaidel E. Lexical decision after left, right and bilateral presentation of content words, function words and non-words: Evidence for interhemispheric interaction. *Neuropsychologia*. 1994; 32: 105–124.
37. Neiningner B., Pulvermuller F. Word-category specific deficits after lesions in the right hemisphere. *Neuropsychologia*. 2003; 41(1): 53–70.
38. Tranel D., Damasio H., & Damasio A.R. A neural substrate for the retrieval of conceptual knowledge. *Neuropsychologia*. 1997; 35: 1319–1327.
39. Tranel D., Logan C.G., Frank R.J., & Damasio A.R. Explaining category-related effects in the retrieval of conceptual and lexical knowledge for concrete entities: Operationalization and analysis of factors. *Neuropsychologia*. 1997; 35: 1329–1339.
40. Price C.J., & Crinion J. The latest on functional imaging studies of aphasic stroke. *Current Opinion in Neurology*. 2005; 18(4): 429–434.
41. Heiss W.D., Kessler J., Thiel A., Ghaemi M., & Karbe H. Differential capacity of left and right hemispheric areas for compensation of poststroke aphasia. *Annals of Neurology*. 1999; 45: 430–438.
42. Abo M., Senoo A., Watanabe S., Miyano S., Doseki K., & Sasaki N. et al. Language-related brain function during word repetition in post-stroke aphasics. *Neuroreport*. 2004; 15(12): 1891–1894.
43. Blank S.C., Bird H., Turkheimer E., & Wise R.J. Speech production after stroke: The role of the right pars opercularis. *Annals of Neurology*. 2003; 54(3): 310–320.
44. Musso M., Weiller C., Kiebel S., Muller S.P., Bulau P., & Rijntjes M. Training-induced brain plasticity in aphasia. *Brain*. 1999; 122(Pt 9): 1781–1790.
45. Cardebat D., Demonet J.F., De Boissezon X., Marie N., Marie R.M., & Lambert J. et al. Behavioural and neurofunctional changes over time in healthy and aphasic subjects: A PET Language Activation Study. *Stroke*. 2003; 34(12): 2900–2906.
46. Crosson B., Moore A.B., Gopinath K., White K.D., Wierenga C.E., & Gaiefsky M.E. et al. Role of the right and left hemispheres in recovery of function during treatment of intention in aphasia. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2005; 17(3): 392–406.
47. Dobel C., Pulvermuller F., Harle M., Cohen R., Kobbel P., & Schönle P.W. et al. Syntactic and semantic processing in the healthy and aphasic human brain. *Experimental Brain Research*. 2001; 140(1): 77–85.
48. Pulvermuller F., Hauk O. Category-specific processing of color and form words in left frontotemporal cortex. *Cerebral Cortex*. 2006; 16(8): 1193–1201.
49. Pulvermuller F., Hauk O., Nikulin V.V., Ilmoniemi R.J. Functional links between motor and language systems. *European Journal of Neuroscience*. 2005a; 21(3): 793–797.

50. Pulvermuller F, Hauk O, Zohsel K, Neining B., & Mohr B. Therapy-related reorganisation of language in both hemispheres of patients with chronic aphasia. *Neuroimage*. 2005b; 28(2): 481–489.
51. Pulvermuller F., Roth V.M. Communicative aphasia treatment as a further development of PACE therapy. *Aphasiology*. 1991; 5: 39–50.
52. Pulvermuller F., Schonle P.W. Behavioural and neuronal changes during treatment of mixed transcortical aphasia: A case study. *Cognition*. 1993; 48: 139–161.
53. Miltner W.H., Bauder H., Sommer M., Dettmers C., & Taub E. Effects of Constraint-Induced Movement Therapy on patients with chronic motor deficits after stroke: A replication. *Stroke*. 1999; 30: 586–592.
54. Neining B., Pulvermuller F., Elbert T., Rockstroh B., & Mohr B. Intensivierung, Fokussierung und Verhaltensrelevanz als Prinzipien der neuropsychologischen Rehabilitation und ihre Implementation in der Therapie chronischer Aphasie. *Zeitschrift für Neuropsychologie*. 2004; 15(3): 219–232.
55. Salter K., Teasell R., Bhogal S.K., Foley N., Orange J.B., & Speechley M. (2005). Evidence-based review of stroke rehabilitation: Aphasia. London, Ontario: Canadian Stroke Network.
56. Aten J.L., Caligiuri M.P., & Holland A.L. (1982). The efficacy of functional communication therapy for chronic aphasic patients. *Journal of Speech and Hearing Disorders*. 1982; 47(1): 93–96.
57. Bollinger R.L., Musson N.D., & Holland A.L. A study of group communication intervention with chronically aphasic persons. *Aphasiology*. 1993; 7(3): 301–313.
58. Katz R.C., & Wertz R.T. The efficacy of computer-provided reading treatment for chronic aphasic adults. *Journal of Speech Language and Hearing Research*. 1997; 40(3): 493–507.
59. Wertz R., & Katz R. Outcomes of computer-provided treatment for aphasia. *Aphasiology*. 2004; 18(3): 229–244.
60. Bakheit A.M. Drug treatment of poststroke aphasia // *Expert Rev Neurother.* –2004. — Vol. 4, №2. — P. 211–218.
61. Berthier M.L. Poststroke aphasia: epidemiology, pathophysiology and treatment // *Drugs Aging*. — 2005. — Vol. 22, №2. — P. 163–245.
62. Kessler J, Thiel A, Karbe H, Heiss W. Piracetam improves activated blood flow and facilitates rehabilitation of poststroke aphasic patients. *Stroke*. 2000; 31: 2112–2116.
63. Berthier M.L., Green C., Higuera C. et al. A Randomized, placebo-controlled study of donepezil in poststroke aphasia // *Neurology*. — 2006. — Vol. 67. — P. 1687–1689.
64. Kasa P., Papp H., Kasa P.Jr., Torok I. Donepezil dose-dependently inhibits acetylcholinesterase activity in various areas and in the presynaptic cholinergic and the postsynaptic cholinergic enzyme-positive structures in the human and rat brain. *Neuroscience*. 2000; 101: 89–100.
65. Walker-Batson D., Curtis S., Natarajan R.A. et al. Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Use of Amphetamine in the Treatment of Aphasia // *Stroke*. — 2001. — Vol. 32. — P. 2093–2098.
66. Ashtary F., Janghorbani M., Chitsaz A. et al. A Randomized, double-blind trial of bromocriptine efficacy in nonfluent aphasia after stroke // *Neurology*. — 2006. — Vol. 66. — P. 914–916.
67. Wilcock G.K. Memantine for the treatment of dementia. *Lancet Neurol*. 2003; 2: 503–505.
68. Wilcock G., Möbius H.J., Stöfler A. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM 500). *Int Clin Psychopharmacol*. 2002; 17: 297–305.
69. Laska A.C., von Arbin M., Kahan T., Hellblom A., & Murray V. Long-term antidepressant treatment with moclobemide for aphasia in acute stroke patients: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Cerebrovascular Disorders*. 2005; 19(2): 125–132.
70. Walker-Batson D., Curtis S., Natarajan R., Ford J., Dronkers N., & Salmeron E. et al. A double-blind, placebo-controlled study of the use of amphetamine in the treatment of aphasia. *Stroke*. 2001; 32(9): 2093–2098.
71. Tanaka Y., Albert M.L., Yokoyama E., Nonaka C., Aketa S., & Hujita K. et al. Cholinergic therapy for anomia in fluent aphasia. *Annals of Neurology*, 2001; 50(3): S61–S62.
72. Breitenstein C., Floel A., Korsukewitz C., Wailke S., Bushuven S., & Knecht S. A shift of paradigm: From noradrenergic to dopaminergic modulation of learning? *Journal of the Neurological Sciences*. 2006; 248(1–2): 42–47.
73. Breitenstein C., Wailke S., Bushuven S., Kamping S., Zwitterlood P., & Ringelstein E.B. et al. (2004). D-amphetamine boosts language learning independent of its cardiovascular and motor arousing effects. *Neuropsychopharmacology*. 2004; 29(9): 1704–1714.
74. Berthier M.L., Green C., Lara J.P., Higuera C., Barbancho M.A., Davila G. and Pulvermuller F. Memantine and constraint-induced aphasia therapy in chronic poststroke aphasia. *Ann. Neurol*. 2009; 65: 577–585.
75. Jain K.K. (ed.) *The Handbook of Neuroprotection*. Springer Science+Business Media: Switzerland (2011).
76. Dogan A., Eras M.A., Rao V.L. and Dempsey R.J. Protective effects of memantine against ischemia-reperfusion injury in spontaneously hypertensive rats. *Acta. Neurochir. (Wien)*. 1999; 141: 1107–1113.
77. Volbracht C., van Beek J., Zhu C., Blomgren K. and Leist M. Neuroprotective properties of memantine in different *in-vitro* and *in-vivo* models of excitotoxicity. *Eur. J. Neurosci*. 2006; 23: 2611–2622.

78. Коберская Н.Н. Коррекция постинсультных речевых нарушений у пациента с кардиальной и цереброваскулярной патологией. // Эффективная фармакотерапия. Неврология №4 (35). 2016 — С.20–29.
79. Gil R., Neau J.P. Rapid aggravation of aphasia by vigabatrin. *J Neurol*. 1995; 242: 251–2
80. Kennedy G., Lhatoo S. CNS adverse events associated with antiepileptic drugs. *CNS Drugs*. 2008; 22: 739–60.
81. Mula M., et al. Topiramate and word-finding difficulties in patients with epilepsy. *Neurology*. 2003; 60: 1104–7.
82. Monti A., Cogiamanian F., Marceglia S., et al. Improved naming after transcranial direct current stimulation in aphasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; 79: 451–453.
83. Cotelli M., Manenti R., Cappa S.F., et al. Transcranial magnetic stimulation improves naming in Alzheimer disease patients at different stages of cognitive decline. *Eur J Neurol*. 2008; 15: 1286–1292.
84. Naeser M.A., Martin P.I., Nicholas M., et al. Improved naming after TMS treatments in a chronic, global aphasia patient case report. *Neurocase*. 2005; 11: 182–193.
85. Naeser M.A., Martin P.I., Nicholas M., et al. Improved picture naming in chronic aphasia after TMS to part of right Broca's area: an open-protocol study. *Brain Lang*. 2005; 93: 95–105.
86. Floël A., Rosser N., Miichka O., Knecht S., & Breitenstein C. Noninvasive brain stimulation improves language learning. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2008; 20(8): 1415–1422.
87. Nitsche M.A., & Paulus W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *Journal of Physiology*. 2000; 527(Pt 3): 633–639.
88. Nadeau S., Wu S. CIMT as a behavioral engine in research on physiological adjuvants toneurorehabilitation: the challenge of merging animal and human research. *Neurorehabilitation*. 2006; 24: 107–30.
89. Antal A., Nitsche M.A., Kruse W., Kincses T.Z., Hoffmann K.P., & Paulus W. Direct current stimulation over V5 enhances visuomotor coordination by improving motion perception in humans. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2004; 16(4): 521–527.
90. Antal A., Nitsche M.A., Kincses T.Z., Kruse W., Hoffmann K.P., & Paulus W. Facilitation of visuomotor learning by transcranial direct current stimulation of the motor and extrastriate visual areas in humans. *European Journal of Neuroscience*. 2004; 19(10): 2888–2892.
91. Nitsche M.A., & Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*. 2001; 57(10): 1899–1901.
92. Nitsche M.A., Schauenburg A., Lang N., Liebetanz D., Exner C., Paulus W., et al. Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2003; 15(4), 619–626.
93. Fritsch B., Reis J., Martinowich K., Schambra H.M., Ji Y., Cohen L.G., et al. (2010). Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: Potential implications for motor learning. *Neuron*. 2010, 66(2): 198–204.
94. Nitsche M.A., Cohen L.G., Wassermann E.M., Priori A., Lang N., Antal A., et al. (2008). Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimulation*. 2008; 1(3): 206–223.
95. Priori A., Hallett M., & Rothwell J.C. (2009). Repetitive transcranial magnetic stimulation or transcranial direct current stimulation? *Brain Stimulation*. 2009; 2(4): 241–245.
96. Kondziolka D., et al. Transplantation of cultured human neuronal cells for patients with stroke. *Neurology*. 2000; 55: 565–9.
97. Bang O., et al. Autologous mesenchymal stem cell transplantation in stroke patients. *Annals of Neurology*. 2005; 57: 874–882.
98. Savitz S.I., et al. Neurotransplantation of Fetal Porcine Cells in Patients with Basal Ganglia Infarcts: A Preliminary Safety and Feasibility Study. *Cerebrovascular Diseases*. 2005; 20: 101–107.
99. Sprigg N., et al. Granulocyte-Colony-Stimulating Factor Mobilizes Bone Marrow Stem Cells in Patients With Subacute Ischemic Stroke: The Stem Cell Trial of Recovery Enhancement After Stroke (STEMS) Pilot Randomized, Controlled Trial (ISRCTN 16784092). *Stroke*. 2006; 37: 2979–2983.
100. Liu Y.P., et al. Neuroprotective effects of mesenchymal stem cells derived from human embryonic stem cells in transient focal cerebral ischemia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2009; 29: 780–791.
101. Shyu W.C., et al. Intracerebral Peripheral Blood Stem Cell (CD34+) Implantation Induces Neuroplasticity by Enhancing beta1 Integrin-Mediated Angiogenesis in Chronic Stroke Rats. *J Neurosci*. 2006; 26: 3444–3453.
102. Hicks A.U., et al. Enriched environment enhances transplanted subventricular zone stem cell migration and functional recovery after stroke. *Neuroscience*. 2007; 146: 31–40.