

## ЭФФЕКТ ОСНОВАННЫХ НА МЕТАПЛАСТИЧНОСТИ ПРОТОКОЛОВ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ СТИМУЛЯЦИИ ТЕТА-ВСПЫШКАМИ НА ПОКАЗАТЕЛИ РАБОЧЕЙ ПАМЯТИ

И. С. Бакулин, А. Х. Забирова <sup>✉</sup>, А. Г. Пойдашева, Д. О. Синицын, Д. Ю. Лагода, Н. А. Супонева, М. А. Пирадов

Научный центр неврологии, Москва, Россия

Исследование протоколов транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС), основанных на метапластичности, является интенсивно изучаемым подходом к улучшению эффективности стимуляции. Однако эффекты протоколов с разным интервалом между блоками ТМС в отношении когнитивных функций изучены недостаточно. Целью работы было оценить эффект двух протоколов стимуляции тета-вспышками (iTBS) с коротким и длинным интервалами между блоками на показатели рабочей памяти (РП) у здоровых добровольцев. В случайном порядке 16 участникам проводили по одной сессии ТМС каждым протоколом (iTBS 0–15 — два блока iTBS левой дорсолатеральной префронтальной коры (лДЛПФК) с интервалом 15 мин между ними и последующей стимуляцией области вертекса через 60 мин после первого блока; iTBS 0–60 — блок iTBS лДЛПФК, блок стимуляции вертекса через 15 мин и второй блок iTBS лДЛПФК через 60 мин после первого, iTBS 0 — один блок iTBS лДЛПФК с двумя блоками стимуляции вертекса и контрольный протокол — три блока стимуляции вертекса с аналогичными интервалами). РП оценивали с помощью теста n-back перед первым, после второго и третьего блоков стимуляции. Статистически значимых эффектов протоколов на РП, а также различий между протоколами по изменению показателей теста или количеству участников, ответивших на ТМС, обнаружено не было. Тенденция к статистической значимости показана для протокола с коротким интервалом (iTBS 0–15). Кроме того, подтверждена низкая индивидуальная воспроизводимость эффекта iTBS. Перспективными представляются исследование протоколов с коротким интервалом между блоками на более крупных выборках добровольцев, а также учет других факторов, потенциально влияющих на эффект протокола (количество блоков и длительность одного блока).

**Ключевые слова:** транскраниальная магнитная стимуляция, стимуляция тета-вспышками, неинвазивная нейромодуляция, метапластичность, рабочая память, левая дорсолатеральная префронтальная кора

**Финансирование:** исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 21-75-00040, <https://rscf.ru/project/21-75-00040/>.

**Вклад авторов:** И. С. Бакулин, А. Х. Забирова — планирование и дизайн исследования; И. С. Бакулин, А. Х. Забирова, А. Г. Пойдашева, Д. Ю. Лагода — проведение исследования и сбор данных; И. С. Бакулин, А. Х. Забирова, Д. О. Синицын — анализ данных; все авторы — интерпретация данных; И. С. Бакулин, А. Х. Забирова — подготовка черновика рукописи; все авторы — редактирование рукописи.

**Соблюдение этических стандартов:** исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии» (протокол № 8-8/21 от 15 сентября 2021 г.), проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Все участники подписали добровольное информированное согласие.

✉ **Для корреспонденции:** Альфия Ходжаевна Забирова  
Волоколамское шоссе, д. 80, г. Москва, 125367, Россия; [alfijasabirowa@gmail.com](mailto:alfijasabirowa@gmail.com)

**Статья получена:** 24.03.2023 **Статья принята к печати:** 14.04.2023 **Опубликована онлайн:** 25.04.2023

**DOI:** 10.24075/vrgmu.2023.011

## EFFECTS OF THE METAPLASTICITY-BASED THETA-BURST TRANSCRANIAL STIMULATION PROTOCOLS ON WORKING MEMORY PERFORMANCE

Bakulin IS, Zabirowa AH <sup>✉</sup>, Poydasheva AG, Sinitsyn DO, Lagoda DYU, Suponeva NA, Piradov MA

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

The study of the metaplasticity-based transcranial magnetic stimulation (TMS) protocols is an extensively studied approach to increase the effectiveness of stimulation. However, the effects of protocols with different intervals between the TMS blocks on cognitive functions are poorly understood. The study was aimed to assess the effects of two theta-burst transcranial stimulation (iTBS) protocols with short and long intervals between blocks on the working memory (WM) performance in healthy volunteers. A total of 16 participants were underwent a single TMS session of each protocol, which were applied in random order (iTBS 0–15 — two iTBS blocks over the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) iTBS with an interval of 15 min between blocks followed by stimulation of the vertex area in 60 min after the first block; iTBS 0–60 — iTBS block over the left DLPFC iTBS, block of the vertex stimulation after 15 min, and the second block of iTBS over the left DLPFC iTBS 60 min after the first one; iTBS 0 — one block of iTBS over the left DLPFC iTBS and two blocks of the vertex stimulation; control protocol — three blocks of the vertex stimulation with similar intervals). WM was assessed using the n-back test before the first block and after the second and the third stimulation blocks. No significant effects of protocols on WM or differences between protocols in alterations of test results and the responder rates to TMS between protocols were observed. The trend toward statistical significance was reported for the protocol with short interval (iTBS 0–15). Furthermore, low reproducibility of individual iTBS effect was reported. The study of protocols with short intervals between blocks involving larger cohort of volunteers and taking into account the other factors potentially influencing the effect of the protocol (number of blocks and duration of a single block) seems to be promising.

**Keywords:** transcranial magnetic stimulation, theta-burst stimulation, non-invasive brain stimulation, metaplasticity, working memory, left dorsolateral prefrontal cortex

**Funding:** the study was supported by the Russian Science Foundation (RSF), grant № 21-75-00040, <https://rscf.ru/en/project/21-75-00040/>.

**Author contribution:** Bakulin IS, Zabirowa AH — study planning and design; Bakulin IS, Zabirowa AH, Poydasheva AG, Lagoda DYU — experimentation and data acquisition; Bakulin IS, Zabirowa AH, Sinitsyn DO — data analysis; all authors — data interpretation; Bakulin IS, Zabirowa AH — writing the draft of the manuscript; all authors — manuscript editing.

**Compliance with ethical standards:** the study was approved by the Ethics Committee of the Research Center of Neurology (protocol № 8-8/21 of 15 September 2021), it was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The informed consent was submitted by all study participants.

✉ **Correspondence should be addressed:** Alfiya H. Zabirowa  
Volokolamskoye shosse, 80, Moscow, 125367, Russia; [alfijasabirowa@gmail.com](mailto:alfijasabirowa@gmail.com)

**Received:** 24.03.2023 **Accepted:** 14.04.2023 **Published online:** 25.04.2023

**DOI:** 10.24075/brsmu.2023.011

Транскраниальную магнитную стимуляцию (ТМС) широко используют в клинической и исследовательской практике [1, 2]. Однако важным ограничением ее применения остается высокая вариабельность эффекта [3]. С целью повышения эффективности ТМС активно разрабатывают протоколы, основанные на механизмах метапластичности. Согласно данной концепции, величина, направление и длительность процессов синаптической пластичности зависят от предшествующей синаптической активности, при этом метапластичность может быть аддитивной или гомеостатической [4, 5]. Показано, что метапластичность оказывает значимое влияние на эффекты комбинаций протоколов ТМС [6].

Эффект комбинированных протоколов ТМС зависит как от типа отдельных блоков стимуляции, так и от интервала между ними. Влияние интервала между блоками хорошо прослеживается на примере протоколов из нескольких блоков одного типа [6–9]. На основании этих данных была сформулирована гипотеза «критического временного окна», согласно которой при проведении второго блока стимуляции в интервале средней трети от ожидаемой продолжительности эффекта одного блока индуцируется гомеостатическая метапластичность, а при меньшем и большем — аддитивная [6].

На здоровых добровольцах преимущественно были исследованы протоколы с короткими интервалами между блоками (до 20 мин) и получены противоречивые данные [7, 10, 11]. В проведенном нами исследовании двух комбинированных протоколов стимуляции интермиттирующими тета-вспышками (intermittent theta-burst stimulation, iTBS) с коротким (15 мин) и длинным (60 мин) интервалом между блоками стимуляции первичной моторной коры не было обнаружено статистически значимых эффектов отдельных протоколов и различий между протоколами при оценке эффекта на амплитуду вызванных моторных ответов (ВМО) и количество респондеров [12].

Авторы большинства работ изучали эффекты на возбудимость моторной коры. Несмотря на то что стимуляция моторной коры является удобной моделью, экстраполировать результаты на другие области коры следует с осторожностью. Важным ограничением оценки нейрофизиологического эффекта стимуляции моторной коры является вариабельность амплитуды ВМО [13]. В связи с этим целесообразно исследование стимуляции немоторных областей, а также использование для оценки эффекта поведенческих и иных показателей.

Учитывая описанные ограничения, целями настоящего исследования стали оценка эффекта протоколов iTBS с коротким и длинным интервалами между блоками стимуляции левой дорсолатеральной префронтальной коры (лДЛПФК) на показатели когнитивного теста *n*-back на вербальную рабочую память (РП) у здоровых добровольцев, а также сравнение со стандартным протоколом iTBS и стимуляцией контрольной области (вертекса). Выбор комбинированных протоколов основан на гипотезе «критического временного окна» [6].

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

### Участники исследования

Исследование проведено на базе ФГБНУ «Научный центр неврологии» в 2021–2022 гг. Перед включением в исследование участники заполняли опросник

противопоказаний к ТМС, для каждого осуществляли сбор медицинского анамнеза и демографических данных, проводили рутинную электроэнцефалографию (ЭЭГ) со стандартными функциональными пробами для исключения эпилептиформной активности.

Критерии включения: наличие добровольного информированного согласия; возраст 18–40 лет.

Критерии невключения: отказ от участия; наличие противопоказаний к проведению МРТ и ТМС [14]; наличие эпилептиформной активности при ЭЭГ; прием препаратов, влияющих на центральную нервную систему; наличие неврологических или психических заболеваний; наличие хронических соматических заболеваний.

Критерии исключения: тяжелые побочные эффекты, выявленные при проведении ТМС (эпилептический приступ, синкопальное состояние и др.); развитие после включения в исследование соматической, психической патологии, заболеваний нервной системы; установка электрокардиостимулятора, внутрисердечных катетеров или проведение операций на головном мозге, требующих оставления металлических предметов в полости черепа; наступление беременности; отказ от продолжения участия.

Скрининг прошли 22 добровольца, из них два человека не подошли по критериям невключения, еще двое не смогли продолжить участие в исследовании по логистическим причинам. Два человека выбыли из-за плохой переносимости ТМС. Таким образом, исследование завершили 16 участников (6 мужчин; средний возраст 28,1 лет).

### Протоколы стимуляции

Для создания индивидуальной 3D-модели головного мозга для навигационной ТМС проводили МРТ в режиме 3D-T1-MPR на приборах MAGNETOM Verio и MAGNETOM Prisma (Siemens Healthcare GmbH; Германия) (размер вокселя  $1,0 \times 0,977 \times 0,977$  мм<sup>3</sup>, 176 сагиттальных срезов).

Добровольцам проводили четыре сессии ТМС с интервалом не менее 72 ч (рис. 1А). Интервал представляется достаточным для минимизации влияния предыдущей сессии с учетом длительности эффекта блока iTBS [15]. Последовательности протоколов были рандомизированы методом латинских квадратов для минимизации эффекта порядка. По возможности все сессии проводили в одном временном интервале (9–13 или 14–18 ч). Участники не были информированы о последовательности проведения протоколов.

Были исследованы следующие протоколы (рис. 1Б):

- комбинированный протокол с коротким интервалом между блоками (iTBS 0–15): два последовательных блока реальной стимуляции с интервалом 15 мин между ними, через 60 мин от первого блока — контрольная стимуляция;
- комбинированный протокол с длинным интервалом между блоками (iTBS 0–60): блок реальной стимуляции, через 15 мин после него — контрольная стимуляция, а через 60 мин после первого блока — блок реальной стимуляции;
- стандартный протокол (iTBS 0): блок реальной стимуляции, через 15 и 60 мин после него — контрольная;
- контрольный протокол (Контроль): три блока контрольной стимуляции с интервалами 15 и 60 мин.

Для проведения iTBS был использован стимулятор MagPro X100 + MagOption (Tonica Elektronik A/S; Дания) с восьмеркообразным койлом с жидкостным охлаждением в сочетании с навигационной системой Localite TMS Navigator

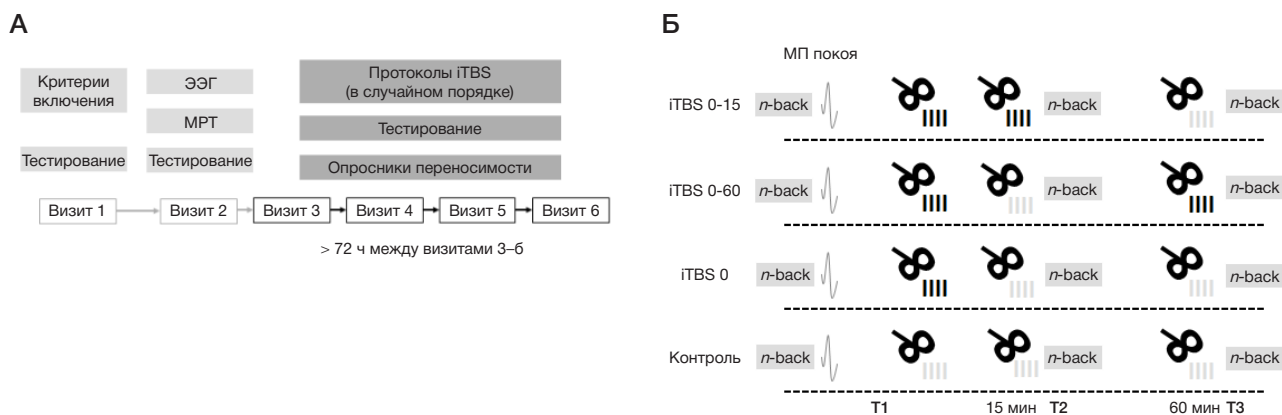


Рис. 1. А. Схема дизайна исследования. Б. Протоколы стимуляции тета-вспышками

System (Localite GmbH; Германия) и роботизированной системой позиционирования Axillum Robotics TMS-Cobot (Axillum Robotics; Франция). Блок стимуляции состоял из 20 циклов, включающих 10 вспышек по три стимула с частотой 50 Гц, подаваемых с частотой 5 Гц тройнами по 2 с с интервалом 8 с, количество стимулов в блоке — 600. В качестве мишени для реальной стимуляции использовали лДЛПФК, определяемую по МРТ как область верхней или средней лобной извилины на расстоянии около 5 см от «горячей точки» в области коркового представительства первой тыльной межкостной мышцы кисти. Мишенью для контрольной стимуляции была зона вертекса, которую определяли как середину расстояния между надпереносьем и затылочным выступом в срединной сагиттальной плоскости. Интенсивность iTBS составила 75% от моторного порога (МП) покоя, определенного по алгоритму Rossini-Rothwell, для которой ранее показан наибольший эффект [16]. МП определяли перед каждой сессией стимуляции. Для оценки переносимости заполняли опросники о нежелательных явлениях (НЯ) во время и в течение 24 ч после ТМС.

### Когнитивное тестирование

Для тестирования использовали ПО свободного доступа «The Psychology Experiment Building Language» (PEBL) [17]. Проводили тест *n*-back с вербальными стимулами (согласные буквы латинского алфавита) с  $n = 2, 3, 4$  (22, 23 и 24 стимула в задании, по 6 совпадающих для каждого  $n$ ). Участникам дважды проводили тренировочное тестирование с целью минимизации эффекта научения; кроме того, при первом тестировании перед каждой сессией проводили вводный тренировочный тест с  $n = 1$  и 2. Оценивали показатели трижды: до начала первого блока стимуляции (Т1), а также непосредственно после второго (Т2) и третьего (Т3) блоков стимуляции.

Точность выполнения теста *n*-back оценивали путем расчета показателя  $d'$  [18].

$$d' = Z(\text{hit rate}) - Z(\text{false alarm rate}).$$

Для расчета учитывали число правильных нажатий клавиши в ответ на совпадающий стимул, нормированных на общее число совпадающих стимулов (hit rate), и ложных нажатий в ответ на несовпадающий стимул, нормированных на общее число несовпадающих для каждого  $n$  (false alarm rate). Для каждого из нормированных показателей проводили Z-преобразование.

### Статистический анализ

Статистический анализ проводили с помощью пакета IBM SPSS Statistics (v.23) (IBM, SPSS Inc.; США). С помощью критерия Уилкоксона провели тестирование индивидуального эффекта каждого протокола в Т2 и Т3 (сравнение показателей с Т1). Эффект протокола в Т2 и Т3 оценивали как разность показателя  $d'$  в данной временной точке с показателем в Т1. Для сравнения эффекта между разными протоколами в Т2 и Т3 использовали критерий Фридмана.

В зависимости от изменения показателя  $d'$  в Т2 и Т3 участники были разделены на респондеров (в отношении фасилитации, если разность была выше 0, и ингибирования, если ниже) и нереспондеров (разность показателей, равная 0). Доли респондеров сравнивали между протоколами с помощью биномиального критерия (точная версия критерия МакНемара).

Дополнительно провели два анализа воспроизводимости эффекта комбинации блока активной стимуляции и стимуляции вертекса (Т2 в протоколах iTBS 0–60 и iTBS 0) с помощью коэффициента корреляции Спирмена и анализа ассоциации типа ответа в Т2 с использованием точного критерия Фишера.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### Оценка эффекта для отдельных протоколов

При оценке влияния протоколов на точность теста *n*-back в Т2 и Т3 статистически значимых различий обнаружено не было (табл. 1). Минимальные уровни значимости получены для точности выполнения теста *n*-back с  $n = 2$  после второго блока стимуляции протокола iTBS 0–15 ( $p = 0,058$ ), а также для  $n = 3$  после третьего блока стимуляции этого же протокола ( $p = 0,054$ ), при введении поправки Бонферрони откорректированные  $p = 1$ .

Для каждого протокола подсчитаны доли участников с разным ответом на ТМС в Т2 и Т3 (рис. 2).

#### Сравнение эффекта между протоколами

Между протоколами статистически значимых различий эффекта обнаружено не было ни для одного значения  $n$  при сравнении в Т2 (критерий Фридмана; неоткорректированное  $p = 0,6; 0,62$  и  $0,428$  для  $n = 2, 3, 4$  соответственно) и в Т3 ( $p = 0,283, 0,294$  и  $0,13$ ). Различий не обнаружено при сравнении эффекта непосредственно

Таблица 1. Влияние протоколов iTBS на показатели точности в тесте  $n$ -back

Протокол	T2-T1	$p$	T3-T1	$p$
$n = 2$				
iTBS0-15	0	0,058	0	1
iTBS0-60	0	0,874	0,0435	0,2
iTBS0	0	0,502	0	0,866
Контроль	0	0,331	0	0,362
$n = 3$				
iTBS0-15	-0,003	0,363	0,555	0,054
iTBS0-60	-0,397	0,094	0,208	0,865
iTBS0	0,129	0,507	-0,106	0,851
Контроль	-0,268	0,495	0	0,944
$n = 4$				
iTBS0-15	0,186	0,28	0,292	0,624
iTBS0-60	0,058	0,875	-0,360	0,293
iTBS0	0,405	0,094	-0,484	0,14
Контроль	0	0,826	-0,405	0,078

**Примечание:** T2-T1 — медиана разности показателей  $d'$  между T2 и T1; T3-T1 — между T3 и T1; значения  $p$  приведены без коррекции.

после двух блоков активной стимуляции, т. е. между iTBS 0-15 в T2 и iTBS 0-60 в T3 (критерий Уилкоксона; неоткорректированное  $p = 0,372$ ;  $p = 0,535$ ;  $p = 0,211$  для  $n = 2, 3$  и 4).

### Анализ различий направления эффекта протоколов ТМС

В отношении доли участников с фасилитацией статистически значимых различий обнаружено не было (табл. 2). Значения  $p < 0,05$  без коррекции получены при сравнении доли испытуемых с ингибированием протоколами iTBS 0-15 и iTBS 0-60 в T2 для  $n = 2$  и протоколами iTBS 0-15 и контрольным в T3 для  $n = 4$ . Кроме того, значение  $p < 0,05$  получено при сравнении ингибирования протоколами iTBS 0 и iTBS 0-60 в точке T2. С поправкой Бонферрони эти тесты имеют откорректированное  $p = 1$ .

### Анализ воспроизводимости эффекта

Для  $n = 2$  получено значение  $p = 0,02$  (отрицательная выборочная корреляция Спирмена), с поправкой Бонферрони откорректированное значение  $p = 0,06$  (табл. 3).

При анализе ассоциации как фасилитации, так и ингибирования между протоколами iTBS 0-60 и iTBS 0 не было показано статистически значимых корреляций (табл. 4). Кроме того, лишь у 6 из 16 участников (37,5%) наблюдалась фасилитация в T2 для  $n = 4$  в обоих протоколах iTBS 0-60 и iTBS 0, в то время как для тестов с меньшим уровнем сложности не было участников, у которых наблюдался фасилитирующий ответ на оба протокола.

### Переносимость протоколов

Исследованные протоколы ТМС характеризовались благоприятным профилем безопасности. Серьезных НЯ зарегистрировано не было. В двух случаях добровольцы прекратили участие в исследовании из-за плохой переносимости (развитие интенсивных болевых ощущений во время стимуляции лДЛПФК и головной боли во время

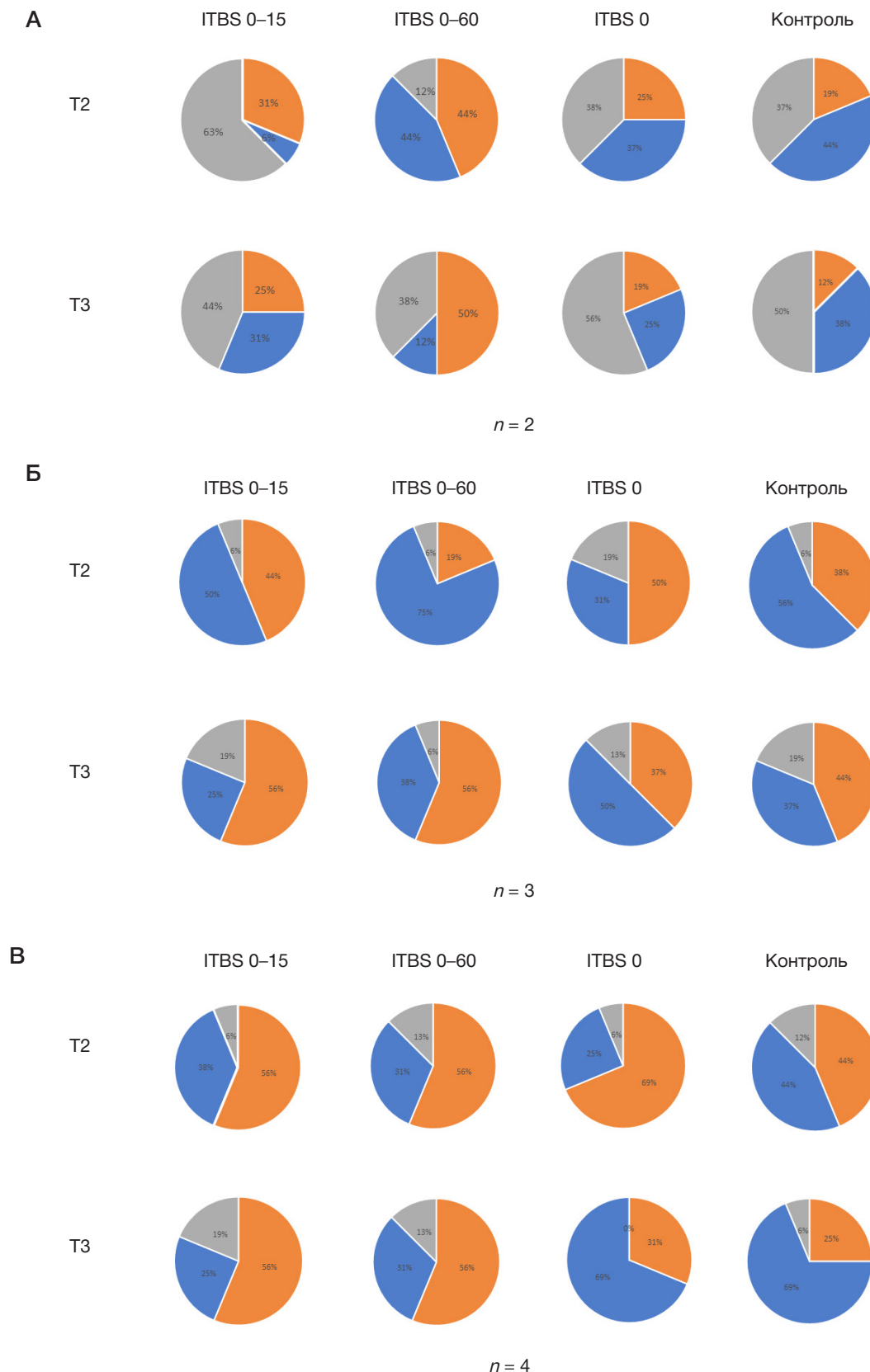
стимуляции вертекса, сохранявшейся в течение нескольких часов после завершения стимуляции и купированной приемом ибупрофена). НЯ зарегистрированы во время 67,2% и в течение 24 ч — после 8% от проанализированных сессий, имели легкий характер и не влияли на желание продолжать участие в исследовании. Наиболее часто во время стимуляции регистрировались боль и сонливость (по 28,3%), а также сокращения мимической мускулатуры вблизи лДЛПФК (9%), в течение 24 ч зарегистрирована только головная боль (8%).

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В исследовании проведена оценка эффекта двух протоколов стимуляции лДЛПФК тета-вспышками, основанных на метапластичности, с коротким и длинным интервалом между блоками на показатели РП у здоровых лиц, а также сравнение эффекта со стандартным и контрольным протоколами. Также оценены различия количества участников с одинаковым направлением эффекта стимуляции в разных протоколах. Используемые протоколы были безопасными и имели хорошую переносимость. Убедительных данных в пользу эффективности отдельных протоколов в отношении РП или вариабельности ответа на стимуляцию получено не было. Показана низкая индивидуальная воспроизводимость эффекта iTBS.

Эффект одного блока iTBS на показатели РП у здоровых лиц исследован в ряде работ, однако их результаты противоречивы [16, 19–21]. Одним из источников различий может быть вариабельность ответа на стимуляцию, подтвержденная для эффекта на возбужденность моторной коры [22, 23]. В то же время, в отношении РП вариабельность эффекта iTBS до настоящего времени изучена мало.

Использование протоколов, основанных на метапластичности, является потенциальным методом увеличения эффективности ТМС, однако вопросы оптимального интервала между блоками стимуляции остаются открытыми. Мы сравнили влияние протоколов с коротким и длинным интервалами между блоками активной стимуляции на показатели РП. Статистически



**Рис. 2.** Доли участников с разным типом ответа на протоколы ТМС (А — для  $n = 2$ , Б — для  $n = 3$ , В — для  $n = 4$ ). Оранжевым цветом показана фасилитация, синим — ингибирование, серым — отсутствие ответа

значимых различий между показателями тестирования для отдельных протоколов показано не было. Кроме того, изменения точности теста  $n$ -back в обеих временных точках не различались статистически значимо при сравнении протоколов, основанных на метапластичности,

со стандартным и контрольным протоколом. Не было обнаружено также статистически значимых различий между протоколами по количеству участников, у которых в ответ на стимуляцию наблюдалось улучшение выполнения тестирования (фасилитация) или его



Таблица 2. Уровни значимости для сравнения количества участников с разными типами ответа между протоколами (без коррекции)

n	T	iTBS 0–15 против iTBS 0–60	iTBS 0–15 против iTBS 0	iTBS 0–15 против Контроль	iTBS 0–60 против iTBS 0	iTBS 0–60 против Контроль	iTBS 0 против Контроль
Фасилитация							
n = 2	T2	0,726	1	0,688	0,549	0,289	1
	T3	0,289	1	0,688	0,18	0,07	1
n = 3	T2	0,289	1	1	0,227	0,375	0,754
	T3	1	0,508	0,754	0,508	0,688	1
n = 4	T2	1	0,727	0,688	0,727	0,754	0,219
	T3	0,289	0,289	0,125	1	1	1
Ингибирование							
n = 2	T2	0,031	0,125	0,07	1	1	1
	T3	1	1	0,453	0,688	0,289	0,688
n = 3	T2	0,219	0,549	1	0,039	0,375	0,289
	T3	0,688	0,289	0,727	0,754	1	0,727
n = 4	T2	1	0,727	1	1	0,727	0,375
	T3	0,07	0,065	0,039	1	1	1

ухудшение (ингибирование). Эти результаты согласуются с полученными нами ранее данными при исследовании эффекта на возбудимость моторной коры [12].

В то же время обращает на себя внимание возможная тенденция к статистической значимости эффектов протокола с коротким интервалом между блоками (iTBS 0–15) для теста *n*-back с *n* = 2 при измерении после второго блока и с *n* = 3 — после третьего. В исследуемой выборке в данном протоколе тоже наблюдалось меньшее количество участников с ингибирующим ответом после второго блока стимуляции по сравнению с протоколом iTBS 0–60 для *n* = 2 и после третьего блока по сравнению с контрольным протоколом для *n* = 4. Интересно отметить, что эффективность протокола стимуляции из трех блоков с интервалом 15 мин между ними показана в отношении визуально-пространственной РП и исполнительных функций [24], а также принятия решений у здоровых лиц [25]. Кроме того, показан положительный эффект 14 сессий стимуляции данным протоколом на когнитивные функции у пациентов с болезнью Альцгеймера [26]. На наш взгляд, представляется целесообразным дальнейшее изучение эффектов протоколов с коротким интервалом между блоками (15 мин) на когнитивные функции.

Дополнительно проанализирована воспроизводимость эффекта протоколов iTBS 0–60 и iTBS 0 после второго блока стимуляции. Не было показано как статистически значимой корреляции эффекта, так и ассоциации направления ответа между двумя протоколами. Доля участников с фасилитацией в обоих протоколах оказалась равной нулю при оценке теста с *n* = 2 и 3, для *n* = 4 она составила 37,5%. Полученные данные согласуются с результатами проведенных ранее исследований вариабельности ответа на один блок стимуляции тета-вспышками в отношении моторной коры [7, 22, 23].

Таблица 3. Корреляция эффектов двух повторений комбинации блока активной стимуляции и стимуляции вертекса (T2 в протоколах iTBS 0–60 и iTBS 0) на точность в тесте *n*-back

Показатель	n = 2		n = 3		n = 4	
	$\rho$	<i>p</i>	$\rho$	<i>p</i>	$\rho$	<i>p</i>
iTBS 0–60 против iTBS 0 (T2)	-0,573	0,02	-0,157	0,563	0,274	0,304

Примечание:  $\rho$  — коэффициент корреляции Спирмена, *p* — уровень значимости без коррекции.

Можно сделать вывод, что ответ на iTBS имеет низкую внутрииндивидуальную воспроизводимость как в отношении возбудимости моторной коры, так и в отношении когнитивных показателей. Поскольку в нашем исследовании источники вариабельности, обусловленные анатомией и изменениями положения койла, были минимизированы путем навигации по MPT и использования роботизированной системы для позиционирования койла, можно предположить, что причиной недостаточной воспроизводимости эффекта стимуляции является внутрииндивидуальная вариабельность ответа на iTBS.

Отсутствие эффекта стимуляции в нашем исследовании может быть обусловлено недостаточным количеством блоков активной стимуляции. Не обнаружено статистически значимого эффекта от двух блоков iTBS лДЛПФК с интервалом 15 мин на показатели теста *n*-back и в исследовании, опубликованном ранее [21]. Предположение о более высокой эффективности протоколов, состоящих из трех блоков, согласуется с результатами проведенного ранее исследования, в котором показан статистически значимый эффект трех, но не двух блоков стимуляции моторной коры с интервалом 15 мин [27] и с полученными ранее данными по эффективности протокола стимуляции ДЛПФК, состоящего из трех блоков с интервалом 15 мин [24]. Следует отметить, что основанные на метапластичности протоколы стимуляции, для которых показана клиническая эффективность, например, в отношении фармакорезистентной депрессии [28, 29] или спастичности при рассеянном склерозе [30], состоят из 10 и трех блоков стимуляции соответственно.

Кроме того, влияние может оказывать длительность одного блока. В протоколах, для которых показана клиническая эффективность, используют пролонгированные блоки стимуляции (1800 стимулов по

**Таблица 4.** Анализ ассоциации направлений ответов на два повторения комбинации блока активной стимуляции и стимуляции вертекса (T2 в протоколах iTBS 0–60 и iTBS 0)

Фасилитация				
<i>n</i> = 2		Фасилитация в iTBS 0	Нет фасилитации в iTBS 0	<i>p</i> = 0,088
	Фасилитация в iTBS 0–60	0/16	7/16	
	Нет фасилитации в iTBS 0–60	4/16	5/16	
<i>n</i> = 3		Фасилитация в iTBS 0	Нет фасилитации в iTBS 0	<i>p</i> = 0,200
	Фасилитация в iTBS 0–60	0/16	3/16	
	Нет фасилитации в iTBS 0–60	8/16	5/16	
<i>n</i> = 4		Фасилитация в iTBS 0	Нет фасилитации в iTBS 0	<i>p</i> = 1
	Фасилитация в iTBS 0–60	6/16	3/16	
	Нет фасилитации в iTBS 0–60	5/16	2/16	
Ингибирование				
<i>n</i> = 2		Ингибирование в iTBS 0	Нет ингибирования в iTBS 0	<i>p</i> = 0,633
	Ингибирование в iTBS 0–60	2/16	5/16	
	Нет ингибирования в iTBS 0–60	4/16	5/16	
<i>n</i> = 3		Ингибирование в iTBS 0	Нет ингибирования в iTBS 0	<i>p</i> = 1
	Ингибирование в iTBS 0–60	4/16	8/16	
	Нет ингибирования в iTBS 0–60	1/16	3/16	
<i>n</i> = 4		Ингибирование в iTBS 0	Нет ингибирования в iTBS 0	<i>p</i> = 0,546
	Ингибирование в iTBS 0–60	2/16	3/16	
	Нет ингибирования в iTBS 0–60	2/16	9/16	

**Примечание:** *p* — уровень значимости без коррекции (точный тест Фишера).

сравнению с 600 в стандартном) [28–30]. Но до настоящего времени эффекты пролонгированных блоков iTBS на когнитивные функции изучены мало.

К ограничениям проведенного исследования можно отнести малый размер группы, однако описанное исследование носит пилотный характер, и данной выборки может быть достаточно для обнаружения больших эффектов и выбора наиболее эффективных протоколов для изучения на больших группах. Кроме того, кроссоверный дизайн потенциально мог повлиять на результаты тестирования за счет эффекта научения. В то же время влияние данного эффекта представляется минимальным: во-первых, при повторных тестированиях внутри протокола он контролируется путем сравнения с протоколом с идентичным количеством блоков стимуляции вертекса. Во-вторых, благодаря рандомизации с использованием метода латинских квадратов среднее значение эффектов в сессиях с данным протоколом не зависит от возможных эффектов порядкового номера сессии, т. е. возможное научение между сессиями не вызывает смещения в оценках контрастов между протоколами.

Ограничением исследования может также быть использование только одного теста *n*-back с вербальными стимулами. Однако его широко применяют в нейропсихологических исследованиях для оценки РП. Необходимо также учитывать эффект «потолка» в тесте с наименьшей сложностью (*n* = 2), который может объяснять

большое количество нереспондеров при данном *n*. Другим ограничением может быть малое количество стимулов в задании, что необходимо учитывать в дальнейших исследованиях. Кроме того, мы оценивали эффекты стимуляции сразу после второго и третьего блока, что не позволяет исключить возможных отсроченных эффектов [19].

Следует отметить, что отсутствие эффекта основанных на метапластичности протоколов у здоровых добровольцев как на показатели когнитивного тестирования, так и на нейрофизиологические показатели, не является тождественным отсутствию клинической эффективности. Важно учитывать, что процессы метапластичности могут различаться у пациентов и здоровых добровольцев, поэтому переносить данные в клиническую практику следует с осторожностью.

## ВЫВОДЫ

В проведенном исследовании не получено убедительных данных в пользу эффективности протоколов, основанных на метапластичности, на показатели РП и направление ответа на стимуляцию у здоровых лиц. С учетом его результатов и ограничений представляется перспективным дальнейшее изучение эффекта протоколов с коротким интервалом между блоками, состоящих из большего количества блоков стимуляции, а также пролонгированных блоков iTBS.

## Литература

- Beynel L, Appelbaum LG, Luber B, Crowell CA, Hilbig SA, Lim W, et al. Effects of online repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on cognitive processing: A meta-analysis and recommendations for future studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019; 107: 47–58. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.08.018. PMID: 31473301; PMCID: PMC7654714.
- Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, Di Lazzaro V, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clin Neurophysiol*. 2020; 131 (2): 474–528. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.11.002. PMID: 31901449.
- Goldsworthy MR, Hordacre B, Rothwell JC, Ridding MC. Effects of rTMS on the brain: is there value in variability? *Cortex*. 2021; 139: 43–59. DOI: 10.1016/j.cortex.2021.02.024. PMID: 33827037.
- Abraham WC, Bear MF. Metaplasticity: the plasticity of synaptic plasticity. *Trends Neurosci*. 1996; 19 (4): 126–30. DOI: 10.1016/S0166-2236(96)80018-X. PMID: 8658594.
- Бакулин И. С., Пойдашева А. Г., Забирова А. Х., Супонева Н. А., Пирадов М. А. Метопластичность и неинвазивная стимуляция мозга: поиск новых биомаркеров и направлений терапевтической нейромодуляции. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2022; 16 (3): 74–82. DOI: 10.54101/ACEN.2022.3.9.
- Hassanzahraee M, Zoghi M, Jaberzadeh S. How different priming stimulations affect the corticospinal excitability induced by noninvasive brain stimulation techniques: a systematic review and meta-analysis. *Rev Neurosci*. 2018; 29 (8): 883–99. DOI: 10.1515/revneuro-2017-0111. PMID: 29604209.
- Tse NY, Goldsworthy MR, Ridding MC, Coxon JP, Fitzgerald PB, Fornito A, et al. The effect of stimulation interval on plasticity following repeated blocks of intermittent theta burst stimulation. *Sci Rep*. 2018; 8 (1): 8526. DOI: 10.1038/s41598-018-26791-w. PMID: 29867191.
- Thomson AC, Sack AT. How to Design Optimal Accelerated rTMS Protocols Capable of Promoting Therapeutically Beneficial Metaplasticity. *Front Neurol*. 2020; 11: 599918. DOI: 10.3389/fneur.2020.599918. PMID: 33224103.
- Yu F, Tang X, Hu R, Liang S, Wang W, Tian S, et al. The After-Effect of Accelerated Intermittent Theta Burst Stimulation at Different Session Intervals. *Front Neurosci*. 2020; 14: 576. DOI: 10.3389/fnins.2020.00576. Erratum in: *Front Neurosci*. 2021; 15: 687972. PMID: 32670006.
- Gamboa OL, Antal A, Laczó B, Moliadze V, Nitsche MA, Paulus W. Impact of repetitive theta burst stimulation on motor cortex excitability. *Brain Stimul*. 2011; 4 (3): 145–51. DOI: 10.1016/j.brs.2010.09.008. PMID: 21777874.
- Murakami T, Müller-Dahlhaus F, Lu MK, Ziemann U. Homeostatic metaplasticity of corticospinal excitatory and intracortical inhibitory neural circuits in human motor cortex. *J Physiol*. 2012; 590 (22): 5765–81. DOI: 10.1113/jphysiol.2012.238519. PMID: 22930265.
- Bakulin I, Zabirowa A, Sinitsyn D, Poydashewa A, Lagoda D, Suponeva N, et al. Adding a Second iTBS Block in 15 or 60 Min Time Interval Does Not Increase iTBS Effects on Motor Cortex Excitability and the Responder Rates. *Brain Sci*. 2022; 12 (8): 1064. DOI: 10.3390/brainsci12081064. PMID: 36009127.
- Vallence AM, Goldsworthy MR, Hodyl NA, Semmler JG, Pitcher JB, Ridding MC. Inter- and intra-subject variability of motor cortex plasticity following continuous theta-burst stimulation. *Neuroscience*. 2015; 304: 266–78. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.07.043. PMID: 26208843.
- Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A, Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*. 2009; 120 (12): 2008–39. DOI: 10.1016/j.clinph.2009.08.016. PMID: 19833552.
- Rounis E, Huang YZ. Theta burst stimulation in humans: a need for better understanding effects of brain stimulation in health and disease. *Exp Brain Res*. 2020; 238 (7–8): 1707–14. DOI: 10.1007/s00221-020-05880-1. PMID: 32671422.
- Chung SW, Rogasch NC, Hoy KE, Sullivan CM, Cash RFH, Fitzgerald PB. Impact of different intensities of intermittent theta burst stimulation on the cortical properties during TMS-EEG and working memory performance. *Hum Brain Mapp*. 2018; 39 (2): 783–802. DOI: 10.1002/hbm.23882. PMID: 29124791.
- Mueller ST, Piper BJ. The Psychology Experiment Building Language (PEBL) and PEBL Test Battery. *J Neurosci Methods*. 2014; 222: 250–9. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2013.10.024. PMID: 24269254.
- Haatveit BC, Sundet K, Hugdahl K, Ueland T, Melle I, Andreassen OA. The validity of d prime as a working memory index: results from the "Bergen n-back task". *J Clin Exp Neuropsychol*. 2010; 32 (8): 871–80. DOI: 10.1080/13803391003596421. PMID: 20383801.
- Hoy KE, Bailey N, Michael M, Fitzgibbon B, Rogasch NC, Saeki T, et al. Enhancement of Working Memory and Task-Related Oscillatory Activity Following Intermittent Theta Burst Stimulation in Healthy Controls. *Cereb Cortex*. 2016; 26 (12): 4563–73. DOI: 10.1093/cercor/bhv193. PMID: 26400923.
- Viejo-Sobera R, Redolar-Ripoll D, Boixadós M, Palau M, Valero-Cabré A, Marron EM. Impact of Prefrontal Theta Burst Stimulation on Clinical Neuropsychological Tasks. *Front Neurosci*. 2017; 11: 462. DOI: 10.3389/fnins.2017.00462. PMID: 28867993.
- Chung SW, Rogasch NC, Hoy KE, Fitzgerald PB. The effect of single and repeated prefrontal intermittent theta burst stimulation on cortical reactivity and working memory. *Brain Stimul*. 2018; 11 (3): 566–74. DOI: 10.1016/j.brs.2018.01.002. PMID: 29352668.
- Perellón-Alfonso R, Kralik M, Pileckyte I, Princic M, Bon J, Matzhold C, et al. Similar effect of intermittent theta burst and sham stimulation on corticospinal excitability: A 5-day repeated sessions study. *Eur J Neurosci*. 2018; 48 (4): 1990–2000. DOI: 10.1111/ejn.14077. PMID: 30022548.
- Boucher PO, Ozdemir RA, Momi D, Burke MJ, Jannati A, Fried PJ, et al. Sham-derived effects and the minimal reliability of theta burst stimulation. *Sci Rep*. 2021; 11 (1): 21170. DOI: 10.1038/s41598-021-98751-w. PMID: 34707206.
- Wu X, Wang L, Geng Z, Wei L, Yan Y, Xie C, et al. Improved Cognitive Promotion through Accelerated Magnetic Stimulation. *eNeuro*. 2021; 8 (1): ENEURO.0392-20.2020. DOI: 10.1523/ENEURO.0392-20.2020. PMID: 33452108.
- Wang L, Wu X, Ji GJ, Xiao G, Xu F, Yan Y, et al. Better modulation for risk decision-making after optimized magnetic stimulation. *J Neurosci Res*. 2021; 99 (3): 858–71. DOI: 10.1002/jnr.24772. PMID: 33617027.
- Wu X, Ji GJ, Geng Z, Wang L, Yan Y, Wu Y, et al. Accelerated intermittent theta-burst stimulation broadly ameliorates symptoms and cognition in Alzheimer's disease: A randomized controlled trial. *Brain Stimul*. 2022; 15 (1): 35–45. DOI: 10.1016/j.brs.2021.11.007. PMID: 34752934.
- Nettekoven C, Volz LJ, Kutscha M, Pool EM, Rehme AK, Eickhoff SB, et al. Dose-dependent effects of theta burst rTMS on cortical excitability and resting-state connectivity of the human motor system. *J Neurosci*. 2014; 34 (20): 6849–59. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4993-13.2014. PMID: 24828639.
- Пойдашева А. Г., Бакулин И. С., Синицын Д. О., Забирова А. Х., Супонева Н. А., Масленников Н. В. и др. Опыт применения Стэнфордской нейромодулирующей терапии у пациентов с терапевтически резистентной депрессией. *Вестник РГМУ*. 2022; (4): 35–42. DOI: 10.24075/vrgmu.2022.044
- Cole EJ, Phillips AL, Bentzley BS, Stimpson KH, Nejad R, Bamak F, et al. Stanford Neuromodulation Therapy (SNT): A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry*. 2022; 179 (2): 132–41. DOI: 10.1176/appi.ajp.2021.20101429. PMID: 34711062.
- Бакулин И. С., Пойдашева А. Г., Забирова А. Х., Лагода Д. Ю., Римкевичус А. А., Захарова М. Н. и др. Первый опыт терапевтической транскраниальной магнитной стимуляции при прогрессирующем рассеянном склерозе и спастичности по протоколу, основанному на метопластичности. *Нервно-мышечные болезни*. 2022; 12 (3): 26–35. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-3-26-35.



## References

1. Beynel L, Appelbaum LG, Luber B, Crowell CA, Hilbig SA, Lim W, et al. Effects of online repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on cognitive processing: A meta-analysis and recommendations for future studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019; 107: 47–58. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.08.018. PMID: 31473301; PMCID: PMC7654714.
2. Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, Di Lazzaro V, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clin Neurophysiol*. 2020; 131 (2): 474–528. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.11.002. PMID: 31901449.
3. Goldsworthy MR, Hordacre B, Rothwell JC, Ridding MC. Effects of rTMS on the brain: is there value in variability? *Cortex*. 2021; 139: 43–59. DOI: 10.1016/j.cortex.2021.02.024. PMID: 33827037.
4. Abraham WC, Bear MF. Metaplasticity: the plasticity of synaptic plasticity. *Trends Neurosci*. 1996; 19 (4): 126–30. DOI: 10.1016/s0166-2236(96)80018-x. PMID: 8658594.
5. Bakulin IS, Poydasheva AG, Zabirowa AH, Suponeva NA, Piradov MA. Metaplasticity and non-invasive brain stimulation: the search for new biomarkers and directions for therapeutic neuromodulation. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2022; 16(3): 74–82. Russian. DOI: 10.54101/ACEN.2022.3.9.
6. Hassanzahraee M, Zoghi M, Jaberzadeh S. How different priming stimulations affect the corticospinal excitability induced by noninvasive brain stimulation techniques: a systematic review and meta-analysis. *Rev Neurosci*. 2018; 29 (8): 883–99. DOI: 10.1515/revneuro-2017-0111. PMID: 29604209.
7. Tse NY, Goldsworthy MR, Ridding MC, Coxon JP, Fitzgerald PB, Fornito A, et al. The effect of stimulation interval on plasticity following repeated blocks of intermittent theta burst stimulation. *Sci Rep*. 2018; 8 (1): 8526. DOI: 10.1038/s41598-018-26791-w. PMID: 29867191.
8. Thomson AC, Sack AT. How to Design Optimal Accelerated rTMS Protocols Capable of Promoting Therapeutically Beneficial Metaplasticity. *Front Neurol*. 2020; 11: 599918. DOI: 10.3389/fneur.2020.599918. PMID: 33224103.
9. Yu F, Tang X, Hu R, Liang S, Wang W, Tian S, et al. The After-Effect of Accelerated Intermittent Theta Burst Stimulation at Different Session Intervals. *Front Neurosci*. 2020; 14: 576. DOI: 10.3389/fnins.2020.00576. Erratum in: *Front Neurosci*. 2021; 15: 687972. PMID: 32670006.
10. Gamboa OL, Antal A, Laczó B, Moliadze V, Nitsche MA, Paulus W. Impact of repetitive theta burst stimulation on motor cortex excitability. *Brain Stimul*. 2011; 4 (3): 145–51. DOI: 10.1016/j.brs.2010.09.008. PMID: 21777874.
11. Murakami T, Müller-Dahlhaus F, Lu MK, Ziemann U. Homeostatic metaplasticity of corticospinal excitatory and intracortical inhibitory neural circuits in human motor cortex. *J Physiol*. 2012; 590 (22): 5765–81. DOI: 10.1113/jphysiol.2012.238519. PMID: 22930265.
12. Bakulin I, Zabirowa A, Sinitsyn D, Poydasheva A, Lagoda D, Suponeva N, et al. Adding a Second iTBS Block in 15 or 60 Min Time Interval Does Not Increase iTBS Effects on Motor Cortex Excitability and the Responder Rates. *Brain Sci*. 2022; 12 (8): 1064. DOI: 10.3390/brainsci12081064. PMID: 36009127.
13. Vallence AM, Goldsworthy MR, Hodyl NA, Semmler JG, Pitcher JB, Ridding MC. Inter- and intra-subject variability of motor cortex plasticity following continuous theta-burst stimulation. *Neuroscience*. 2015; 304: 266–78. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.07.043. PMID: 26208843.
14. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A, Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*. 2009; 120 (12): 2008–39. DOI: 10.1016/j.clinph.2009.08.016. PMID: 19833552.
15. Rounis E, Huang YZ. Theta burst stimulation in humans: a need for better understanding effects of brain stimulation in health and disease. *Exp Brain Res*. 2020; 238 (7–8): 1707–14. DOI: 10.1007/s00221-020-05880-1. PMID: 32671422.
16. Chung SW, Rogasch NC, Hoy KE, Sullivan CM, Cash RFH, Fitzgerald PB. Impact of different intensities of intermittent theta burst stimulation on the cortical properties during TMS-EEG and working memory performance. *Hum Brain Mapp*. 2018; 39 (2): 783–802. DOI: 10.1002/hbm.23882. PMID: 29124791.
17. Mueller ST, Piper BJ. The Psychology Experiment Building Language (PEBL) and PEBL Test Battery. *J Neurosci Methods*. 2014; 222: 250–9. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2013.10.024. PMID: 24269254.
18. Haatveit BC, Sundet K, Hugdahl K, Ueland T, Melle I, Andreassen OA. The validity of d prime as a working memory index: results from the "Bergen n-back task". *J Clin Exp Neuropsychol*. 2010; 32 (8): 871–80. DOI: 10.1080/13803391003596421. PMID: 20383801.
19. Hoy KE, Bailey N, Michael M, Fitzgibbon B, Rogasch NC, Saeki T, et al. Enhancement of Working Memory and Task-Related Oscillatory Activity Following Intermittent Theta Burst Stimulation in Healthy Controls. *Cereb Cortex*. 2016; 26 (12): 4563–73. DOI: 10.1093/cercor/bhv193. PMID: 26400923.
20. Viejo-Sobera R, Redolar-Ripoll D, Boixadós M, Palaus M, Valero-Cabré A, Marron EM. Impact of Prefrontal Theta Burst Stimulation on Clinical Neuropsychological Tasks. *Front Neurosci*. 2017; 11: 462. DOI: 10.3389/fnins.2017.00462. PMID: 28867993.
21. Chung SW, Rogasch NC, Hoy KE, Fitzgerald PB. The effect of single and repeated prefrontal intermittent theta burst stimulation on cortical reactivity and working memory. *Brain Stimul*. 2018; 11 (3): 566–74. DOI: 10.1016/j.brs.2018.01.002. PMID: 29352668.
22. Perellón-Alfonso R, Kralik M, Pileckyte I, Prinicic M, Bon J, Matzhold C, et al. Similar effect of intermittent theta burst and sham stimulation on corticospinal excitability: A 5-day repeated sessions study. *Eur J Neurosci*. 2018; 48 (4): 1990–2000. DOI: 10.1111/ejn.14077. PMID: 30022548.
23. Boucher PO, Ozdemir RA, Momi D, Burke MJ, Jannati A, Fried PJ, et al. Sham-derived effects and the minimal reliability of theta burst stimulation. *Sci Rep*. 2021; 11 (1): 21170. DOI: 10.1038/s41598-021-98751-w. PMID: 34707206.
24. Wu X, Wang L, Geng Z, Wei L, Yan Y, Xie C, et al. Improved Cognitive Promotion through Accelerated Magnetic Stimulation. *eNeuro*. 2021; 8 (1): ENEURO.0392-20.2020. DOI: 10.1523/ENEURO.0392-20.2020. PMID: 33452108.
25. Wang L, Wu X, Ji GJ, Xiao G, Xu F, Yan Y, et al. Better modulation for risk decision-making after optimized magnetic stimulation. *J Neurosci Res*. 2021; 99 (3): 858–71. DOI: 10.1002/jnr.24772. PMID: 33617027.
26. Wu X, Ji GJ, Geng Z, Wang L, Yan Y, Wu Y, et al. Accelerated intermittent theta-burst stimulation broadly ameliorates symptoms and cognition in Alzheimer's disease: A randomized controlled trial. *Brain Stimul*. 2022; 15 (1): 35–45. DOI: 10.1016/j.brs.2021.11.007. PMID: 34752934.
27. Nettekoven C, Volz LJ, Kutscha M, Pool EM, Rehme AK, Eickhoff SB, et al. Dose-dependent effects of theta burst rTMS on cortical excitability and resting-state connectivity of the human motor system. *J Neurosci*. 2014; 34 (20): 6849–59. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4993-13.2014. PMID: 24828639.
28. Poydasheva AG, Bakulin IS, Sinitsyn DO, Zabirowa AH, Suponeva NA, Maslenikov NV, et al. Experience of Stanford neuromodulation therapy in patients with treatment-resistant depression. *Bulletin of RSMU*. 2022; (4): 31–7. Russian. DOI: 10.24075/brsmu.2022.044.
29. Cole EJ, Phillips AL, Bentzley BS, Stimpson KH, Nejad R, Barmak F, et al. Stanford Neuromodulation Therapy (SNT): A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry*. 2022; 179 (2): 132–41. DOI: 10.1176/appi.ajp.2021.20101429. PMID: 34711062.
30. Bakulin IS, Poydasheva AG, Zabirowa AH, Lagoda DY, Rimkevichus AA, Zakharova MN, et al. Use of a metaplasticity-based protocol of therapeutic transcranial magnetic stimulation in patients with progressive multiple sclerosis and spasticity: first experience. *Neuromuscular Diseases*. 2022; 12 (3): 26–35. DOI: 10.117650/2222-8721-2022-12-3-26-35. Russian.