

## ЧАСТОТНО-ЗАВИСИМЫЙ ЭФФЕКТ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ СТИМУЛЯЦИИ ТЕТА-ВСПЫШКАМИ ПРЕФРОНТАЛЬНОЙ КОРЫ НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ

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

Научный центр неврологии, Москва, Россия

Стимуляция тета-вспышками (TBS) находит широкое применение благодаря индукции долговременных эффектов при короткой длительности протокола. Для уменьшения вариабельности эффекта исследуют подходы к ее персонализации, например, по частотам тета-гамма сопряжения (ТГС). Целью исследования было разработать протокол персонализированной по ТГС навигационной стимуляции интермиттирующими тета-вспышками (iTBS-ind) и сравнить его со стандартным (iTBS-5/50) и имитацией стимуляции (iTBS-sham). В исследование включены 16 здоровых добровольцев (M — 7; 29,6 лет), которым в случайном порядке проводили по одной сессии каждого протокола iTBS левой дорсолатеральной префронтальной коры. Эффект оценивали с помощью тестов *n*-back с одновременным предъявлением вербальных и пространственных стимулов ( $n = 2,3$ ), Digit span, Corsi blocks, Tower of London; тестирование проводили до, сразу и через 60 мин после стимуляции. Серьезных нежелательных явлений не зарегистрировали. Статистически значимый эффект получен при оценке через 60 мин для iTBS-5/50 на тест *n*-back с пространственными стимулами ( $n = 3$ ) ( $p_{\text{corr}} = 0,018$ ), для всех протоколов — на тест Tower of London ( $p_{\text{corr}} = 0,039$  для iTBS-5/50,  $p_{\text{corr}} = 0,045$  для iTBS-ind и  $p_{\text{corr}} = 0,003$  для iTBS-sham). Эффект iTBS-5/50 был статистически значимо выше по сравнению с iTBS-sham в отношении пространственного теста *n*-back ( $n = 3$ ) ( $p_{\text{corr}} = 0,039$ ), но ниже по сравнению с iTBS-ind и iTBS-sham в отношении теста Corsi blocks ( $p_{\text{corr}} = 0,038$  и  $0,048$  соответственно). Таким образом, не удалось подтвердить эффективность и преимущества персонализированного протокола по сравнению со стандартным и имитацией стимуляции. В связи с полученным эффектом стандартного протокола может быть перспективным дальнейшее его изучение.

**Ключевые слова:** транскраниальная магнитная стимуляция, стимуляция тета-вспышками, неинвазивная нейромодуляция, фазово-амплитудное сопряжение, тета-гамма сопряжение, левая дорсолатеральная префронтальная кора, когнитивные функции, intermittent theta-burst stimulation

**Финансирование:** исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-00078, <https://www.rscf.ru/project/22-25-00078/>

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

**Соблюдение этических стандартов:** исследование было одобрено этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии» (протокол 3-7/22 от 20 апреля 2022 г.). Исследование проводили в соответствии с принципами Хельсинкской декларации; все участники подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

✉ **Для корреспонденции:** Александра Георгиевна Пойдашева  
Волоколамское шоссе, д. 80, г. Москва, 125310, Россия; [poydasheva@neurology.ru](mailto:poydasheva@neurology.ru)

**Статья получена:** 07.10.2023 **Статья принята к печати:** 13.11.2023 **Опубликована онлайн:** 07.12.2023

**DOI:** 10.24075/vrgmu.2023.045

## PREFRONTAL CORTEX TRANSCRANIAL THETA-BURST STIMULATION FREQUENCY-DEPENDENT EFFECTS ON COGNITIVE FUNCTIONS

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

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Theta-burst stimulation (TBS) is widely used due to induction of the long-lasting effects with short protocol duration. To reduce the variability of the effect, approaches to personalize it, such as using theta-gamma coupling frequencies (TGC), are being investigated. The study was aimed to develop the personalized protocol of navigated intermittent theta-burst stimulation (iTBS-ind) based on TGC, and to compare this protocol with the standard one (iTBS-5/50) and sham stimulation (iTBS-sham). The study involved 16 healthy volunteers (M — 7; 29.6 years), who were randomized to receive one session of each protocol of the left dorsolateral prefrontal cortex iTBS. The effects were estimated using the *n*-back test with simultaneous presentation of verbal and spatial stimuli ( $n = 2, 3$ ), Digit Span test, Corsi blocks task, Tower of London test; testing was performed immediately before, immediately after and 60 min after stimulation. No severe adverse events were reported. Significant effect was obtained when performing assessment after 60 min for iTBS-5/50 in the *n*-back test with spatial stimuli ( $n = 3$ ) ( $p_{\text{corr}} = 0.018$ ), for all protocols in the Tower of London test ( $p_{\text{corr}} = 0.039$  for iTBS-5/50,  $p_{\text{corr}} = 0.045$  for iTBS-ind,  $p_{\text{corr}} = 0.003$  for iTBS-sham). The iTBS-5/50 effect was significantly higher compared to iTBS-sham in the spatial *n*-back test ( $n = 3$ ) ( $p_{\text{corr}} = 0.039$ ), but lower compared to iTBS-ind and iTBS-sham in the Corsi blocks task ( $p_{\text{corr}} = 0.038$  and  $0.048$ , respectively). Thus, we failed to confirm the personalized protocol efficacy and superiority to the standard protocol and sham stimulation. Considering the effect of standard protocol, its further investigation can be promising.

**Keywords:** transcranial magnetic stimulation, non-invasive neuromodulation, phase-amplitude coupling, theta-gamma coupling, left dorsolateral prefrontal cortex, cognitive functions, intermittent theta-burst stimulation

**Funding:** the study was supported by the Russian Science Foundation (RSF), grant № 22-25-00078, <https://www.rscf.ru/project/22-25-00078/>

**Author contribution:** Suponeva NA, Bakulin IS, Poydasheva AG, Piradov MA — study concept; Suponeva NA, Bakulin IS, Poydasheva AG, Sinityn DO, Piradov MA — study planning and design; Bakulin IS, Poydasheva AG, Zabirova AH, Lagoda DYU — research procedure and data acquisition; Bakulin IS, Poydasheva AG, Sinityn DO, Zabirova AH — data analysis; all authors — data interpretation; Suponeva NA, Bakulin IS, Poydasheva AG — manuscript draft writing; all authors — manuscript editing.

**Compliance with ethical standards:** the study was approved by the Ethics Committee of the Research Center of Neurology (protocol 3-7/22 dated 20 April 2022), 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:** Alexandra G. Poydasheva  
Volokolamskoye shosse, 80, Moscow, 125310, Russia; [poydasheva@neurology.ru](mailto:poydasheva@neurology.ru)

**Received:** 07.10.2023 **Accepted:** 13.11.2023 **Published online:** 07.12.2023

**DOI:** 10.24075/brsmu.2023.045

Неинвазивная нейромодуляция, в частности, транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС), используется как при изучении когнитивных функций, так и в качестве потенциального метода их улучшения у здоровых лиц и пациентов [1–3].

Считается, что эффект ритмической ТМС обусловлен влиянием на механизмы нейропластичности [4, 5]. Он не ограничивается стимулируемым участком, распространяясь на функционально связанные с ним компоненты нейронных сетей [1]. В последние годы все больше внимания уделяют изучению “паттерновых” протоколов ТМС, включая стимуляцию тета-вспышками (theta-burst stimulation, TBS), когда «вспышки» из трех стимулов с заданной частотой (обычно 30 или 50 Гц) подаются с частотой 3 или 5 Гц. Вспышки могут предъявляться постоянно по 20 или 40 с (continuous TBS, cTBS) или по 2 с с перерывом 8 с (стимуляция интермиттирующими тета-вспышками — intermittent TBS, iTBS) [6–7]. Для TBS характерна достаточно высокая продолжительность нейромодулирующего эффекта при небольшой длительности стимуляции, что делает перспективным применение в клинической практике [8].

Данные относительно эффекта TBS на когнитивные функции у здоровых добровольцев остаются противоречивыми [9]. Одной из причин может быть высокая межиндивидуальная вариабельность ответа на стимуляцию, снижающая групповой эффект. Кроме того, эффекты плохо воспроизводятся на индивидуальном уровне: улучшение когнитивных функций у здоровых добровольцев в ответ на сессию стимуляции тета-вспышками наблюдается в 70% случаев, однако воссоздается при повторной оценке в другой день лишь у 37,5% [10].

Один из подходов к уменьшению вариабельности — разработка персонализированных протоколов, в частности, по частоте стимуляции. Помимо подбора по индивидуальным частотам корковых ритмов [11, 12], относительно новым стал выбор на основе фазово-амплитудного сопряжения (ФАС) корковых осцилляций.

Наиболее изученный вариант ФАС — тета-гамма сопряжение (ТГС), которое имеет важное значение для процессов памяти. При этом амплитуда осцилляций в гамма-диапазоне (более 30 Гц) модулируется фазой колебаний в тета-диапазоне (4–8 Гц) [13–15]. Показана корреляция ТГС с результатами тестов на рабочую память (РП) и некоторые другие когнитивные функции у здоровых добровольцев [16], а его снижение наблюдают при болезни Альцгеймера, умеренных когнитивных нарушениях и психиатрических заболеваниях [13, 17].

Доступны результаты единичных исследований с использованием протоколов неинвазивной нейромодуляции, персонализированных по частоте ТГС. Обнаружен статистически значимо более высокий эффект одной сессии персонализированного протокола на показатель теста *n*-back у здоровых добровольцев по сравнению со стандартной iTBS (6/30 и 5/50 Гц) при оценке через 45 мин после стимуляции и выявлены статистически значимые различия между показателями ТМС-вызванных ЭГ-потенциалов между стандартным и персонализированным протоколами [18]. Учитывая эти данные, целью исследования стала оценка эффекта персонализированного по ТГС протокола стимуляции левой дорсолатеральной префронтальной коры (лДЛПФК) на показатели когнитивного тестирования у здоровых добровольцев, а также сравнение его эффективности со стандартным протоколом и имитацией стимуляции.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Перед включением в исследование участники заполняли опросник для выявления противопоказаний для проведения ТМС, а также модифицированную версию Эдинбургского опросника (Edinburgh Handedness Inventory, EHI) [19]. Был проведен сбор анамнеза и демографических данных, рутинная ЭЭГ со стандартными функциональными пробами для исключения эпилептиформной активности (Нейрон-Спектр 4/П, ООО «Нейрософт»; Россия). Критерии включения: добровольное информированное согласие, возраст 18–40 лет, коэффициент латерализации > 40 по EHI. Критерии невключения: наличие противопоказаний к МРТ/ТМС, выявление эпилептиформной активности при рутинной ЭЭГ, неврологические или психические заболевания в анамнезе, прием препаратов, влияющих на ЦНС, наличие декомпенсированных хронических соматических заболеваний. Критерии исключения: тяжелые нежелательные явления (НЯ) при проведении ТМС (ТМС-индуцированный эпилептический приступ, синкопа и др.), развитие соматических, неврологических, психических заболеваний, наступление беременности, отказ от участия.

### Определение индивидуальных частот тета-гамма сопряжения

Для определения частот ТГС проводили регистрацию 64-канальной ЭЭГ (система 10–10), синхронизированной с тестом *n*-back (предъявлялись согласные буквы латинского алфавита с  $n = 3$ , подробное описание методики дано ниже). Для регистрации ЭЭГ использовали систему actiCHamp Plus 64 (BP-100-2511) (Brain Products GmbH; Германия), для синхронизации — систему Trigger Station (Brain Trends; Италия), парадигма была написана в ПО E-Prime 3.0 software (Psychology Software Tools; США). Предъявляли 3 серии по 24 стимула (6 совпадающих в каждой серии), демонстрируемых с интервалом 3000 мс, время предъявления стимула — 250 мс. Между сериями были перерывы для отдыха, длительность добровольцев определял самостоятельно (10–20 с). Перед основным тестом проводили тренировку с  $n = 1$  и 2.

Предобработку и анализ ЭЭГ проводили в ПО EEGLAB и MATLAB (The MathWorks, Inc.; США). Предобработка включала удаление каналов с высоким уровнем шума, приведение к среднему референсу, фильтрацию в полосе от 1 до 80 Гц с полосно-заграждающим фильтром в диапазоне 49–51 Гц, удаление временных интервалов с артефактным сигналом и удаление артефактов с помощью метода независимых компонент. Для расчета фазы и амплитуды ТГС анализировали сигналы от электродов Fz и Pz соответственно [18]. В качестве референта использовали усредненный сигнал от всех регистрирующих электродов. Анализировали интервалы от 250 мс после окончания показа стимула до момента показа следующего с обрезкой по 750 мс с каждой стороны для уменьшения краевых артефактов (69 интервалов по 1000 мс). Для выделения ритмов проводили вейвлетное преобразование с числами циклов для фазы и амплитуды, равными 6 и 4. Силу сопряжения оценивали с помощью индекса длины среднего вектора (mean vector length, MVL) как наиболее чувствительного в предположении монофазного сопряжения. Для устранения неравномерности распределения фаз и больших флуктуаций амплитуд использовали процедуру нормализации индекса. Для

каждого испытуемого были построены комодулограммы ТГС. Частоты максимального ТГС были использованы для разработки персонализированного протокола iTBS.

### Протоколы стимуляции тета-вспышками

TMS выполняли с помощью стимулятора MagPro X100 + MagOption (Tonika Elektronik A/S; Дания) с навигационной системой Localite TMS Navigator (Localite GmbH; Германия) и роботизированным манипулятором Axilum Robotics TMS-Cobot (Axilum Robotics; Франция) с помощью восьмеркообразной катушки с жидкостным охлаждением. Для навигационной TMS проводили MPT в режиме 3D-T1-MPR (3D T1 multiplanar reconstruction) 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). Мишень в пределах лДЛПФК определяли как точку на 5 см спереди от «горячей точки» (hot spot) коркового представительства первой дорзальной межкостной мышцы (FDI, first dorsal interosseus), локализацию уточняли с учетом индивидуальных данных структурной MPT. Для электромиографической регистрации вызванных моторных ответов задействовали Ag/Cl электроды (ООО «Нейрософт»; Россия), накладываемые на область брюшка (активный электрод) и сухожилия (референсный электрод). В протоколах активной стимуляции использовали интенсивность, равную 75% от индивидуального моторного порога покоя, определенного в соответствии с алгоритмом Rossini-Rothwell для FDI перед каждой сессией.

В ходе перекрестного исследования каждому испытуемому проводили по одной сессии стимуляции в соответствии с приведенными ниже протоколами с интервалом не менее 72 часов между ними. Все сессии проводили в одном и том же временном промежутке (8–14 или 14–17 ч). Протоколы были псевдорандомизированы с помощью метода латинских квадратов и включали:

- iTBS-5/50 — стандартный протокол iTBS (вспышки из 3 стимулов с частотой 50 Гц, частота вспышек — 5 Гц). Один блок состоял из 10 вспышек, интервал между блоками составлял 8 с, общее количество стимулов за сессию — 600;

- iTBS-ind — персонализированный протокол iTBS (вспышки из 3 стимулов, частота стимулов соответствовала частоте гамма-ритма, а частота вспышек — частоте тета-ритма при максимальном ТГС, определенном на предыдущем этапе). Один блок состоял из 10 вспышек, интервал между блоками составлял 8 с, общее количество стимулов за сессию было максимально приближено к 600 для данного соотношения частот;

- iTBS-sham — имитация стимуляции (sham-стимуляция) с использованием специального восьмеркообразного койла, имитирующего звук предъявляемых стимулов, но не индуцирующего сами стимулы, и локальной низкоинтенсивной электрической стимуляции, имитирующей сенсорные ощущения магнитной стимуляции. Длительность и частоты звуковой имитации стимулов были аналогичны стандартному, интенсивность электрической стимуляции определяли индивидуально в зависимости от выраженности ощущений в области стимуляции.

### Когнитивное тестирование

Нейропсихологическое тестирование проводили с помощью ПО PEVL v 2.0 (Psychology Experiment Building

Language) [20]. Для минимизации отвлекающих факторов участники надевали шумоизолирующие наушники. Использованы следующие тесты: n-back с одновременным предъявлением пространственных и вербальных стимулов, Corsi blocks с обратным воспроизведением, Digit span с прямым воспроизведением и «Башня Лондона» (Tower of London).

В тесте n-back испытуемым одновременно предъявляли пространственные (положение квадратов) и вербальные (согласные буквы латинского алфавита) стимулы [21]. Задача испытуемого состояла в определении совпадения текущего стимула со стимулом, предъявленным  $n$  шагов назад, и нажатии на клавишу при выявлении совпадения. Точность выполнения оценивали с помощью индекса чувствительности  $d'$  [22]. Для его расчета использованы количество правильных нажатий клавиши в ответ на совпадающий стимул (hits) и ложных нажатий в ответ на несовпадающий (false alarms). Количество правильных нажатий нормировали на общее количество совпадающих стимулов (6 для использованной версии задачи), а количество ложных нажатий — на общее количество несовпадающих стимулов (16 и 17 для n-back с  $n = 2$  и  $n = 3$ , соответственно). Для каждого из нормированных показателей проводили Z-преобразование, а  $d'$  рассчитывали как разность Z-показателей для правильных и ложных нажатий. Учитывая одновременное предъявление вербальных и пространственных стимулов, дополнительно определяли суммарный показатель  $d'$  для двух типов стимулов с каждым  $n$ . Анализировали результаты при  $n = 2$  и  $n = 3$ . Перед каждым тестом n-back проводили тренировку с отдельным предъявлением вербальных стимулов с  $n = 1$  и 2, пространственных стимулов с  $n = 1$  и сочетанием двух видов стимулов с  $n = 1$ .

В тесте Corsi blocks необходимо запомнить порядок предъявления квадратов и воспроизвести его в обратном порядке. Оценивали максимальную длину безошибочно воспроизведенной последовательности.

В тесте Digit span испытуемому предъявляли цифровой ряд, который он должен был воспроизвести в прямом порядке, начиная с последовательности длиной в 5 цифр, с шагом в 1 цифру, и заканчивая максимальной длиной в 10 цифр. Оценивали максимальную длину числовой последовательности, которую испытуемый может повторить без ошибок, либо после достижения максимальной длины в 10 цифр — общее количество правильно воспроизведенных последовательностей.

В тесте Tower of London испытуемому предлагали с помощью перемещения цветных дисков воспроизвести заданную их последовательность. При этом фиксировали время выполнения задания.

Значения показателей тестов измеряли в трех временных точках: T0 — до начала стимуляции, T1 — непосредственно после ее окончания и T2 — через 1 ч после окончания стимуляции. Эффект стимуляции в точках T1 и T2 оценивали как разность показателей в каждой из этих точек с начальным значением в T0.

### Статистическая обработка данных

Статистический анализ выполняли с помощью пакета IBM SPSS Statistics (v.23) (IBM, SPSS Inc.; США). Оценку эффекта каждого протокола в T1 и T2 по сравнению с T0, а также сравнение эффектов между разными протоколами проводили с помощью критерия Фридмана. При выявлении статистически значимых различий для

Таблица 1. Индивидуальные частоты тета-гамма сопряжения

N	Частоты тета-гамма сопряжения		Протокол стимуляции		
	Индивидуальная тета-частота, Гц	Индивидуальная гамма-частота, Гц	Частота вспышек, Гц	Частота стимулов внутри вспышки, Гц	Общее число стимулов
1	7,6	42	8	41,7	624
2	8	44	8	43,5	624
3	7	48	7	47,6	588
4	6	56	6	56	600
5	7	30	7	30	588
6	7	32	7	32,3	588
7	7	50	7	50	588
8	5	44	5	44	600
9	8	30	8	30	624
10	4	60	4	59,9	600
11	4	30	4	30	600
12	4	32	4	32	600
13	5	38	5	38	600
14	5	30	5	30	600
15	6	42	6	42	600
16	6	34	6	34	600

попарных сравнений использован критерий Уилкоксона с поправкой Бонферрони. Порог статистической значимости был установлен на уровне  $p = 0,05$ .

#### Оценка безопасности и переносимости протоколов стимуляции

Все участники заполняли стандартизированные опросники для оценки НЯ во время сессии ТМС сразу после проведения стимуляции, и в течение 24 ч после стимуляции — перед каждой последующей сессией стимуляции.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Скрининг прошли 25 человек, из них 4 имели противопоказания к проведению ТМС (прием препаратов, влияющих на ЦНС, — 3, соматическая патология — 1). Среди включенных добровольцев 5 не смогли завершить

участие в исследовании (4 — по логистическим причинам, 1 — из-за плохой переносимости ТМС). В финальный анализ были включены данные 16 добровольцев (7 мужчин, средний возраст — 29,6 лет).

#### Индивидуальные частоты тета-гамма сопряжения

По результатам анализа данных ЭЭГ с парадигмой были получены следующие частоты ТГС, использованные для индивидуальных протоколов (табл. 1). Пример индивидуальной комодулограммы представлен на рис.

#### Безопасность и переносимость

Проанализированы данные 50 сессий (16 — iTBS-ind и по 17 — iTBS-5/50 и iTBS-sham). Серьезных НЯ зарегистрировано не было. Один доброволец отказался от продолжения участия после 2-й сессии стимуляции

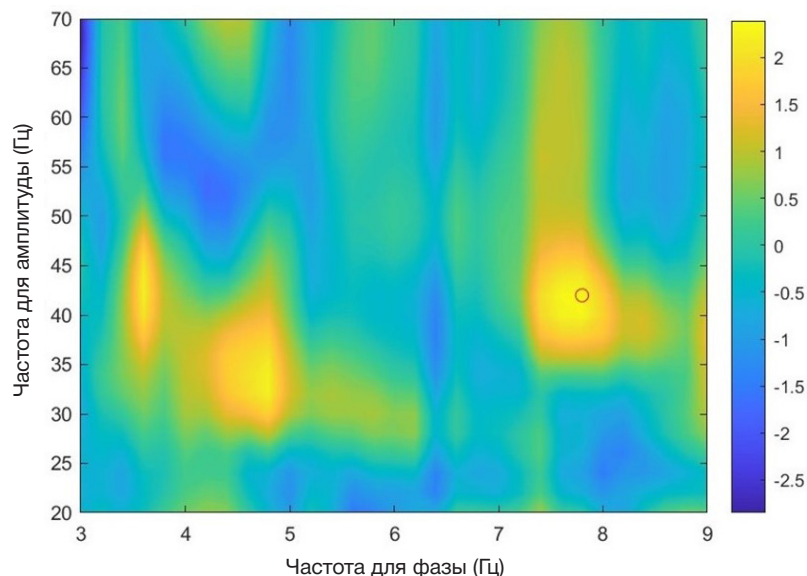


Рис. Индивидуальная комодулограмма здорового добровольца. Цветовой шкалой обозначены значения нормализованного индекса модуляции MVL (mean vector length); максимум тета-гамма сопряжения обозначен красным кружочком (частоты 7,6; 40 Гц)

Таблица 2. Нежелательные явления во время и в течение 24 ч после стимуляции

Протокол	iTBS-5/50	iTBS-ind	iTBS-sham
Всего сессий	17	16	17
НЯ во время стимуляции			
Сессии с НЯ	7	8	14
Случаи головной боли во время стимуляции	2	2	8
Неболевые неприятные ощущения	4	5	3
Сонливость	2	1	2
Трудности концентрации внимания	1	0	1
НЯ в течение 24 ч после стимуляции			
Всего сессий	4	1	1
Головная боль в течение 24 ч после стимуляции	3	1	1
Другие неприятные ощущения в течение 24 ч после стимуляции	4	0	1

**Примечание:** iTBS-5/50 — стандартный протокол стимуляции тета-вспышками, iTBS-ind — персонализированный протокол стимуляции тета-вспышками, iTBS-sham — имитация стимуляции

(iTBS-5/50) из-за развития НЯ в виде легкой головной боли (3 балла по числовой шкале боли, ЧШБ) и трудностей концентрации внимания.

В 29 сессиях (78%) были зарегистрированы легкие НЯ (табл. 2). Наиболее частым НЯ во время ТМС была слабая или умеренная боль в области стимуляции (12 сессий, 24%; 2–5 баллов по ЧШБ). Более выраженную боль (7–8 баллов по ЧШБ) наблюдали в одном случае во время стимуляции протоколом iTBS-ind и в одном случае — во время iTBS-sham. Головная боль в течение 24 часов после стимуляции также имела низкую интенсивность (2–3 балла по ЧШБ).

## Когнитивные эффекты

### Анализ эффекта отдельных протоколов

При анализе эффекта отдельных протоколов с помощью критерия Фридмана (оценка различий в трех временных

точках) статистически значимые изменения были обнаружены после протокола iTBS-5/50 для тестов n-back с пространственными стимулами ( $n = 3$ ) ( $p = 0,013$ ), Corsi blocks ( $p = 0,044$ ) и Tower of London ( $p = 0,015$ ), а также после iTBS-ind и iTBS-sham для теста Tower of London ( $p = 0,02$  и  $p = 0,006$  соответственно).

При попарных сравнениях с помощью критерия Уилкоксона статистически значимые различия показаны для протокола iTBS-5/50 в тесте n-back с пространственными стимулами ( $n = 3$ ) между измерениями в точках T2 и T0 ( $p_{\text{corr}} = 0,018$ , поправка Бонферрони на множественные сравнения), а также для теста Tower of London между измерениями в T2 и T1 ( $p_{\text{corr}} = 0,039$ ), сравнения для остальных тестов оказались статистически незначимыми. Для протоколов iTBS-ind и iTBS-sham статистически значимые различия получены для теста Tower of London в точках T2 и T0 ( $p_{\text{corr}} = 0,045$  и  $p_{\text{corr}} = 0,003$  соответственно) (табл. 3).

Таблица 3. Эффекты отдельных протоколов на показатели когнитивного тестирования

Название теста		iTBS-5/50			iTBS-ind			iTBS-sham			
	n	Тип стимула	T1-T0	T2-T0	T2-T1	T1-T0	T2-T0	T2-T1	T1-T0	T2-T0	T2-T1
n-back	n = 2	L	-0,32 [-0,42; 0,42]	-0,04 [-0,75; 0,74]	-0,12 [-0,55; 0,35]	0,04 [-0,37; 0,45]	0,04 [-0,39; 0,44]	0,00 [-0,02; 0,71]	-0,07 [-0,76; 0,58]	0,19 [-0,23; 0,69]	0,10 [-0,32; 1,00]
		S	-0,10 [-0,35; 0,65]	0,05 [-0,08; 0,86]	0,27 [-0,33; 0,83]	0,00 [-0,29; 0,35]	0,00 [-0,29; 0,39]	0,07 [-0,42; 0,42]	-0,42 [-0,54; 0,49]	-0,26 [-1,09; 0,56]	0,05 [-1,12; 0,81]
		Сумма	0,02 [-0,60; 0,86]	0,67 [-0,70; 0,84]	0,57 [-0,68; 0,78]	0,22 [-0,56; 0,52]	0,26 [-0,56; 0,95]	0,24 [-0,36; 0,71]	-0,02 [-0,99; 0,39]	0,40 [-1,29; 0,97]	0,32 [-0,31; 1,17]
	n = 3	L	-0,13 [-0,61; 0,55]	-0,24 [-0,54; 0,13]	-0,23 [-0,68; 0,71]	0,03 [-0,50; 0,70]	0,19 [-0,26; 0,64]	-0,10 [-0,49; 0,58]	-0,11 [-0,77; 0,59]	-0,32 [-0,56; 0,70]	-0,06 [-0,88; 0,65]
		S	0,32 [-0,09; 0,89]	<b>0,89</b> [0,00; 1,18]	0,40 [0,16; 0,74]	-0,05 [-0,61; 0,73]	0,16 [-0,70; 1,09]	0,12 [-0,35; 1,02]	0,06 [-0,35; 0,58]	-0,07 [-0,42; 0,05]	-0,16 [-0,39; 0,15]
		Сумма	0,29 [-0,60; 0,62]	0,62 [-0,58; 1,23]	0,50 [-0,93; 0,99]	-0,45 [-0,76; 0,50]	0,36 [-0,25; 1,41]	0,11 [-0,80; 1,24]	0,09 [-0,54; 0,49]	-0,05 [-0,96; 0,47]	-0,25 [-0,70; 0,74]
Digit span		0,00 [-1,00; 1,25]	1,00 [-0,25; 2,00]	1,00 [0,00; 1,00]	0,00 [-0,25; 1,00]	0,00 [-1,00; 1,00]	-0,50 [-1,00; 1,00]	-0,50 [-1,25; 1,00]	0,00 [-1,25; 0,25]	0,00 [-1,00; 0,25]	
Corsi blocks		0,00 [0,00; 1,00]	0,00 [-1,25; 0,00]	0,00 [-2,00; 0,00]	0,00 [-0,25; 1,25]	0,00 [0,00; 1,25]	0,00 [0,00; 0,25]	0,00 [0,00; 1,25]	0,00 [0,00; 2,00]	0,00 [0,00; 0,00]	
Tower of London		-4,00 [-51,8; 17,25]	-23,50 [-43,8; -4,25]	<b>-19,00</b> [-38,5; -3,25]	-26,00 [-48,3; 15,0]	<b>-36,00</b> [-68,0; -4,25]	-19,00 [-35,3; 1,5]	-10,00 [-49,8; 9,25]	<b>-32,00</b> [-54,5; -14,50]	-15,50 [-36,8; 3,5]	

**Примечание:** iTBS-5/50 — стандартный протокол стимуляции тета-вспышками, iTBS-ind — персонализированный протокол iTBS, iTBS-sham — имитация стимуляции; T1-T0 — разность показателей при измерении непосредственно после и до стимуляции (здесь и далее данные представлены в виде M [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]), T2-T0 — разность показателей при измерении через 60 мин после завершения стимуляции и до стимуляции; L — вербальные стимулы, S — пространственные стимулы, Сумма — сумма показателей  $d'$  для вербальных и пространственных стимулов с одинаковым n; Digit span — тест запоминания последовательности цифр, Corsi blocks — тест запоминания пространственной последовательности; Tower of London — тест Башня Лондона; статистически значимые различия ( $p < 0,05$  при попарном сравнении с помощью критерия Уилкоксона с поправкой Бонферрони) выделены полужирным шрифтом; для всех тестов, кроме Башни Лондона, положительное значение разности соответствует улучшению выполнения

Таблица 4. Сравнение эффекта между протоколами

Название теста		Тип стимула	pT1-T0	pT2-T0	pT2-T1
	n				
n-back	n = 2	L	0,57	0,779	0,56
		S	0,459	0,083	0,646
		Сумма	0,185	0,57	0,717
	n = 3	L	0,533	0,21	1
		S	0,276	0,236	0,028
		Сумма	0,57	0,21	0,829
Digit span			0,789	0,319	0,16
Corsi blocks			0,872	0,04	0,006
Tower of London			0,779	0,668	0,35

**Примечание:** pT1-T0 — уровень значимости разностей показателей в точках T1 и T0, pT2-T0 и pT2-T1 — аналогично для T2 и T0, T2 и T1 соответственно; L — вербальные стимулы, S — пространственные стимулы, Сумма — сумма показателей  $d'$  для вербальных и пространственных стимулов с одинаковым  $n$ ; Digit span — тест запоминания последовательности цифр, Corsi blocks — тест запоминания пространственной последовательности; Tower of London — тест Башня Лондона; статистически значимые различия обозначены полужирным шрифтом ( $p < 0,05$  при сравнении с помощью критерия Фридмана)

#### Сравнение эффекта между протоколами

При сравнении между протоколами статистически значимые различия показаны для теста n-back с пространственными стимулами ( $n = 3$ ) для разностей между T1 и T2, а также для теста Corsi blocks для разностей между T0 и T2 и между T1 и T2 (табл. 4). При попарном сравнении с помощью критерия Уилкоксона статистически значимые различия были обнаружены для теста n-back с пространственными стимулами ( $n = 3$ ) между протоколами iTBS-5/50 и iTBS-sham (эффект протокола iTBS-5/50 выше) ( $p_{\text{corr}} = 0,039$ ), для теста Corsi blocks — между точками T2 и T1 для протоколов iTBS-5/50 и iTBS-ind, а также iTBS-5/50 и iTBS-sham (эффект протокола iTBS-5/50 ниже по сравнению с остальными;  $p_{\text{corr}} = 0,038$  и  $0,048$  соответственно) (табл. 5).

#### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В исследовании разработан персонализированный по индивидуальным частотам ТГС протокол iTBS лДЛПФК, получен опыт его применения на здоровых добровольцах и показан благоприятный профиль безопасности и переносимости. При сравнении со стандартным протоколом и имитацией стимуляции статистически значимых различий для большинства тестов получено не было. Статистически значимый эффект данного протокола был выявлен только в отношении теста на исполнительные функции (Tower of London). Показана эффективность стандартного протокола в отношении теста на пространственную РП и разделенное внимание (n-back с  $n = 3$ ), при этом изменение было статистически значимо выше по сравнению с имитацией стимуляции. С другой стороны, в более простом тесте на пространственную РП (Corsi blocks) после данного протокола наблюдали статистически незначимое ухудшение выполнения,

имеющее статистически значимые различия с имитацией стимуляции и персонализированным протоколом.

В отличие от полученных ранее данных, нам не удалось обнаружить преимуществ эффекта персонализированного протокола по сравнению со стандартным, также не было различий с имитацией стимуляции [18]. Выявленное уменьшение времени выполнения задания в тесте Tower of London может быть обусловлено научением, поскольку такой же по направленности статистически значимый эффект наблюдали при имитации стимуляции. При этом по данному тесту не было обнаружено различий между протоколами. Возможно, отсутствие эффекта персонализированного протокола обусловлено деструктивной интерференцией ТМС-индуцированной активности с индивидуальными корковыми ритмами. Данное предположение согласуется с результатами исследований по применению протоколов транскраниальной стимуляции переменным током (tACS), когда эффект зависел от фазы тета-цикла, в которую подавался ток с гамма-частотой [23, 24]. В случае использования синхронизации тета-вспышек с эндогенным тета-ритмом ТМС-контроль возможен только при использовании "closed-loop" систем с одновременной регистрацией ЭЭГ и ТМС и синхронизацией стимулов с пиками индивидуального тета-ритма [25], при этом эффективность и целесообразность данного протокола нуждаются в изучении.

Показанное улучшение пространственной РП в ответ на одну сессию стандартного протокола iTBS согласуется с результатами некоторых других исследований [26, 27]. Особенность проведенного нами исследования — использование варианта теста n-back с одновременно предъявляемыми вербальными и пространственными стимулами, который оценивает показатели РП и разделенного внимания. При оценке теста с вербальными стимулами и суммарного показателя не было отмечено

Таблица 5. Попарные сравнения эффекта протоколов

Тест	Сравнение	iTBS-5/50 vs iTBS-ind	iTBS-5/50 vs iTBS-sham	iTBS-ind vs iTBS-sham
n-back (S, $n = 3$ )	pT2-T1	1	0,039	1
Corsi blocks	pT2-T0	0,186	0,105	1
	pT2-T1	0,033	0,048	1

**Примечание:** обозначения протоколов: iTBS-5/50 — стандартный протокол стимуляции тета-вспышками, iTBS-ind — персонализированный протокол iTBS, iTBS-sham — имитация стимуляции; pT2-T0 — уровень значимости при сравнении показателей между точками T2 и T0, pT2-T1 — уровень значимости при сравнении показателей между точками T2 и T1; S — пространственные стимулы, Corsi blocks — тест запоминания пространственной последовательности; статистически значимые различия обозначены полужирным шрифтом ( $p < 0,05$ , критерий Уилкоксона с поправкой на множественные сравнения).

статистически значимых различий, в связи с чем маловероятно, что обнаруживаемый эффект связан с изменением стратегии выполнения задания. На показатели другого теста на пространственную РП — Corsi blocks — стандартный протокол оказывал противоположно направленный эффект, т. е. уменьшение количества запоминаемых стимулов, хотя он был статистически незначимым. Возможным объяснением может быть влияние стимуляции лДЛПФК преимущественно на процессы обработки информации в РП или разделенное внимание, важные для выполнения теста n-back, в то время как для теста Corsi blocks большее значение имеет процесс удержания информации. Данный разнонаправленный эффект протокола на два важных компонента РП — удержание и обработку информации — хорошо согласуется с концепцией “игры с нулевой суммой”, согласно которой улучшение одной функции в ответ на стимуляцию сопровождается ухудшением другой и в конечном счете приводит к нулевому эффекту [28].

Возможным объяснением статистически значимых изменений тестирования только после стандартного протокола iTBS может быть тот факт, что стимуляция с частотами 5 и 50 Гц наиболее эффективна для индукции долговременной потенциации, как это было показано ранее на модельных животных [6]. Альтернативное объяснение может быть основано на предположении, что емкость РП определяется соотношением гамма/тета частот, и в таком случае стимуляция с частотой, меньшей индивидуального тета-ритма, приводит к увеличению емкости РП, что подтверждено в исследованиях с применением tACS [29, 30]. Подобный подход может быть реализован и с применением протоколов iTBS.

Все обнаруженные эффекты отмечены при отсроченном измерении (через час после начала стимуляции), в то время как при измерении непосредственно после стимуляции статистически значимых различий не выявлено ни для одного из протоколов. Длительность эффекта согласуется с полученными ранее результатами, согласно которым эффект на когнитивные функции отсутствует при измерении сразу после стимуляции, но выявляется при повторных измерениях в отсроченном периоде (60 мин

в проведенном нами исследовании, 20 и 40 мин — по литературным данным) [26]. Целесообразно в дальнейших исследованиях оценивать эффекты стимуляции не только непосредственно после ее завершения, но и на протяжении всего времени предполагаемого эффекта.

К ограничениям исследования можно отнести малый размер выборки, однако данной мощности достаточно для обнаружения «больших» эффектов. Кроме того, важное ограничение — вариабельность индивидуального ТГС и проблемы, связанные с выбором алгоритма его расчета. Отсутствие статистически значимого эффекта на показатели некоторых тестов (например, n-back с  $n = 2$ ; Digit span, Corsi blocks) может быть также обусловлено их низкой сложностью и «эффектом потолка». Еще одно ограничение — перекрестный дизайн, вследствие которого возможен эффект научения между сессиями. Однако возможное смещение вследствие научения минимизировано с помощью метода «латинских квадратов», кроме того, добровольцы проходили несколько тренировочных тестирований перед началом сессий стимуляции.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, показаны безопасность и переносимость персонализированного по индивидуальным частотам ТГС протокола стимуляции тета-вспышками лДЛПФК, однако не удалось подтвердить эффект на показатели когнитивных тестов. Протоколом, для которого был показан статистически значимый эффект, имевший различия с имитацией стимуляции, оказался стандартный протокол iTBS, в связи с чем может быть перспективным его дальнейшее исследование, например, у пациентов с когнитивными нарушениями. Учитывая полученные результаты, в будущих исследованиях представляется целесообразной проверка альтернативных гипотез, например, индивидуальной стимуляции с частотами ниже измеренных частот ТГС или синхронизированной с фазой тета-ритма стимуляции. Кроме того, необходимо дальнейшее изучение оптимальных алгоритмов расчета ТГС для улучшения точности и воспроизводимости измерения.

## Литература

- Lefaucheur JP. Transcranial magnetic stimulation. *Handb Clin Neurol.* 2019; 160: 559–80. DOI: 10.1016/B978-0-444-64032-1.00037-0.
- 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.
- Begemann MJ, Brand BA, Ćurčić-Blake B, Aleman A, Sommer IE. Efficacy of non-invasive brain stimulation on cognitive functioning in brain disorders: a meta-analysis. *Psychol Med.* 2020; 50 (15): 2465–86. DOI: 10.1017/S0033291720003670.
- Chervyakov AV, Chernyavsky AY, Sinitsyn DO, Piradov MA. Possible mechanisms underlying the therapeutic effects of transcranial magnetic stimulation. *Front Hum Neurosci.* 2015; 9: 303. DOI: 10.3389/fnhum.2015.00303.
- Tang A, Thickbroom G, Rodger J. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the brain: mechanisms from animal and experimental models. *Neuroscientist.* 2017; 23 (1): 82–94. DOI: 10.1177/1073858415618897.
- Larson J, Munkácsy E. Theta-burst LTP. *Brain Res.* 2015; 1621: 38–50. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.10.034.
- 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.
- Wischniewski M, Schutter DJ. Efficacy and time course of theta burst stimulation in healthy humans. *Brain Stimul.* 2015; 8 (4): 685–92. DOI: 10.1016/j.brs.2015.03.004.
- Pabst A, Proksch S, Médé B, Comstock DC, Ross JM, Balasubramaniam R. A systematic review and meta-analysis of the efficacy of intermittent theta burst stimulation (iTBS) on cognitive enhancement. *Neurosci Biobehav Rev.* 2022; 135: 104587. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2022.104587.
- Бакулин И. С., Забирова А. Х., Пойдашева А. Г., Синецын Д. О., Лагода Д. Ю., Супонева Н. А. и др. Эффект основанных на метапластичности протоколов транскраниальной стимуляции тета-вспышками на показатели рабочей памяти. *Вестник РГМУ.* 2023; 2: 33–41. DOI: 10.24075/vrgmu.2023.011.
- Philip NS, Leuchter AF, Cook IA, Massaro J, Goethe JW, Carpenter LL. Predictors of response to synchronized transcranial magnetic stimulation for major depressive disorder. *Depress Anxiety.* 2019;

- 36: 278–85. DOI: 10.1002/da.22862.
12. Brownjohn PW, Reynolds JN, Matheson N, Fox J, Shemmell JB. The effects of individualized theta burst stimulation on the excitability of the human motor system. *Brain Stimul.* 2014; 7 (2): 260–8. DOI: 10.1016/j.brs.2013.12.007.
  13. Пойдашева А. Г., Бакулин И. С., Синицын Д. О., Забирова А. Х., Лагода Д. Ю., Супонева Н. А. и др. Фазово-амплитудное тета-гамма сопряжение: физиологические основы, методы анализа и перспективы трансляции в клиническую практику. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2022; 16 (4): 71–9. DOI: 10.54101/ACEN.2022.4.9.
  14. Lisman JE, Jensen O. The  $\theta$ - $\gamma$  neural code. *Neuron.* 2013; 77 (6): 1002–16. DOI: 10.1016/j.neuron.2013.03.007.
  15. Brooks H, Goodman MS, Bowie CR, Zomorodi R, Blumberger DM, Batters MA, et al. Theta-gamma coupling and ordering information: a stable brain-behavior relationship across cognitive tasks and clinical conditions. *Neuropsychopharmacology.* 2020; 45 (12): 2038–47. DOI: 10.1038/s41386-020-0759-z.
  16. Abubaker M, Al Qasem W, Kvašňák E. Working memory and cross-frequency coupling of neuronal oscillations. *Front Psychol.* 2021; 12: 756661. DOI: 10.3389/fpsyg.2021.756661.
  17. Goodman MS, Kumar S, Zomorodi R, Ghazala Z, Cheam ASM, Barr MS et al. Theta-gamma coupling and working memory in Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. *Front Aging Neurosci.* 2018; 10: 101. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00101.
  18. Chung SW, Sullivan CM, Rogasch NC, Hoy KE, Bailey NW, Cash RFH, et al. The effects of individualised intermittent theta burst stimulation in the prefrontal cortex: a TMS-EEG study. *Hum Brain Mapp.* 2019; 40 (2): 608–27. DOI: 10.1002/hbm.24398.
  19. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia.* 1971; 9 (1): 97–113.
  20. 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.
  21. Kirchner WK. Age differences in short-term retention of rapidly changing information. *J Exp Psychol.* 1958; 55 (4): 352–8. DOI: 10.1037/h0043688.
  22. 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.
  23. Turi Z, Mittner M, Lehr A, Bürger H, Antal A, Paulus W.  $\theta$ - $\gamma$  Cross-Frequency Transcranial Alternating Current Stimulation over the Trough Impairs Cognitive Control. *eNeuro.* 2020; 7 (5): ENEURO.0126-20.2020. DOI: 10.1523/ENEURO.0126-20.2020.
  24. Akkad H, Dupont-Hadwen J, Kane E, Evans C, Barrett L, Frese A, et al. Increasing human motor skill acquisition by driving theta-gamma coupling. *Elife.* 2021; 10: e67355. DOI: 10.7554/eLife.67355.
  25. Gordon PC, Belardinelli P, Stenroos M, Ziemann U, Zrenner C. Prefrontal theta phase-dependent rTMS-induced plasticity of cortical and behavioral responses in human cortex. *Brain Stimul.* 2022; 15 (2): 391–402. DOI: 10.1016/j.brs.2022.02.006.
  26. Hoy KE, Bailey N, Michael M, Fitzgibbon B, Rogasch NC, Saeki T, Fitzgerald PB. 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.
  27. Ngetich R, Jin D, Li W, Song B, Zhang J, Jin Z, Li L. Enhancing visuospatial working memory performance using intermittent Theta-Burst Stimulation over the right dorsolateral prefrontal cortex. *Front Hum Neurosci.* 2022; 16: 752519. DOI: 10.3389/fnhum.2022.752519.
  28. Brem AK, Fried PJ, Horvath JC, Robertson EM, Pascual-Leone A. Is neuroenhancement by noninvasive brain stimulation a net zero-sum proposition? *Neuroimage.* 2014; 85 Pt 3 (03): 1058–68. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.07.038.
  29. Vosskuhl J, Huster RJ, Herrmann CS. Increase in short-term memory capacity induced by down-regulating individual theta frequency via transcranial alternating current stimulation. *Front Hum Neurosci.* 2015; 9: 257. DOI: 10.3389/fnhum.2015.00257.
  30. Wolinski N, Cooper NR, Sauseng P, Romei V. The speed of parietal theta frequency drives visuospatial working memory capacity. *PLoS Biol.* 2018; 16 (3): e2005348. DOI: 10.1371/journal.pbio.2005348.

## References

1. Lefaucheur JP. Transcranial magnetic stimulation. *Handb Clin Neurol.* 2019; 160: 559–80. DOI: 10.1016/B978-0-444-64032-1.00037-0.
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.
3. Begemann MJ, Brand BA, Ćurčić-Blake B, Aleman A, Sommer IE. Efficacy of non-invasive brain stimulation on cognitive functioning in brain disorders: a meta-analysis. *Psychol Med.* 2020; 50 (15): 2465–86. DOI: 10.1017/S0033291720003670.
4. Chervyakov AV, Chernyavsky AY, Sinitsyn DO, Piradov MA. Possible mechanisms underlying the therapeutic effects of transcranial magnetic stimulation. *Front Hum Neurosci.* 2015; 9: 303. DOI: 10.3389/fnhum.2015.00303.
5. Tang A, Thickbroom G, Rodger J. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the brain: mechanisms from animal and experimental models. *Neuroscientist.* 2017; 23 (1): 82–94. DOI: 10.1177/1073858415618897.
6. Larson J, Munkácsy E. Theta-burst LTP. *Brain Res.* 2015; 1621: 38–50. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.10.034.
7. 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.
8. Wischniewski M, Schutter DJ. Efficacy and time course of theta burst stimulation in healthy humans. *Brain Stimul.* 2015; 8 (4): 685–92. DOI: 10.1016/j.brs.2015.03.004.
9. Pabst A, Proksch S, Médé B, Comstock DC, Ross JM, Balasubramaniam R. A systematic review and meta-analysis of the efficacy of intermittent theta burst stimulation (iTBS) on cognitive enhancement. *Neurosci Biobehav Rev.* 2022; 135: 104587. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2022.104587.
10. Bakulin IS, Zaborova AH, Poydasheva AG, Sinitsyn DO, Lagoda DY, Suponeva NA, et al. Effects of the metaplasticity-based theta-burst transcranial stimulation protocols on working memory performance. *Bulletin of RSMU.* 2023; 2: 33–41. DOI: 10.24075/vrgmu.2023.011. Russian.
11. Philip NS, Leuchter AF, Cook IA, Massaro J, Goethe JW, Carpenter LL. Predictors of response to synchronized transcranial magnetic stimulation for major depressive disorder. *Depress Anxiety.* 2019; 36: 278–85. DOI: 10.1002/da.22862.
12. Brownjohn PW, Reynolds JN, Matheson N, Fox J, Shemmell JB. The effects of individualized theta burst stimulation on the excitability of the human motor system. *Brain Stimul.* 2014; 7 (2): 260–8. DOI: 10.1016/j.brs.2013.12.007.
13. Poydasheva AG, Bakulin IS, Sinitsyn DO, Zaborova AH, Lagoda DY, Suponeva NA, et al. Literature review on theta-gamma phase-amplitude coupling: physiological basics, analysis methods, and perspectives of translation into clinical practice. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2022; 16 (4): 71–9. DOI: 10.54101/ACEN.2022.4.9. Russian.
14. Lisman JE, Jensen O. The  $\theta$ - $\gamma$  neural code. *Neuron.* 2013; 77 (6): 1002–16. DOI: 10.1016/j.neuron.2013.03.007.
15. Brooks H, Goodman MS, Bowie CR, Zomorodi R, Blumberger DM, Batters MA, et al. Theta-gamma coupling and ordering information: a stable brain-behavior relationship across cognitive tasks and clinical conditions. *Neuropsychopharmacology.* 2020; 45 (12): 2038–47. DOI: 10.1038/s41386-020-0759-z.
16. Abubaker M, Al Qasem W, Kvašňák E. Working memory and cross-frequency coupling of neuronal oscillations. *Front Psychol.* 2021; 12: 756661. DOI: 10.3389/fpsyg.2021.756661.
17. Goodman MS, Kumar S, Zomorodi R, Ghazala Z, Cheam ASM,



- Barr MS et al. Theta-gamma coupling and working memory in Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. *Front Aging Neurosci.* 2018; 10: 101. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00101.
18. Chung SW, Sullivan CM, Rogasch NC, Hoy KE, Bailey NW, Cash RFH, et al. The effects of individualised intermittent theta burst stimulation in the prefrontal cortex: a TMS-EEG study. *Hum Brain Mapp.* 2019; 40 (2): 608–27. DOI: 10.1002/hbm.24398.
  19. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia.* 1971; 9 (1): 97–113.
  20. 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.
  21. Kirchner WK. Age differences in short-term retention of rapidly changing information. *J Exp Psychol.* 1958; 55 (4): 352–8. DOI: 10.1037/h0043688.
  22. 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.
  23. Turi Z, Mittner M, Lehr A, Bürger H, Antal A, Paulus W.  $\theta$ - $\gamma$  Cross-Frequency Transcranial Alternating Current Stimulation over the Trough Impairs Cognitive Control. *eNeuro.* 2020; 7 (5): ENEURO.0126-20.2020. DOI: 10.1523/ENEURO.0126-20.2020.
  24. Akkad H, Dupont-Hadwen J, Kane E, Evans C, Barrett L, Frese A, et al. Increasing human motor skill acquisition by driving theta-gamma coupling. *Elife.* 2021; 10: e67355. DOI: 10.7554/eLife.67355.
  25. Gordon PC, Belardinelli P, Stenroos M, Ziemann U, Zrenner C. Prefrontal theta phase-dependent rTMS-induced plasticity of cortical and behavioral responses in human cortex. *Brain Stimul.* 2022; 15 (2): 391–402. DOI: 10.1016/j.brs.2022.02.006.
  26. Hoy KE, Bailey N, Michael M, Fitzgibbon B, Rogasch NC, Saeki T, Fitzgerald PB. 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.
  27. Ngetich R, Jin D, Li W, Song B, Zhang J, Jin Z, Li L. Enhancing visuospatial working memory performance using intermittent Theta-Burst Stimulation over the right dorsolateral prefrontal cortex. *Front Hum Neurosci.* 2022; 16: 752519. DOI: 10.3389/fnhum.2022.752519.
  28. Brem AK, Fried PJ, Horvath JC, Robertson EM, Pascual-Leone A. Is neuroenhancement by noninvasive brain stimulation a net zero-sum proposition? *Neuroimage.* 2014; 85 Pt 3 (03): 1058–68. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.07.038.
  29. Vosskuhl J, Huster RJ, Herrmann CS. Increase in short-term memory capacity induced by down-regulating individual theta frequency via transcranial alternating current stimulation. *Front Hum Neurosci.* 2015; 9: 257. DOI: 10.3389/fnhum.2015.00257.
  30. Wolinski N, Cooper NR, Sauseng P, Romei V. The speed of parietal theta frequency drives visuospatial working memory capacity. *PLoS Biol.* 2018; 16 (3): e2005348. DOI: 10.1371/journal.pbio.2005348.