

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-4-30-40>

# Квадрипалсная стимуляция – перспективный протокол паттерновой ритмической транскраниальной магнитной стимуляции

И.С. Бакулин, А.Р. Релина, А.Г. Пойдашева, А.Х. Забирова, Д.Ю. Лагода, Н.А. Супонева, М.А. Пирадов  
ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80

**Контакты:** Илья Сергеевич Бакулин [bakulin@neurology.ru](mailto:bakulin@neurology.ru)

Квадрипалсная стимуляция (quadripulse stimulation, QPS) – относительно новый и крайне перспективный протокол ритмической транскраниальной магнитной стимуляции. QPS основана на применении повторяемых каждые 5 с серий из 4 монофазных стимулов с очень коротким межстимульным интервалом (5 или 50 мс, QPS5 и QPS50 соответственно). Протоколы QPS оказывают двунаправленный (в зависимости от межстимульного интервала) долговременный нейромодулирующий эффект на возбудимость моторной коры: QPS5 ее увеличивает, а QPS50 – снижает. Наиболее важным преимуществом протоколов QPS является высокая воспроизводимость эффектов, превышающая таковую для других протоколов ритмической транскраниальной магнитной стимуляции. В обзорной статье обсуждаются физиологические эффекты и потенциальные механизмы индукции нейропластичности при проведении QPS. Особое внимание уделяется потенциальным направлениям клинического применения QPS для терапевтической нейромодуляции и разработки новых биомаркеров функционального состояния мозга. Приводятся полученные данные о безопасности QPS, анализируются ограничения проведенных работ и направления будущих исследований.

**Ключевые слова:** транскраниальная магнитная стимуляция, квадрипалсная стимуляция, нейропластичность, возбудимость моторной коры, неинвазивная стимуляция мозга, неинвазивная нейромодуляция

**Для цитирования:** Бакулин И.С., Релина А.Р., Пойдашева А.Г. и др. Квадрипалсная стимуляция – перспективный протокол паттерновой ритмической транскраниальной магнитной стимуляции. Нервно-мышечные болезни 2025;15(4):30–40.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-4-30-40>

## Quadripulse stimulation – a promising patterned repetitive transcranial magnetic stimulation protocol

I.S. Bakulin, A.R. Relina, A.G. Poydasheva, A.Kh. Zabirowa, D.Yu. Lagoda, N.A. Suponeva, M.A. Piradov

Russian Center of Neurology and Neurosciences; 80 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia

**Contacts:** Ilya Sergeevich Bakulin [bakulin@neurology.ru](mailto:bakulin@neurology.ru)

Quadripulse stimulation (QPS) is a relatively new and highly promising repetitive transcranial magnetic stimulation protocol. QPS is based on the application of bursts, consisting of 4 monophasic stimuli with a very short interstimulus interval (5 or 50 ms, QPS 5 and QPS50, respectively), which are repeated every 5 seconds. Long-term neuromodulating effects of QPS protocols are bi-directional depending on interstimulus interval: QPS5 increases the excitability of motor cortex while QPS50 decreases it. The main advantage of QPS protocols is a high reproducibility of their effects, which exceeds that of other repetitive transcranial magnetic stimulation protocols. This review discusses the physiological effects and possible mechanisms for inducing neuroplasticity by QPS protocols. Special attention is paid to QPS application in clinical practice both for therapeutic neuromodulation and development of new biomarkers of functional brain state. Available QPS safety data are provided and previous works limitations as well as directions for further studies are analyzed.

**Keywords:** transcranial magnetic stimulation, quadripulse stimulation, neuroplasticity, motor cortex excitability, non-invasive brain stimulation, non-invasive neuromodulation

**For citation:** Bakulin I.S., Relina A.R., Poydasheva A.G. et al. Quadripulse stimulation – a promising patterned repetitive transcranial magnetic stimulation protocol. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2025;15(4):30–40. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-4-30-40>

## Введение

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) относится к числу интенсивно развивающихся методов неинвазивной стимуляции мозга с широким спектром областей применения в исследовательской и клинической практике. При ТМС переменное магнитное поле, возникающее вокруг катушки, безболезненно и неинвазивно индуцирует электрический ток, вызывающий деполяризацию мембран нейронов, потенциал действия и распространение возбуждения по нейронным путям [1, 2].

Одним из основных направлений применения ТМС является терапевтическая неинвазивная нейромодуляция – долговременное изменение активности нейронов в месте стимуляции и связанных нейронных сетях за счет индукции нейропластичности [3–6]. Для этого используются протоколы ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (рТМС), прежде всего стандартные высоко- и низкочастотная рТМС и стимуляция тета-вспышками (theta-burst stimulation, TBS). В большом количестве клинических исследований показана эффективность рТМС при ряде заболеваний нервной системы, в частности при депрессии, нейропатической боли, постинсультных двигательных и речевых нарушениях, болезни Паркинсона, спастичности и т. д. [3, 4, 7]. Протоколы рТМС достаточно широко представлены в отечественных клинических рекомендациях и активно внедряются в реальную клиническую практику за счет увеличения доступности оборудования и роста числа квалифицированных специалистов в этой области [4].

Серьезным ограничением протоколов рТМС является выраженная вариабельность нейрофизиологических и клинических эффектов [8–13]. Хотя количество источников подобной вариабельности очень значительно, считается, что основной проблемой является стимуляция мозга как «черного ящика» [14–19]. На основании этого разрабатываются различные подходы к увеличению прецизионности и таргетности стимуляции. Ведутся исследования в области персонализации выбора локализации мишени для рТМС на основе индивидуальной структурной и функциональной нейровизуализации [15, 16]. Другим направлением является разработка подходов к состоянию-зависимой стимуляции мозга для тонкой настройки параметров ТМС с учетом текущей нейронной активности [17]. Перспективные результаты получены в области стратификации протоколов стимуляции для выбора оптимальной тактики нейромодуляции в разных подгруппах (эндофенотипах) заболевания, а также в работах с выделением предиктивных биомаркеров эффективности рТМС [18, 19].

Другим активно развивающимся направлением исследований в этой области является разработка и изучение новых протоколов с более выраженным и стойким эффектом по сравнению с классическими

протоколами рТМС. В рамках данного направления особое внимание привлекает квадрипульсная стимуляция (quadripulse stimulation, QPS), основанная на нанесении серий из 4 стимулов с очень коротким межстимульным интервалом [20, 21]. Перспективность изучения QPS связана прежде всего с очень высокой воспроизводимостью ее нейрофизиологических эффектов [20–25]. Хотя протокол QPS не является новым и был описан около 20 лет назад [22], его изучение ограничивалось несколькими лабораториями в связи с низкой доступностью оборудования. Однако в последнее время несколько компаний представили приборы для QPS [25]. Это сделало возможным более широкое изучение нейрофизиологических эффектов и механизмов индукции нейропластичности при проведении QPS, а также актуализировало поиск возможных направлений для разработки новых терапевтических протоколов и их внедрения в клиническую практику.

В рамках данной статьи после краткого описания протоколов ТМС для индукции нейропластичности и методов ее оценки представлен обзор актуальных исследований с применением QPS. Описаны основные протоколы QPS, их нейрофизиологические эффекты и лежащие в основе механизмы, а также перспективы применения QPS в клинической практике для терапевтической нейромодуляции и разработки новых биомаркеров заболеваний головного мозга.

## Протоколы транскраниальной магнитной стимуляции для индукции нейропластичности и методы ее оценки

В основе терапевтических эффектов рТМС лежит двунаправленная модуляция активности зоны стимуляции и связанных нейронных сетей, сохраняющаяся после воздействия [1, 4–7]. Считается, что эффекты рТМС связаны с индукцией процессов, сходных с долговременной потенциацией (ДВП) и долговременной депрессией (ДВД) [1, 5, 6]. ДВП и ДВД модулируют постсинаптический ответ на стимуляцию синаптического входа, что является основой синаптической пластичности [26].

В большинстве случаев классические протоколы рТМС оказывают двунаправленный эффект на активность области стимуляции в зависимости от частоты. Высокочастотная рТМС ( $\geq 5$  Гц) индуцирует процессы, сходные с ДВП, повышая активность стимулируемой зоны, в то время как низкочастотная рТМС ( $\leq 1$  Гц) – сходные с ДВД, оказывая ингибирующий эффект [1, 5, 27].

Протоколы TBS включают вспышки, каждая из которых состоит из 3 стимулов, наносимых с частотой 50 Гц (каждые 20 мс), при этом сами вспышки наносятся с частотой 5 Гц [28]. Физиологические эффекты протоколов TBS определяются паттерном предъявления вспышек: при прерывистом режиме (intermittent theta-burst stimulation, iTBS) наблюдается увеличение, а при непрерывном (continuous theta-burst stimulation,

cTBS) – снижение активности стимулируемой зоны [28–30].

Основным широкодоступным и технически относительно несложным подходом к оценке эффектов протоколов рТМС является определение динамики возбудимости моторной коры по амплитуде вызванного моторного ответа (ВМО) при ТМС одиночными стимулами. Для этого сравнивают среднюю амплитуду ВМО до и после рТМС, что позволяет установить направленность нейромодулирующего эффекта (активация/ингибирование) и его величину. Повторная оценка после рТМС в разных временных точках позволяет оценить продолжительность нейромодулирующего эффекта и особенности его динамики [4, 5, 27, 29]. Например, показано, что iTBS статистически значимо увеличивает амплитуду ВМО на протяжении 60 мин после стимуляции со средним максимумом потенциации  $35,54 \pm 3,32$  %, а cTBS с нанесением 600 стимулов – снижает со средним максимумом депрессии –  $22,81 \pm 2,86$  % на протяжении до 50 мин [29]. Продолжительность и величина эффекта стандартных протоколов высоко- и низкочастотной рТМС варьируют в зависимости от количества стимулов, интенсивности стимуляции и других особенностей протокола [27].

В последние годы при оценке ТМС-индуцированной нейропластичности часто определяется доля респондеров, под которыми понимаются обследуемые с изменением возбудимости моторной коры в ожидаемую сторону – увеличением после высокочастотной рТМС/iTBS и уменьшением после низкочастотной рТМС/cTBS, например, на 10 % и более относительно базового уровня [11–13]. Этот показатель характеризует межиндивидуальную вариабельность нейропластического эффекта рТМС. Более сложный подход предполагает расчет ожидаемой «спонтанной» вариабельности амплитуды ВМО и установку в качестве пороговых значений для критерия респондерства верхних и нижних границ таких «спонтанных» колебаний [24].

Значительно реже для определения ТМС-индуцированной нейропластичности используются другие подходы и методы: функциональная нейровизуализация, электроэнцефалография, ТМС-электроэнцефалография, функциональная ближняя инфракрасная спектроскопия, вызванные потенциалы и т. д. Они необходимы в первую очередь для оценки эффектов рТМС немоторных зон, а также нейросетевых эффектов – изменения активности расположенных на удалении от места стимуляции, но связанных с ним областей головного мозга [31, 32]. Большое значение имеет подтверждение нейропластических эффектов рТМС на поведенческом уровне при использовании, например, двигательных, психометрических или когнитивных тестов [33].

Все методы оценки ТМС-индуцированной нейропластичности имеют преимущества и ограничения. Например, оценка возбудимости моторной коры ши-

рокодоступна и проста с точки зрения проведения эксперимента, анализа и интерпретации данных, может проводиться во время рТМС и неоднократно повторно в разные временные интервалы. Однако этот подход ограничен исследованием ТМС-индуцированной нейропластичности моторной коры, а также вариабельностью амплитуды ВМО [9]. Использование функциональной нейровизуализации, в частности функциональной магнитно-резонансной томографии покоя, информативно вне зависимости от области стимуляции, позволяет оценивать нейросетевые эффекты рТМС, но связано со значительными трудностями с анализом и интерпретацией данных, доступностью оборудования и т. д.

Существует ряд эмпирических данных, косвенно подтверждающих связь эффектов рТМС с нейропластичностью [5]. Например, нейропластические эффекты рТМС при действии препаратов, влияющих на медиаторные системы, меняются сходным образом с модуляцией ДВП и ДВД. Например, мемантин – антагонист NMDA-рецепторов глутамата, который нивелирует ДВП- и ДВД-подобный эффект соответственно iTBS и cTBS [34]. Другая линия доказательств связана с анализом модуляции после рТМС нисходящих волн возбуждения. Показано, что после рТМС модулируются волны, генерирующиеся вследствие трансинаптической передачи возбуждения в пределах коры, что позволяет сделать вывод о связи эффектов рТМС с усилением или ослаблением синаптической связи [35]. Наконец, в экспериментальных исследованиях после рТМС выявлены увеличение маркеров синаптической пластичности, повышение количества рецепторов глутамата на постсинаптической мембране и изменение морфологии дендритных шипиков [36].

Основной проблемой применяемых в настоящее время протоколов рТМС является очень высокая вариабельность эффекта даже у здоровых лиц [11–13]. Доля респондеров после однократной сессии составляет, как правило, не более 50 % [11, 12]. Кроме того, у одного человека один и тот же протокол может оказывать разные эффекты при повторном проведении [13]. Например, по данным Р.О. Boucher и соавт. (2021), ожидаемый эффект iTBS выявляется в 46 % случаев, cTBS – в 29 %. Более того, только в 8 % случаев iTBS имеет ожидаемый эффект у одного и того же человека в разные дни. Только у 11 % здоровых лиц одновременно выявляется ожидаемый эффект и iTBS, и cTBS [11].

### **Протоколы квадрипальной стимуляции и индукция нейропластичности моторной коры**

Квадрипальная стимуляция впервые была предложена известным японским исследователем Yoshikazu Ugawa в 2007 г. [22]. Во время визита в лабораторию John Rothwell, одного из наиболее авторитетных специалистов в области ТМС, Y. Ugawa наблюдал экспери-

менты по индукции нейропластичности моторной коры рТМС парными стимулами с межстимульным интервалом 1,5 мс [20]. Этот интервал соответствует периодичности поздних нисходящих волн возбуждения, регистрируемых в аксонах корковых мотонейронов при надпороговой стимуляции и генерируемых вследствие повторной трансинаптической передачи возбуждения между нейронами II/III и V слоя коры с участием тормозных интернейронов. Ритмическая стимуляция парными стимулами индуцирует выраженный ДВП-подобный эффект [37].

Основываясь на этих данных, Y. Ugawa предположил, что можно добиться еще большего увеличения нейропластического эффекта при предъявлении серий не из 2, а из 4 стимулов с коротким межстимульным интервалом. В пионерской работе с применением QPS показано, что нанесение 4 стимулов с интервалом между отдельными стимулами 1,5 мс и частотой между сериями четверок стимулов 0,2 Гц (каждые 5 с) в течение 30 мин приводит к выраженному увеличению возбудимости моторной коры – амплитуда ВМО увеличивается в 2,0–2,5 раза по сравнению с базовой и возвращается к исходной только через 90 мин. При прямом сравнении выявлено, что эффект QPS на возбудимость моторной коры является более сильным и продолжительным, чем эффект ритмической парной стимуляции при одинаковом суммарном количестве стимулов [22].

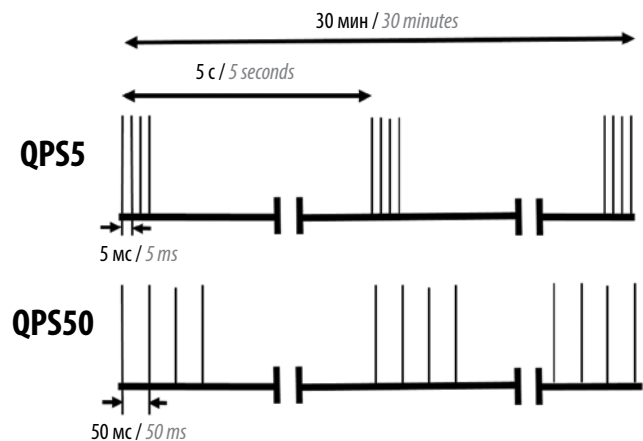
В следующей работе этой же группой авторов проанализированы нейропластические эффекты протоколов QPS при широком диапазоне интервалов между стимулами: 1,5; 5, 10, 30, 50, 100 и 1250 мс [23]. Это позволило получить парадоксальные данные о двунаправленном эффекте QPS в зависимости от межстимульного интервала внутри четверок стимулов. Протоколы QPS с коротким интервалом между стимулами (1,5; 5 и 10 мс) индуцировали ДВП-подобный эффект, увеличивая амплитуду ВМО, в то время как протоколы с длинным межстимульным интервалом (30, 50 и 100 мс), напротив, индуцировали ДВД-подобный эффект и снижали амплитуду ВМО. Для протокола QPS с интервалом между стимулами 1250 мс значимого эффекта на возбудимость моторной коры выявлено не было. Наиболее выраженный ДВП-подобный эффект был выявлен при межстимульном интервале 5 мс, а ДВД-подобный – 50 мс [23].

В рамках дополнительных экспериментов было показано, что нейропластический эффект протоколов QPS снижается при уменьшении количества серий стимулов с 360 до 180. В то же время увеличение интенсивности стимуляции с 90 до 130 % от активного моторного порога (МП) не приводит к значимому изменению размера и продолжительности эффекта [22]. Еще в одной работе установлено, что QPS5 с интервалом между четверками стимулов 2,5 с не обладает зна-

чимым ДВП-подобным эффектом, в то время как увеличение этого интервала до 7,5 с не сопровождается нарастанием нейропластического эффекта по сравнению с первоначально предложенным интервалом 5 с [24]. Среди методологических факторов, влияющих на эффекты протоколов QPS, следует также отметить форму стимулов: QPS бифазными стимулами, которые обычно используются в протоколах рТМС, оказывает более короткий эффект на возбудимость моторной коры по сравнению с QPS монофазными стимулами (25–30 и не менее 60 мин соответственно) [24].

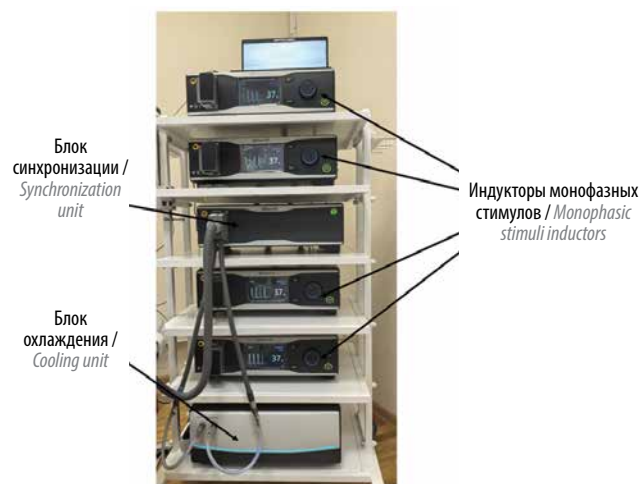
С учетом полученных эмпирических данных в дальнейшем практически все исследования в области QPS проводились с использованием 2 стандартизированных протоколов с межстимульным интервалом 5 и 50 мс, которые обозначаются как QPS5 и QPS50 соответственно (рис. 1). QPS5 индуцирует ДВП-подобный эффект, увеличивая возбудимость области стимуляции, в то время как QPS50, напротив, индуцирует ДВД-подобный ингибирующий эффект. Четверки стимулов предъявляются с частотой 0,2 Гц (каждые 5 с). Оба протокола содержат 360 серий из 4 стимулов (суммарно 1440 стимулов) и имеют продолжительность около 30 мин. Интенсивность стимуляции составляет 90 % от индивидуального активного МП. За редкими исключениями QPS проводится стандартной восьмеркообразной катушкой [20, 21].

Протоколы QPS реализуются специально разработанными системами, включающими 4 объединенных блока для ТМС монофазными стимулами (рис. 2). Стимулы в пределах одной серии генерируются разными блоками, но наносятся одной катушкой [20].



**Рис. 1.** Протоколы квадрипальной стимуляции. Четыре стимула предъявляются с частотой 0,2 Гц на протяжении 30 мин. QPS5 – квадрипальная стимуляция с межстимульным интервалом 5 мс; QPS50 – квадрипальная стимуляция с межстимульным интервалом 50 мс

**Fig. 1.** Quadripulse stimulation protocols. Trains of four stimuli are delivered at a frequency of 0.2 Hz for 30 minutes. QPS5 – quadripulse stimulation with an interstimulus interval 5 ms; QPS50 – quadripulse stimulation with an interstimulus interval 50 ms



**Рис. 2.** Схема установки для квадрипульсной магнитной стимуляции (ООО «Нейрософт», Россия)

**Fig. 2.** Configuration of the quadripulse magnetic stimulation system (Neurosoft, Russia)

Для уточнения величины, продолжительности и воспроизводимости нейропластического эффекта QPS проведено несколько исследований. В работе К. Nakamura и соавт. (2016) с включением 35 добровольцев показано, что среднее значение эффекта QPS5 составляет 1,60 (т. е. средняя амплитуда ВМО в разных временных точках увеличилась в 1,6 раза по сравнению с базовой), а QPS50 – 0,67. Наиболее примечательным результатом этой работы стало выявление очень высокой доли респондеров. После QPS5 в 86 % случаев выявлено увеличение средней амплитуды ВМО, после QPS50 в 94 % случаев средние амплитуды ВМО уменьшились. При расчете доли респондеров с учетом «спонтанной» вариабельности амплитуд ВМО, которая составляет 0,76–1,24, она составила 80 % для QPS5 и 63 % для QPS50. В данном случае респондером считался испытуемый с увеличением средней амплитуды ВМО выше 1,24 для QPS5 и ее уменьшением ниже 0,76 после QPS50 [24].

В другом исследовании ( $n = 46$ ) при прямом сравнении выявлен более сильный нейропластический эффект протоколов QPS по сравнению с TBS. Доля респондеров в разные временные точки в пределах часа составила 57–87 и 80–100 % для QPS5 и QPS50 соответственно, аналогичный показатель составил 47–67 % для iTBS и 63–67 % для cTBS [38]. В репликационном исследовании ( $n = 20$ ) подтвержден статистически значимый ДВП-подобный эффект QPS5, однако данных в пользу ДВД-подобного эффекта QPS50 не получено. Доля респондеров составила 60 % для QPS5 и 40 % для QPS50 [39]. Еще в одной работе ( $n = 13$ ) выявлен статистически значимый ДВП-подобный эффект как QPS5 (1,51–1,79), так и QPS50 (0,80–0,84 от базовых значений) в течение 90 мин после окончания стимуляции [25].

В целом во всех исследованиях подтвержден ДВП-подобный эффект QPS5 с увеличением средней амплитуды ВМО в 1,2–2,0 раза в течение как минимум 60–90 мин после 30-минутной сессии стимуляции и с долей респондеров >50 %. ДВД-подобный эффект QPS50 является менее выраженным и воспроизводимым. Наиболее значимым преимуществом протоколов QPS можно считать высокую воспроизводимость эффекта. В то же время необходимо учитывать, что протоколы QPS изучены значительно меньше по сравнению с классическими протоколами rTMS и TBS. Кроме того, даже в рамках проведенных работ данные о воспроизводимости эффектов QPS достаточно гетерогенны. Воспроизводимость, продолжительность и размер эффекта протоколов QPS, в том числе в сопоставлении с другими протоколами rTMS, нуждаются в дальнейшем уточнении.

В одной работе изучались нейрофизиологические эффекты протоколов QPS зрительной коры. У здоровых лиц QPS5 значимо увеличивает амплитуду компонента P1N2 (P100N145) зрительных вызванных потенциалов, а QPS50 – уменьшает амплитуду компонентов P1N2 и N1P1 (N75P100), что соответствует направленности эффектов этих протоколов на возбудимость моторной коры [40].

В нескольких небольших работах описаны эффекты QPS на поведенческом уровне. Например, выявлен модулирующий эффект QPS дополнительной моторной и предоператорной моторной коры на усвоение и автоматизацию новой последовательности движений [41]. В другой работе показано улучшение кинестетической чувствительности после QPS5 первичной моторной коры, ассоциированное с повышением возбудимости моторной коры [42].

Механизмы QPS-индуцированной нейропластичности остаются недостаточно изученными. Нейромодулирующий эффект протоколов QPS имеет корковое происхождение, поскольку они не оказывают влияние на амплитуду ВМО, регистрируемых при стимуляции на уровне ствола [21, 22]. Протоколы QPS также не влияют на активный и пассивный МП, что делает маловероятной связь их эффекта с изменением возбудимости мембран нейронов [20–23]. Наиболее вероятно QPS-индуцированная нейропластичность связана с модуляцией эффективности синаптической передачи в коре [20, 21, 43]. На это косвенно указывает, в частности, влияние QPS5 на кривую зависимости амплитуды ВМО от интенсивности стимуляции (кривая рекрутмента). Увеличение интенсивности стимуляции в пределах 100–150 % от индивидуального МП сопровождается нарастанием амплитуды ВМО, что связано с генерацией поздних нисходящих волн возбуждения, обусловленных повторной передачей возбуждения между пирамидными клетками II/III и V слоев коры с участием в качестве модуляторов тормозных ГАМКергических интернейронов неокортекса. После

QPS5 описано увеличение угла наклона кривой рекрутмента: повышение интенсивности стимуляции приводит к более резкому нарастанию амплитуды ВМО. С этим согласуются данные об увеличении после QPS5 и уменьшении после QPS50 внутрикоркового облегчения при ТМС парными стимулами. Интересно отметить, что протоколы QPS не оказывают значимого эффекта на короткоинтервальное внутрикорковое торможение [20–23].

Некоторые лекарственные препараты модифицируют эффекты QPS сходным с их влиянием на синаптическую пластичность образом. Так, леводопа увеличивает ДВП-подобный эффект QPS5 и ДВД-подобный эффект QPS50, что соответствует данным об усилении как ДВП, так и ДВД дофамином [44]. Кофеин, являющийся блокатором аденозиновых рецепторов и снижающий ДВП в экспериментальных условиях, уменьшает ДВП-подобные эффекты QPS5, хотя данный эффект наблюдается только у респондеров с размером ДВП-подобного эффекта  $>1,24$  в контрольном эксперименте без введения препарата [45].

Косвенным подтверждением связи нейрофизиологических эффектов протоколов QPS с синаптической пластичностью являются данные о модифицирующем влиянии на них прайминга (предварительного воздействия) [20, 21]. Исследования с применением прайминговой стимуляции обычно проводятся в рамках концепции метапластичности, которая описывает динамичность порога индукции ДВП и ДВД в синапсах в зависимости от предшествующей нейрональной активности [46–48]. Согласно теории Bienenstock–Cooper–Munro, известной как теория двунаправленной синаптической пластичности, после периода повышенной активности становится сложнее индуцировать ДВП, в то время как вероятность индукции ДВД повышается; после периода низкой активности – увеличивается вероятность индукции ДВД и сложнее индуцируется ДВП [47, 49]. При использовании неинвазивной стимуляции мозга метапластичность изучается путем последовательного применения нескольких протоколов (блоков) стимуляции с одно- или разнонаправленным эффектом (прайминговая и тестовая стимуляция) со сравнением эффекта такой комбинации с эффектом только тестовой стимуляции. В большинстве случаев последовательная комбинация разнонаправленных по эффекту протоколов усиливает эффект тестовой стимуляции. Например, прайминг в виде сТВС, оказывающей ДВД-подобный эффект, усиливает в последующем ДВП-подобный эффект iTBS. При последовательном применении однонаправленных или идентичных протоколов возможно как усиление, так и уменьшение или обращение эффекта тестовой стимуляции, что в наибольшей степени зависит от временного интервала между блоками [46]. Использование в качестве прайминга 10-минутного протокола QPS5, который сам по себе не влияет на возбудимость моторной коры,

приводит к уменьшению ДВП-подобных эффектов активирующих протоколов (QPS с межстимульным интервалом 1,5; 5 и 10 мс) и усилению ДВД-подобных эффектов ингибирующего протокола QPS30. Прайминг в виде 10-минутного протокола QPS50, напротив, усиливает ДВП-подобные эффекты активирующих протоколов и уменьшает ДВД-подобные эффекты ингибирующих протоколов [20–22].

В целом представленные данные позволяют полагать, что протоколы QPS индуцируют ДВП- и ДВД-подобные эффекты во внутрикорковых синапсах по аналогии с другими протоколами рТМС, хотя, безусловно, с некоторыми отличиями конкретных механизмов и точек приложения. Согласно теоретической модели, предложенной в работе D. Tian и S.I. Izumi (2024), все протоколы QPS индуцируют и ДВП-, и ДВД-подобные эффекты, однако при коротких межстимульных интервалах преобладает ДВП, в то время как при длинных – ДВД. Индукция ДВП-подобного эффекта при коротких межстимульных интервалах может объясняться повторной деполяризацией дендритов пирамидных клеток II/III слоя как магнитными стимулами, так и нейронами V слоя, активированными предыдущими стимулами [43].

В последние годы большую роль в изучении нейропластических эффектов рТМС играет их моделирование различной степени сложности. Разработанная феноменологическая модель, основанная на принципах пластичности, зависимой от времени спайков (spike-timing-dependent plasticity), и включающая популяции корковых нейронов, позволила воспроизвести основные нейропластические эффекты QPS5 и QPS50 при монофазной форме стимулов [50]. Развитие этого направления крайне актуально с учетом возможности предварительного тестирования эффектов протоколов с разными параметрами и последующим изучением эффектов оптимизированных протоколов.

В нескольких работах подтверждено наличие у протоколов QPS нейросетевого эффекта. QPS моторной коры модулирует активность соматосенсорной коры. Например, показано увеличение амплитуды компонента P25–N33 соматосенсорных вызванных потенциалов после QPS5 и уменьшение после QPS50 моторной коры. Эти данные могут трактоваться как пример гетеросинаптической пластичности с учетом прямых связей поля 1 – основного генератора компонента P25–N33 – с моторной корой. В то же время QPS моторной коры не влияет на амплитуду компонента N20–P25, генерируемого преимущественно полем 3b, которое не имеет прямых связей с моторной корой [51]. Другим примером нейросетевого эффекта протоколов QPS является модуляция возбудимости моторной коры контрлатерального полушария, межполушарного торможения и функциональной коннективности между первичной моторной корой стимулируемого и контрлатерального полушария [52, 53].

### Перспективы клинического применения квадрипалсной стимуляции

**Терапевтическая нейромодуляция.** Основным предлагаемым направлением клинического применения протоколов QPS является терапевтическая нейромодуляция. Однако до настоящего времени вследствие низкой доступности оборудования в этом направлении проведены только единичные работы, представляющие небольшие серии клинических наблюдений.

В 2019 г. К. Shindo и соавт. представили опыт применения у 2 пациентов с постинсультным парезом руки (срок после инсульта — 5 мес и 4 года) протокола QPS5 первичной моторной коры пораженного полушария в комбинации с физической терапией. Интенсивность стимуляции составляла 90 % от активного МП, определяемого с непораженного полушария. Оба пациента хорошо перенесли курс из 10 сессий QPS5, без нежелательных эффектов. В обоих случаях описан положительный эффект: увеличение суммы баллов по разделу шкалы Фугл–Мейера для оценки функции верхней конечности с 12 до 15 баллов и с 22 до 31 балла, по шкале ARAT (Action Research Arm Test) — с 13 до 35 баллов и с 9 до 15 баллов [54]. В другой работе на небольшой выборке пациентов с резистентной депрессией описан антидепрессивный эффект QPS5 левой дорсолатеральной префронтальной коры (данные представлены в виде тезисов, по [20]).

В публикации 2024 г. представлено применение QPS у пациентов с хронической мигренью и абзусной головной болью [40]. У 12 пациентов проводилось 8 сессий (2 в неделю, 4 нед) QPS5 затылочной коры. Катушка позиционировалась вертикально ручкой вверх по средней линии, нижний край — на 1 см выше затылочного выступа. Интенсивность стимуляции составляла 80 % от порога фосфенов, при невозможности их генерации — 90 % от активного МП. Все пациенты завершили полный курс стимуляции, нежелательных эффектов описано не было. Выявлено статистически значимое уменьшение числа дней в месяц с головной болью с  $20,0 \pm 7,2$  до  $12,3 \pm 8,1$  с сохранением эффекта в течение как минимум еще 1 мес после окончания стимуляции. В половине случаев хроническая мигрень трансформировалась в эпизодическую. Тенденция к значимому улучшению ( $p = 0,06$ ) также была получена по индексу влияния головной боли (Headache Impact Test 6). В то же время по ряду других показателей (включая частоту использования лекарств для купирования приступов и суммарный балл по шкале для оценки влияния мигрени на повседневную активность) значимых изменений выявлено не было [40]. В целом результаты этих небольших неконтролируемых исследований показывают перспективность дальнейшего изучения терапевтической QPS в рамках более крупных контролируемых рандомизированных исследований.

Отдельного обсуждения требуют результаты работы S. Nakatani-Enomoto и соавт. (2023) [55]. В ней изуча-

лась эффективность QPS50 у 4 пациентов с резистентной эпилепсией и множественными билатеральными эпилептическими фокусами (возраст 17–36 лет, продолжительность заболевания >14 лет). QPS50 осуществлялась круглым койлом, центр которого размещался над вертексом. В рамках стандартного 30-минутного протокола последовательно проводилась стимуляция левого и правого полушария за счет изменения направления тока в катушке. В рамках предварительного этапа работы был показан ДВД-подобный билатеральный эффект этого протокола на возбудимость моторной коры у здоровых лиц. Терапевтический протокол у пациентов включал 1 сессию стимуляции в неделю на протяжении до 12 нед. Парадоксальным образом у 2 из 4 пациентов с эпилепсией зарегистрировано клиническое ухудшение: в одном случае заметно увеличилась частота приступов (с 1,1 до 4,0 в неделю), в другом — увеличилась доля тяжелых приступов (с 14 до 50 %), которые всегда развивались на следующий день после QPS. Следует также отметить, что в первом случае повышенная частота приступов сохранялась как минимум в течение 12 нед наблюдения после завершения QPS. В 2 других случаях значимой клинической динамики выявлено не было. У всех пациентов с эпилепсией QPS50 приводил к снижению моторного порога, чего не наблюдалось у здоровых добровольцев. Это исследование показывает возможность парадоксального активирующего эффекта протокола QPS50 у пациентов с эпилепсией и еще раз акцентирует необходимость тщательного изучения клинических и нейрофизиологических эффектов QPS у пациентов с различными заболеваниями.

**Нарушение QPS-индуцированной нейропластичности как биомаркер заболеваний мозга и старения.** Перспективное направление применения рТМС связано с оценкой ТМС-индуцированной нейропластичности в качестве самостоятельного маркера функционального состояния головного мозга. В этом случае рТМС применяется не с целью терапевтической нейромодуляции, а для оценки способности головного мозга к нейропластическим изменениям [56–58]. Поскольку уменьшение выраженности ТМС-индуцированной нейропластичности описано при многих заболеваниях нервной системы и в процессе старения, ее оценка имеет перспективы прежде всего для персонализации прогноза, мониторинга течения или объективизации выраженности поражения, а не дифференциальной диагностики различных нозологических форм. Применение QPS в рамках данной задачи оправдано в связи с высокой воспроизводимостью QPS-индуцированной нейропластичности. Чаще всего оценивается QPS5-индуцированная нейропластичность как маркер индукции ДВП-подобных изменений, что связано с более высокой воспроизводимостью эффектов QPS5 по сравнению с QPS50.

В серии работ показано, что у пациентов с рассеянным склерозом вне зависимости от типа течения

отсутствуют статистически значимые изменения величины QPS5-индуцированной нейропластичности на групповом уровне. Однако при этом выявлена значимая корреляция данного маркера с рядом моторных и когнитивных тестов. У пациентов с когнитивными нарушениями на момент обследования, а также у пациентов с отрицательной динамикой когнитивных функций при проспективном наблюдении (медиана срока наблюдения – 2 года) выявлено статистически значимое уменьшение QPS5-индуцированной нейропластичности по сравнению с пациентами с сохраненными или стабильными когнитивными функциями соответственно [59, 60]. Полученные данные открывают возможности мониторинга течения заболевания с точки зрения функционального состояния мозга, прогнозирования прогрессирования заболевания, развития новых подходов к оценке эффективности терапии и определения показаний к ее эскалации.

Другим примером перспективного направления оценки QPS-индуцированной нейропластичности является разработка функциональных биомаркеров состояния мозга на додементных стадиях болезни Альцгеймера. Более низкие значения QPS5-индуцированной нейропластичности при болезни Альцгеймера ассоциированы с более выраженным снижением когнитивных функций, увеличением содержания тау-белка и снижением содержания Аβ-42-амилоида в цереброспинальной жидкости, а также более высоким содержанием амилоида в предклиниче по данным позитронно-эмиссионной томографии. Примечательно, что снижение ДВП-подобного эффекта QPS5 у пациентов с накоплением амилоида по данным позитронно-эмиссионной томографии выявляется в части случаев при отсутствии повышения тау-белка в цереброспинальной жидкости, которое рассматривается в качестве маркера нейронального повреждения [61]. В связи с этим оценка QPS5-индуцированной нейропластичности может быть перспективной, например, для мониторинга функционального состояния мозга и прогнозирования прогрессирования когнитивных нарушений, что особенно актуально в связи с возможностями современной до-симптомной биомаркерной диагностики и развитием методов патогенетической терапии.

В работах с применением различных протоколов рТМС показано, что с возрастом их нейропластический эффект снижается [57]. В крупном исследовании, проведенном R. Nanajima и соавт. (2017), с включением здоровых лиц 2 возрастных групп (старше и моложе 60 лет, средний возраст – 37 и 65 лет соответственно) показано статистически значимое снижение QPS5-индуцированной нейропластичности в старшей группе со значимо меньшей долей респондеров (80 и 58 % соответственно). Однако при анализе только респондеров величина QPS5-индуцированной нейропластичности статистически значимо не различалась между группами [61]. Развитие этого направления перспек-

тивно для разработки, например, маркеров «успешного» старения и оценки когнитивного резерва.

### Безопасность

В опубликованных работах не выявлено каких-либо специфических проблем с безопасностью и переносимостью QPS по сравнению с другими протоколами рТМС. Серьезных нежелательных эффектов, таких как эпилептические приступы или синкопальные состояния, при проведении QPS не зарегистрировано. В небольшой работе на 8 здоровых добровольцах показано отсутствие значимых эффектов QPS на артериальное давление и уровень пролактина в сыворотке [62]. Важно отметить, что опыт применения QPS ограничен в лучшем случае несколькими сотнями здоровых добровольцев и десятками пациентов с некоторыми заболеваниями нервной системы. В связи с этим переносимость и безопасность QPS нуждаются в уточнении, хотя полученного опыта достаточно для осторожного вывода об отсутствии у QPS способности систематически вызывать нежелательные эффекты, значимо влияющие на безопасность и переносимость процедуры. В рекомендациях по безопасности ТМС 2021 г. сделан вывод о безопасности QPS у здоровых лиц при изученном диапазоне параметров стимуляции [63]. Безопасность QPS у пациентов с заболеваниями нервной системы требует уточнения, особенно с учетом данных описанной выше работы S. Nakatani-Enomoto и соавт. [55].

### Заключение

Квадрипальная стимуляция является очень перспективным, но пока еще недостаточно изученным паттерновым протоколом рТМС. С учетом результатов проведенных исследований основным его преимуществом перед другими протоколами может быть более стабильный нейропластический эффект. До сих пор практически все исследования в этой области ограничены одним коллективом из Японии. С учетом появления приборов для QPS у нескольких производителей, в том числе отечественного, в скором будущем можно ожидать более широкого изучения этого протокола. С нашей точки зрения, ближайшими направлениями изучения QPS должны стать: 1) репликация данных о высокой воспроизводимости нейромодулирующего эффекта на возбудимость моторной коры; 2) изучение эффектов QPS немоторных зон, а также нейросетевых и поведенческих эффектов, в частности модуляции когнитивных функций; 3) проведение крупных рандомизированных исследований с оценкой эффективности QPS при неврологических и психиатрических заболеваниях.

Следует отметить, что работы в этой области могут стать драйвером дальнейшего развития еще более сложных паттерновых протоколов рТМС, в частности октопальной стимуляции сериями из 8 стимулов или QPS

тата-вспышками, принципиальная осуществимость и перспективность которых продемонстрирована в единичных работах [20, 65]. Это может способствовать раз-

витию и внедрению в исследовательскую и клиническую практику новых протоколов рТМС с более сильным и стабильным нейропластическим эффектом.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Burke M.J., Fried P.J., Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation: Neurophysiological and clinical applications. *Handb Clin Neurol* 2019;163:73–92. DOI: 10.1016/B978-0-12-804281-6.00005-7
- Vucic S., Stanley Chen K.H., Kiernan M.C. et al. Clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation in neurological disorders. Updated report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol* 2023;150:131–75. DOI: 10.1016/j.clinph.2023.03.010
- Rektorová I., Pupíková M., Fleury L. et al. Non-invasive brain stimulation: current and future applications in neurology. *Nat Rev Neurol* 2025. DOI: 10.1038/s41582-025-01137-z
- Пирадов М.А., Бакулин И.С., Забирова А.Х. и др. Транскраниальная магнитная стимуляция в клинической и исследовательской практике. М.: Горячая Линия – Телеком, 2024. 584 с. Piradov M.A., Bakulin I.S., Zaborova A.Kh. et al. Transcranial magnetic stimulation in clinical and research practice. Moscow: Goryachaya Liniya – Telekom, 2024. 584 p. (In Russ.).
- Kricheldorf J., Göke K., Kiebs M. et al. Evidence of neuroplastic changes after transcranial magnetic, electric, and deep brain stimulation. *Brain Sci* 2022;12(7):929. DOI: 10.3390/brainsci12070929
- Bhattacharya A., Darmani G., Udupa K. et al. Induction of plasticity and metaplasticity using noninvasive brain stimulation. *Trends Neurosci* 2025;48(10):792–807. DOI: 10.1016/j.tins.2025.07.009
- Lefaucheur J.P., Aleman A., Baeken C. 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. Erratum in: *Clin Neurophysiol* 2020;131(5):1168, 1169.
- Nicolo P., Ptak R., Guggisberg A.G. Variability of behavioural responses to transcranial magnetic stimulation: origins and predictors. *Neuropsychologia* 2015;74:137–44. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2015.01.033
- Miniussi C., Bortoletto M. Harnessing neural variability: implications for brain research and non-invasive brain stimulation. *Neurosci Biobehav Rev* 2025;176:106312. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2025.106312
- Homan S., Muscat W., Joanlanne A. et al. Treatment effect variability in brain stimulation across psychiatric disorders: a meta-analysis of variance. *Neurosci Biobehav Rev* 2021;124:54–62. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2020.11.033
- Boucher P.O., Ozdemir R.A., Momi D. 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
- Prei K., Kanig C., Osnabrugge M. et al. Limited evidence for reliability of low and high frequency rTMS over the motor cortex. *Brain Res* 2023;1820:148534. DOI: 10.1016/j.brainres.2023.148534
- Kanig C., Osnabrugge M., Schwitzgebel F. et al. Retest reliability of repetitive transcranial magnetic stimulation over the healthy human motor cortex: a systematic review and meta-analysis. *Front Hum Neurosci* 2023;17:1237713. DOI: 10.3389/fnhum.2023.1237713
- Бакулин И.С., Пойдашева А.Г., Лагода Д.Ю. и др. Перспективы развития терапевтической транскраниальной магнитной стимуляции. *Нервные болезни* 2021;(4):3–10. DOI: 10.24412/2226-0757-2021-12371 Bakulin I.S., Poidasheva A.G., Lagoda D.Yu. et al. Prospects for the development of therapeutic transcranial magnetic stimulation. *Nervnye bolezni = Nervous Diseases* 2021;(4):3–10. (In Russ.). DOI: 10.24412/2226-0757-2021-12371.
- Soleimani G., Nitsche M.A., Hanlon C.A. et al. Four dimensions of individualization in brain stimulation for psychiatric disorders: context, target, dose, and timing. *Neuropsychopharmacology* 2025;50(6):857–70. DOI: 10.1038/s41386-025-02094-3. Erratum in: *Neuropsychopharmacology* 2025;50(10):1615. DOI: 10.1038/s41386-025-02134-y
- Klooster D.C.W., Ferguson M.A., Boon P.A.J.M., Baeken C. Personalizing repetitive transcranial magnetic stimulation parameters for depression treatment using multimodal neuroimaging. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2022;7(6):536–45. DOI: 10.1016/j.bpsc.2021.11.004
- Zrenner C., Ziemann U. Closed-loop brain stimulation. *Biol Psychiatry* 2024;95(6):545–52. DOI: 10.1016/j.biopsych.2023.09.014
- Csukly G., Orbán-Szigeti B., Réthelyi J.M. Response prediction for repetitive transcranial magnetic stimulation treatment. *Curr Opin Psychiatry* 2025;38(5):334–40. DOI: 10.1097/YCO.0000000000001026
- Lin Y.L., Potter-Baker K.A., Sankarasubramanian V. et al. Stratification algorithm for repetitive TMS in stroke (START): results from an exploratory crossover study. *J Neurol Sci* 2025;473:123478. DOI: 10.1016/j.jns.2025.123478
- Matsumoto H., Ugawa Y. Quadripulse stimulation (QPS). *Exp Brain Res* 2020;238(7–8):1619–25. DOI: 10.1007/s00221-020-05788-w
- Hamada M., Ugawa Y. Quadripulse stimulation – a new patterned rTMS. *Restor Neurol Neurosci* 2010;28(4):419–24. DOI: 10.3233/RNN-2010-0564
- Hamada M., Hanajima R., Terao Y. et al. Quadro-pulse stimulation is more effective than paired-pulse stimulation for plasticity induction of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol* 2007;118(12):2672–82. DOI: 10.1016/j.clinph.2007.09.062
- Hamada M., Terao Y., Hanajima R. et al. Bidirectional long-term motor cortical plasticity and metaplasticity induced by quadripulse transcranial magnetic stimulation. *J Physiol* 2008;586(16):3927–47. DOI: 10.1113/jphysiol.2008.152793
- Nakamura K., Groiss S.J., Hamada M. et al. Variability in response to quadripulse stimulation of the motor cortex. *Brain Stimul* 2016;9(6):859–66. DOI: 10.1016/j.brs.2016.01.008
- Kimura I., Ugawa Y., Hayashi M.J., Amano K. Quadripulse stimulation: A replication study with a newly developed stimulator. *Brain Stimul* 2022;15(3):579–81. DOI: 10.1016/j.brs.2022.03.006
- Malenka R.C., Bear M.F. LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron* 2004;44(1):5–21. DOI: 10.1016/j.neuron.2004.09.012
- Fitzgerald P.B., Fountain S., Daskalakis Z.J. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clin Neurophysiol* 2006;117(12):2584–96. DOI: 10.1016/j.clinph.2006.06.712
- Rounis E., Huang Y.Z. 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 D.J. 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
- Suppa A., Huang Y.-Z., Funke K. et al. Ten years of theta burst stimulation in humans: established knowledge, unknowns and prospects. *Brain Stimul* 2016;9(3):323–35. DOI: 10.1016/j.brs.2016.01.006
- Speranza B.E., Hill A.T., Do M. et al. The neurophysiological effects of theta burst stimulation as measured by electroencephalography: a systematic review. *Biol Psychiatry Cogn*

- Neurosci Neuroimaging 2024;S2451-9022(24)00206-4.  
DOI: 10.1016/j.bpsc.2024.07.018
32. Kirkovski M., Donaldson P.H., Do M. et al. A systematic review of the neurobiological effects of theta-burst stimulation (TBS) as measured using functional magnetic resonance imaging (fMRI). *Brain Struct Funct* 2023;228(3-4):717-49.  
DOI: 10.1007/s00429-023-02634-x
  33. Di Lorenzo C., Tavernese E., Lepre C. et al. Influence of rTMS over the left primary motor cortex on initiation and performance of a simple movement executed with the contralateral arm in healthy volunteers. *Exp Brain Res* 2013;224(3):383-92.  
DOI: 10.1007/s00221-012-3318-y
  34. Sohn M.N., Brown J.C., Sharma P. et al. Pharmacological adjuncts and transcranial magnetic stimulation-induced synaptic plasticity: a systematic review. *J Psychiatry Neurosci* 2024;49(1):E59-76.  
DOI: 10.1503/jpn.230090
  35. Cirillo G., Di Pino G., Capone F. et al. Neurobiological after-effects of non-invasive brain stimulation. *Brain Stimul* 2017;10(1):1-18.  
DOI: 10.1016/j.brs.2016.11.009
  36. Красильникова А.П., Егорова А.В., Воронков Д.Н. и др. Клеточные и молекулярные механизмы транскраниальной магнитной стимуляции: экспериментальные данные в оценке изменений нервной ткани. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2024;18(4):96-109.  
DOI: 10.17816/ACEN.1152  
Krasilnikova A.P., Egorova A.V., Voronkov D.N. et al. Cellular and molecular mechanisms underlying transcranial magnetic stimulation: experimental data for evaluating changes in nervous tissue. *Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoy neurologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2024;18(4):96-109. (In Russ.). DOI: 10.17816/ACEN.1152
  37. Thickbroom G.W., Byrnes M.L., Edwards D.J., Mastaglia F.L. Repetitive paired-pulse TMS at 1-wave periodicity markedly increases corticospinal excitability: a new technique for modulating synaptic plasticity. *Clin Neurophysiol* 2006;117(1):61-6.  
DOI: 10.1016/j.clinph.2005.09.010
  38. Tiksnadi A., Murakami T., Wiratman W. et al. Direct comparison of efficacy of the motor cortical plasticity induction and the interindividual variability between TBS and QPS. *Brain Stimul* 2020;13(6):1824-33. DOI: 10.1016/j.brs.2020.10.014
  39. Simeoni S., Hannah R., Sato D. et al. Effects of quadripulse stimulation on human motor cortex excitability: a replication study. *Brain Stimul* 2016;9(1):148-50. DOI: 10.1016/j.brs.2015.10.007
  40. Viganò A., Sasso D'Elia T., Sava S.L. et al. Exploring the therapeutic potential of quadripulse rTMS over the visual cortex: a proof-of-concept study in healthy volunteers and chronic migraine patients with medication overuse headache. *Biomedicines* 2024;12(2):288. DOI: 10.3390/biomedicines12020288
  41. Shimizu T., Hanajima R., Shirota Y. et al. Plasticity induction in the pre-supplementary motor area (pre-SMA) and SMA-proper differentially affects visuomotor sequence learning. *Brain Stimul* 2020;13(1):229-38. DOI: 10.1016/j.brs.2019.08.001
  42. Okawada M., Kaneko F., Shibata E. Effect of primary motor cortex excitability changes after quadripulse transcranial magnetic stimulation on kinesthetic sensitivity: a preliminary study. *Neurosci Lett* 2021;741:135483. DOI: 10.1016/j.neulet.2020.135483
  43. Tian D., Izumi S.I. TMS and neocortical neurons: an integrative review on the micro-macro connection in neuroplasticity. *Jpn J Compr Rehabil Sci* 2023;14:1-9. DOI: 10.11336/jjcrs.14.1
  44. Enomoto H., Terao Y., Kadowaki S. et al. Effects of L-Dopa and pramipexole on plasticity induced by QPS in human motor cortex. *J Neural Transm (Vienna)* 2015;122(9):1253-61.  
DOI: 10.1007/s00702-015-1374-8
  45. Hanajima R., Tanaka N., Tsutsumi R. et al. Effect of caffeine on long-term potentiation-like effects induced by quadripulse transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 2019;237(3):647-51. DOI: 10.1007/s00221-018-5450-9
  46. Бакулин И.С., Пойдашева А.Г., Забирова А.Х. и др. Метапластичность 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  
Bakulin I.S., Poidasheva A.G., Zabirowa A.Kh. et al. Metaplasticity and non-invasive brain stimulation: the search for new biomarkers and directions for therapeutic neuromodulation. *Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoy neurologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2022;16(3):74-82. (In Russ.). DOI: 10.54101/ACEN.2022.3.9
  47. Müller-Dahlhaus F., Ziemann U. Metaplasticity in human cortex. *Neuroscientist* 2015;21(2):185-202. DOI: 10.1177/1073858414526645
  48. Abraham W.C. Metaplasticity: tuning synapses and networks for plasticity. *Nat Rev Neurosci* 2008;9(5):387. DOI: 10.1038/nrn2356
  49. Cooper L.N., Bear M.F. The BCM theory of synapse modification at 30: interaction of theory with experiment. *Nat Rev Neurosci* 2012;13(11):798-810. DOI: 10.1038/nrn3353
  50. Sorkhabi M.M., Wendt K., Wilson M.T., Denison T. Numerical modelling of plasticity induced by quadri-pulse stimulation. *IEEE Access* 2021;9:26484-90. DOI: 10.1109/ACCESS.2021.3057829
  51. Nakatani-Enomoto S., Hanajima R., Hamada M. Bidirectional modulation of sensory cortical excitability by quadripulse transcranial magnetic stimulation (QPS) in humans. *Clin Neurophysiol* 2012;123(7):1415-21. DOI: 10.1016/j.clinph.2011.11.037
  52. Watanabe T., Hanajima R., Shirota Y. et al. Bidirectional effects on interhemispheric resting-state functional connectivity induced by excitatory and inhibitory repetitive transcranial magnetic stimulation. *Hum Brain Mapp* 2014;35(5):1896-905.  
DOI: 10.1002/hbm.22300
  53. Tsutsumi R., Hanajima R., Terao Y. et al. Effects of the motor cortical quadripulse transcranial magnetic stimulation (QPS) on the contralateral motor cortex and interhemispheric interactions. *J Neurophysiol* 2014;111(1):26-35.  
DOI: 10.1152/jn.00515.2013
  54. Shindo K., Kaneko F., Okawada M. et al. Efficacy and safety of multiple sessions of quadripulse stimulation in patients with stroke: a report of two cases. *Brain Stimul* 2019;12(3):821-23.  
DOI: 10.1016/j.brs.2019.02.017
  55. Nakatani-Enomoto S., Hanajima R., Hamada M. et al. Quadripulse transcranial magnetic stimulation inducing long-term depression in healthy subjects may increase seizure risk in some patients with intractable epilepsy. *Clin Neurophysiol Pract* 2023;8:137-42. DOI: 10.1016/j.cnp.2023.07.001
  56. Chou Y.H., Sundman M., Ton That V. et al. Cortical excitability and plasticity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis of transcranial magnetic stimulation studies. *Ageing Res Rev* 2022;79:101660.  
DOI: 10.1016/j.arr.2022.101660
  57. Shah M., Suresh S., Paddick J. et al. Age-related changes in responsiveness to non-invasive brain stimulation neuroplasticity paradigms: a systematic review with meta-analysis. *Clin Neurophysiol* 2024;162:53-67. DOI: 10.1016/j.clinph.2024.03.002
  58. Murakami T., Abe M., Tiksnadi A. et al. Abnormal motor cortical plasticity as a useful neurophysiological biomarker for Alzheimer's disease pathology. *Clin Neurophysiol* 2024;158:170-9.  
DOI: 10.1016/j.clinph.2023.12.131
  59. Balloff C., Janßen L.K., Hartmann C.J. et al. Predictive value of synaptic plasticity for functional decline in patients with multiple sclerosis. *Front Neurol* 2024;15:1410673.  
DOI: 10.3389/fneur.2024.1410673
  60. Balloff C., Penner I.K., Ma M. The degree of cortical plasticity correlates with cognitive performance in patients with Multiple Sclerosis. *Brain Stimul* 2022;15(2):403-13.  
DOI: 10.1016/j.brs.2022.02.007
  61. Hanajima R., Tanaka N., Tsutsumi R. et al. The effect of age on the homotopic motor cortical long-term potentiation-like effect induced by quadripulse stimulation. *Exp Brain Res* 2017;235(7):2103-8. DOI: 10.1007/s00221-017-4953-0
  62. Nakatani-Enomoto S., Hanajima R., Hamada M. et al. Some evidence supporting the safety of quadripulse stimulation (QPS). *Brain Stimul* 2011;4(4):303-5.  
DOI: 10.1016/j.brs.2010.10.004

63. Rossi S., Antal A., Bestmann S. et al. Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines. *Clin Neurophysiol* 2021;132(1):269–306. DOI: 10.1016/j.clinph.2020.10.003
64. Jung N.H., Gleich B., Gattinger N. et al. Quadri-pulse theta burst stimulation using ultra-high frequency bursts – a new protocol to induce changes in cortico-spinal excitability in human motor cortex. *PLoS One* 2016;11(12):e0168410. DOI: 10.1371/journal.pone.0168410

**Вклад авторов**

И.С. Бакулин: концептуализация, поиск источников литературы, написание и редактирование текста статьи;  
 А.Р. Релина, А.Г. Пойдашева, А.Х. Забирова, Д.Ю. Лагода: поиск источников литературы, редактирование текста статьи;  
 Н.А. Супонева, М.А. Пирадов: общее руководство, концептуализация, редактирование текста статьи.

**Authors' contributions**

I.S. Bakulin: conceptualization, searching for relevant literature sources, writing and editing the text of the article;  
 A.R. Relina, A.G. Poydasheva, A.Kh. Zabirowa, D.Yu. Lagoda: searching for relevant literature sources, editing the text of the article;  
 N.A. Suponeva, M.A. Piradov: supervision, conceptualization, editing the text of the article.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

И.С. Бакулин / I.S. Bakulin: <https://orcid.org/0000-0003-0716-3737>  
 А.Р. Релина (Нагиева) / A.R. Relina (Nagieva): <https://orcid.org/0009-0000-3653-2736>  
 А.Г. Пойдашева / A.G. Poydasheva: <https://orcid.org/0000-0003-1841-1177>  
 А.Х. Забирова / A.Kh. Zabirowa: <https://orcid.org/0000-0001-8544-3107>  
 Д.Ю. Лагода / D.Yu. Lagoda: <https://orcid.org/0000-0002-9267-8315>  
 Н.А. Супонева / N.A. Suponeva: <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>  
 М.А. Пирадов / M.A. Piradov: <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Funding.** The work was performed without sponsorship.

Статья поступила: 29.12.2025. Принята к публикации: 23.01.2026. Опубликована онлайн: 06.03.2026.

Article submitted: 29.12.2025. Accepted for publication: 23.01.2026. Published online: 06.03.2026.