

## ВЛИЯНИЕ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ МОЗГА НА ВЫРАБОТКУ УСЛОВНОГО РЕФЛЕКСА У КРЫС

© 2015 г. В.О. Самойлов, Е.Б. Шадрин\*, Е.Б. Филиппова, Я. Кацнельсон\*\*, Х. Бэхов\*\*, М. Эвентов\*\*

*Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6;*

*\*Физико-технический институт им. А.Ф. Иоффе РАН, 194021, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, 26;*

*\*\*Premier Annecto Technologies, 181 North Clinton Street, Doylestown Pennsylvania PA, USA*

*E-mail: shard.solid@mail.ioffe.ru*

Поступила в редакцию 04.01.15 г.

Исследовано влияние транскраниальной электромагнитной стимуляции на выработку у лабораторных крыс рефлекса активного избегания раздражителя при болевом подкреплении. Показано, что облучение мозга самцов крыс электромагнитным излучением миллиметрового диапазона ( $\lambda = 5,6$  и  $7,1$  мм), промодулированным серией низкочастотных импульсов, в 50% случаев приводит к подавлению выработки условного рефлекса избегания болевого раздражителя. Еще в 25% случаев облучение приводит к торможению выработки условного рефлекса. Аналогичное воздействие транскраниальной электромагнитной стимуляции на фоне внутрибрюшинного введения блокатора серотонинергических рецепторов (китрила) не влияет на выработку условного рефлекса. Электромагнитная стимуляция мозга не влияет также на сохранность условного рефлекса у животных, у которых условный рефлекс был выработан. На основании полученных данных высказано предположение о том, что использованная в работе транскраниальная электромагнитная стимуляция способствует выработке серотонина, оказывающего тормозящее влияние на формирование временных связей исследованного условного рефлекса.

*Ключевые слова: транскраниальная электромагнитная стимуляция, условный рефлекс.*

Транскраниальная электромагнитная стимуляция (ТЭМС) как метод бесконтактной терапии все шире применяется в последние годы, причем потребности практики диктуют необходимость применения ТЭМС, несмотря на отсутствие детального понимания механизмов ее воздействия [1]. Несмотря на ясность принципов электромагнетизма, лежащих в основе ТЭМС, разработка теории ТЭМС далека от завершения ввиду недостатка систематического экспериментального материала, являющегося основанием для построения адекватной теории. При этом электрическая схема стимуляторов, применяемых в ТЭМС, проста. Подтверждением этому является сообщение Дж. Гевера [2], где описано бесконтактное устройство «Серебряная весна», представляющее собой транскраниальный стимулятор в виде источника импульсного магнитного поля с индукцией 0,9 Тл и длительностью импульса 1 мс. Автор указывает, что

после применения данного устройства 40% пациентов отмечали исчезновение болей, вызванных мигренью, на период 24 ч. В остальных случаях отмечалось значительное ослабление болевого синдрома.

Ради полноты картины укажем, что токовая контактная транскраниальная стимуляция начала применяться на несколько десятилетий раньше бесконтактной, причем использовалась вначале лишь при проведении операций [3], а также для купирования болевого синдрома [4].

Интересно, что в литературе имеются многочисленные свидетельства о взаимном подобии биофизических механизмов электрической, магнитной и электромагнитной форм стимуляции клеток [5–8].

Возвращаясь к бесконтактным методам, следует сказать, что электромагнитные поля являются значимыми факторами внешней среды, влияющими на многие биофизические процессы [9], причем в мировой литературе существует обилие разрозненных экспериментальных материалов по этой проблеме, которого однако

Сокращение: ТЭМС – транскраниальная электромагнитная стимуляция.

недостаточно для формирования ясного понимания биофизических механизмов действия ТЭМС [10,11].

Так, имеются данные о подавлении переменными электромагнитными полями синтетической активности опухоли С45 у крыс-самцов [12]. В работе [13] изучено влияние терапевтической транскраниальной электромагнитной стимуляции на функциональную активность здоровых крыс. В этой работе у крыс анализировали эффекты воздействия на мозг импульсным электромагнитным полем низкой частоты (напряженность электрической составляющей  $10^{-3}$  В/м, индукция магнитной составляющей  $10^{-2}$  Тл) в диапазоне частот 10–120 Гц, что приводило к ярко выраженному седативному эффекту. В работе предполагается, что вызванное ТЭМС индуцирование зарядов на поверхности клеточных мембран вызывает изменение активности ферментов транспортных белковых комплексов, влияющих на микроциркуляцию и свертываемость крови, а также на проницаемость сосудов. Согласно работе [13], основой биофизических эффектов низкочастотной ТЭМС является управление движением транспортных белков, индуцированное объемными зарядами у стенок сосудов, сопровождающаяся активацией нейроглии и ростом скорости обмена нейротрансмиттеров головного мозга.

ТЭМС используется также для лечения неврологических и психических заболеваний [14]. Авторы работы [14] полагают, что терапевтическое действие ТЭМС основано на возникновении в тканях мозга электрических токов, индуцированных быстропеременными магнитными полями, что усиливает электрохимическую активность мозговых структур. ТЭМС применялась также для лечения инсульта, мигрени, болезни Паркинсона, галлюцинаций, шума в ушах, а также депрессии [15,16]. В этих работах установлено, что импульсы ТЭМС приводят к деполяризации нейронов коры головного мозга в зоне стимуляции, что сопровождается увеличением их возбудимости, а также обнаружены вызванные ТЭМС изменения в замедлении реакции мозга на когнитивные задачи и показано, что ТЭМС способна влиять на возбудимость кортикоспинального нервного пути. ТЭМС применяется также при лечении различного рода демиелинизирующих поражений центральной нервной системы, дегенеративных и наследственных заболеваний, заболеваний сосудов, а также опухолей головного и спинного мозга [16]. Описано использование транскраниальной электромагнитной стимуляции для лечения двигательных и речевых расстройств у

больных после инфаркта головного мозга [18,19].

Существуют доказательства того, что ТЭМС уменьшает интенсивность хронической боли за счет изменения нервной активности мозга [20]. Другие области применения ТЭМС включают в себя реабилитацию пациентов с моторными афазиями после инсульта, а также пациентов, страдающих от шума в ушах, болезни Паркинсона, негативных симптомов шизофрении, и, кроме того, купирование депрессивных состояний [21]. Установлено [22], что при лечении депрессии и невротических расстройств стимулируется дорсолатеральная префронтальная кора головного мозга (пересечение 9-го и 46-го полей Бродмана). Лечение методом транскраниальной магнитной стимуляции позволяет, согласно работе [22], непосредственно воздействовать на источник депрессивных состояний. В литературе высказана гипотеза, согласно которой важную роль в механизме развития депрессии играет снижение выработки мозгом серотонина, а механизм лечения депрессии при использовании ТЭМС предположительно основан на повышении концентрации серотонина в серотонинэргических структурах мозга [21,23].

Анализ показывает, что, несмотря на обилие сведений, в мировой литературе имеется дефицит систематизированной информации о биофизике влияния ТЭМС на живые организмы и в особенности на процессы, сопровождающие протекание высшей нервной деятельности. Поэтому проблема сбора информации по указанной тематике остается актуальной.

Обобщая данные обзора литературы, можно заключить, что:

– ТЭМС используется в мировой практике для лечения различных видов нейропатологии и, в частности, депрессии.

– Существует гипотеза, согласно которой нарушение выработки серотонина играет важную роль в механизме развития депрессии.

Следовательно, можно предположить, что изменение активности серотонина в организме должно влиять на интенсивность высшей нервной деятельности.

Проверить данную гипотезу можно путем изучения изменения скорости выработки условного рефлекса на болевое раздражение у лабораторных животных при увеличении концентрации серотонина с помощью ТЭМС или блокаде деятельности серотонинэргических рецепторов.

В связи со сказанным, целью настоящей работы явилось исследование влияния ТЭМС

на выработку и сохранность условного рефлекса у лабораторных крыс, а также анализ роли серотонинэргических рецепторов в этих процессах.

### МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Эксперименты проводили на 33 половозрелых крысах, самцах линии Вистар, массой около 130 г. Выработывался условный рефлекс активного избегания болевого раздражения при подаче звукового сигнала. У животных 1-й экспериментальной группы условный рефлекс выработывался после ТЭМС; у крыс 2-й экспериментальной группы условный рефлекс выработывался после ТЭМС на фоне введения блокатора серотонинэргических рецепторов – китрила; 3-я группа животных являлась контрольной – у них условный рефлекс выработывался без каких-либо предварительных воздействий. В каждой группе было по 11 животных. Сохранность условного рефлекса тестировали спустя сутки после выработки его у животных всех экспериментальных групп.

ТЭМС осуществляли в течение 10 мин непосредственно перед началом выработки условного рефлекса. Длина волны электромагнитного излучения при стимуляции составляла 5,6 мм (что соответствовало частоте 54 ГГц), плотность мощности излучения равнялась 150 мВт/см<sup>2</sup>, площадь облучаемой области головы животного составляла около 2 см<sup>2</sup>. Поток электромагнитного излучения модулировали низкочастотной последовательностью прямоугольных импульсов с крутизной фронтов не более 1 мс.

Китрил вводили внутривенно в дозе 100 мкг/кг за 30 мин до электромагнитной стимуляции мозга.

В процессе эксперимента фиксировали число сочетаний условного раздражителя (электрический звонок с частотой ударов молоточка по колоколу, равной 50 Гц, и уровнем громкости 50–60 дБ, расположенный на расстоянии 1 м от подопытного животного) и безусловного подкрепления (болевого раздражителя, подаваемого от электростимулятора ЭС-50-1 сериями из 70 импульсов напряжения амплитудой 100 мВ и длительностью 8 мс) до образования устойчивой условно-рефлекторной реакции избегания токовой стимуляции при подаче звукового сигнала.

Образование устойчивой реакции после 10–12 циклов воздействия сочетаний условного и безусловного раздражителей принимали за стандартное поведение, установленное на базе многолетних наблюдений [24].

Образование устойчивой реакции после не менее чем 20 сочетаний принимали за частичное подавление выработки условного рефлекса.

Отсутствие устойчивой реакции после 25 циклов воздействия принимали за полное подавление выработки условного рефлекса.

Для оценки статистической достоверности результатов использовали компьютерную программу «One-way ANOVA Test with Post-Hoc Analysis».

### РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТА

I. В группе животных, у которых предпринимались попытки выработки условного рефлекса после воздействия ТЭМС, были получены следующие результаты.

У 50% крыс условный рефлекс не был выработан даже после 25 сочетаний условного и безусловного раздражителей. У 25% крыс выработка условного рефлекса была заторможена: требовалось в среднем 18–20 сочетаний условного и безусловного раздражителей; у 25% крыс скорость выработки условного рефлекса не отличалась от стандартной: условный рефлекс образовывался после 6–11 сочетаний.

У всех животных, выработавших условный рефлекс (75% группы), наблюдалась его сохранность по крайней мере в течение суток. Под сохранностью условного рефлекса понимали либо наличие реакции избегания болевого раздражения на звуковой сигнал без болевого подкрепления, либо восстановление реакции избегания после 1–4 сочетаний условного и безусловного раздражителей.

II. В группе животных, подвергавшихся воздействию блокатора серотонинэргических рецепторов, были получены следующие результаты.

У подавляющего большинства животных условный рефлекс был выработан в среднем через 9,5 сочетаний условного и безусловного раздражителя, что незначимо отличается от данных, полученных в контрольной группе крыс. Исследование сохранности рефлекса показало, что у всех без исключения животных условный рефлекс наблюдался через сутки после выработки.

III. В контрольной группе животных были получены следующие результаты: условный рефлекс возникал в среднем после 6,7 сочетаний условного и безусловного раздражителей. Восстановление рефлекса происходило в среднем после 2,75 сочетаний условного и безусловного раздражителей.

Результаты эксперимента по ТЭМС крыс излучением с частотой 54 ГГц (5,6 мм)

	Выработка рефлекса		Восстановление рефлекса	
	Среднее значение	Стандартное отклонение	Среднее значение	Стандартное отклонение
Контрольная группа (11 крыс)	6,7	2,7	2,8	1,5
Транскраниальная электромагнитная стимуляция (11 крыс)	15,6	6,7	4,8	6,6
Транскраниальная электромагнитная стимуляция после введения антагониста серотонинергических рецепторов (11 крыс)	9,3	3,5	2,4	2,0

Полученные результаты приведены в таблице, а также представлены на рисунке.

#### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

**Предварительные замечания.** Можно считать установленным, что ТЭМС (длина волны 5,6 мм) затрудняет у крыс выработку условного рефлекса на болевой раздражитель. Сравнение с литературными данными позволяет предположить, что использованное в настоящей работе модулированное электромагнитное излучение приводит к эффективному производству серотонина, что эффективно подавляет процесс выработки условного рефлекса на болевой раздражитель.

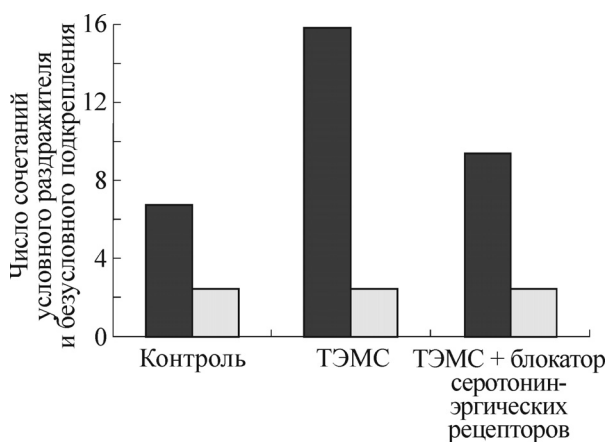
В то же время введение блокатора серотонинергических рецепторов препятствует реализации эффекта воздействия серотонина и ниве-

лирует торможение выработки условного рефлекса.

Высказанное предположение согласуется с данными, приведенными в работах [25,26], где показано, что обучение животных связано с выработкой у них условных рефлексов: лабораторные крысы устойчиво обучаются находить нужное место в вольере при пищевом подкреплении и эффективно усваивают навыки избегания клетки, где их ожидает поражение электрическим током. И в том и в другом случае у крыс вырабатывается условный рефлекс, резко различающийся в двух описанных случаях эмоциями, сопровождающими обучение: в первом случае срабатывает положительное подкрепление, во втором — отрицательное. Эксперименты показывают, что биохимические механизмы выработки условных рефлексов в обоих случаях различны.

А именно, согласно данным работ [25,26], обучение и память у животных связаны с уровнем в клетках мозга таких аминов, как серотонин и норадреналин. Поскольку эти соединения являются медиаторами нервной системы, определяя передачу возбуждения от нервного окончания к рабочему органу, то блокирование синтеза медиаторов в мозгу должно, по мнению авторов, нарушать выработку условных рефлексов.

В проведенном эксперименте авторы последовательно исключали действие одного из двух медиаторов, а именно серотонина (животному вводилось вещество, которое практически полностью блокировало синтез серотонина в мозгу). В этом случае у крыс вовсе не вырабатывается рефлекс на пищу, т.е. на положительное подкрепление. Когда в данном опыте выраба-



Влияние ТЭМС излучением с частотой 54 ГГц (5,6 мм) на крыс.

тывали рефлекс на боль, т.е. на отрицательное подкрепление, условный рефлекс активного избегания при отсутствии серотонина в мозгу вырабатывался в два раза быстрее, чем у контрольной группы животных.

Исследования, выполненные нами в настоящей работе, позволяют сделать следующий шаг и показывают, что данный эффект возникает, в отличие от приведенных выше литературных данных, не только при блокаде выработки серотонина, но и при блокаде *серотонинергических* рецепторов, препятствующей реализации эффекта воздействия серотонина, даже несмотря на повышение его концентрации, сопровождающее ТЭМС.

Наши эксперименты показывают наряду с этим, что вырабатываемый в процессе ТЭМС серотонин воздействует лишь на процесс *выработки* условного рефлекса, затрудняя этот процесс, но не на *сохранение* условного рефлекса во времени, т.е. на память животного.

Статистический анализ показал, что с высокой степенью достоверности (при уровне значимости  $\alpha = 0,002$ , что соответствует доверительной вероятности  $P = 0,998$ ) ТЭМС радикально замедляет выработку у лабораторных крыс условного рефлекса избегания болевого раздражителя по сравнению с контрольной группой животных, а также по сравнению с группой животных, которым вводился антагонист серотонинергических рецепторов. В последнем случае уровень значимости составил  $\alpha = 0,02$ , что соответствует доверительной вероятности  $P = 0,98$ .

**Качественная биофизическая модель механизма воздействия сверхвысокочастотного электромагнитного излучения на мозг лабораторного животного.** *Основные положения модели.* Приложение к мозгу переменного электромагнитного поля при бесконтактном методе воздействия вызывает протекание в мозгу как минимум трех разновидностей электрического тока: токов проводимости, подчиняющихся закону Ома, токов смещения (введенных в электромагнитную теорию Дж. Максвеллом) и индукционных токов Фуко, подчиняющихся закону электромагнитной индукции Фарадея. Такое предположение основано на том, что как сам мозг, так и наружные кожные покровы животного, подвергающиеся облучению, представляют собой сетку последовательно-параллельно соединенных между собой омических, емкостных и индуктивных элементов, обладающих высокой проводимостью по отношению к переменным токам. Такое предположение подтверждается литературными данными. Так, автор работы [1], основываясь на результатах своих исследований, говорит о появлении

токов Фуко, возникающих в больших полушариях мозга при воздействии на них переменного магнитного поля, генерируемого катушками Гельмгольца.

При этом ток проводимости, неизбежно возникающий как при контактном, так и при бесконтактном методе транскраниальной стимуляции, производит нагрев трубки тока, сопровождающийся выделением джоулева тепла по закону Джоуля–Ленца. Укажем, что тепловое воздействие использованного нами излучения миллиметрового диапазона с плотностью мощности  $150 \text{ мВт/см}^2$ , как показали специальные эксперименты, исчезающе мало.

Ток смещения Максвелла порождает поляризацию белков клеточных мембран, в частности транспортных белков, на что есть соответствующие указания в литературе [27]. Здесь возможны явления электрического резонанса, приводящего к локальной поляризации белков, сопровождающейся возникновением локальных клеточных потенциалов, обусловленных смещением ионов из равновесных позиций, а также, возможно, к модификации третичной структуры высокомолекулярных белков и, в частности, главного белка цереброспинальной жидкости – альбумина. Например, может возникать возбуждение электронной подсистемы молекул белков, приводящее к переходу белков из *транс*- в *цис*-форму или наоборот. Согласно общепринятым представлениям, такой переход будет с большой вероятностью происходить в клеточных мембранах, имеющих высокое омическое сопротивление и представляющих собой диэлектрические пленки.

Токи Фуко, наоборот, должны генерироваться в областях с низким омическим сопротивлением, т.е. в интерстициальной и цереброспинальной жидкостях, которые заполняют пространство Вирхова–Робина вокруг кровеносных сосудов [34].

При построении модели ТЭМС следует также учитывать возможность переориентации магнитных моментов гемов в гемоглобине, локализованном в эритроцитах крови.

Действительно, согласно правилу Хунда [29], ионы железа, расположенные в центрах азотных октаэдров гемов, меняют свое зарядовое состояние при присоединении к гему посторонней молекулы, что определяет транспортные свойства гемоглобина: при присоединении посторонней молекулы к гему суммарный спин иона  $\text{Fe}^{2+}$  в геме равен нулю, а при отсутствии присоединенной молекулы суммарный спин иона  $\text{Fe}^{2+}$  в геме равен  $5/2$  [30,31], что создает в молекуле гемоглобина значительный магнитный момент, порождающий локальные магнитные поля, в которых находятся ионы  $\text{Fe}^{2+}$  со-

седних молекул гемоглобина. Возникает макроскопический магнитный момент эритроцита [32]. В такой ситуации при транскраниальной электромагнитной стимуляции возможен переворот суммарного спина иона  $Fe^{2+}$  под действием кванта СВЧ-излучения гигагерцового диапазона, что, в свою очередь, может сильно повлиять на транспортные свойства молекулы гемоглобина и на процесс белкового обмена сквозь стенки сосудов между эритроцитарной массой и ликвором, находящимся в пространстве Вирхова–Робина [28].

И, наконец, следует учитывать тот факт, что при ТЭМС в наших опытах осуществлялась низкочастотная модуляция амплитуды электромагнитного излучения миллиметрового диапазона. Это приводило к образованию, помимо высокочастотных, также и низкочастотных токов Фуко в соответствии с законом электромагнитной индукции Фарадея, причем Фурье-спектр таких токов был достаточно широк благодаря высокой крутизне фронтов модулирующих импульсов. Можно с большой степенью достоверности предположить, что наличие низкочастотных токов Фуко, обусловленное низкочастотной модуляцией, порождало дополнительное интенсивное движение ионов в жидкостях наружных кожных покровов животного, в которых поглощалось миллиметровое электромагнитное излучение [33]. Это, в свою очередь, интенсифицировало обмен белками сквозь сосудистую стенку между кровью внутри сосуда и ликвором в пространстве Вирхова–Робина. Известно [28], что как кровоток, так и ликвор способны проникать внутрь мозга животного из наружных покровов головы благодаря капиллярам, пронизывающим костную ткань черепа. Таким образом, если электромагнитное излучение видоизменяет свойства крови (как плазмы, так и эритроцитарной массы), что не вызывает сомнений [30], то указанные жидкости, неизбежно проникая в мозг, переносят в него следы вызванных излучением изменений, что, в свою очередь, способно модифицировать ключевые функции мозга, например стимулировать производство серотонина.

В дополнение к этому можно высказать несколько предположений о физическом механизме воздействия миллиметрового излучения на конформационные состояния белков в жидкой среде организма, в том числе белков цереброспинальной жидкости.

Как известно [34], при фолдинге белков цепи аминокислот сворачиваются в клубки или глобулы, обретая вторичную и третичную пространственную структуру, которая определяет в итоге функциональные свойства белка. При этом зависимость протекания процесса

фолдинга белков от температуры является парадоксальной, объяснение чему было дано китайскими исследователями в работе [35], где показано, что особенности температурной зависимости фолдинга объясняются на базе привлечения понятий квантовой механики. Согласно этой концепции, фолдинг белка представляет собой квантовый процесс, в ходе которого белок меняет свою конформационную форму скачкообразно, минуя множество промежуточных форм. Авторы работы [35] создали математическую модель процесса фолдинга, развивающегося «квантовыми скачками», и сравнили модельные предсказания с реальными экспериментальными данными. Результат показал, что для 15-ти исследованных белков с весьма изощренными кривыми зависимости хода процесса фолдинга от температуры теория в пределах ошибок опыта совпала с результатами эксперимента. Оказалось, что предложенная модель адекватно описывает и обратный процесс, связанный с денатурацией белков.

Учитывая тот факт, что экспериментальные подтверждения существования конформационных переходов под действием электромагнитного излучения были получены в ряде работ, в частности в работе [36], можно с большой степенью достоверности предположить, что миллиметровое излучение способно влиять на процесс фолдинга белков. Отметим также, что, согласно данным указанной работы, в диапазоне 44,50... 50,36 ГГц (миллиметровый диапазон) было найдено 10 значений частоты, на которых наблюдалось взаимодействие электромагнитного излучения с молекулами еще одного белка – гемоглобина. Это взаимодействие проявлялось в модификации мессбауэровских спектров образцов гемоглобина в виде появления дополнительного дублета линий, соответствующего новому конформационному состоянию [36]. Характер модификации мессбауэровских спектров свидетельствовал о взаимной синхронизации внутренних фоновых колебаний в белковой молекуле под действием электромагнитного поля. Возможность конформационных изменений в белковых молекулах под воздействием электромагнитных волн подтверждена также иммунологическим методом [37] по реакции связывания антител со специфическими антигенами.

Излучение миллиметрового диапазона влияет также и на свойства ликвора [38], меняя конформационное состояние главного белка ликвора – альбумина.

И, наконец, следует учитывать упомянутый выше интенсивный обмен белками между кровью и цереброспинальной жидкостью [34]. Согласно традиционному пониманию физиологии

цереброспинальной жидкости, большая часть этой жидкости, произведенная хорoidalным сплетением, циркулирует через желудочки, цистерны и субарахноидальное пространство, будучи затем адсорбирована кровью с помощью арахноидальных ворсинок. Однако новые данные указывают на то, что циркуляция цереброспинальной жидкости включает в себя не только ее направленный поток, но и пульсирующее движение в прямом и обратном направлении по всем отделам мозга при одновременном местном обмене белками между кровью, интерстициальной и цереброспинальной жидкостью. Циркуляция цереброспинальной жидкости, проникающей из субарахноидального пространства в пространство Вирхова–Робина вокруг всех кровеносных сосудов, включая капилляры, создает канал дренажа мозга и, кроме того, обеспечивает его систематическое взаимодействие с иммунной системой организма. В связи с этим можно полагать, что модификация конформационного состояния белков ликвора и магнитного состояния гемов в процессе ТЭМС, многократно усиливаясь благодаря обмену через сосудистую стенку, способна, по-видимому, радикально влиять на ключевые функции мозга.

Таким образом, механизм воздействия электромагнитного излучения на мозг поддается анализу на основе современных биофизических представлений и экспериментальных данных.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование немедикаментозных методов воздействия, направленных, в частности, на активацию или торможение различных структур мозга, становится с каждым годом все более актуальным. Это обусловлено, среди прочего, увеличением числа побочных эффектов, возникающих при медикаментозной терапии, а также невозможностью купирования ряда заболеваний традиционными фармакологическими средствами.

В связи с этим в настоящей работе описана попытка разработки нового режима транскраниальной электромагнитной стимуляции, ставившая целью повышение или нормализацию концентрации ряда нейропептидов, в частности серотонина, в различных структурах мозга.

В ходе проведенных экспериментов было показано, что транскраниальная электромагнитная стимуляция в разработанном авторами настоящей работы режиме вызывает замедление или препятствует выработке условного рефлекса на болевое раздражение у лабораторных животных. По нашему мнению, этот эффект может быть обусловлен повышением концентрации серотонина в структурах мозга, поскольку

ку введение блокатора серотонинергических рецепторов до начала транскраниальной электромагнитной стимуляции нивелировало этот эффект, что является косвенным подтверждением активации серотонинергических структур в ходе транскраниальной электромагнитной стимуляции.

### ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ

1. Предложен новый вариант метода транскраниальной электромагнитной стимуляции с помощью модулированного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона.

2. Показано, что ТЭМС эффективно препятствует выработке условного рефлекса избегания болевого раздражителя у крыс.

3. Высказано предположение, что эффект торможения выработки обусловлен повышением концентрации серотонина в структурах мозга животного.

4. Установлено, что введение блокатора серотонинергических рецепторов до начала ТЭМС нивелирует эффект торможения выработки условного рефлекса.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. E. M. Wassermann, Ch. M. Epstein, U. Ziemann, et al., *Oxford Handbook of Transcranial Stimulation*, 978-0-19-856892-6 (2008).
2. J. Gever, *Magnetic Device for Migraine*, *Neurology*, **13** (2013).
3. K. R. Cohen, S. Soskic, T. Iuculano, et al., *Curr. Biol.* **20** (22), 2016 (2010), DOI: 10.1016/j.cub.2010.10.007.
4. А. П. Парахонский и А. В. Рубцовенко, *Современные наукоемкие технологии*, № 2, 161 (2008).
5. И. Г. Роднова и М. С. Сердобинцев, *Мед. и фармацевт. науки*, № 6 (2013).
6. С. С. Никитин и А. Л. Куренков, *Транскраниальная магнитная стимуляция в диагностике и лечении болезней нервной системы* (М., 2003).
7. T. Tsubokawa, *J. Neurotrauma* **12** (3), 345 (1995).
8. P. Deliac, E. Richer, J. Berthomieu, et. al., *Neurochirurgie* **39** (5), 293 (1993).
9. В. М. Бинги, *Магнитобиология* («Милта», М., 2002).
10. А. Б. Гудков, В. А. Карпин, Н. К. Костюкова и Е. С. Ловкина, *Биофизические аспекты сверхслабого магнитного поля* («Экология человека», М., 2004).
11. В. Е. Илларионов, *Магнитотерапия* («Либроком», М., 2009).
12. Е. А. Шейко и А. И. Шихлярова, *Int. J. Appl. A. Fund. Res.* **9**, 93 (2014).
13. С. Н. Карташов, Е. В. Шарова, М. Л. Куликов и А. М. Ермаков, <http://www.kubavet.ru/journ2-09-06.html>.
14. K. Makowiecki, R.M. Harvey, and R.J. Sherrard, *J. Neurosci.* **34** (32), 10780 (2014).

15. A. L. Benabid, A. Koudsie, A. Benazzouz, et. al., *J. Neurology* **248** (3), 11137 (2001).
16. P. Krack, V. Fraix, A. Mendes, et al., *Mov. Disord.* **17**, S188 (2002).
17. А. И. Тома, А. С. Инисимова и В. А. Елкин, *Здоровье и образование в XXI веке* **13** (2), 126 (2011).
18. З. А. Алексанян, Е. Б. Лысков, Г. В. Катаева и др., *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова* **90** (8), 1 (2004).
19. В. П. Лапшин, Ю. С. Гольдфарб, А. В. Чжао и др., *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*, № 1. 45 (2007).
20. М. В. Супова и С. Н. Смирнова, *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*, № 4, 38 (2007).
21. S. C. Cheetham, C. L. Katona, and R. W. Horton, in: *Biological Aspects of Affective Disorders*, Ed. by R. W. Horton and C. L. Katona (Academic Press, London, UK, 1991).
22. I. Anderson, S. Pilling, et. al., *The treatment and management of depression in adults* (Brit. Psychol. Soc. & Royal College of Psychiatrists, 2010).
23. М. Маес и Н. У. Мелтцер, in: *Psychopharmacology; The Fourth Generation of Progress*, Ed by M. Maes and N. У. Meltzer (Raven Press, New York, 1994), pp. 933–944.
24. А. Б. Коган, *Основы физиологии высшей нервной деятельности* (Наука, М., 1972).
25. М. Ю. Степаничев, Дис. ... докт. биол. наук (Москва, 2010).
26. К. В. Судаков, Н. Н. Каркищенко, Е. В. Коплик и др., <http://www.medjour.ru/issledovaniya/170-eksperimentalnoe-izuchenie-emotsij-i-pamyati>.
27. А. В. Финкельштейн и О. Б. Птицин, *Физика белка* (КДУ, М., 2012).
28. T. Brinker, E. Stopa, J. Morrison, and P. Klinge, *Fluids Barriers CNS*, № 5, 8118 (2014).
29. Л. Д. Ландау и Е. М. Лившиц, *Квантовая механика* (Наука, М.).
30. Л. А. Блюменфельд, *Сорос. образов. журн.*, № 4, 33 (1998).
31. Х. М. Зигель, *Ионы металлов в биологических системах* (Мир, М., 1982).
32. Е. Б. Шадрин, А. В. Ильинский, В. М. Капралова и В. О. Самойлов, *Научн. техн. ведомости СПбГПУ* **77**, 51 (2009).
33. Н. Д. Девятков, М. Б. Голант и О. В. Бецкий, в сб. *Особенности медико-биологического применения миллиметровых волн* (ИРЭ РАН, М., 1994), № 4, сс. 33–38.
34. А. Ю. Гросберг и А. Р. Хохлов, *Статистическая физика макромолекул* (Наука, М., 1989).
35. L. Luo, and J. Lu. Temperature Dependence of Protein Folding Deduced from Quantum Transition. *Emerging Technology From the arXiv*, February 22, 2011.
36. Н. П. Диденко и О. В. Бецкий, в сб. *Докл. X Росс. симп. «Миллиметровые волны в медицине и биологии»* (М., 1995), сс. 135–138.
37. Е. П. Хижняк и М. С. Зискин, в сб. *Докл. XI Росс. симп. «Миллиметровые волны в медицине и биологии»* (М., 1997), сс. 128–131.
38. В. И. Астафуров, А. М. Маренный и С. Ю. Семёнов, в сб. *Докл. IV съезда биофизиков России* (Нижний Новгород, 2012), с. 16.

## Influence of Transcranial Electromagnetic Brain Stimulation on Development of Conditioned Reflex in Rats

V.O. Samoiloв\*, E.B. Shadrin\*\*, E.B. Filippova\*, Ya. Katsnelson\*\*\*,  
H. Backhoff\*\*\*, and M. Eventov\*\*\*

\*Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, nab. Makarova 6, St. Petersburg, 199034 Russia

\*\*Ioffe Physical-Technical Institute, Russian Academy of Sciences,  
ul. Politekhnikeskaya 26, St. Petersburg, 194021 Russia

\*\*\*Premier Annecto Technologies, 181 North Clinton Street, Doylestown Pennsylvania PA, USA

The influence of transcranial electromagnetic stimulation on the development of an active avoidance reflex with painful reinforcement in laboratory rats is investigated. It is shown, that an exposure of the rats' brain to electromagnetic radiation in the millimeter range ( $\lambda = 5,6$  and  $7,1$  mm), modulated as a series of low-frequency pulses, leads to a suppression of the development of the conditioned avoidance reflex occurred in 50% of cases. In other 25% of cases irradiation leads to inhibition of reflex development. Transcranial electromagnetic stimulation after intraperitoneal injection of the blocking agent of serotonergic receptors (kitryl) has no influence on reflex development. Electromagnetic brain stimulation does not influence reflex retention in the case when it has been acquired. Based on the data obtained it is assumed that transcranial electromagnetic stimulation promotes the development of serotonin, exerting an inhibiting effect on the formation of temporal bindings of the studied conditioned reflex.

*Key words:* transcranial electromagnetic stimulation, conditioned reflex