

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

На правах рукопису

ЦЕВЕЛЕВ СЕМЕН ЛЕОНІДОВИЧ

УДК 616.37-002-036.11

МЕХАНІЗМИ КОНТРОЛЮ ПАТОЛОГІЧНО ПІДВИЩЕНОЇ ЗБУДЛИВОСТІ
ГОЛОВНОГО МОЗКУ В УМОВАХ ВПЛИВУ ЕЛЕКТРОМАГНІТНОГО
ВИПРОМІНЮВАННЯ НИЗЬКОЇ ІНТЕНСИВНОСТІ ВКРАЙ ВИСОКОЇ
ЧАСТОТИ
(ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

14.03.04 – патологічна фізіологія

Дисертація
на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник
Годлевський Л.С.,
доктор медичних наук,
професор

Одеса-2012

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	4
ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1 ВИКОРИСТАННЯ В МЕДИЧНІЙ ПРАКТИЦІ ТА МЕХАНІЗМИ ЕФЕКТІВ ЕМВ СЛАБКОЇ ІНТЕНСИВНОСТІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	10
1.1. Первинна акцепція та реалізація механізмів впливу ЕМВ ВВЧ	13
1.2. Роль нервової системи в розвитку ефектів ЕМВ ВВЧ	17
1.3. Ефекти ЕМВ ВВЧ на функціональну активність незбудливих тканин	21
1.4. Гіпогеомагнітний чинник, як фактор низької інтенсивності, що викликає біологічні ефекти	25
	35
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	
РОЗДІЛ 3 ВПЛИВ НИЗЬКОІНТЕНСИВНОГО ЕЛЕКТРОМАГНІТНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ НА ГОСТРІ ФОРМИ ЕПІЛЕПТИЧНОГО СИНДРОМУ	46
3.1. Вогнищева форма епілептичного синдрому	46
3.1.1. Епілептичні вогнища відносно слабкої потужності	46
3.1.1.1. Ефекти ВВЧ	46
3.1.1.2. Ефекти ВВЧ в умовах утримання щурів у гіпогеомагнітній камері	50
3.2. Вплив ВВЧ ЕМВ на вогнища епілептичного збудження відносно високої потужності	54
3.2.1. Ефекти попереднього впливу ЕМВ ВВЧ	54
3.2.2. Ефекти безпосереднього впливу ЕМВ ВВЧ	57

3.3. Вплив ЕМВ ВВЧ на генералізовану епілептичну активність ...	60
3.4. Особливості протисудомної ефективності діазепаму на тлі застосування ВВЧ ЕМВ на моделях генералізованої ЕпА	64
3.4.1. Каїнат-провокована генералізована ЕпА	64
3.4.2. Бензілпеніцилін-провокована генералізована ЕпА	67
3.5. Вплив поєднаного застосування ЕМВ ВВЧ та діазепаму на вогнищеву епілептичну активність	73
3.6. Судомна готовність мозку по відношенню до епілептогенів з різним механізмом нейротропної дії за умов впливу ЕМВ ВВЧ	82
3.6.1. Ефекти налоксону	84
3.7. Особливості ЕЕГ у щурів за умов впливу ВВЧ ЕМВ	87
3.7.1. Стан пасивного неспання	87
3.7.2. Стан повільнохвильового сну	91
 РОЗДІЛ 4	
ВПЛИВ ЕМВ ВВЧ НА ХРОНІЧНУ ФОРМУ ЕПІЛЕПТИЧНОГО СИНДРОМУ	102
4.1. Ефекти ЕМВ ВВЧ на розвиток коразолового кіндлінга	102
4.2. Вплив ЕМВ ВВЧ на цикл неспання – снання	107
4.3. Вплив ЕМВ ВВЧ на рухову активність щурів в тесті «відкритого поля»	112
4.3.1. Ефекти налоксону	117
 РОЗДІЛ 5	
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ ...	122
ВИСНОВКИ	137
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	140

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І
ТЕРМІНІВ

ГАМК – гама-аміномасляна кислота

ГМП – геомагнітне поле

КНС – клонічні нападові судоми

ПВЕпА – потужне вогнище епілептичної активності

ПеМП – перемінне магнітне поле

СВЕпА – слабке вогнище епілептичної активності

ТЕПК – тонічна екстензія передніх кінцівок

ЕЕГ – електроенцефалограма

ЕМВ ВВЧ – електромагнітне випромінювання вкрай високої частоти

ЕпА – епілептична активність

ЦНС – центральна нервова система

ВСТУП

Актуальність теми. Сьогодні електромагнітне випромінювання вкрай високочастотного (гігагерцового) діапазону застосовуються з метою корекції різних патологічних станів в клінічній практиці, а також за умов експерименту, які включають також нейропатологічні синдроми [23; 28; 46; 55-56; 60; 62; 73; 76-77; 80; 101; 104-106; 113-114; 117-119; 125; 143; 152-153; 165-166; 168; 174; 191].

Встановлено посилення регенеративних характеристик нервової тканини, послаблення перекисного окиснення ліпідів та збільшення антиоксидантних резервів тканин, зменшення збудливості нервової тканини за умов впливу ЕМВ міліметрового діапазону (26; 55). Так, в роботах Чуян Е.Н., Джелдубаева Є.Р. (2006), Джелдубаева Є.Р., Чуян Е.Н. (2006) встановлено антиноцицептивну дію низькоінтенсивного ЕМВ міліметрового діапазону. Встановлено, що вплив на поверхневі тканини експериментальних тварин ЕМВ ВВЧ супроводжується виразним антиноцицептивним ефектом при больових синдромах різної етіології (тонічного, вісцерального, гострого термічного й електростимуляційного болю), що свідчить на користь певної універсальності анальгетичної дії ЕМВ ВВЧ на організм.

В механізмах анальгетичної дії ЕМВ ВВЧ випромінювання значна роль належить опіїдним пептидам, серотоніну, мелатоніну, дофамін- і норадренергічним системам організму [109]. Відповідні нейромодуляторні та нейромедіаторні системи залучаються до виникнення анальгетичного ефекту ЕМВ ВВЧ залежно від патогенетичних механізмів больового синдрому, його виразності та фази розвитку. Широкий спектр ендогенних механізмів, які активує ЕМВ ВВЧ, свідчить про системний рівень реалізації ефектів, можливість його використання при багатьох формах порушень діяльності нервової тканини.

Уперше в дослідженні Запорожана В.М. і співавт., (1991) на моделі осередкової форми епілепсії було встановлено протиепілептичну дію ВВЧ ЕМП

(7,1 мм). Даний результат був підтверджений у роботах інших авторів, що знайшло розвиток у вигляді методів лікування епілепсії [1-3; 87]. Однак патогенетичні особливості епілептичного синдрому в умовах ВВЧ впливу ЕМВ не були досліджені до останнього часу.

Таким чином, аналіз літературних даних свідчить про високий ступінь чутливості структур нервової системи до дії електромагнітних полів. Однак існує певний розрив між застосуванням фундаментальних закономірностей діяльності ЦНС і їх дослідженнями в аспекті вивчення ефектів зовнішніх ЕМП. Так, зокрема, вплив гіпогеомагнітними полями [13; 16; 25; 29; 35; 37; 62; 136; 161], що забезпечують деаферентацію нервової системи, може являти собою перспективний напрямок дослідження чутливості мозку до ефектів ЕМВ ВВЧ. При цьому істотним, але не дослідженим аспектом є вплив ЕМВ ВВЧ на моделях епілептичного синдрому. Маловивчені такі аспекти, як участь нейромедіаторних систем у розвитку ефектів ЕМВ ВВЧ, зміна реактивності структур мозку у відношенні фармпрепаратів, що модулюють функціональний стан відповідних нейромедіаторних систем мозку.

Зв'язок роботи з науковими планами, програмами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом планових науково-дослідних робіт Одеського національного медичного університету (ОНМедУ), затверджених МОЗ України, які виконуються кафедрою біофізики, інформатики та медичної апаратури за темою «Епігенетичний вплив фізичних факторів на головний мозок та імунологічну реактивність» (№ держреєстрації 0112u004061). Дисертант є співвиконавцем зазначених тем.

Мета і задачі дослідження: метою є дослідження особливостей патогенезу епілептичного синдрому в умовах впливів електромагнітним випромінюванням у край високої частоти низької інтенсивності.

Відповідно до мети дослідження вирішувались наступні *задачі*:

1. Дослідити динаміку вогнищевої епілептичної активності в корі головного мозку щурів за умов впливу ЕМВ ВВЧ різної тривалості.
2. Дослідити характеристики генералізованої епілептичної активності,

індукованої застосуванням каїнової кислоти та натрієвої сілі бензилпеніциліну за умов застосування ЕМВ ВВЧ

3 Вивчити вплив ЕМВ ВВЧ на активність вогнищевої епілептичної активності, викликаной в гіпокампі та роль опіатної системи в їх реалізації.

4. Дослідити динаміку вогнищевої епілептичної активності за умов попереднього впливу гіпогеомагнітним чинником.

5. Вивчити ефекти сумісного застосування діазепаму та ЕМВ ВВЧ на гострих генералізованих та вогнищевих формах епілептогенезу.

6. Дослідити електроенцефалографічні показники за умов впливу ЕМВ ВВЧ.

7 На моделі кіндлінгу дослідити судомні та поведінкові прояви при здійсненні впливу ЕМВ ВВЧ.

Об'єкт дослідження – судомні та поведінкові порушення.

Предмет дослідження – патогенез епілептичного синдрому за умов застосування ЕМВ ВВЧ.

Методи досліджень – патофізіологічні, нейропатологічні, біофізичні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше встановлено режими та умови відтворення протиепілептичного впливу ЕМВ ВВЧ за умов формування гострого вогнищевого, генералізованого епілептичного синдрому, а також хронічного генералізованого синдрому – коразолового кіндлінгу у щурів. Показано, що вплив ЕМВ ВВЧ безпосередньо на вогнища слабкої потужності викликає гальмівний протиепілептичний ефект, в той час як за умов потужної вогнищевої активності спостерігається активація епілептогенезу та виникнення іктальної епілептичної активності. Вперше встановлено, що попередній вплив гіпогеомагнітним чинником сприяє посиленню виразності протиепілептичних ефектів ЕМВ ВВЧ на моделі вогнищевого епілептогенезу. Встановлено протиепілептичну ефективність ЕМВ ВВЧ у відношенні до каїнат- та бензилпеніцилін-провокованих генералізованих судом. Вперше визначено посилення протиепілептичної дії діазепаму попереднім впливом ЕМВ ВВЧ у

відношенні до генералізованих судом, провокованих каїновою кислотою та бензілпеніциліном натрію, а також вогнищевої форми епілептичної активності, яку індуковано пеніциліном в корі головного мозку. Встановлено зниження судомної готовності структур вентрального гіпокампу та налоксон-залежний шлях реалізації протиепілептичного впливу ЕМВ ВВЧ на вогнищевій формі епілептогенезу. Вперше показано зменшення спектральної потужності коливань альфа- та дельта-діапазонів як в утвореннях нео-, так і архікортексу, зменшення потужності коливань бета- та гама-діапазонів в утвореннях фронтальних відділів кори під впливом ЕМВ ВВЧ у щурів в стані пасивного неспання. На моделі коразолового кіндлінгу вперше показано відновлення показників рухової активності щурів, циклу неспання-спання під впливом ЕМВ ВВЧ. Отримало розвиток положення щодо участі опіатергічних механізмів розвитку протибольових впливів ЕМВ ВВЧ в постсудомному періоді у кіндлінгових щурів.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані результати є патогенетичним обґрунтуванням доцільності використання впливу електромагнітним випромінюванням вкрай високої (гігагерцової) частоти з метою припинення епілептичних проявів.

Перспективними для практичного використання є результати сумісного застосування гіпогеомагнітного чинника та ЕМВ ВВЧ, а також діазепаму та ЕМВ ВВЧ в клінічній практиці з метою припинення проявів епілепсії.

Також перспективною є можливість використання ЕМВ ВВЧ з метою припинення проявів невропатологічних синдромів, в основі виникнення та розвитку яких знаходиться гіперактивність нейрональних утворень мозку.

Результати роботи впроваджено в навчальну роботу кафедри навчально-наукового інституту моделювання та аналізу патологічних процесів Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України, кафедри біофізики, інформатики та медичної апаратури Одеського національного медичного університету МОЗ України.

Особистий внесок здобувача. Автором був здійснений патентно-інформаційний пошук, здійснено планування роботи, визначено мету і завдання дослідження, методичні підходи, опрацьована експериментальна модель та проведені експериментальні дослідження. Здійснено статистичну обробку результатів дослідження, оформлені таблиці та графіки, здійснено аналіз та узагальнення результатів, сформульовані висновки роботи, опубліковано й апробовано основні положення, написано та оформлено дисертаційну роботу.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації доповідались на VII–й Міжнарод. симп. «Актуальные проблемы биофизической медицины», (Київ, 2012), V Конгресі Українського товариства нейронаук (Київ, 2011), на міжнародній дистанційній науково-практичній конференції «Біофізичні стандарти та інформаційні технології в медицині» (Одеса, 2011); наукових конференціях «Актуальні питання професійної патології» (Одеса, 2011) та «Читання ім. В.В.Підвисоцького (Одеса, 2011).

Публікації. За матеріалами дисертації надруковано 10 наукових праць: 5 статей в профільних журналах (з них 2 одноосібні), 5 тез.

РОЗДІЛ 1

ВИКОРИСТАННЯ В МЕДИЧНІЙ ПРАКТИЦІ ТА МЕХАНІЗМИ ЕФЕКТІВ ЕМВ СЛАБКОЇ ІНТЕНСИВНОСТІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Застосування електромагнітних полів у медицині здійснюється на систематичній основі й при різноманітних захворюваннях [16; 73]. Одним з механізмів здійснення лікувальних ефектів ЕМП є інформаційне значення низькоінтенсивних ЕМП, у здійсненні яких важлива роль належить структурам нервової системи [28]. Зокрема, даний аспект представлений ефектами ЕМП мега- і гигагерцового гигагерцового (вкрай високочастотного) діапазону (ВВЧ), впливом міліметрових випромінювань (КВЧ-терапія).

Сьогодні ВВЧ впливи ЕМВ застосовуються з метою корекції різних станів, що включають нейропатологічні синдроми. Так, у роботах Чуян Е.Н., Джелдубаева Є.Р. (2006), встановлено основні закономірності антиноцицептивної дії ЕМВ ВВЧ (довжина хвилі 7,1 мм, щільність потоку потужності 0,1 мВт/див²). Аналіз отриманих експериментальних даних дозволив укласти, що попередній як однократний, так і курсовий вплив низькоінтенсивного ЕМВ ВВЧ має виражену антиноцицептивну дію при больових стресах різної етіології (вісцерального, гострого термічного й електростимуляційного болю), що свідчить на користь певної універсальності анальгетичної дії ЕМВ ВВЧ на організм. Антиноцицептивна дія ЕМВ ВВЧ з'являється в зменшенні тривалості больових реакцій, збільшенні порога больової чутливості, витривалості болю, відновленні кореляційних і кластерних взаємозв'язків між різними поведінковими проявами, які були порушені у зв'язку з виникненням больового синдрому. Автори показали, що в механізмах анальгетичної дії ВВЧ ЕМВ значну роль відіграють опіюїдні пептиди, серотонін, мелатонін, дофамін- і норадренергічні системи організму. Залежно від часу (фази) протікання больової реакції механізми анальгетичного ефекту ВВЧ-впливу забезпечуються різними ендogenousними системами: у ранній фазі больового стресу провідну роль відіграють ендogenousні опіюїдні пептиди, мелатонін і норадренергічна система, а в другій фазі – серотонін.

Встановлено, що при різних частотах ЕМВ ВВЧ чи при впливі на різні функції організму, якість ефекту, який викликано, може бути різним, в тому числі і протилежним. Звідси вірогідним є припущення про наявність не однієї, а декількох рецепторних систем, активація яких спостерігається за умов впливу ВВЧ. Так, було встановлено збільшення фібрінолітичної активності пліснявого грибка *Aspergillus Orizal* за умов опромінення на довжині хвилі в 6,0 та 6,6 мм, яке змінювалось на протилежне при довжині хвилі в 6,5 мм. Амплітуда хемолюмінісцентної відповіді лейкоцитів при дії ЕМВ ВВЧ (42,19, 46,84 и 53,53 ГГц) залежала від частоти ЕМВ, при цьому спостерігалась як активація, гальмування рівня хемолюмінісценції, так і відсутність ефекта при різних частотах впливу. Відповідно було встановлено наявність як «інгібуючих», так і «активууючих» частот по відношенню до перехідного трансмембранного току йонів в мембранах клітин водорості *Nitellopsis Obtusa (Characeae)*, поділу клітин периферійної крові безхвостих амфібій *Bufo Viridis*, активності лужної фосфатази в сироватці крові морських свинок.

Так як за умов впливу ЕМВ ВВЧ на біологічні об'єкти спостерігаються резонансні ефекти, а самих резонансних частот, як правило, є декілька, при використанні різних параметрів ВВЧ можливо визначити різноспрямовані прояви впливів. Доказом цьому є роботи А. Б. Гапеева із співав. [28; 47; 57; 109; 115]. В проведених авторами дослідженнях було визначено наявність резонансного ефекту поглинання нейтрофілами миші ЕМВ ВВЧ, яке генерувалось широкополосними антенами – жолобковим випромінювачем, який забезпечував рівномірний розподіл потужності, що поглиналась в площині об'єкта, який опромінювали [57]. При опроміненні ЕМВ ВВЧ (41,95 ГГц) інтактних нейтрофілів в ближній зоні випромінювача спостерігалось резонансне гальмування (25%) люмінал-залежної хемолюмінісценції клітин. Важливо відмітити, що при опроміненні інтактних нейтрофілів в дальній зоні жолобкуватого випромінювача резонансний ефект був відсутнім, тобто величина ефекту в дальній зоні фактично була залежною від частоти випромінювання і складала в середньому близько 12%. Разом з тим

встановлено, що аналгетичний ефект, який було викликано впливом ЕМВ ВВЧ на акупунктурну точку Е-36 у мишей спостерігається при використанні ВВЧ різної частоти та різної частотної модуляції випромінювання. Однак ступінь аналгезії, яка спостерігалась, була різною і залежала від частотних параметрів ЕМВ. Найбільш ефективними були модульований шум 42-95 ГГц, коли аналгезія спостерігалась в 69,7% випадків, а також модульовані частоти 118 та 60 ГГц, при яких аналгезія спостерігалась відповідно в 47,5 та в 42,4%. Важливо підкреслити, що пік сенсорної реакції на ЕМВ ВВЧ у людей спостерігався в діапазонах ЕМВ, які давали найбільш виразний аналгетичний ефект.

При класичній ВВЧ терапії вплив здійснюється, як правило, на частотах 42,2 ГГц та 53,5 ГГц, однак на сьогодні використовують впливи з більш широкими діапазоном мм хвиль, зокрема з такими, які імітують молекулярні спектри поглинання та випромінювання. Це пов'язане з тим, що спектри багатьох біологічно активних речовин знаходяться в ВВЧ-діапазоні. Крім того, кисень та оксид азоту займають ключові позиції в регуляції фізіологічних процесів в організмі. Тому в дійсний час активно досліджується біологічна ефективність ЕМВ ВВЧ на частотах поглинання оксида азоту (150,176 – 150,644 ГГц) та атмосферного кисню (129 ГГц) [60]. За експериментальних умов *in vitro* показано, що вплив ЕМВ ВВЧ на частотах NO більш ефективний порівняно до класичного впливу ВВЧ, здатний інгібувати фізіологічну активність тромбоцитів, знижуючи їх здатність до агрегації у хворих на нестабільну стенокардію. Частоти поглинання кисню відрізняються переважно ефектами зниження в'язкості крові у хворих на нестабільну стенокардію, на відміну від решти частот ЕМВ ВВЧ, при застосуванні яких спостерігається переважно збільшення в'язкості крові.

Таким чином, для виникнення біологічних ефектів ЕМВ ВВЧ характерною є наявність відповідних «амплітудно-частотних вікон», в яких вони є найбільш виразними. Дослідження показали, що виникнення спонтанних

сенсорних відчуттів при впливі ЕМВ ВВЧ залежить від частоти випромінення, місця впливу і практично не залежить від потужності випромінювання.

Слід зазначити, що для відтворення ефектів ЕМВ ВВЧ необхідно визначення індивідуальних властивостей організму, які в остаточному підсумку детермінують напрямок метаболічних і фізіологічних змін, викликаних дією ЕМП [73]. При цьому механізм взаємодії ЕМП може бути розглянутий у термінах зміни чутливості тканин до дії відповідних фізичних впливів за рахунок впливів більш тривалими ЕМП [78].

1.1. Первинна акцепція та реалізація механізмів впливу ЕМВ ВВЧ

Зважаючи на те, що лікувальні ефекти ЕМВ ВВЧ спостерігались за умов впливу на певні ділянки шкіри, актуальним є питання щодо первинних механізмів їх виникнення, так як випромінювання не здатне проникати глибше, ніж на 1,0 мм [152].

Серед можливих мішеней впливу ЕМВ, які є локалізованими в верхніх шарах шкіри, згадують кератиноцити, мастоцити, а також меланоцити, клітини Лангерганса та нервові закінчення. Кератиноцити складають до 90% всіх клітин шкіри. Хоча добре відомі ефекти ЕМВ на утворення нервової системи, які ефективно змінюють діяльність останньої [24; 165], реакція кератиноцитів на вплив ЕМВ залишається недослідженою. З іншого боку, добре відомо, що ЕМВ міліметрового діапазону ефективно використовувалось для лікування захворювань шкіри, таких, як atopічний дерматит та псоріаз. Також добре документовані ефекти збільшення швидкості загоєння ран шкіри як у експериментальних тварин, так і за клінічних умов.

З позицій визначення механізмів впливу ВВЧ на організм важливими є результати, які представлені Темурьянц Н.А. і співав. (2012). Так, відзначається, що одним із можливих пояснень виникнення ефектів ВВЧ, яке поглинається поверхневими шарами шкіри і не проникає в середину організму, може бути мелатонінова теорія впливу ЕМВ. У відповідності до цієї теорії,

численні ефекти ЕМВ можуть пояснюватися змінами інкреції мелатоніну (МТ) епіфізом, в тому числі змінами ритму інкреції.

Чутливість епіфізу до впливу ЕМП була встановлена [181], коли за допомогою мікроелектродної техніки було показано гальмування електричної активності пінеалокитів під впливом ПемП. В подальшому роль епіфіза в реакціях на вплив ПемП вивчалась за змінами вмісту основного гормона залози – мелатоніну в сироватці крові та сечі [182]. Встановлено, зокрема, що змінами рівня мелатоніну відповідно визначаються ефекти, які є притаманими ПемП дуже низької частоти [106].

Слід підкреслити, що мелатонін відноситься до філогенетично древніх регуляторних систем організму, і його фізіологічно вагомий вміст визначається у одноклітинних [146-147; 183], тутового шовкопряда [156], дрозофіли, молюсків, а також планарій [156; 183]. Причому рівень мелатоніну у безхребетних, рослин та одноклітинних організмів є в багато разів вищим, ніж у хребетних та у людини [147].

У людини до 80% мелатоніну, який циркулює в крові, синтезується в епіфізі, а ще 20% – в клітинах APUD системи. Причому елементи цієї системи – окремі клітини знаходяться і в шкірі людини та тварин [123]. Мелатонін синтезують мастоцити та імунокомпетентні клітини, лейкоцити, тромбоцити та інші клітини [9; 123]. Тобто в цей перелік потрапляють ті типи клітин, які традиційно розглядаються в якості мішеней впливу ВВЧ випромінювання. З цих позицій важливо підкреслити, що в ШКТ птахів та ссавців вміст мелатоніну перевищує такий в епіфізі в 400 разів [150]. Така широка розповсюдженість мелатоніну відображує його важливу роль як міжклітинного нейроендокринного регулятора і координатора багатьох складних і взаємопов'язаних біологічних процесів.

Відповідно до сучасних уявлень щодо впливу ЕМВ ВВЧ на поверхню шкіри та виникнення відповідної реакції організму, ланцюг подій включає наступне: 1 – ініціація, 2 – передача сигналу в структури ЦНС, 3 – модуляція функцій ЦНС та 4 – системна відповідь [115].

Так, стадія ініціації є відповідальною за рецепцію ЕМВ ВВЧ. Проблема первинної рецепції ВВЧ залишається предметом досліджень, коли йдеться про вплив на поверхню тіла людини чи експериментальної тварини, так як практично всі діапазони ВВЧ, особливо міліметрові хвилі, поглинаються поверхневими шарами шкіри товщиною не більше 1 мм. Причому максимум поглинання є локалізованим на глибині 0,7 мм [30; 82; 151; 158; 179; 66; 166; 6; 153; 59; 165; 24]. Останній факт є свідченням того, що саме компоненти покривних тканин є рецепторними структурами для дії ЕМВ ВВЧ.

Так як на подібній глибині знаходиться значне число кінцевих чутливих нервових закінчень [151; 158], системний вплив ВВЧ може пояснюватись залученням до відповіді утворень нервової системи [179]. Згідно даних літератури [66; 160], вплив ВВЧ може здійснюватись і на механорецептори. Встановлено, що електричні рецептори ската також є чутливими до впливу ЕМВ частотою 37-55 ГГц [6].

Доказовими з позицій участі нервової системи у виникненні ефектів ЕМВ ВВЧ є результати експериментів, в яких максимальні ефекти спостерігались, коли вплив здійснювали на зони шкіри з інтенсивною іннервацією – ніс та лапу, а також результати меншої ефективності впливу ЕМВ у літніх щурів, у яких має місце зниження щільності іннервації структур шкіри [153].

В дослідженні Енин Л. Д. та співавт (1991) було встановлено, що ЕМВ частотою 55,61 та 73 ГГц зменшували чутливість шкіри щурів до механічного подразнення, в той час як в роботі Alekseev et al (2010) показано, що ЕМВ частотою 42,25 ГГц змінює активність литкового нерва миші. Поріг інтенсивності при якому спостерігається збільшення спонтанної імпульсної активності литкового нерва склав 160 мВТ/см².

Під впливом ЕМВ ВВЧ виникає стимуляція росту дендритів сенсорних нейронів та проліферація гліальних елементів [24, 99].

Можливо припустити, що впливи ВВЧ сприймаються мастоцитами. Дегрануляція мастоцитів при дії ЕМВ ВВЧ була описана в багатьох дослідженнях [30; 82, 47]. Таким чином, залучення нервової системи до

формування відповіді на вплив ВВЧ може виникати за рахунок вивільнення медіаторів при де грануляції мастоцитів, яких завжди є досить багато навколо нервових терміналей [128].

Медіатори, які вивільнюються при дегрануляції мастоцитів, в тому числі і мелатонін, досягають нервових терміналей і збуджують їх [165, 37, 101]. Роль мастоцитів в механізмах активації нервових закінчень встановлено в дослідженні [145]. Виділення при дегрануляції гістаміну може бути причиною зміни з боку біогенного компонента судин і відповідних змін мікроциркуляції, що встановлено в дослідженнях [76; 110]. Таким чином, ті речовини, які вивільнюються із мастоцитів, можуть здійснювати локальний ефект. Крім того, допускається, що ці речовини можуть потрапляти в кров і збільшувати концентрацію мелатоніну в сироватці крові [145]. Так, Чуян О.М., (2004) встановлено збільшення вмісту мелатоніну в крові інтактних щурів на 36%, а у тварин із обмеженою рухливістю на 145% при впливі на них ЕМВ ВВЧ.

Ці результати свідчать про те, що дія мелатоніну, який вивільнюється із мастоцитів та інших клітин у відповідь на ВВЧ може бути реалізована двома шляхами – через активацію нервових закінчень, чи через його надходженні до кровотоку.

Слід підкреслити, що рецептори мелатоніну знаходяться на мембранах клітин практично всіх органів та тканин людини [131], в тому числі на мембрані лімфоцитів та нейтрофільних лейкоцитів крові людини [133] та лабораторних тварин [133; 186]. Крім того, визначена наявність ядерних рецепторів до мелатоніну [187].

Останнім часом досліджено розподіл рецепторів мелатоніну в гіпоталамусі та гіпофізі людини [141]. Ці рецептори є наявними в вазопресинергічних нейронах супрахіазматичного ядра, в окситоцинергічних клітинах паравентрикулярного ядра та в супраоптичному ядрі. Крім того, рецептори визначені в нейронах, які синтезують кортикотропінрилізінг-фактор і знаходяться в паравентрикулярному ядрі. Рецептори мелатоніну також знаходяться в передніх та задніх утвореннях гіпофізу. Ці результати свідчать

про можливість залучення вказаних структур до розвитку ефектів ЕМВ ВВЧ, так як саме ті нейрони, які містять рецептори мелатоніну, активуються під впливом вказаного випромінювання [144].

Заслуговують на увагу дані Темурьянц Н.А. и соавт. (2012), які засвідчили підвищення експресії с-Fos-подібних білків в нейронах гіпоталамусу. Так, автори встановили, що після двократного впливу ЕМВ ВВЧ активується діяльність 52% нейронів переднього ядра гіпоталамусу, 56% паравентрикулярного ядра, 45,5% нейронів вентромедіального ядра та 70,2% нейронів дорсомедіального ядра. Крім того, активація за результатом підвищеної експресії с-Fos подібних білків спостерігається також в 97,5% нейронах перифокальної, 60,1% базальної та латеральної областей та 67,6% клітин заднього гіпоталамусу. Причому, ступінь активації мала пряму залежність від тривалості впливу та кількості місць опромінення

Автори зазначають, що с-Fos подібні білки є трансфакторами, які необхідні для активації індуцельних генів, в тому числі генів ендорфінів [149; 154; 155]. Тобто за подібних умов важливим механізмом є активація ендогенної опіоїдної системи мозку. З цих позицій важливо зазначити, що зазначені утворення гіпоталамусу (латеральне, вентральне та заднє ядра) приймають участь в контролі (пригніченні) больової чутливості [17]. За рахунок подібного механізму можливо пояснити гіпоаналгетичні впливи ЕМВ ВВЧ [153; 105]. с-Fos подібні білки виконують роль трансфакторів також у відношенні до синтезу інтерлейкіну-2, ростового фактора нервів [144]. Можливо припустити, що за рахунок вивільнення інтерлейкіну-2 здійснюються впливи ЕМВ ВВЧ на гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову вісь – вивільнення кортикотропін-рилізінг фактору, здійснення протизапальної дії [110].

1.2. Роль нервової системи в розвитку ефектів ЕМВ ВВЧ

Уперше в дослідженні Запорожана В.М. і співавт., (1991) на моделі осередкової форми епілепсії було встановлено протиепілептичну дію ВВЧ ЕМП

(7,1 мм). Даний результат був підтверджений у роботах інших авторів, що знайшло розвиток у вигляді методів лікування епілепсії [1; 3; 87]. Однак патогенетичні особливості епілептичного синдрому в умовах ВВЧ-впливу не були досліджені до останнього часу. Між тим подібні ефекти слабких електромагнітних та магнітних полів є визначальними в тому числі і для діяльності геному [191].

Електромагнітні поля виявляють виразні ефекти на біологічні об'єкти, які можуть бути ідентифіковані не тільки у зв'язку з формуванням функціональних відхилень, але й на рівні морфологічних особливостей. Так, електронно-мікроскопічне дослідження кори головного мозку щурів після тотального впливу на них магнітним полем індукцією 20,40, 70 мТл і частотою 50 Гц (час впливу - 6,5 год, у п'ять сеансів, або без перериву протягом 24 ч) виявило ряд ушкоджень, у т. ч. проліферацію й гіпертрофію глії [115].

В дослідженнях *Pikov V. et al.*, (2010) на зрізах кори головного мозку вивчали вплив міліметрового ЕМВ (1 мкВ/см^2). Автори встановили, що при подібній відносно дуже слабкій потужності випромінювання було здатне суттєво змінювати нейрональну активність, а також властивості мембрани нейронів. Так, вплив протягом 1 хв гальмував нейрональну імпульсну активність на третину у порівнянні до такої у вихідному фоні, і цей ефект спостерігався у чотирьох з восьми досліджуваних нейронів. Величина потенціалу дії за умов впливу ЕМВ зменшувалась на 17%, а вхідний опір мембрани зменшувався на 54% у порівнянні до вихідних параметрів – ці ефекти відтворювались у всіх досліджених нейронах. Однак слід зазначити, що вказані ефекти були короточасними і тривали до 2 хв. Автори дійшли висновку, що вказані ефекти є наслідком специфічної абсорбції ЕМВ структурами тканини і не пов'язані з нагрівом тканин. Блокування внутрішньоклітинного сигнального медіатора Ca^{2+} не супроводжувався суттєвими змінами подібних ефектів, що є свідченням прямої взаємодії ЕМВ та мембрани клітини. Таким чином, результати авторів вперше продемонстрували прямий вплив міліметрового випромінювання на утворення нервової тканини, що може мати значення у

використанні даного типу випромінювання при лікуванні захворювань нервової системи.

В дослідженні Попова В.И. и соавт., (2001) встановлено, що локальний вплив низькоінтенсивним (50 мкВт/см^2) електромагнітним випромінюванням вкрай високої частоти (42,0 ГГц) на проекцію точки акупунктури МС-8 лао-гун лапи щура приводить до дегрануляції тучних клітин (мастоцитів) дерми. Автори припускають, що саме ця реакція може бути початковою інформаційною для подальших зрушень, які спостерігаються в організмі щура. В роботі Яшина А.А., Субботина Т.И. (2002) було отримано ефекти виникнення сну у щурів за умов впливу низько інтенсивним ($P < 10 \text{ мВт/см}^2$) ВВЧ ЕМВ, який було модульовано на частоті дельта-активності. Причому йшлося про вплив на біологічно активні точки.

Значне число наукових праць присвячене вивченню впливу ЕМВ ВВЧ на клітини збудливих тканин. Так, встановлено ефекти ВВЧ на спонтанну електричну активність поодиноких нейронів мозку *Taeniopygia Gutatta* [Semm, 1995]. В роботах С.И. Алексеева, М.С. Зискина (1997) було досліджено вплив ЕМВ ВВЧ (61,22 и 75,0 ГГц) на спонтанну електричну активність пейсмекерних нейронів моллюска *Lymnaea stagnalis* і встановлено розвиток динамічної реакції гальмування електричної активності нейронів. Встановлено наявність впливу мікрохвиль не тільки на кінцеві нервові закінчення, але й на нервові волокна.

Авелев В.Д. та Акоев Г.Н., (1991) описали стимулюючий вплив ВВЧ-випромінювання довжиною хвилі 5,6 мм на ріст нейритів сенсорних нейронів і проліферацію гліальних елементів. Експериментальні дослідження, які було проведено на ізольованих препаратах (аксон кальмара, сідничний нерв жаби і інш.), продемонстрували можливість безпосереднього впливу міліметрового випромінювання на периферичні елементи нервової системи [6]. Було встановлено стимулюючий вплив ЕМВ ВВЧ на регенерацію периферійних нервів, прискорення їх росту та процес мієлінізації [24]. Під впливом ЕМВ ВВЧ (54 ГГц, 5 мкВт/см^2) спостерігалось прискорення процесу відновлення

провідникової функції сідничного нерва жаби *Rana Temporaria*, що свідчить про вплив мікрохвиль на процес відновлення амплітуди потенціала дії. Автори дійшли висновку, що ВВЧ здійснює специфічний вплив на збудливі тканини, змінюючи властивості мембрани відносно розвитку біоелектричних сигналів.

Біологічні мембрани мають універсальне значення у функціонуванні клітин різного типу завдяки наявності в них спеціалізованих білків – рецепторів, здатності регулювати енергетичні та біохімічні процеси в клітині, а також здатність організовувати водний простір всередині та зовні клітини [28]. Передбачається, що в клітинних мембранах існують коливання дипольних груп, що й знаходиться в основі резонансної взаємодії ЕМВ з мембранними утвореннями живої клітини. Дані літератури щодо впливу ЕМВ безпосередньо на мембранні утворення включають дослідження збудливих та незбудливих клітин, модельних систем – ліпосом та бішарових ліпідних мембран. В одній із перших робіт Мирутенко и др. в 1975 р. було встановлено зниження величини мембранного потенціала нервових клітин ізольованих гангліїв моллюска *Planorbis Corneus* в результаті впливу ЕМВ. При цьому виразність ефекту знаходилась в прямій залежності від величини абсорбованої енергії випромінювання. Явище деполяризації мембрани під впливом випромінювання зв'язувалось авторами цієї роботи зі змінами мембранної проникності для йонів, які є відповідальними за генерацію мембранного потенціала. Деякі дослідники спостерігали гіперполяризацію мембран збудливих клітин при опроміненні. Подібний ефект пояснювали змінами пасивної проникності мембран і змінами активності Na-насоса. Крім того, показано, що зміни електричної активності клітинних мембран супроводжується збільшенням Ca^{2+} і K^{+} -струмів, причому специфічних частотних залежностей при цьому не спостерігали.

Таким чином, як при безпосередніх впливах на нейрональні утворення, так і при впливах на шкіру експериментальних тварин, ЕМВ ВВЧ здатне викликати значні зміни функціонального стану центральних відділів нервової системи.

1.3. Ефекти ЕМВ ВВЧ на функціональну активність незбудливих тканин

Як встановлено численними дослідженнями, найбільш гостро реагують на вплив ЕМВ ВВЧ клітини імунної системи та периферичної крові. Так, в роботах Аловской А.А. и Гапеева А.Б. и соавт. (1997; 1998), Гапеева и др., (1996; 1997; 1999; 2000) було досліджено вплив низькоінтенсивного модульованого ЕМВ ВВЧ (41,75-42,15 ГГц) на функціональну активність нейтрофілів мишей *In Vitro*. Результати досліджень Гапеева А.В. с сотр. (1996) свідчать про квазірезонансне інгібування низькоінтенсивним безперервним ЕМВ ВВЧ продукції активних форм кисню нейтрофілами, які були активовані опсонізованим зимозаном. Напроти, праймування нейтрофілів різними агентами (ліпополісахарид з *E.Coli*, інсулін, хемотаксичний пептид) в залежності від концентрації агентів змінювало чутливість клітин до ВВЧ впливу [57]. Встановлено посилення функціональної активності лімфоцитів та нейтрофілів крові під впливом ВВЧ випромінювання, визначено розвиток частотно-залежного інгібування швидкості фагоцитозу, рівня хемолітичності лейкоцитів. ЕМВ ВВЧ (53,57 – 78,33 ГГц) посилює рецептор-залежну адгезію нейтрофілів крові людини *In Vitro*, яка є одним із ключових елементів реалізації нейтрофілами свого реактивного потенціалу. Зважаючи на подібний ефект, ВВЧ випромінювання здатне регулювати виразність запального процесу. Під впливом ЕМВ ВВЧ на лімфоцити та фібробласти людини активується синтез фітокіна, який здійснює на клітині цієї лінії вплив, що нагадує ефекти фактора росту. Передбачається, що зміни функціонування клітин крові під впливом ЕМВ ВВЧ пов'язані з впливом на клітинну мембрану та кальцій-залежну регульовану активність. Однак, механізми подібних впливів залишаються предметом досліджень.

Результати досліджень свідчать про високу чутливість еритроцитів до ЕМВ міліметрового діапазона. Так, ЕМВ ВВЧ достовірно збільшує швидкість зсідання еритроцитів *in vitro*, що може бути пов'язано зі збільшенням агрегації

червоних клітин крові. Визначено, що опромінення еритроцитів супроводжується інтенсифікацією процесів регенерації, яке пов'язане з характерними кількісними та якісними змінами вмісту ліпідів в еритроцитарних мембранах. Після експериментального ВВЧ-впливу на зразки цілісної крові тварин *in vitro* паралельно зі зниженням кількості еритроцитів визначалось збільшення їх середнього діаметра, периметра, об'єму та зниження жорсткості мембрани. За подібних умов впливу ВВЧ із еритроцитів вивільнюються тромбoplastичні сполуки і речовини з антигепаріновою активністю, про що свідчать збільшення часу рекальцифікації крові та зниження засвоєння протромбіна у порівнянні до контрольних зразків крові. Отримано переконливі докази впливу ЕМВ ВВЧ на функцію транспорту кисню та антиоксидантний потенціал еритроцитів [15]. При дослідженні електрофоретичної рухливості еритроцитів були встановлені зміни функціональної активності еритроцитів тварин, які пов'язані зі змінами електрокінетичних властивостей клітин під впливом шумового ВВЧ опромінення низької інтенсивності в частотному діапазоні від 53 до 78 ГГц. ВВЧ-вплив викликав збільшення електрофоретичної рухливості еритроцитів, яке слабшало з часом, причому максимум змін спостерігався через 1,5 г з моменту припинення опромінення. Дослідження впливу ЕМВ частотою 42,19 та 53,54 ГГц на гемореологічні параметри і морфофункціональні показники еритроцитів практично здорових осіб виявило значиме підвищення в'язкості цілісної крові і агрегаційної здатності еритроцитів за умов *in vitro*. ЕМВ ВВЧ є також ефективним методом відновлення показників фізико-хімічних властивостей еритроцитів хворих на стенокардію, хронічний генералізований пародонт та інш. [60].

Важливим щодо розуміння механізмів впливу ЕМВ ВВЧ є ефекти випромінювання на субклітинному рівні.

Так, в дослідженнях Б.В.Дерягина и М.В.Голованова (1986) показано, що ЕМВ ВВЧ на різних частотах може взаємодіяти з різними ділянками біомакромолекул. Дослідження впливу випромінювання на молекули гемоглобіну засвідчило, що на резонансних частотах молекули можуть

переходити в нові конфірмаційні стани, які відрізняються розподілом заряду електронів і градієнтом електричного поля на ядрі заліза. При цьому за подібних умов спостерігається перебудова третинної структури в глобіновій частині молекули, відбувається зміна її динамічних властивостей. Дослідження оптичних спектрів поглинання гемоглобіну після ВВЧ опромінення засвідчили наявність змін в області 630 нм, що є свідченням часткового окиснення заліза, прискорення процесу переходу оксигемоглобіну в метгемоглобін.

До інших відомих ефектів ВВЧ можливо віднести наступне: здатність міліметрових хвиль ініціювати синтез АТФ в клітинах [82], генерація резонансних коливань мембран мітохондрій, яка приводить до інтенсифікації біохімічних процесів в клітині.

Значна кількість робіт по вивченню впливу ЕМВ ВВЧ на мембранні системи присвячена дослідженню проникності мембран незбудливих клітин (еритроцитів та лімфоцитів). Мембрани еритроцитів, які циркулюють в капілярному руслі, і які змінюють свої бар'єрні властивості, можуть викликати регуляторні впливи на рівні цілого організму, а також прямо впливати на активність окремих органів. В дослідженнях Ильиной С.А. (1987; 1991) встановлено зменшення осмотичної стійкості мембран еритроцитів під впливом ЕВМ, зменшення проникності мембран для йонів калію на 30-40% у порівнянні до неопромінених зразків. Встановлено також зниження йонної проникності мембран еритроцитів, яка була збільшеною в результаті електричного пробою, а також збільшення електричної міцності еритроцитів під впливом ЕМВ ВВЧ (40-50 ГГц, 1-5 мВт/см²).

В експериментах, в яких вивчали вплив міліметрових хвиль частотного діапазону від 53 до 78 ГГц на стійкість мембран еритроцитів тварин (In Vitro), було встановлено, що міліметрове випромінювання підвищує стійкість мембран еритроцитів до гемолізуючого впливу гіпертонічних розчинів, гальмує перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ). Авторами була вказана думка про упорядкування розташування ліпідних молекул в мембрані еритроцитів, що збільшує силу гідрофобної взаємодії. Однак в роботі Бабаджаняна и др. (2003)

показано, що після однократного впливу ВВЧ (50-70 ГГц) реєструвались структурні перебудови в організації мембран еритроцитів, які могли бути причиною підвищення активності ПОЛ і збільшення кількості активних форм кисню і радикалів органічних молекул. Встановлено модулюючий вплив ЕМВ частотного діапазону від 53 до 68 ГГц і на активність ферментних систем еритроцитарних мембран (підвищення активності амілази при практично відсутності ефекта на активність АлАТ в сироватці крові). Такий ефект можливо пояснити абсорбцією енергії міліметрового випромінювання великими білковими молекулами, яке не супроводжувалось змінами їх конформації і, відповідно, не впливало на їх каталітичну активність.

В досліджах *in vitro* також було зареєстровано збільшення проникності клітинних мембран для йонів Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+} та інших йонів, зростання активності транспортних АТФ-аз під впливом ЕМВ ВВЧ. Деякі автори підкреслюють важливу роль, яку відіграє йонізований кальцій в прояві ефектів ВВЧ-впливів. Слід підкреслити, що нетеплові ефекти ВВЧ спостерігаються включно за умов, коли йдеться про наявність потоків йонів кальцію через плазматичну мембрану клітин і в тих випадках, коли йони кальцію є регуляторами досліджуваного процесу [Adey, 1988; Wallechek, 1992; Сафронова и др., 1997; Аловская и др., 1998]. Так, нетеплові ефекти визначені на Ca^{2+} -залежних калієвих та хлорних каналах і не спостерігались на потенціал-залежних калієвих та кальцієвих каналах, де можливо спостерігати тільки теплові ефекти ЕМВ ВВЧ.

Згідно точки зору низки авторів [57], низькоінтенсивне ЕМВ ВВЧ шляхом впливу на кальцій-залежні системи внутрішньоклітинної сигналізації здатні змінювати концентрацію внутрішньоклітинного йонізованого кальцію чи змінювати спорідненість білків з цими йонами. Так, наприклад, спостерігалось збільшення калієвої проникності мембран при збільшенні внутрішньоклітинного рівня йонізованого кальцію в еритроцитах, в нервових клітинах морського молюска *Aplysia* та виноградного слимака. Було встановлено, що ВВЧ-випромінювання викликає вивільнення йонів кальцію, які

знаходяться в зв'язаному стані з макромолекулами поверхневого шару мембран. Автор вважає, що явища вивільнення та зв'язування Ca^{2+} поліаніонами поверхневого шару можуть розглядатись в якості кооперативного процесу з тригерним запуском в якій-небудь ділянці, яке є викликаним зміною конформації макромолекули під впливом електромагнітного поля. На калієвих каналах, які активуються йонами кальцію методом фіксації потенціалу «patchclamp», визначено зміни швидкості спорідненості каналоформуєчих білків до Ca^{2+} та коефіцієнта Хілла цієї реакції під впливом ЕМВ ВВЧ. Причому у білків з високою спорідненістю до Ca^{2+} константа спорідненості збільшувалась, а у білків з відповідно низьким коефіцієнтом спорідненості константа дисоціації – зменшувалась [176]. Також встановлено, що ефекти ЕМВ ВВЧ на йонні канали є опосередкованими через водний розчин, який контактує з внутрішньоклітинною стороною йонних каналів [176].

Таким чином, результати досліджень демонструють високу чутливість клітинних мембран до впливу ЕМВ ВВЧ низької інтенсивності. ВВЧ випромінювання нетеплової інтенсивності здатне індукувати структурні перебудови в мембранах, що супроводжується змінами проникності мембран і швидким закриттям окремих з них, через які здійснюється неконтрольований витік йонів.

1.4. Гіпогеомагнітний чинник, як фактор низької інтенсивності, що викликає біологічні ефекти

Слабкі ЕМП та слабкі МП є важливими факторами регуляції діяльності організму, в тому числі на рівні геному. Останнім часом встановлено високу біологічну дію саме слабких за інтенсивністю впливів магнітного та електромагнітного полів [122]. Так, Фесенко Е.Е. (2001) показав, що слабкі комбіновані магнітні поля (постійне поле - 25-130 мкТл; змінне поле - 0,01-0,2 мкТл, діапазон ефективних частот змінного компонента 1-10 Гц) суттєво прискорюють процеси гідролізу ряду білків і пептидів (ангіотензин 1, А-А- і Б-ланцюги інсуліну бика й ін.). Досліджені концентраційна залежність, динаміка

процесу, залежність ступеня виразності ефекту від параметрів магнітних полів. Можна вважати, що ефект прискорення спонтанного гідролізу білків при впливі слабких МП є принципово важливим в оцінці їх біологічної активності, а також може виявитися істотним для досліджень структури білків. Враховуючи, що нейропептиди відіграють виняткову регулюючу роль, ініціюють практично всі нейро-ендокринні процеси, дані закономірності представляються досить важливими.

Фесенко Е.Е., (2001) було показано, що вплив дуже слабких МП зі змінним компонентом порядку десятків нанотесел і постійного МП, порівняного по величині з геомагнітним полем, в умовах, що відповідають «циклотронному резонансу» для іонних форм молекул ряду амінокислот, приводить до істотного зниження стійкості ДНК хроматину до ДНКаз. У значній мірі цей ефект обумовлений зниженням функціональної активності ряду ядерних білків - інгібіторів ДНКаз, яке може бути сполучене зі структурними ушкодженнями цих білків. При аналізі причин такого зниження було відзначено істотне прискорення процесів обмеженого гідролізу досліджуваних білків, а також зміна ряду параметрів флуоресценції білків, яке було інтерпретовано як наслідок зміни мікрооточення білків у водному середовищі при дії слабких МП, обумовлене структурними перебудовами водної фази.

Можливим є той момент, що в деякому виді енергія зовнішнього ЕМ поля може бути акумульована у вигляді формування "тимчасових енергетичних структур". На думку Корольова А. Ф. і співавт. (2001), вплив змінного магнітного поля (на відміну від постійного) дійсно може впливати на діелектричні асоційовані рідини, провокувати утворення замкнених або згорнутих у спіраль ланцюжків молекул.

У роботі Овечкиной З.А. і співавт. (2001) встановлено, що однократний вплив ПЕМП частотою 8 Гц і індукцією 5 мкТл приводить до достовірних змін ряду метаболічних показників тканини печінки, причому характер цих змін неоднаковий у тварин з різним типом поведінки в «відкритому полі». Серед

вивчених метаболічних показників у печінці тварин найбільш реактивними до дії МП є каталаза й пероксидаза, активність яких у більшості випадків знижувалася. Характер змін активності ферментів енергетичного обміну в пацієнтів з різними індивідуально-типологічними особливостями в результаті дії ПЕМП дозволяє припустити, що регуляція активності даного метаболічного блоку може здійснюватися шляхом активації й інгібіції окремих його ділянок для досягнення найменшого відхилення від оптимальної інтенсивності роботи системи в цілому. У результаті дії ПЕМП змінюються кореляційні зв'язки між показниками, що свідчить про зміну характерного для інтактних тварин балансу між функціональною активністю окремих метаболічних систем.

В дослідженні [25, 62, 79] вивчено реакції системи крові за умов електромагнітної депривації. Авторами визначено достовірні відмінності коагуляційної активності за умов *in vivo* та *in vitro*. При цьому вплив гіпогеомагнітним полем за умов *in vivo* супроводжується виникненням гіперкоагуляційного синдрому, в той час як за умов *in vitro*, навпаки, спостерігається гіпокоагуляція.

Вплив ослабленим гіпогеомагнітним полем на суцільну кров донорів не супроводжувалась змінами в системі гемостазу. Дослідження впливу гіпогеомагнітного чинника на спонтанну та ослаблену агрегацію тромбоцитів засвідчило, що після впливу ослабленого геомагнітного поля спонтанна агрегація тромбоцитів не змінювалася, але після додання АДФ гальмування агрегації ставало достовірним. При цьому виявлялись індивідуальні особливості реагування індивіда на вплив факторів гіпогеофізичної природи в цілому. За умов застосування екранованого простору (мінус поле) спостерігалось зниження мембранного потенціалу

Отримані авторами результати засвідчили, що за умов екранування простору (мінус поле) спостерігається зниження мембранного потенціалу мононуклеарних клітин крові людини, що, в свою чергу, супроводжується змінами в системі генерування та гальмування продукції активних форм кисню. Приймаючи до уваги важливу роль мононуклеарних клітин в регуляції

широкого спектра захисних реакцій організму, можливо припустити, що встановлена закономірність пояснює молекулярно-клітинні механізми магніточутливості та магнітореактивності. Автори дійшли висновку, що форменні елементи крові можуть виступати в якості своєрідного екрана, який «нейтралізує» гіпогеомагнітний вплив, що проявляється у вигляді відсутності реакції системи гемостазу при впливі на суцільну кров донорів геомагнітного поля дуже низької напруженості.

Таким чином, на рівні цілого організму (*in vivo*) вплив ослабленого геомагнітного поля (ОГМП) супроводжується реакцією гіперкоагуляції, яка детермінована системними процесами і реалізується за механізмами, які споріднені зі стрес-реакцією. В той же час, за умов *in vitro*, коли повністю виключено вплив регуляторних і стрес-реалізуючих систем організму, спостерігається синдром гіпокоагуляції.

Гігієнічні дослідження засвідчили, що в екранованих камерах спеціального призначення, які знайшли застосування в радіотехнічній та радіоелектронній галузях виробництва, рівні геомагнітного поля є зниженими в 1,5-18 разів, в той час як в екранованих будівлях і спорудах радіолокаційних комплексів аеропортів цивільної авіації – в 1,7 – 5 разів, в підземних спорудах метрополітену – в 2-10 разів, промислових будівлях із залізобетонних конструкцій – в 1,3 – 2,5 разів, в службових приміщеннях банків – в 1,2-4 рази, в засобах наземного та повітряного транспорту – в 1,1-5 разів, в транспортно-технологічних машинах – в 1,8-8,5 разів. За вказаних умов відбувається нерівномірне зниження геомагнітного поля з наявністю електромагнітного випромінювання від промислових джерел [Макеев Ю.В.и соавт., 1996].

Результати клініко-фізіологічних обстежень осіб, які тривалий час працюють в умовах екранування від геомагнітного поля (при його ослабленні в 3-10 разів), засвідчили виникнення порушень діяльності центральної нервової системи, порушення з боку серцево-судинної системи, імунної реактивності організму та морфологічного складу крові. Так, з боку ЦНС визначено зниження обсягу інформації, яку сприймає та обробляє людина, рухливості

нервових процесів на тлі зростаючої напруги регуляції вегетативного відділу нервової системи, що визначалось збільшенням амплітуди коливань центра маси тіла людини, амплітуди тремора рук. Крім того, порушення з боку імунної системи характеризуються розвитком імунодефіциту. За подібних умов збільшується ризик виникнення ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії, спостерігається виникнення цих форм патології в молодому віці.

При експериментальних дослідженнях на тваринах, яких утримували в гіпогеомагнітних умовах, спостерігались зміни умовно-рефлекторної діяльності, які свідчать про порушення сили нервових процесів в бік посилення гальмування, зміни активності гонадотропних гормонів гіпофіза-фоликулостимулюючого та лютеїнізуючого, подовження статевого цикла, а також морфофункціональні порушення в яєчниках та уразі, зменшення числа сперматогоній в звитих каналцях сім'яників, підвищення доімплантаційної смертності нащадків, яких отримували від самців, яких тривалий час утримували в гіпогеомагнітному середовищі та інтактних самиць, пригнічення гуморальних та клітинних компартментів імунної системи.

Магнітне поле Землі (геомагнітне поле, ГМП) має відносно сталу величину, яка може коливатись залежно від місця розташування від 25 до 60 мкТл. В той же час, в житлових та промислових приміщеннях ситуація є іншою – як правило, йдеться про ослаблення ГМП.

Низькоінтенсивні електричні та магнітні поля викликають помітний вплив на біологічні об'єкти. Подібні фактори здатні змінювати конфігурацію протеїнових молекул, здійснювати ефекти на рівні клітин та організму в цілому [McCaig et al., 2005; Cespedes Ueno 2009]. Подібні ефекти є добре відтворюваними і можуть бути використані з метою терапії [Pilla 2002; 2006; Nuccitelli 2003; Volpe 2003; Balakatounis and Angoules, 2008; Colbert et al.2009; Strauch et al., 2009]. Однак механізми здійснення подібних впливів залишаються нерозкритими [Eremenko et al., 1997; Harland et al., 1999; Cook et al., 2002; Barnes 2006]. Останнім часом накопичуються дані досліджень ефективного

впливу на різні клітини низькоінтенсивного магнітного поля [Simko et al., 2001; Del Re et al., 2004---; Prato et al., 2005; Barnes 2006; Martino et al., 2010].

В дослідженні Martino C.F. et al., (2010) вплив слабким магнітним полем (60 та 120 мкТл) супроводжувався збільшенням росту ендотеліальних клітин пуповинної вени людини на 40% протягом 48 г у порівнянні до контролю, в якому відповідні тканини знаходились за умов застосування екранування від постійного магнітного поля в камерах, де індукція складала 0,2- 0,7 мкТл. Також після впливу вказаними параметрами магнітного поля збільшувалась активність ендотеліальної синтази оксиду азоту. У відповідності до отриманих результатів авторами було запропоновано механізм здійснення відповідних впливів магнітним полем, які зводились до змін енергії переходів спінового стану електронів, а саме - між синглетним та триплетним станом електронів, що, в свою чергу, позначалось позитивно на продукції вільнорадикальних форм кисню. У відповідності до цих даних знаходяться результати Steiner and Ulrich (1989), Timmel Henbest (2004), в яких за умов *ex vivo* встановлено зміни швидкості продукції вільних радикалів при застосуванні подібних за інтенсивністю магнітних полів. Автори зазначають, що в умовах *in vivo* збереження здатності модулювати швидкість утворення вільних радикалів означає можливість викликати значні функціональні відповіді за рахунок посилення первинного ефекту впливу через численні метаболічні шляхи.

Важливим результатом Martino et al., (2010) є той факт, що статичні магнітні поля порогової інтенсивності здатні змінювати ріст та розмноження клітин, причому редуція постійного магнітного поля до 20 мкТл усувала вплив на процес росту та розмноження клітин. Слід зазначити, що низькоінтенсивне магнітне поле здатне впливати на поведінку тварин [Choleris et al., 2002; Prato et al., 2005].

Також слід зазначити, що в роботах Prato F.S. (2005) ефект аналгезії спостерігався тільки за умов утримування щурів в гіпогеомагнітних камерах з м'ю-металом, в той час як кільця Гельмгольца, які також знижували індукцію магнітного поля, подібного ефекту не давали. Тобто, зважаючи на те, що кільця

Гельмгольца здатні блокувати тільки статичний компонент магнітного поля, можливо припустити, що ефект аналгезії є результатом впливу низькочастотного магнітного поля.

В дослідженнях Девицина В.Д. и соавт. (2005) встановлено, що короткочасне однократне та повторне перебування в середовищі ослабленого геомагнітного поля в організмі здорових людей викликає компенсаторні пристосувальні реакції: значиме зростання низькочастотного внеску в загальну потужність спектру кардіоритму – з 26 до 38%, збільшення в активності альфа ритму в ЕЕГ в 1,3- 2,4 рази, збільшення кровонаповнення тканини мозку за даними реоенцефалографії на 18-25%, що відповідає впливу геомагнітного поля Землі на функціональний стан серцево-судинної та центральної нервової систем.

У хворих на артеріальну гіпертензію короткочасна однократна геомагнітна деривація викликає, на відміну від практично здорових людей, значне збільшення – з 35 до 46% долі дуже низькочастотного спектру в загальній потужності кардіоритму і підвищенню рівня діастолічного артеріального тиску в середньому на 16%. Встановлено, що для хворих на артеріальну гіпертензію характерними є виразні кореляційні зв'язки (від 0,46 до 0,61) систолічного артеріального тиску з геліофізичними флуктуаціями під час обстеження, які значимо не змінюються за умов короткочасної геомагнітної деривації. При короткочасному ослабленні геомагнітного поля залежність динаміки артеріального тиску і електричних параметрів організму від рівня сонячної активності і геомагнітної індукції в ранньому онтогенезі як самих обстежених осіб, так і їх батьків, у хворих на артеріальну гіпертензію збільшується, а у практично здорових – зменшується. В той же час тривалий вплив гіпогеомагнітного чинника сам по собі є стресогенним і викликає значні порушення гомеостазу - зменшує приріст маси тіла, викликає переважання катаболічних процесів над анаболічними, змінює залежно від типу реактивності міжвидову агресивну поведінку щурів.

В роботі Девицина Д.В. і співав. (2005) досліджували функціональні показники щурів за умов їх утримання в ослабленому в 600 разів геомагнітному полі, яке здійснювали щодобово протягом 18 г на протязі 21 доби. Також за подібних умов в окремій групі відтворювали трансформацію геомагнітного нахилу. Проведені дослідження засвідчили, що тривала дробна експозиція тварин до впливу преформованого геомагнітного середовища модифікує залежність електричних параметрів від космофізичного середовища, а також змінює поведінкові характеристики та активність гормональних систем експериментальних тварин. Перебування щурів в установках з ослабленим магнітним полем чи з трансформацією геомагнітного нахилу викликає однонаправлену, але різну за виразністю зміну зазначених показників. Так, автори зазначають, що експозиція експериментальних тварин до геомагнітного поля з трансформованим нахилом викликає більш виразне збільшення процесів анаболізму, що проявляється у збільшенні рівня тестостерона, а також маси органів репродуктивної системи тварин у порівнянні до щурів, яких утримували в гіпогеомагнітному середовищі без відповідної трансформації нахилу геомагнітного поля. В свою чергу у щурів, які знаходились в гіпогеомагнітних умовах, проявлялась більш виразна агресивність в тесті міжвидової агресії. Встановлено факт, що щури, яких утримували протягом трьох тижнів в гіпогеомагнітних умовах стають більш чутливими до протонних та електронних компонент космічного випромінювання, що дозволяє в свою чергу виявляти раніше невідомі компоненти біотропних впливів зазначених факторів [Владимирский Б.М., 2000]. Автори припускають, що можливим є процес збільшення потреби в регуляторній інформації за подібних умов, дефіцит яких моделюється за умов гіпогеомагнітного утримання щурів [Дмитриевский И.М., 1998].

При утриманні щурів в гіпогеомагнітному середовищі з трансформованим нахилом ліній геомагнітного поля кількість корелятивних зв'язків була меншою у порівнянні до такої, коли утримували щурів лише в гіпогеомагнітному середовищі. Ці відмінності можуть ілюструвати, на думку

авторів, географічні відмінності відповідних взаємозв'язків та стану організму людини в залежності від космофізичних факторів.

Нейрони головного мозку щурів виявляють високу чутливість до слабких зрушень магнітних полів [Шпинькова В.Н.и соавт., 2000]. Через це гіпогеомагнітні умови визначають характер та виразність ефекту взаємодії організму людини з космофізичними чинниками [Дубров А.П., 1974]. Автори дійшли висновку, що результатом впливу гіпогеомагнітного поля є генералізована реакція з боку багатьох систем організму, включаючи ЦНС, яка за своїми характеристиками відповідає «неспецифічному інформаційному синдрому дезінтеграції функціональних систем» [Зилов В.Г., 2002]. В якості однієї із складових виступає на перший план реакція стресу, яка нівелює відмінності у відношенні до природи стресорних чинників, які впливають на організм. Специфічним наслідком експозиції в преформованому гіпогеомагнітному середовищі є підвищення гетерогенності в групах експериментальних тварин у відношенні до їх індивідуальної реактивності по відношенню до чинника, який впливає на організм тварини.

Таким чином, аналіз літературних даних свідчить про високий ступінь чутливості структур нервової системи до дії електромагнітних полів. Однак існує певний розрив між застосуванням фундаментальних закономірностей діяльності ЦНС і їх дослідженнями в аспекті вивчення ефектів зовнішніх ЕМП. Так, зокрема, вплив гіпогеомагнітними полями, що забезпечують деаферентацію нервової системи, може являти собою перспективний напрямок дослідження чутливості мозку до ефектів ЕМВ ВВЧ, оптимізації та стандартизації якості та виразності впливу ЕМВ ВВЧ. При цьому істотним, але не дослідженим аспектом є вплив ВВЧ на моделях епілептичного синдрому. Недостатньо вивченими залишаються такі аспекти, як участь нейромедіаторних систем у розвитку ефектів ЕМВ ВВЧ, зміна реактивності структур мозку у відношенні фармпрепаратів, що модулюють функціональний стан відповідних нейромедіаторних систем мозку.

РЕЗЮМЕ РОЗДІЛУ

На сьогодні встановлені коригуючі впливи ЕМВ ВВЧ у відношенні до різних за своєю природою захворювань людини, визначені основні можливі механізми акцепції та подальшого розвитку впливів ЕМВ. Серед цих механізмів зазначають резонансний вплив за участі як біологічно активних молекул (оксид азоту), так і структури мембран клітин. Значні підтвердження при експериментальних дослідженнях отримала мелатонінова теорія рецепції ЕМВ ВВЧ. При цьому важливими залишаються впливи та функціональні зрушення з боку структур нервової системи. Залишаються нез'ясованими умови оптимізації коригуючих лікувальних впливів, роль гіпогеомагнітного чинника в реалізації ефектів ЕМВ ВВЧ. Причому відсутні систематичні дослідження ефектів ЕМВ ВВЧ на моделях нейропатологічних синдромів, які б дозволяли відстежити особливостей їх патогенезу за умов відповідних впливів. Відсутні дослідження впливу ЕМВ ВВЧ на різних за патогенезом моделях епілептичного синдрому, в тому числі за умов комбінованого використання ЕМВ ВВЧ та протиепілептичних препаратів.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Експериментальні тварини

У дослідженнях, присвячених вивченню механізмів різних форм підвищення збудливості мозку, а також патогенезу епілептичного синдрому, найчастіше об'єктом дослідження використовують мозок щура [Шандра А.А. и соавт., 1999; Окуджава В.М. и соавт., 1979; Rosernich C.V. et al., 2000; Loscher W. et al., 1996]. Виходячи з методичних переваг, а також ґрунтуючись на цілях і завданнях дослідження, в дійсному дослідженні експериментальними тваринами було обрано статевозрілих щурів обох статей лінії Вістар. Робота з експериментальними тваринами проводилася відповідно до вимог, викладених в "Міжнародних рекомендаціях по проведенню медико-біологічних досліджень з експериментальними тваринами", запропонованих Радою міжнародних медичних організацій в 1985 р., розробленому на їх основі додатку до Наказу Міністерства охорони здоров'я СРСР № 755 від 12.08.1977 р. "Про заходи щодо подальшого вдосконалення форм роботи з використанням експериментальних тварин", а також відповідно до зауважень, викладених в "Листі комісії з проблеми етики відношення до тварин" (Успіхи фізіологічних наук.- 1993-Т.24,№4.- С.108).

Дослідження проводилися в умовах гострого і хронічного експерименту на 390 білих щурах-самцях лінії Вістар масою від 180 до 240 г. Тварин утримували в індивідуальних боксах з природною зміною світла і темноти та вільним доступом до води і їжі. З метою приручення, щурів перед початком експеримента тримали в руках по 2-3 хв щодобово протягом 5 діб, що полегшувало подальші експериментальні дослідження з тваринами [Буреш Я. и др., 1991].

2.1. Моделі епілептичної активності

2.1.1. Осередки ЕпА. Поодинокі епілептичні осередки викликали у експериментальних тварин за умов їх вільної поведінки шляхом внутрішньомозкового введення епілептогенів. Імплантацію канюль для моделювання осередків ЕпА в структури гіпокампу проводили по методиці, описаній в літературі [Волошин М.Я., 1987; Буреш Я. и др., 1991]. Оперативні втручання з приводу імплантації направляючих канюль і реєструючих електродів у щурів проводили під кетаміновим наркозом (100,0 мг/кг, в/очер), для чого тварин фіксували в стереотаксичному апараті „СЕЖ-5”. Після фіксації голови тварини здійснювали інфільтрацію м'яких тканин голови і області зовнішнього слухового проходу 0,5% розчином новокаїну. Стереотаксична імплантація канюль здійснювалась через висвердлені за допомогою бормащини БЕБ-06М трепанаційні отвори. З метою введення каїнової кислоти в лівий бічний шлуночок схожим чином імплантували канюлі відповідно до координат стереотаксического атласу (AP= 0,8; L = 1,5; H = 3,5) [Paxinos G., Watson C., 1982].

В якості канюль використовували електролітично заточені ін'єкційні голки із неіржавіючої сталі із зовнішнім діаметром 0,6 мм; довжина канюлі складала 7,0 мм. Краї операційних ран інфільтрували 0,5% розчином новокаїну. Місцеве знеболення повторювалося кожні 0,5 години. Канюлі і реєструючі електроди кріпили до поверхні черепа за допомогою швидкотвердіючої стоматологічної пластмаси типу «Норакріл». Тварин спостерігали в експерименті через 10-14 діб з моменту здійснення оперативного втручання.

Осередки епілептичної активності викликали за допомогою введення у вентральні відділи гіпокампу (AP= -4,3; L= 4,5; H= 8,0) [Paxinos G., Watson C., 1982] розчинів різних епілептогенів. Так, з цією метою застосовували введення натрієвої солі бензілпеніциліна (10000 ОД/мл свіжого розчину), каїнової кислоти (2,0 мг/мл), а також азотнокислого стрихніну (30,0 мг/мл). 1,0 мкл вказаних розчинів епілептогенів вводили впродовж 1,0 хв за допомогою

мікроін'єктора "Hamilton", сполученого за допомогою поліхлорвінілової трубки діаметром 800 мкм з ін'єкційною, електролітично заточеною голкою зовнішнім діаметром 400 мкм, після чого ін'єкційні канюлі залишалися на місці ще впродовж 30 с.

Визначали латентний період появи епілептичних розрядів в зоні застосування епілептогену, тривалість їх існування. Для характеристики осередкової ЕпА використовували показники амплітуди розрядів (мВ), а також частоту потенціалів за 1 хв спостереження. Застосовували також показник потужності вогнищ, який обчислювали шляхом множення середньої амплітуди розрядів на число потенціалів за 1 хв спостереження [Шандра А.А.и соавт., 1999].

2.2. Коразол-індукований кіндлінг

Для відтворення фармакологічного кіндлінга тваринам проводили 20-24 щоденних однократних внутрішньоочеревинних введень підпорогових доз коразолу (25,0-30,0 мг/кг) [Шандра О.А., 1998; Крыжановский Г.Н. и др., 1988,1989; Шандра А.А. и соавт., 1990]. Коразол викликає ефекти блокуючи хлорний канал рецепторів ГАМК і порушуючи тим самим ГАМКергічний гальмівний контроль [MacDonald R.L., Barker J.L., 1977]. Встановлено, що коразол може також надавати ефекти активування мембранних фосфоліпідів, протеаз і нуклеаз [Costa L.G., 2000]. У свою чергу, фосфоліпоінозїтиди грають важливу роль в міжклітинній сигналізації, формуванні вторинних месенджерів, активуванні генів, що забезпечують швидкі адаптивні зміни, і зрештою, - у формуванні довгострокових пластичних відповідей на діючу стимул-реакцію. Одним із следствий порушень функціонального стану фосфоліпідів мембран, коразолу, що відзначається під впливом, є вивільнення вищих жирних кислот, диацилглицеридов, ейкозаноїдів, перекисів ліпідів і радикалів кисню. Тому при введенні епілептогенів має місце посилена пероксидация ліпідів і протеїнів, зниження рівня глутатиона, а також

активності ферментів, що забезпечують антиоксидантний захист [Ahlemeyer B., Kriegstein J., 2000; Erakovic V. et al., 2000, 2003].

Важливою особливістю коразол-індукованого судорожного синдрому є його подібність абсансним проявам епілепсії [Шандра А.А.и соавт., 1999; Shandra A.A., Godlevsky L.S., 2005]. Тому дана модель і, зокрема, рання фаза киндлинг-синдрому була застосована в дослідженні як модель абсансної епілепсії, на якій досліджували ефекти вживання ЛПС.

Епілептоген вводили в об'ємі 0,10-0,20 мл в однакових умовах (в один і той же час доби, в лабораторії з однаковою освітленістю, вологістю, температурою і шумовим фоном). Після ін'єкції конвульсанта щурів поміщали в індивідуальні прозорі пластмасові камери (10 см x 25 см x 30 см) і спостерігали впродовж 60 хв. Тваринам контрольних груп в аналогічних умовах вводили однакову кількість 0,9% фізіологічного розчину NaCl (pH=7.4).

На ранній стадії киндлинга, що індукується коразолом, абсансні прояви судом верифікували по характерних малих судорожних реакціях тварин - завмиранням, тремору вібрис і голови тварин, сіпанню окремих груп м'язів морди і шиї, короткочасному почастишанню дихальних рухів, а також ністагму [Coenen A.M.L. et al., 1992; Danober L. et al., 1998]. Крім того, як показники судорожної активності, досліджували характерні спайк-хвилеву вибухову активність, яку реєстрували в корі головного мозку. Досліджували середню тривалість і частоту розвитку подібних спайк-хвильових комплексів [Coenen A.M.L. et al., 1992; Danober L. et al., 1998].

Судорожні прояви оцінювали за шкалою, запропонованою Шандра А.А. і соавт., (1999): 0 балів - відсутність судорожної реакції; 1 бал - миоклонічні здригання голови або тулуба; 2 бали - клонічні судоми м'язів тулуба і кінцівок; 3 бали - клонуси м'язів передніх кінцівок, під'їм тварин на задні кінцівки ("поза кенгуру"); 4 бали – генералізовані тонико-клонічні судоми з падінням тварин на бік.

2.4. Поведінкові реакції

2.4.1. Оцінка позно-рухових реакцій. З метою дослідження поведінкових реакцій тварин з експериментальним синдромом судомної активності використовували тест за Myslobodsky M. et al., (1980), який дозволяє дослідити опіат-обумовлені компоненти поведінки тварини. Слід зазначити, що здійснення даного тесту забезпечує також ідентифікацію нейрореплетичних змін, тобто тих змін, які пов'язані із зниженням активності дофамінергічних систем мозку.

Проведення даного тесту включає ряд проб, що забезпечують комплексну оцінку стану тварин:

1. Оцінка положення передніх кінцівок тварин при їх розміщенні на горизонтальному майданчику. Виділяли два типа симптомів, які виникали за цих умов : а) лапи широко розставлені, б) лапи знаходяться під тулубом (приведені);

2. Рефлекс перевертання. Рефлекс вважали нормальним, якщо після перевертання на бік тварина приймала вихідне вертикальне положення протягом 5 с. Якщо щур приймав вихідне положення більше, ніж за 5 с, рефлекс вважали порушеним;

3. Очні симптоми. Визначали наявність або відсутність екзофтальму і птозу;

4. Рефлекс рогівки. Рефлекс рогівки досліджували, проводячи по рогівці тварини тонким м'яким пензликом. Рефлекс вважали нормальним, якщо тварина при доторканні до рогівки негайно заплющувала око. Якщо щур заплющував око через 2 і більше секунд, рефлекс вважали порушеним;

5. Положення задніх лап при підніманні тварини за хвіст (вимушена поза). Щура піднімали за хвіст так, щоб передні лапи залишалися на поверхні столу, а задні піднімалися над поверхнею. Виділяли три типа поведінки тварини в даній пробі: а) лапи приведені до тулуба, б) лапи відведені від тулуба, в) лапи займають проміжне положення між відведенням і приведенням;

6. Тонус хвоста. Після закінчення дослідження "вимушеної пози" плавно відпускали хвіст тварини. В тому випадку, якщо хвіст залишався на вазі протягом 5-10 с, тонус хвоста вважали нормальним. Якщо хвіст зберігав тонічну напругу і утримувався не торкаючись підлоги більше, ніж 15 с, тонус вважали підвищеним; якщо тонус хвоста зберігався протягом 1-5 с, його вважали зниженими. Нарешті, якщо при опусканні хвоста він відразу ж падав на поверхню столу, визначали відсутність тонусу;

7. Захват передніми лапами. Щурів утримували у висячому положенні за хвіст. До передніх лап тварини торкалися олівцем і визначали, здійснює тварина захват олівця чи ні;

8. Тест "місток". Передні і задні лапи тварини поміщали на горизонтальні щаблини, що відстояли один від одного на довжину тулуба тварини. Тест вважали позитивним, якщо тварина зберігала надану їй позу протягом 30 с і більше;

9. Тест "вертикальний стрижень". Тварину поміщали на верхівку вертикально поставленого стрижня діаметром 3 см. Тест вважали позитивним, якщо щур залишався на верхівці стрижня протягом 10 с і більше;

10. Больовий рефлекс. Реакцію тварин на больове подразнення визначала за характером поведінки щурів при заціпуванні корнцангом кінчика хвоста протягом 30 с з моменту здійснення заціпування. Ступінь реакції на больовий подразник виражали в балах, прийнявши наступну шкалу оцінки : 0 балів - щур залишається нерухомим, не реагує на больовий чинник, 1 бал – в момент накладення заціпування підстрибує вперед, гризе і кусає розташовані перед ним предмети, не локалізуючи джерело подразнення, 2 бали - повертається у бік джерела больових відчуттів, гризе поверхню столу, пищить, але точно не локалізує подразник, 3 бали - щур чітко локалізує джерело болю, кидається на корнцанг, гризе, пищить, намагається звільнитися. У окремих дослідженнях визначали також латентний період виникнення больової реакції.

2.4.2. Дослідження циклу неспання – снання. Враховуючи залежність проявів епілептичного синдрому від фаз циклу неспання-снання [Биниауришвили Р.Г.и соавт., 1985; Буйков В.А., Перерва И.Г., 1999; Brodie M.J., Dichter M.A., 1996], а також розвиток порушень циклу неспання-снання у щурів з кіндлінг-індукованим епілептичним синдромом [Шандра А.А.и соавт., 1999], представляло інтерес дослідити особливості даного циклу за умов застосування ЛПС у кіндлінгових щурів.

Дослідження циклу неспання-снання проводилося в один і той же час доби впродовж чотирьох годин (в основному в період з 12.00 до 16.00 год). Кожна група експериментальних тварин складалася з 8 щурів. Після розміщення тварини в клітці з постійним рівнем штучного освітлення, проводили запис ЕКоГ. ЕКоГ оцінювали кожні 50 с. При обробці отриманої інформації використовували наступні характеристики циклу неспання-снання: загальний час поведінкового неспання, загальну тривалість сну, абсолютний час тривалості повільнохвильового сну, абсолютний час тривалості парадоксального сну, латентний період першого епізоду парадоксального сну і латентний період засипання. Оцінку фрагментованості парадоксального сну оцінювали по числу його епізодів за весь період спостереження.

2.5. Імплантація електродів для реєстрації електричної активності, внутрішньомозкові введення препаратів

Імплантацію електродів проводили за методикою, яка описана в літературі [Волошин М.Я., 1987; Буреш Я. и др., 1991]. Використовували ніхромовий або константановий дріт в лаковій ізоляції з діаметром кінчика 0,10-0,15 мм. Тварин наркотизували шляхом в/очер введення нембутала (35,0 мг/кг) або кетаміну (100,0 мг/кг) і імплантували електроди у відповідності до координат стереотаксичого атласу Paxinos G., Watson C., (1982) базолатеральний мигдалик (AP= -2,8; L= 4,5; H= 8,2), вентральний гіпокамп (AP= -4,3; L= 4,5; H= 8,0), дорзальний гіпокамп (AP=-4,8; L=4,5; H=3,5), фронтальну (AP= 1,7; L= 2,0; H= 1,0) і потиличну кору (AP=-6,3; L= 3,0; H= 1,0)

головного мозку. Індиферентний електрод фіксували в носових кістках. Електроди кріпили до черепа за допомогою швидкотвердіючої стоматологічної пластмаси. Через тиждень після хірургічного втручання тварин приручали шляхом щодобового утримування в руках протягом 5 хв.

2.6. Вплив ВВЧ

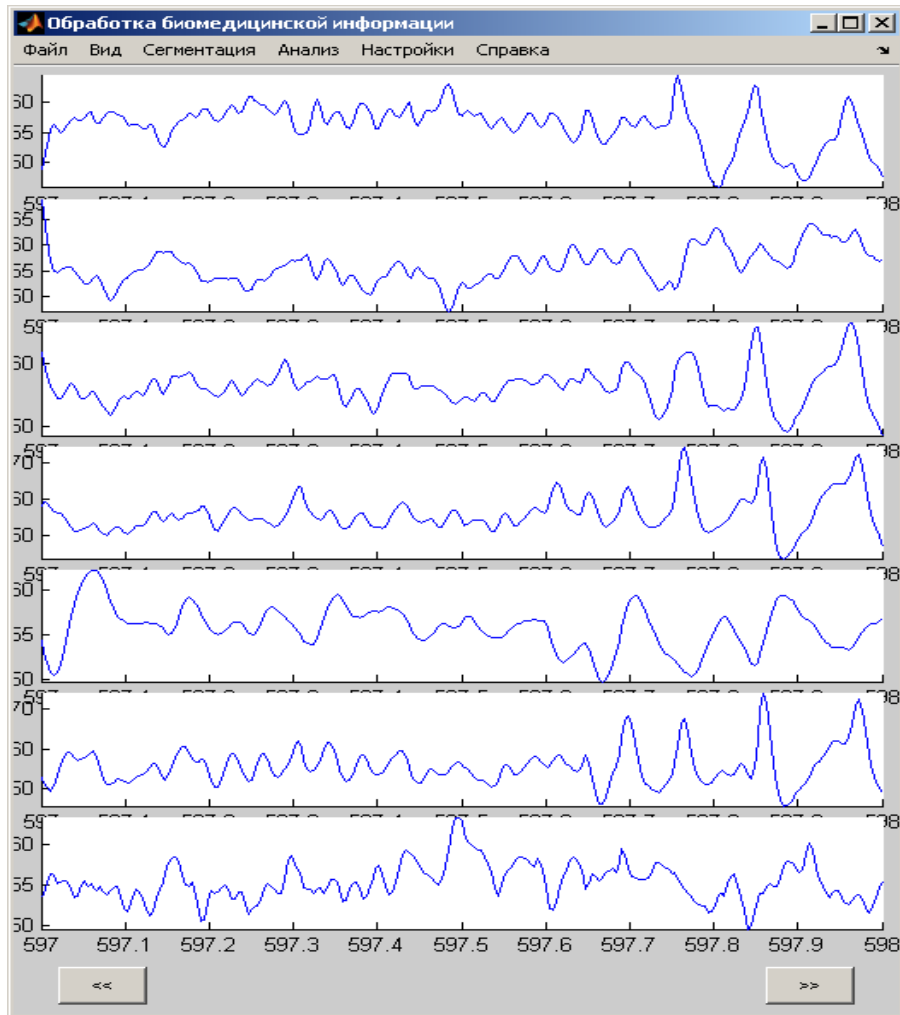
Вплив ВВЧ здійснювали за допомогою апарата «Явь-1» (Фрязіно, РФ), а також «Рамед-експерт» (Дніпропетровськ) при робочій довжині хвилі 7,1 мм, частоті випромінювання – 42,3 ГГц; щільності потоку потужності - 0,1 мВт/см²; частоті модуляції 10±0,1 Гц. Вплив на зону локалізації вогнищ здійснювали в період з 9.00 до 12.00 год безпосередньо перед початком аплікації епілептогену. Тривалість впливу становила 5,0 і 15,0 хв. Для створення гіпогеомагнітних умов застосовували двошарову пермалоеву (товщина пластин 1,5 мм) камеру, між якими розташовували мідні пластини товщиною 1,5 мм [2]. Залишкова намагніченість камери становила 5×10^{-8} Тл, що забезпечувало зменшення геомагнітного поля не менш, ніж в 100 разів. Щурів утримували в камері протягом 3,0 год до спостереження.

Тварин контрольної групи утримували в аналогічних камерах, стінки яких були виготовлені із пластмаси, й надалі джерело ВВЧ проектували на зону створення вогнищ, не вмикаючи генерування ЕМВ.

2.7. Реєстрація електричної активності

Електричну активність реєстрували за допомогою комп'ютерної системи «DX – 4000» (Харків) монополярно, для чого індиферентний електрод кріпили в носових кістках черепа. Для оцінки ЕЕГ використовувався комп'ютерний аналіз. При цьому частота опиту каналів склала 256 імп/с - дані візуалізували на екрані і записували на жорсткий диск для подальшої off-line обробки.

Частотний діапазон сигналів склав 0,5-40 Hz. Подальшу off-line обробку сигналів проводили за допомогою програми “Matlab 7,0” (Рис. 2.1.).



Внизу- час реєстрації (крок в 0,1 с). Час для аналізу- починаючи з моменту в 597,6 с (нижня шкала рисунка).

Рис. 2.1. Приклад сегментів ЕЕГ- спайк- хвильових судомних розрядів, виділених для подальшого аналізу в програмі MatLab 7.0.

ЕЕГ піддавали аналізу Фур'є, виключаючи ділянки ЕЕГ, що містили артефакти і визначали показники загальної і спектральної потужності ЕЕГ (мкВ^2), досліджувані показники представляли у вигляді відносних величини (контроль-100%). Частотні діапазони класифікували таким чином (у Гц): 0,5-4,0 (дельта), 4,0-8,0 (тета), 8,0-12,0 (альфа), 12,0-25,0 (бета), і 25,0- 40,0 (гама)

діапазони активності. Всі виміри здійснювали у фазу активного і пасивного неспання тварин.

Для характеристики ЕпА враховували загальну тривалість реєстрації спайкових і іктальних розрядів. Крім того, для оцінки активності осередків, сформованих мікроін'єкціями натрієвої солі бензілпеніциліна в структури мозку, і які характеризувалися генеруванням спайкової інтеріктальної активності, розраховували показник потужності вогнищ шляхом множення середньої (за 1 хв) частоти спайков на їх середню амплітуду (у мВ) і виражали цей показник в умовних одиницях.

2.8. Препарати, що застосовувалися в роботі

У роботі використовувалися наступні препарати: коразол, каїнова кислота («Sigma-Aldrich Co.», США), натрієва сіль бензілпеніциліна, азотнокислий стрихнін («Sigma-Aldrich Co.», США), хлорид натрію - ізотонічний розчин, нембутал, ефір, стрептоміцин, біцилін-3, новокаїн, лістенон ("Hemil Lincag", Австрія).

Тваринам контрольної групи за аналогічних умов застосовували 0,9% фізіологічний розчин NaCl.

Розчини препаратів готували безпосередньо перед введенням, для чого епілептогени розчиняли у фізіологічному розчині NaCl, а каїнову кислоту- в трис- буферному розчині (pH= 7,0).

2.9. Гістологічна верифікація зон введення препаратів, канюль і електродів

Після закінчення експерименту щурів убивали введенням великої дози нембуталу і мозок перфузували 10 % розчином формаліну. Зрізи завтовшки 32 мкм готували із замороженої тканини мозку, забарвлювали по Ніслю і визначали локалізацію електродів, що здійснювали по треку голки мікроін'єктора, зіставляючи зрізи із зображеннями в стереотаксичному атласі

G.Paxinos & C.Watson (1982) і мікрофотографіями. При остаточному аналізі виключали тварин з неточною локалізацією електродів.

2.10. Статистична обробка результатів досліджень

Для розрахунку середньоефективної дози ED_{50} використовували метод пробит-аналізу за Miller, Tainter (1944).

Всі отримані результати спостережень і лабораторних досліджень піддавали обробці на основі закону нормального розподілу даних. Для кожного варіаційного ряду за програмою STATMAT визначали:

- математичне очікування – m ;
- дисперсію – s^2 ;
- помилку репрезентації – s ;
- максимальне і мінімальне значення, діапазон значень ряду, відповідно m_{max} , m_{min} , d ;
- медіану, моду, кількість мод – med , mod , n_{mod} ;
- коефіцієнт варіації – cv .

З метою визначення кореляційних зв'язків між різними ознаками захворювання і прогнозу течії і результату епілептичного синдрому використаний метод кореляційних функцій. Для порівнюваних варіаційних рядів за програмою CORRMAT визначали достовірність різниці середніх величин за критерієм t .

Вищеперелічені програми складені в пакеті MATLAB.

РОЗДІЛ 3

ВПЛИВ НИЗЬКОІНТЕНСИВНОГО ЕЛЕКТРОМАГНІТНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ НА ГОСТРІ ФОРМИ ЕПІЛЕПТИЧНОГО СИНДРОМУ

3.1. Вогнищева форма епілептичного синдрому

Завданням дійсної частини дослідження було вивчення особливостей виникнення, перебігу та припинення проявів вогнищевої епілептичної активності (ЕпА) в корі головного мозку щурів за умов різного рівня епілептогенного збудження в вогнищах та різних режимів впливу ВВЧ ЕМВ. Як відомо, вогнищева форма епілептогенезу передуює генералізованим судомним нападам, а формування вогнищ в корі головного мозку відтворюють особливості проявів парціальної епілепсії [Биниауришвили Р.Г. и соавт., 1985; Годлевский Л.С.и соавт., 2010; Карлов В.А., 2003; Шандра О.А.и соавт., 1999]. Причому, виразність впливу нейротропного засобу на перебіг вогнищевої форми епілептичної активності залежить від ступеню потужності епілептогенного збудження і тому було доцільно вивчати ефекти застосування ЕМВ ВВЧ на різних за потужністю формах епілептичної вогнищевої активності.

3.1.1. Епілептичні вогнища відносно слабкої потужності.

3.1.1.1. Ефекти ВВЧ. Через 1,5-6,0 хв із моменту нанесення розчину бензілпеніциліна (10,000 МО/мл) у щурів групи контролю в зоні аплікації виникали перші спайкові розряди, амплітуда й частота яких в умовах триваючої аплікації зростали протягом наступних 10-15 хв спостереження, досягаючи величин відповідно 1,2-1,8 мВ і 23-45 розрядів за хв (Рис. 3.1, А). Через 20 хв з моменту нанесення епілептогена потужність вогнищ склала ($56,4 \pm 8,7$ ум.од.). Стійка ЕпА в групі контролю відзначалася протягом наступних 20-45 хв, після чого протягом 60-180 хв відбувалося зниження частоти й амплітуди

генерування розрядів (Рис. 3.1, Б-Г). Загальна тривалість існування вогнищ склала $211,2 \pm 22,3$ хв.

На тлі впливу ВВЧ тривалістю 5,0 хв латентний період виникнення перших розрядів склав від 2,0 до 7,5 хв і через 15,0 хв від початку аплікації епілептогену вогнищах реєструвалось генерування спайкових потенціалів частотою від 17 до 36 розрядів за хв, амплітудою 0,7-1,3 мВ (Рис. 3.1, Д).



Група контролю – А- 19,5 хв з моменту початку аплікації розчину бензілпеніциліну на кору головного мозку; Б, В і Г - відповідно 60, 120 і 180 хв після А. Вплив ВВЧ ЕМВ:- Д – 17,5 хв з моменту початку аплікації розчину бензілпеніциліну на кору головного мозку; Е, Ж і З- відповідно 60,0, 120 і 180 хв після Д.

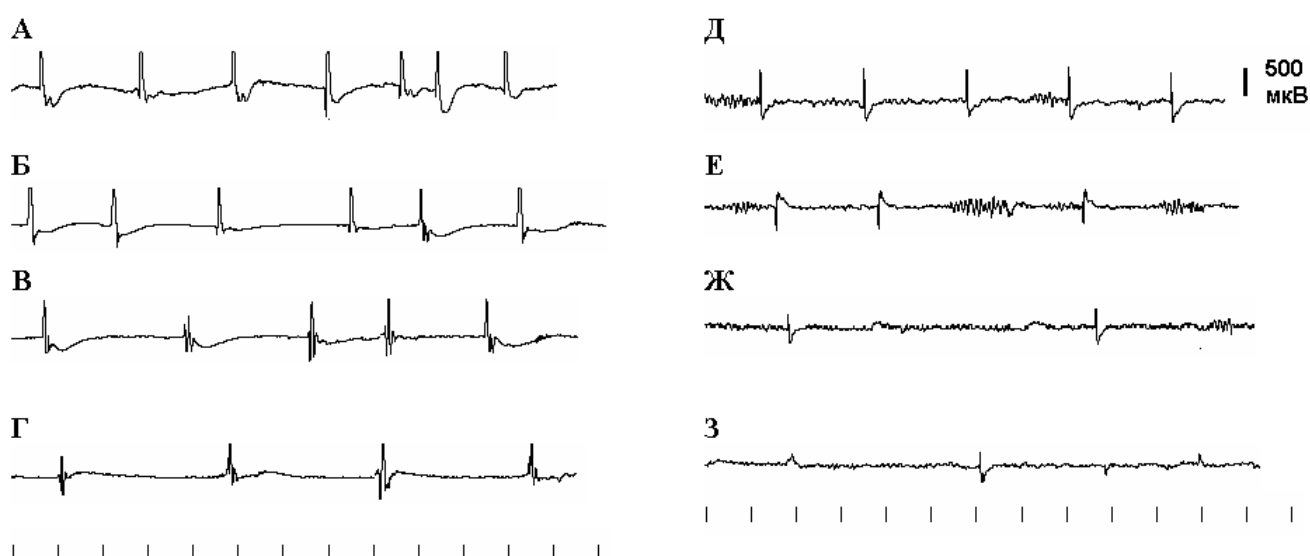
Відмітка часу (вертикальні штрихи внизу рисунка) – 1 с, калібровочний сигнал – 500 мкВ.

Рис. 3.1. Динаміка активності епілептичних вогнищ, які індуковано аплікацією розчину (10.000 МО/мл) натрієвої солі бензілпеніциліну за умов впливу ВВЧ ЕМВ тривалістю впливу 5,0 хв.

Ще через 60 хв частота розрядів вогнищ ЕпА складала від 15 до 25 в хв, а їх амплітуда - від 0,5 до 1,0 мВ (Рис. 3.1, Е). На протязі наступних двох годин спостереження реєструвалось подальше зменшення частоти та амплітуди розрядів епілептичних вогнищ (Рис. 3.1, Ж, З).

Загальна тривалість існування вогнищ склала $182,4 \pm 14,6$ хв, що не відрізнялося від відповідного показника в контрольній групі тварин ($P > 0,05$).

Застосування ВВЧ впливу тривалістю 15,0 хв супроводжувалось збільшенням латентного періоду перших розрядів до 3,0- 8,0 хв.



Група контролю – А- 21,0 хв з моменту початку аплікації розчину бензілпеніциліну на кору головного мозку; Б, В і Г - відповідно 57, 120 і 180 хв після А. Вплив ВВЧ ЕМВ:- Д – 17,5 хв з моменту початку аплікації розчину бензілпеніциліну на кору головного мозку; Е, Ж і З- відповідно 60,0, 120 і 180 хв після Д.

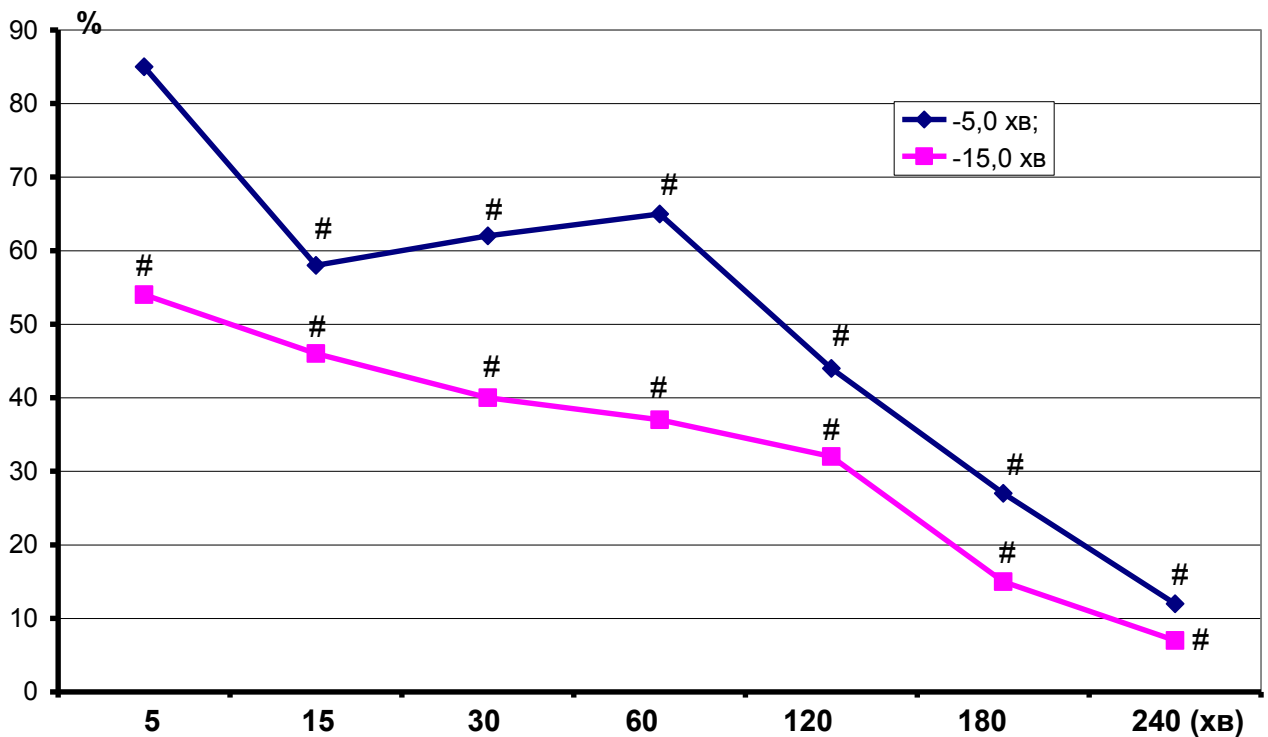
Відмітка часу (вертикальні штрихи внизу рисунка) – 1 с, калібровочний сигнал – 500 мкВ.

Рис. 3.2. Ефект 15,0 хвилинного впливу ВВЧ на активність вогнищ епілептогенного збудження в корі головного мозку щурів

Амплітуда та частота розрядів вогнища ЕпА ще через годину склала відповідно 5-15 розрядів за хв та 0,3- 0,5 мВ (Рис. 3.2., Е). На протязі наступної

години відбувалось подальше зниження рівня вогнищевої активності та практично повне гальмування епілептогенезу. Загальна тривалість існування вогнищ склала $164,2 \pm 12,5$ і також не відрізнялася від показника в контролі (в/очер застосування 0,9% розчину NaCL) ($P > 0,05$).

Динаміка показника потужності епілептичних вогнищ за умов впливу ЕМВ ВВЧ наведена на Рис. 3.3. На тлі найвищої за амплітудно-частотними характеристиками епілептичної активності, яку відтворювали після 5,0 хв впливу ВВЧ, її потужність (15,0 хв з початку аплікації епілептогена) склала ($32,1 \pm 5,4$ ум.од), що було достовірне менше, ніж у контролі (введення 0,9% розчину NaCL) ($P < 0,05$) (Рис. 3.3). Достовірні відмінності показників потужності ЕпА зберігалися до кінця спостереження (Рис. 3.3).



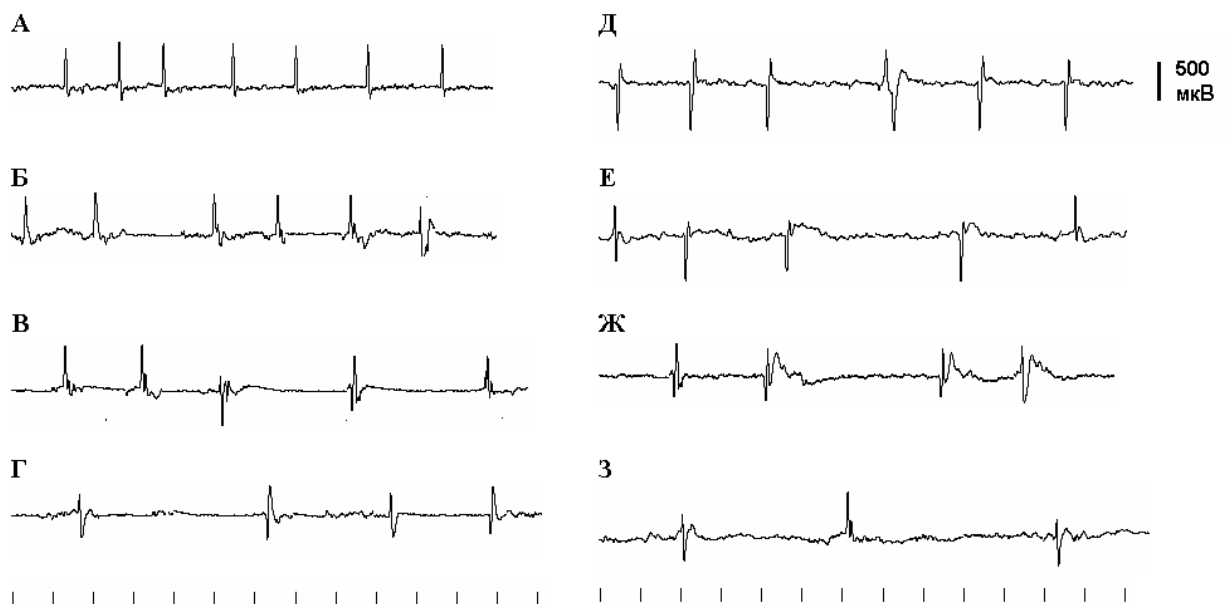
По осі абсцис: час з початку аплікації епілептогену на кору мозку (хвилини); по осі ординат: потужність вогнищ в % стосовно контролю (в/очер введення 0,5 мол 0,9% розчину NaCL), прийнятому за 100%.

#- $P < 0,05$ у порівнянні з відповідним показником у групі контролю (ANOVA+ Neuman-Keuls).

Рис. 3.3. Ефекти ВВЧ на вогнища ЕпА, створені аплікацією розчину пеніциліну (10.000 МО/мл) у корі головного мозку щурів.

Реєстрація вогнищевої активності після 15,0 хвилинного застосування ЕМВ ВВЧ засвідчила, що вже на п'ятій хвилині з початку аплікації епілептогену потужність вогнищевої ЕпА склала ($27,1 \pm 2,6$) ум.од. і була меншою на 44,7% у порівнянні з контролем ($P < 0,05$) (Рис. 3.3). Достовірні відмінності зберігалися до кінця спостереження.

3.1.1.2. Ефекти ВВЧ в умовах утримання щурів у гіпогеомагнітній камері. Аплікація розчину бензілпеніциліну (10,000 МО/мл) на кору головного мозку щурів, яких утримували в гіпогеомагнітних умовах супроводжувалася виникненням перших спайкових потенціалів через 3,0-6,5 хв із моменту нанесення епілептогена.



Група контролю – А – 18,0 хв з моменту початку аплікації розчину бензілпеніциліну на кору головного мозку; Б, В і Г - відповідно 60, 120 і 180 хв після А. Д – 17,5 хв з моменту початку аплікації розчину бензілпеніциліну на кору головного мозку щура після утримання його в гіпогеомагнітному середовищі; Е, Ж і З- відповідно 60,0, 120 і 180 хв після Д. Відмітка часу (вертикальні штрихи внизу рисунка) -1 с, калібровочний сигнал - 500 мкВ.

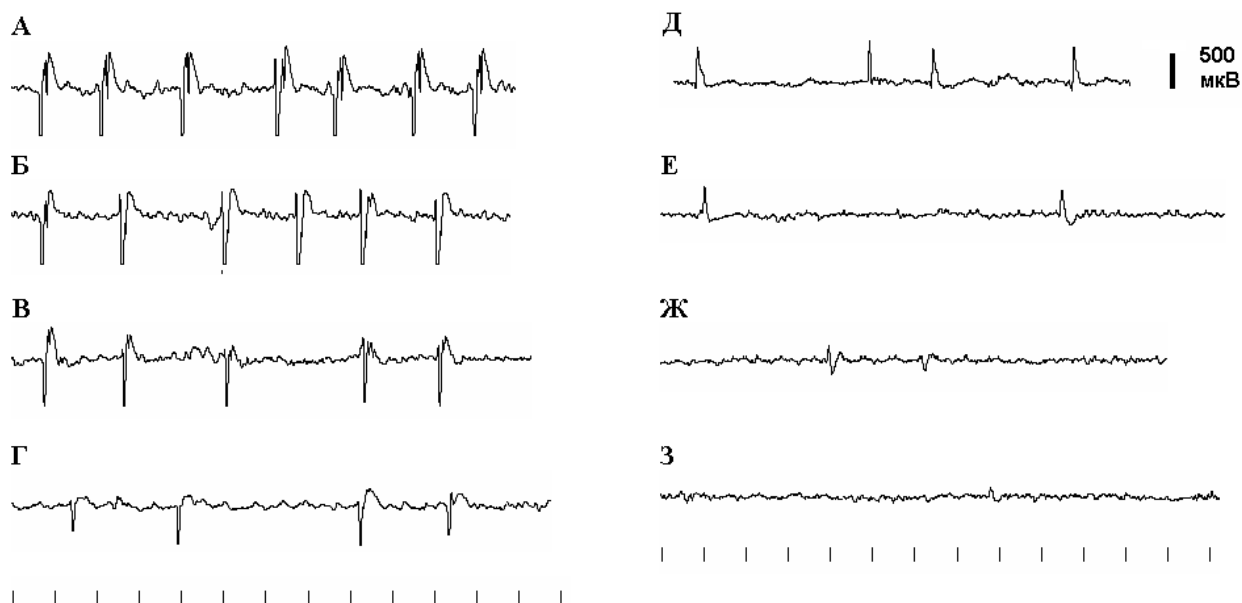
Рис. 3.4. Динаміка вогнищ епілептогенного збудження, які було сформовано в корі головного мозку щурів, яких утримували в гіпогеомагнітній камері

Протягом наступних 10-17 хв реєструвалося поступове зростання потужності ЕпА, яка через 15 хв із моменту виникнення перших потенціалів склала $(45,1 \pm 6,3)$ ум.од. Стійка ЕпА відзначалася протягом 25-45 хв, після чого відбувалося зменшення частоти й амплітуди спайкових потенціалів (Рис. 3.5). Загальна тривалість існування вогнищ ЕпА в цих умовах склала $187,3 \pm 16,4$ хв, що не відрізнялося від аналогічного показника в групі інтактних щурів $(211,6 \pm 22,3)$ хв ($P > 0,05$).

На тлі застосування ВВЧ (5,0 хв) латентний період перших розрядів вогнищ склав 3,5-9,0 хв, а частота генерування спайкових потенціалів, які реєструвались через 12-20 хв з моменту початку аплікації епілептогену склали 15-25 розрядів за хв. На протязі наступних 1,5-2,5 год спостереження відбувалось поступове зменшення частоти та амплітуди розрядів в епілептичних вогнищах. Тривалість існування вогнищ склала $165,1 \pm 14,2$ хв, що не відрізнялося від аналогічного показника в контролі ($P > 0,05$).

Створення епілептичних вогнищ в корі мозку після попереднього впливу ЕМВ ВВЧ тривалістю 15,0 хв супроводжувалось виникненням спайкових потенціалів латентний період яких складав від 4,0 до 11,0 хв. На п'ятій хв від початку спостереження частота генерування розрядів вогнищ склала від 5 до 10 за хв при амплітуді окремих потенціалів від 300 до 600 мкВ (Рис. 3.5, Д). Протягом наступних 30- 50 хв спостерігалось зниження амплітуди та частоти спайкових потенціалів вогнищ епілептогенезу, які на протязі наступних 30-60 хв повністю припиняли генерування епілептичних потенціалів (Рис. 3.5, Е-3).

Дослідження динаміки показника потужності епілептичної активності за умов застосування ЕМВ ВВЧ засвідчило, що на п'ятій хвилині від початку спостереження він дорівнював $14,3 \pm 1,5$ ум.од. і був на 55,6% меншим у порівнянні з контролем, за який приймали групу щурів з ВВЧ протягом 5,0 хв за відсутності гіпогеомагнітного впливу ($P < 0,05$) (Рис. 3.6). Зазначені достовірні відмінності реєструвались до кінця спостереження (Рис. 3.6). Достовірне зниження потужності вогнищ зберігалось протягом наступного спостереження.



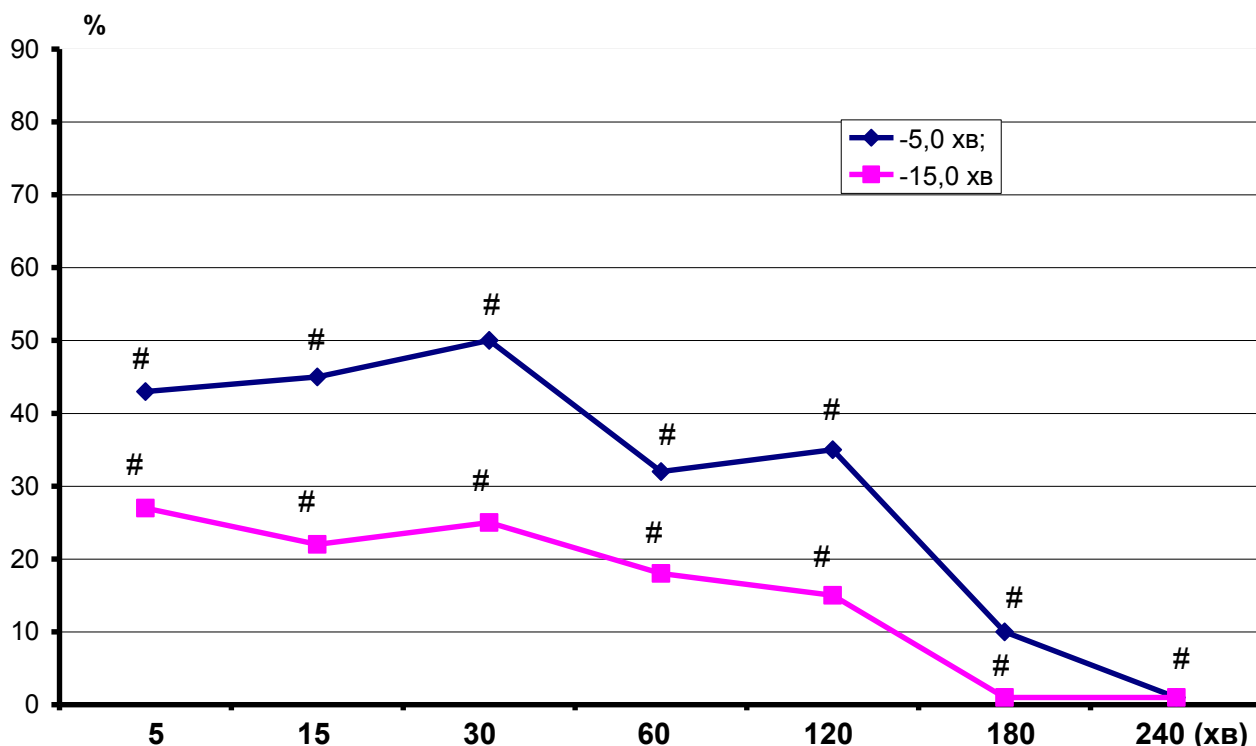
Група контролю – А- 19,0 хв з моменту початку аплікації розчину бензілпеніциліну на кору головного мозку; Б, В і Г - відповідно 60, 120 і 180 хв після А. Д- 23,5 хв з моменту аплікації розчину натрієвої сілі бензілпеніциліну на кору головного мозку; Е- Ж- та З – відповідно 40, 75 та 90 хв після Д. Відмітка часу (вертикальні штрихи внизу рисунка) -1 с, калібровочний сигнал - 500 мкВ.

Рис. 3.5. Динаміка вогнище епілептогенного збудження за умов впливу ВВЧ протягом 15,0 хвилини у щурів, яких утримували в гіпогеомагнітному середовищі

Під впливом ВВЧ, який здійснювали протягом 15 хв, потужність вогнищ ЕпА через 5,0 хв із моменту початку аплікації епілептогену склала $7,3 \pm 0,9$ ум.од. і була меншою від такої у контролі (вплив ВВЧ за відсутності гіпогеомагнітного впливу) в 3,7 рази ($P < 0,05$) (Рис. 3.6). Достовірні відмінності у порівнянні до контролю зберігались до кінця спостереження (Рис. 3.6). Тривалість існування вогнищ у даних умовах склала $(115,3 \pm 13,4)$ хв, що було менше, чим у групі з одним тільки ВВЧ впливом ($P < 0,05$).

Таким чином, отримані результати показали, що застосування ВВЧ ЕМВ, яке використовували в двох режимах – тривалістю 5,0 та 15,0 хв, супроводжувалось зниженням епілептогенних ефектів наступної аплікації

розчину натрієвої сілі бензилпеніциліну (10.000 МО/мл) на кору головного мозку щурів, які знаходились за умов міорелаксації та штучного дихання.



Позначки ті ж, що на рис. 3.3. Контроль (100%)- група щурів, яким здійснювали вплив ВВЧ за відсутності гіпомагнітного впливу.

#- $P < 0,05$ у порівнянні з відповідним показником у групі контролю (ANOVA+Neuman-Keuls).

Рис. 3.6. Ефекти ВВЧ на пеніцилін-викликані (10.000 МО/мл) вогнища ЕпА в корі головного мозку щурів у щурів, яких попередньо утримували в гіпогеомагнітних умовах.

За цих умов спостерігалось збільшення тривалості латентного періоду виникнення пеніцилін-індукованих вогнищ епілептогенезу, достовірне у порівнянні до контролю зменшення потужності епілептогенезу та скорочення тривалості існування епілептичних вогнищ. Вказані ефекти були більш виразними за умов застосування впливу ВВЧ тривалістю 15,0 хв. Утримання щурів в гіпогеомагнітній камері протягом трьох годин з наступним тестуванням ефекту аплікації розчину бензилпеніциліну на кору головного мозку засвідчило відсутність достовірних відмінностей динаміки епілептичної вогнищевої активності порівняно з контролем. На тлі попереднього

гіпогемоагнітного впливу застосування ЕМВ ВВЧ супроводжувалось виникненням виразного протиепілептичного ефекту, який визначався як у збільшенні тривалості латентного періоду, так і в достовірному зниженні потужності епілептогенного збудження, а також в скороченні загальної тривалості існування епілептичних вогнищ, що свідчить про посилення протиепілептичного впливу ЕМВ ВВЧ.

3.2. Вплив ВВЧ ЕМВ на вогнища епілептичного збудження відносно високої потужності

Відома залежність впливу нейротропного фактора, в тому числі факторів фізичної природи на епілептичну активність від потужності епілептогенного збудження [Крыжановский Г.Н.и соавт., 1992; Шандра А.А.и соавт., 1999]. Визначено, що високий рівень збудження визначає переважно активуючий характер впливу нейротропних факторів, в той час як низький рівень епілептогенезу, який виникає на тлі збереженої гальмівної функції інтернейронів кори мозку, забезпечує гальмування епілептичної активності. Вказані результати вказують на доцільність дослідження ефектів ЕМВ ВВЧ на активність вогнищ відносно високого рівня епілептогенного збудження, що склала завдання дійсної частини дослідження.

Додатковим завданням дослідження було порівняльне дослідження динаміки потужних та слабких вогнищ епілептогенезу за умов попереднього та безпосереднього впливу ЕМВ на зону генерування спайкових потенціалів.

3.2.1. Ефекти попереднього впливу ЕМВ ВВЧ. Аплікація розчину бенилпеніциліну натрію (10.000 МО/мл) на кору головного мозку, яку здійснювали після попереднього п'яти-хвилинного впливу ВВЧ ЕМВ безпосередньо на зону формування вогнища епілептогенезу, супроводжувалось виникненням перших спайкових потенціалів, латентний період яких був більшим, ніж в групі контролю на 18,9% ($P > 0,05$) (Табл. 3.1). Латентний період формування більш потужних вогнищ за подібних умов впливу ВВЧ

перевищував відповідний показник в групі контролю на 13,3% ($P > 0,05$). Максимальна потужність вогнищ ЕпА, яку було зареєстровано в динаміці активності відносно слабких вогнищ ЕпА була меншою від контролю на 43,1% ($P < 0,05$), в той час як в потужних вогнищах епілептогенезу цей показник був меншим, ніж у відповідній групі контролю на 18,5% ($P > 0,05$) (Табл. 3.1). Загальна тривалість існування вогнищ слабкої та високої потужності мала тенденцію до скорочення – відповідно на 14,1% та на 17,8% ($P > 0,05$).

Попередній вплив ВВЧ ЕМВ протягом 15,0 хв з наступною аплікацією розчину епілептогену (10.000 МО/мл) супроводжувався виникненням судомних розрядів, латентний період яких перевищував відповідний показник в групі контролю в 1,4 разу ($P > 0,05$), а в групі щурів із аплікацією більш концентрованого розчину епілептогену (50.000 МО/мл) – в 1,3 разу ($P > 0,05$) (Табл. 3.1).

На висоті генерування ЕпА її потужність в групі щурів, у яких було модельовано відносно слабкі за потужністю вогнища була меншою від відповідного показника в групі контролю на 46,1% ($P < 0,05$), в той час як в групі щурів, у яких моделювали більш потужні вогнища ЕпА цей показник був меншим на 44,8% ($P < 0,05$). Тривалість існування вогнищ за умов попереднього опромінення зони їх створення ВВЧ ЕМВ протягом 15,0 хв була меншою ніж в групах контролю при утворенні слабких та потужних вогнищ відповідно на 22,6% та на 20,0% ($P > 0,05$).

Латентний період виникнення перших спайкових потенціалів у щурів, яким на кору мозку попередньо впливали протягом 30,0 хв при застосуванні розчину бензілпеніциліну концентрацією 10.000 МО/мл, був більшим, ніж в контролі, на 27,0 % ($P > 0,05$), при застосуванні епілептогену в концентрації 50.000 МО/мл – на 23,3 % ($P > 0,05$) (Табл. 3.1). Відповідно, потужність вогнищ на максимумі їх розвитку була меншою у порівнянні до відповідних показників контрольних груп на 50,8% ($P < 0,05$) та на 34,3% ($P > 0,05$).

Таблиця 3.1.

Характеристики вогнищевої активності різного рівня потужності за умов попереднього впливу ВВЧ ЕМВ на кору головного мозку щурів ($M \pm m$)

	Латентний період виникнення вогнищ (хв)		Потужність вогнищ ЕпА (ум.од.)		Тривалість існування вогнищ ЕпА	
	СВЕпА	ПВЕпА	СВЕпА	ПВЕпА	СВЕпА (хвилини)	ПВЕпА (години)
Контроль	3,7 \pm 0,6	3,0 \pm 0,6	56,4 \pm 8,7	89,2 \pm 10,3	212,2 \pm 22,3	4,5 (3,1 – 6,5)
Вплив ВВЧ ЕМВ тривалістю:						
5,0 хв	4,4 \pm 0,8	3,4 \pm 0,7	32,1 \pm 5,4 #	72,7 \pm 8,1	182,4 \pm 14,6	3,7 (2,9 – 5,6)
15,0 хв	5,3 \pm 0,9	4,0 \pm 0,8	30,4 \pm 6,0 #	49,3 \pm 6,2 #	164,2 \pm 12,5	3,6 (3,0-6,1)
30,0 хв	4,7 \pm 0,7	3,7 \pm 0,5	27,8 \pm 4,6 #	58,6 \pm 7,7	153,6 \pm 14,0	3,9 (4,2-6,7)

СВЕпА – слабке вогнище епілептичної активності та ПВЕпА- потужне вогнище епілептичної активності

- $P < 0,05$ у порівнянні до відповідного показника в групі контролю (ANOVA+Newmann- Keuls)

За цих умов також спостерігалось скорочення загального часу реєстрації ЕпА – відповідно на 27,4% та на 13,3% ($P > 0,05$) (Табл. 3.1).

Таким чином, отримані результати засвідчили, що попередній вплив ЕМВ ВВЧ з наступним формуванням в корі мозку вогнища відносно слабкої ЕпА (розчин бензідпеніциліну натрію, який містив 10,000 МО/мл) викликав протиепілептичний ефект, який проявлявся в зменшенні потужності епілептичних вогнищ на висоті їх активності, що реєструвалось за умов застосування різних за тривалості експозицій впливу – від 5,0 до 30,0 хв. Спостерігалась тенденція прямої залежності виразності протиепілептичного впливу від тривалості впливу ЕМВ.

Застосування ЕМВ з наступним формуванням потужного епілептичного вогнища аплікацією розчину натрієвої сілі бензилпеніциліну концентрацією 50,000 МО/мл в меншій мірі супроводжувалось протиепілептичним ефектом,

який визначався у вигляді зниження потужності епілептичного вогнища тільки за умови експозиції ЕМВ тривалістю 15,0 хв.

3.2.2. Ефекти безпосереднього впливу ЕМВ ВВЧ. Контрольні спостереження засвідчили, що на протязі години з моменту припинення впливу ВВЧ на вогнище ЕпА (в контролі - експозиція без включення випромінювання) спостерігалось зниження потужності ЕпА на 35,1% у порівнянні до вихідного рівня вогнищ слабкої вихідної потужності ($P < 0,05$) та на 30,7% - відносно потужних вогнищ епілептогенезу ($P < 0,05$) (Табл. 3.2).

Таблиця 3.2.

Динаміка ЕпА за умови впливу на сформовані вогнища ЕпА різної потужності ($M \pm m$)

	Вихідний рівень потужності ЕпА		Час з моменту припинення впливу ВВЧ ЕМВ (хвилини)					
			15,0		30,0		60,0	
	СВЕпА	ПВЕпА	СВЕпА	ПВЕпА	СВЕпА	ПВЕпА	СВЕпА	ПВЕпА
Контроль	55,3± 7,5 (n=7)	91,3± 10,2 (n=7)	51,2± 6,4	86,7± 7,1	48,6± 4,6	75,8± 6,9	35,9± 3,3	63,3± 5,1
Вплив ВВЧ ЕМВ тривалістю:								
5,0 хв	57,3± 6,7 (n=6)	88,4± 7,6 (n=6)	42,3± 5,5	91,2± 9,0	26,3± 3,1*	88,5± 7,3	12,1± 1,7*	70,6± 6,8
15,0 хв	61,4± 7,0 (n=7)	90,3± 8,2 (n=7)	53,4± 6,2	95,5± 11,7 (2/7)	30,1± 3,1*	95,2; 87,4 (5/7) #	19,6± 2,1*	88,4± 6,2

Примітки:

1. СВЕпА – слабкі вогнища епілептичної активності;
2. ПВЕпА – потужні вогнища епілептичної активності. В дужках в знаменнику вказано число випадків виникнення іктальних потенціалів.

*- $P < 0,05$ (ANOVA+ Newmann- Keuls) #- $P < 0,025$ (точний критерій Фішера) – у порівнянні до вихідних значень відповідних показників.

Безпосередній вплив ВВЧ на сформовані вогнища слабого рівня епілептогенезу, який здійснювали з експозицією в 5 хв, вже через 15,0 хв з

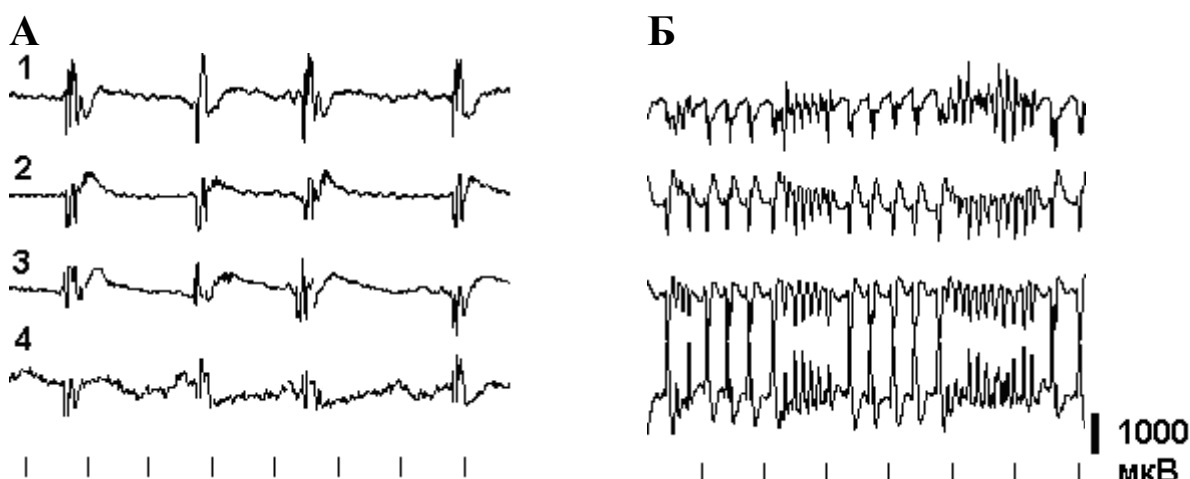
моменту припинення впливу супроводжувався зниженням досліджуваного показника у порівнянні до вихідного значення на 26,2%, в той час як в контролі зниження показника потужності складало 7,4% ($P>0,05$). Через 30 хв з моменту припинення впливу ВВЧ зниження досліджуваного показника склало 54,1% від вихідного значення (в контролі – 12,1%) і він був достовірно меншим, ніж в групі контролю (на 45,9%) ($P<0,05$) (Табл. 3.2). Через годину з моменту припинення 5-хвилинного впливу ВВЧ потужність слабких вогнищ зменшувалась у порівнянні до вихідного значення в 4,7 разів та була меншою, ніж в контролі в 3,0 рази ($P<0,05$) (Табл. 3.2).

Вплив ВВЧ протягом 5,0 хв на активність вогнищ відносно високої потужності супроводжувалось збільшенням досліджуваного показника, який через 15,0 хв з моменту припинення впливу перевищував вихідний показник на 3,2% ($P>0,05$), а через 60,0 хв знижувався на 20,1% ($P>0,05$), і в цей період перевищував відповідний показник в групі контролю на 11,5% ($P>0,05$) (Табл. 3.2).

Вплив ВВЧ ЕМВ (15,0 хв), який здійснювали на вогнища слабкої потужності, через 15,0 хв з моменту його припинення супроводжувався зниженням досліджуваного показника на 13,0% у порівнянні з вихідним його значенням ($P>0,05$) (Табл. 3.2). Через 30,0 хв показник потужності зменшувався відповідно вдвічі ($P<0,05$), а через годину – в 3,2 разу ($P<0,05$). Причому показник потужності, зареєстрований через 30 та 60 хв з моменту припинення впливу ВВЧ, був відповідно меншим, ніж в групі контролю на 38,1% та на 45,4% ($P<0,05$).

Вплив ВВЧ ЕМВ, який здійснювали протягом 15,0 хв на вогнища високої вихідної потужності супроводжувалось збільшенням досліджуваного показника, який у порівнянні з його вихідним значенням зростав через 15,0 хв на 5,8% ($P>0,05$). Причому в цей період у 2 щурів із семи виникали іктальні епілептичні потенціали (Рис. 3.7). Через 30,0 хв з моменту припинення впливу ВВЧ іктальні епілептичні потенціали реєструвались у більшості експериментальних тварин – 5 із 7 ($P<0,025$). Через годину з моменту

припинення впливу в вогнищах реєструвалась спайкова інтеріктальна активність потужність якої перевищувала відповідний показник в групі контролю в 1,4 разу ($P > 0,05$) (Табл. 3.2).



1- лобна кора та 2- вентральний гіпокамп, 3- стріатум і 4- дорзальний гіпокамп правої півкулі головного мозку. А- через 23,5 хв з моменту аплікації на лобну кору розчину бензілпеніциліну натрію (50.000 МО/мл); Б- через 41,5 хв після А та 25,0 хв з моменту припинення впливу ВВЧ тривалістю 15,0 хв.

Калібровочний сигнал – 1000 мкВ. Відмітка часу- 1 с.

Рис. 3.7. Провокація генералізованої ЕПА, індукованої ВВЧ ЕМВ в пеніцилін-індукованих вогнищах з вихідним високим рівнем епілептогенного збудження.

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що безпосередній вплив ВВЧ ЕМВ на сформовані вогнища вихідної відносно слабкої потужності (розчин бензілпеніциліну концентрацією 10,000 МО/мл) відрізняється розвитком ефекту пригнічення амплітудно-частотних характеристик розрядів. Виразність ефекту визначається через 30 хв з моменту впливу і зростає на протязі години з моменту припинення впливу, а сам ефект пригнічення не залежить від тривалості експозиції ЕМВ і є більш виразним при експозиції впродовж 5,0 хв у порівнянні до 15,0 хв експозиції. Вплив ВВЧ ЕМВ на вогнища з вихідною високою потужністю епілептогенного збудження (розчин

бензілпеніциліну концентрацією 50,000 МО/мл) супроводжується підвищенням амплітудно-частотних характеристик спайкових розрядів, що в більшій мірі спостерігається при експозиції ВВЧ тривалістю 15,0 хв. За цих умов впливу ВВЧ також має місце виникнення іктальних потенціалів.

3.3. Вплив ЕМВ ВВЧ на генералізовану епілептичну активність

Визначена в дійсному дослідженні можливість провокації іктальних потенціалів при безпосередньому впливі ЕМВ ВВЧ на зону вогнищ епілептогенезу свідчить про необхідність вивчення проявів гострих генералізованих судом за умов застосування ЕМВ ВВЧ. Тому в окремій частині досліджень вивчали динаміки генералізованої ЕпА, яку провокували застосуванням натрієвої сілі бензілпеніциліну, а також каїнової кислоти у щурів за умов їх вільної поведінки.

Контрольне застосування бензілпеніциліну натрію (1000,0 МО, в/шлуночково) супроводжувалось виникненням перших клонічних проявів, які мали латентний період від 2,5 до 10,5 хв. Протягом наступних 3,5 - 8,5 хв інтенсивність судомних проявів посилювалась, вони охоплювали мязи тулуба та кінцівок щурів, і у 10 із 12 експериментальних тварин спостерігалось виникнення клоніко-тонічних судомних нападів з падінням щурів на бік та постсудомною депресією.

Застосування аналогічної дози епілептогену на тлі попереднього впливу на головний мозок (потилично - тімяна зона) щурів ВВЧ, яке здійснювали протягом 5,0 хв супроводжувалось збільшенням латентного періоду виникнення перших судом на 17,5% ($P > 0,05$) (Табл. 3.3).

За цих умов у 3 із 10 експериментальних тварин спостерігалось виникнення генералізованих клоніко-тонічних судом, які у одного щура носили повторний характер. У решти тварин реєструвались різної виразності клонічні судоми мязів кінцівок та тулуба тяжкості яких достовірно ($P < 0,05$) була меншою у порівнянні до такої в групі контролю (Табл. 3.3).

Таблиця 3.3.

Вплив ВВЧ ЕМВ на генералізовану ЕпА провоковану застосуванням натрієвої солі бензілпеніциліну (1000,0 МО в/шлуночково).

	ЛП судом (хв)	Тяжкість судом (бали)						P vs контроль
		0	1	2	3	4	5	
Контроль (n=12)	6,3± 0,8	-	-	-	2	6	4	
ВВЧ ЕМВ (5,0 хв) (n=10)	7,4± 0,9	-	-	3	4	2	1	0,013
ВВЧ ЕМВ (15,0 хв) (n=13)	11,2± 1,3*#	-	-	5	6	2	-	<0,001
ВВЧ ЕМВ (30,0 хв) (n=10)	8,4± 1,0	-	-	2	3	4	1	0,058

Примітки:

для латентного періоду судом: *- P<0,05 у порівнянні до контролю та #-P<0,05 у порівнянні до групи щурів з впливом ВВЧ ЕМВ протягом 5,0 хв (ANOVA + Newman-Keuls тест).

Для порівняння тяжкості судом використано тест Kruskal – Wallis.

Латентний період перших судом за умов більш тривалого впливу ВВЧ ЕМВ (15,0 хв) перевищував відповідний показник в групі контролю в 1,78 разу (P<0,05), та був більшим, ніж в групі щурів з п'ятихвилинною експозицією ЕМВ на 57,7% (P<0,05) (Табл. 3.3). У більшості експериментальних тварин (11 із 13) спостерігались клонічні судоми м'язів тулуба та передніх кінцівок і лише у 2 – генералізовані клоніко-тонічні напади. Таким чином, тяжкість судом була достовірно меншою у порівнянні до такої в групі контролю (P<0,001) (Табл. 3.3). За умов застосування впливу ВВЧ ЕМВ тривалістю 30,0 хв латентний період перших судом був більшим, ніж в групі контролю на 33,3% (P>0,05). У половини експериментальних тварин (5 із 10) виникали генералізовані клоніко-

тонічні судомні напади, які у одного щура носили повторний характер. Тяжкість судом, таким чином, не відрізнялась від такої в групі контролю ($P > 0,05$) (Табл. 3.3).

Застосування каїнової кислоти (10,0 мкг, внутрішньошлуночково) викликало перші судомні реакції – клонічні судоми м'язів тулуба, латентний період яких складав від 1,5 до 6,5 хв. На протязі наступних 5,0- 15,0 хв реєструвалось посилення клонічних судом, їх поширення на м'язи тулуба та кінцівок і у 10 із 11 щурів виникали генералізовані клоніко-тонічні напади з падінням щурів на бік та розвитком післянападової депресії. Причому у 3 щурів судомні напади носили повторний характер (Табл. 3.4).

Таблиця 3.4.

Вплив ВВЧ ЕМВ на генералізовану ЕпА провоковану застосуванням каїнової кислоти (в/шлуночково 10,0 мкг).

	ЛП судом (хв)	Тяжкість судом (бали)						P vs контроль
		0	1	2	3	4	5	
Контроль (n=11)	4,7± 0,6	-	-	-	1	7	3	
ВВЧ ЕМВ (5,0 хв) (n=10)	5,3± 0,7	-	-	2	2	5	1	0,084
ВВЧ ЕМВ (15,0 хв) (n=13)	7,1± 0,9*	-	-	3	6	4	2	0,02
ВВЧ ЕМВ (30,0 хв) (n=12)	6,4± 0,8	-	-	4	2	3	3	0,134

Примітка: *- $P < 0,05$ у порівнянні до групи контролю (ANOVA + Newman-Keuls тест)

Введення каїнової кислоти (10,0 мкг, в/шлуночково) щурам після впливу ВВЧ ЕМВ протягом 5,0 хв супроводжувалось формуванням перших судомних

реакцій, латентний період яких перевищував показник, зареєстрований в групі контролю на 12,8% ($P>0,05$) (Табл. 3.4). За цих умов у 6 із 10 щурів спостерігалось виникнення клоніко-тонічних судомних нападів, які у одного щура носили повторний характер ($P>0,05$). Аналогічне застосування епілептогену щурам, яким ЕМВ впливали на протязі 15,0 хв викликало перші судомні реакції, латентний період яких був більшим, ніж в групі контролю в 1,5 рази ($P<0,05$). У більшості щурів за цих умов (9 із 15) виникали клонічні судомні реакції різного ступеню виразності, в той час як у решти визначались клоніко-тонічні судомні напади з повторним характером їх розвитку у двох щурів ($P<0,02$) (Табл. 3.4). Застосування каїнової кислоти (10,0 мкг, в/шлуночково) на тлі попереднього впливу ВВЧ протягом 30,0 хв супроводжувалось виникненням клонічних судомних реакцій, латентний період яких на 36,2% перевищував відповідний показник в групі контролю ($P>0,05$) (Табл. 3.4). У 6 із 12 експериментальних тварин реєструвались генералізовані клоніко-тонічні судомні напади, які у 3 із них носили повторний характер. Тяжкість судомних проявів не відрізнялась від такої в групі контролю ($P>0,05$) (Табл. 3.4).

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що вплив ВВЧ ЕМВ на тімяно-потиличну зону головного мозку щурів знижує судомну готовність по відношенню до епілептогенів – натрієвої солі бензілпеніциліну (1000,0 МО) та каїнової кислоти (10,0 мкг), які було застосовано внутрішньошлуночково. Латентний період перших судом зростав як за умов бензілпеніцилін-провокованих, так і каїнат-провокованих епілептичних синдромів (в 1,5 рази) при тривалості впливу ЕМВ 15,0 хв. Виразність протисудомного ефекту не була пов'язана з тривалістю впливу ЕМВ і більш виразними протиепілептичні ефекти були на моделі пеніцилін-індукованих судом, які спостерігались у вигляді зниження тяжкості судом за умов застосування експозицій тривалістю як 5,0, так і 15,0 хв. В той же час, на моделі каїнат-провокованих судом зниження тяжкості судом спостерігалось лише за умови 15-хвилинної експозиції ЕМВ.

Слід зазначити, що отримані результати свідчать про формування протиепілептичного впливу ЕМВ ВВЧ не тільки на тлі порушень ГАМК-ергічного гальмівного контролю, яке досягалось застосуванням натрієвої сілі бензілпеніциліну, але й на тлі активації рецепторів збуджуючих амінокислот застосуванням каїнової кислоти. Останнє може бути свідченням того, що ЕМВ ВВЧ здатне викликати зниження функціонального стану ендогенної системи збуджуючих амінокислот мозку.

3.4. Особливості протисудомної ефективності діазепаму на тлі застосування ВВЧ ЕМВ на моделях генералізованої ЕпА

Завданням наступної серії експериментальних досліджень було вивчення виразності протиепілептичної дії діазепаму за умов його застосування з впливом ВВЧ ЕМВ на моделях генералізованих форм епілептичного синдрому. З метою моделювання останніх застосовували внутрішньошлуночкове введення каїнової кислоти (10,0 мкг) та розчин натрієвої сілі бензілпеніциліну (1000,0 МО).

3.4.1. Каїнат-провокована генералізована ЕпА. Визначення виразності протиепілептичного впливу діазепаму проводили за методикою розрахунків середньоєфективних доз препарату, які здатні попереджати характерні прояви каїнат-провокованих судом, а саме, - тонічну екстензію передніх кінцівок (ТЕПК) [Шандра А.А. и соавт., 1999]. Цей компонент відповідає тяжкості судомних реакцій в 3 бали і спостерігається у щурів під час їх підняття на задні кінцівки і прийняття характерної пози «кенгуру». Причому, застосування каїнової кислоти в дозі 10,0 мкг, внутрішньошлуночково у всіх випадках викликало ТЕПК у експериментальних тварин, які у більшості випадків супроводжувались формуванням генералізованих клоніко-тонічних нападів (див. Табл. 3.5).

Застосування діазепаму щурам в дозі 0,1 мг/кг, в/очер, яке здійснювали за 10 хв до введення епілептогена, супроводжувалось попередженням виникнення ТЕПК у 20,0% експериментальних тварин (Табл. 3.5). Двократне збільшення

доза препарату викликало протективний ефект у 40,0% експериментальних тварин (Табл. 3.5). Перерозрахована середньоєфективна доза ED₅₀ діазепаму склала 0,44 мг/кг (Табл. 3.5).

Таблиця 3.5.

Средньоєфективні дози діазепаму, які попереджають тонічну екстензію передніх кінцівок (ТЕПК), викликаних у щурів внутрішньошлунковим застосуванням каїнової кислоти в дозі 10,0 мкг.

Доза діазепаму (мг/кг)	Число щурів в групі	Число щурів без ТЕПК	ED ₁₆ (мг)	ED ₅₀ (мг)	ED ₈₄ (мг)	ED ₁₀₀ (мг)	SD ED ₅₀ (мг)
0,05	10	1					
0,1	10	2					
0,2	10	4	0,17	0,44	0,89	1,11	0,09
0,4	10	5					
0,6	12	7					

Примітка: ED₁₆, ED₅₀, ED₈₄, ED₁₀₀ – ефективні дози діазепаму, які попереджали ТЕПК у 16, 50, 84 и 100% щурів відповідно. SD- середньоквадратичне відхилення.

Таблиця 3.6.

Средньоєфективні дози діазепаму, які попереджають тонічну екстензію передніх кінцівок (ТЕПК), викликаних у щурів внутрішньошлунковим застосуванням каїнової кислоти в дозі 10,0 мкг на тлі впливу ВВЧ ЕМВ тривалістю 15,0 хв

Доза діазепаму (мг/кг)	Число щурів в групі	Число щурів без ТЕПК	ED ₁₆ (мг)	ED ₅₀ (мг)	ED ₈₄ (мг)	ED ₁₀₀ (мг)	SD ED ₅₀ (мг)
0,05	10	2					
0,1	9	4					
0,3	11	8	0,05	0,18	0,40	0,52	0,06
0,5	11	10					

Примітка: ED₁₆, ED₅₀, ED₈₄, ED₁₀₀ – ефективні дози діазепаму, які попереджали ТЕПК у 16, 50, 84 и 100% щурів відповідно. SD – середньоквадратичне відхилення.

Як було встановлено в дійсному дослідженні, ВВЧ ЕМВ при самотійному застосуванні спричинював ефект зниження виразності каїнат-індукованих судом, подовження латентного періоду перших судом при його експозиції тривалістю 15,0 хв. На тлі попереднього впливу ВВЧ тривалістю 15,0 хв застосування діазепама в дозі 0,05 мг/кг, в/очер попереджало виникнення ТЕПК у 20,0% експериментальних тварин (Табл. 3.6).

Збільшення дози препарату в два рази супроводжувалось превентивним у відношенні до ТЕПК ефектом у 44,4% щурів, а десятикратне збільшення блокувало розвиток ТЕПК у 90,9% щурів (Табл. 3.6). Розрахована середньоефективна доза ED₅₀ діазепама склала 0,18 мг/кг.

Застосування діазепама в дозі 0,05 мг/кг, в/очер, яке здійснювали після 5-хвилинного впливу на тімяно-потиличну зону ВВЧ ЕМВ, попереджало ТЕПК у 11,1% експериментальних животних (Табл. 3.7). Двохкратне збільшення дози діазепама супроводжувалось виникненням протективного у відношенні до ТЕПК ефекту у 40,0% щурів.

Таблиця 3.7.

Средньоефективні дози діазепама, які попереджають тонічну екстензію передніх кінцівок (ТЕПК), викликаних у щурів внутрішньошлуночковим застосуванням каїнової кислоти в дозі 10,0 мкг на тлі впливу ВВЧ ЕМВ тривалістю 5,0 хв

Доза діазепама (мг/кг)	Число крыс в групі	Число крыс без ТКС	ED ₁₆ (мг)	ED ₅₀ (мг)	ED ₈₄ (мг)	ED ₁₀₀ (мг)	Ошиб ка ED ₅₀ (мг)
0,05	9	1					
0,1	10	4					
0,3	10	6	0,06	0,27	0,59	0,75	0,08
0,6	11	9					

Примітка: ED₁₆, ED₅₀, ED₈₄, ED₁₀₀ – ефективні дози діазепама, які попереджали ТЕПК у 16, 50, 84 и 100% щурів відповідно. SD- середньоквадратичне відхилення.

Розрахована середньоєфективна доза ED₅₀ діазепаму за цих умов склала 0,27 мг/кг (Табл. 3.7).

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що під впливом ВВЧ ЕМВ спостерігається посилення протиепілептичного впливу діазепаму у відношенні до генералізованих клоніко-тонічних судомних нападів, які викликані внутрішньошлуночковим застосуванням каїнової кислоти. Цей ефект проявляється в залежній від тривалості впливу ЕМВ редукції середньоєфективної дози діазепаму. Причому, редукція середньоєфективної дози спостерігається на тлі застосування ВВЧ ЕМВ протягом 5,0 хв, тобто впливі, який самостійно не спричинював протисудомної дії на моделі каїнат-провокованих генералізованих судом.

3.4.2. Бензілпеніцилін-провокована генералізована ЕпА. В задачу наступних серій експериментальних спостережень увійшло визначення середньоєфективних доз діазепаму, які попереджають виникнення генералізованих нападів клонічних судомних реакцій, в тому числі судом передніх кінцівок індукованих у щурів внутрішньошлуночковим застосуванням розчину натрієвої сілі бензілпеніциліну в дозі 1000,0 МО/ щура. Подібні судоми, які відповідають тяжкості в три бали, гарантовано виникають у інтактних щурів за умов застосування пеніциліну у вказаній дозі (див. Табл. 3.3).

В цій частині досліджень також було використано дві експозиції ВВЧ – тривалістю 5,0 та 15,0 хв, які при самостійному впливі спричинюють протиепілептичну дію у відношенні до проявів пеніцилін-індукованих судомних реакцій (Табл. 3.8).

Введення діазепаму в дозі 0,1 мг/кг, в/очер, яке здійснювали за 10,0 хв до в/шлуночкового застосування бензілпеніциліну, викликало протективний у відношенні до КНС ефект у 20,0% експериментальних тварин (Табл. 3.8). Збільшення дози діазепаму в п'ять разів супроводжувалось зростанням числа щурів без КНС в три рази (до 60,0%) (Табл. 3.8).

Таблиця 3.8.

Средньоефективні дози діазепама, які попереджають клонічні нападові судоми (КНС), викликаних у щурів внутрішньошлуночковим застосуванням натрієвої солі бензілпеніциліну (1000,0 МО/щура).

Доза діазепама (мг/кг)	Число щурів в групі	Число щурів без КНС	ED ₁₆ (мг)	ED ₅₀ (мг)	ED ₈₄ (мг)	ED ₁₀₀ (мг)	SD ED ₅₀ (мг)
0,05	9	0					
0,1	10	2					
0,3	11	4	0,11	0,41	0,71	0,86	0,07
0,5	10	6					

Примітка: ED₁₆, ED₅₀, ED₈₄, ED₁₀₀ – ефективні дози діазепама, які попереджали КНС у 16, 50, 84 и 100% щурів відповідно. SD- середньоквадратичне відхилення.

Средньоефективна доза ED₅₀ діазепама, яка попереджала КНС у 50% тварин, склала 0,41 мг/кг (Табл. 3.8).

Таблиця 3.9

Средньоефективні дози діазепама, які попереджають клонічні нападові судоми (КНС), викликані у щурів внутрішньошлуночковим застосуванням розчину натрієвої солі бензілпеніциліну (1000 МО/щура) на тлі впливу ВВЧ ЕМВ тривалістю 15,0 хв

Доза діазепама (мг/кг)	Число щурів в групі	Число щурів без КНС	ED ₁₆ (мг)	ED ₅₀ (мг)	ED ₈₄ (мг)	ED ₁₀₀ (мг)	SD ED ₅₀ (мг)
0,05	10	1					
0,1	10	4					
0,25	10	6	0,09	0,21	0,42	0,52	0,07
0,5	10	9					

Примітка: ED₁₆, ED₅₀, ED₈₄, ED₁₀₀ – ефективні дози діазепама, які попереджали КНС у 16, 50, 84 и 100% щурів відповідно. SD- середньоквадратичне відхилення.

Аналогічне застосування епілептогену (1000,0 МО/щуре, в/шлуночково), яке здійснювали після впливу на мозок щура ВВЧ ЕМВ тривалістю 15,0 хв, а також на тлі застосування діазепаму в дозі 0,1 мг/кг, в/очер, попереджало розвиток КНС у 40,0% експериментальних щурів. При збільшенні дози препарату в два з половиною рази протективний ефект спостерігався у 60,0% експериментальних тварин (Табл. 3.9). Середньоефективна доза ED₅₀ діазепаму, яка попереджала КНС у 50% щурів, склала 0,21 мг/кг.

Застосування діазепаму в дозі 0,1 мг/кг, в/очер, яке проводили на тлі 5,0-хвилинного впливу ВВЧ ЕМВ на тім'яно-потиличну зону мозку щура, супроводжувалось попередженням пеніцилін-індукованих КНС у 30,0% експериментальних тварин (Табл. 3.10). Застосування дози препарату, яка була втричі більшою попереджало формування генералізованих клонічних нападів приступов у 54,5% експериментальних тварин (Табл. 3.10). Середньоефективна доза ED₅₀ діазепаму, яка попереджала КНС у 50% щурів склала 0,35 мг/кг.

Таблиця 3.10.

Середньоефективні дози діазепаму, які попереджають клонічні напади судоми (КНС), викликані у щурів внутрішньошлуночковим застосуванням розчину натрієвої сілі бензілпеніциліну (1000 МО/щуре) на тлі впливу ВВЧ ЕМВ тривалістю 5,0 хв

Доза діазепаму (мг/кг)	Число щурів в групі	Число щурів без КНС	ED ₁₆ (мг)	ED ₅₀ (мг)	ED ₈₄ (мг)	ED ₁₀₀ (мг)	SD ED ₅₀ (мг)
0,05	9	1					
0,1	10	3					
0,3	11	6	0,09	0,35	0,73	0,92	0,09
0,6	10	7					

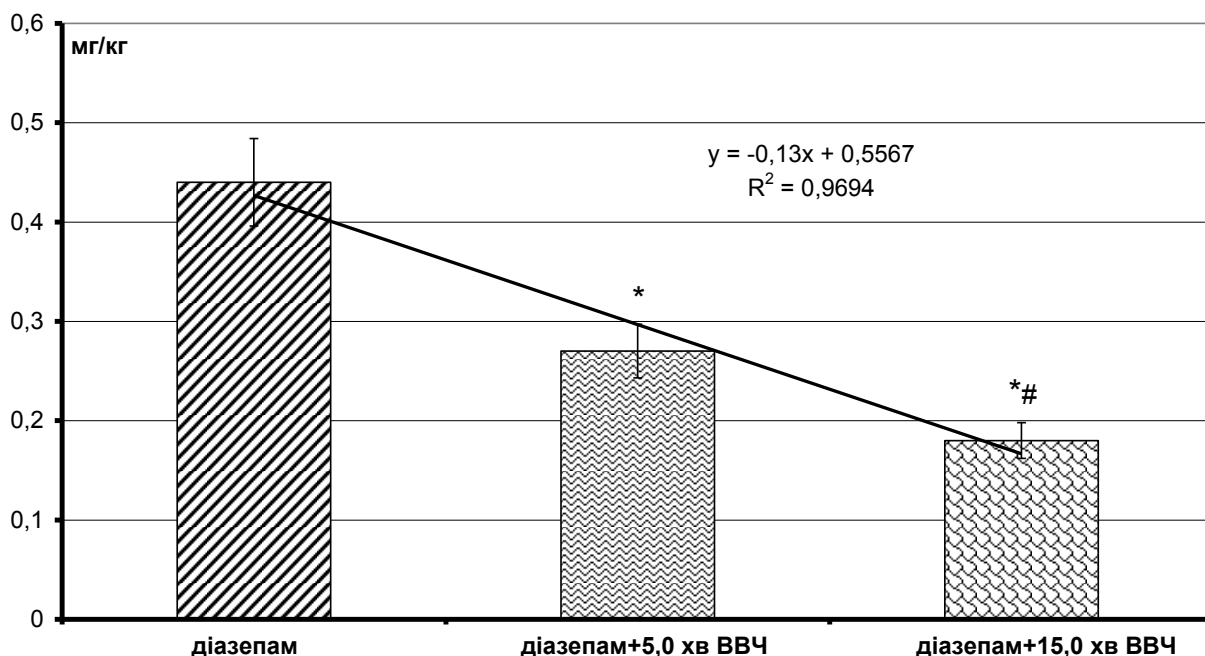
Примітка: ED₁₆, ED₅₀, ED₈₄, ED₁₀₀ – ефективні дози діазепаму, які попереджали КНС у 16, 50, 84 и 100% щурів відповідно. SD- середньоквадратичне відхилення.

Таким чином, наведені результати досліджень свідчать про те, що вплив на мозок щура ЕМВ ВВЧ посилює проєктивні у відношенні до пеніцилін-індукованих гострих генералізованих судом ефекти діазепаму. Причому, експозиція ЕМВ на протязі 15,0 хв зменшує середньоефективну дозу діазепаму більше, ніж в два рази, в той час як при експозиції тривалістю 5,0 хв величина середньо ефективної дози змінюється меншою мірою.

В цілому ж наведені дані свідчать про те, що попередній вплив ЕМВ ВВЧ збільшує виразність проти судомної дії діазепаму як у відношенні до судом, які було провоковано застосуванням каїнової кислоти, що активує глутаматні рецептори, так і у відношенні до судом, які було провоковано натрієвою сіллю бензілпенициліну, який здійснює епілептогенний вплив шляхом порушення ГАМК-ергічного гальмування.

Порівняння середньоефективних доз діазепаму за умови каїнат-провокованих судом було визначено, що на тлі впливу ЕМВ ВВЧ – тривалістю як 5,0, так і 15,0 хв, середньоефективні дози були достовірно меншими від таких, які вираховували при самостійному використанні препарату – відповідно на 38,6% та на 59,1% ($P < 0,05$) (Рис. 3.8). Слід зазначити, що середньо ефективна доза препарату, яка вираховувалась на тлі застосування ЕМВ ВВЧ тривалістю 15,0 хв була меншою від такої, яка була визначена за умов впливу ЕМВ ВВЧ тривалістю 5,0 хв на 33,3% ($P < 0,05$) (Рис. 3.8).

Побудова регресійної моделі за даними середньо ефективних доз діазепаму, які було вираховано за умов самостійного та комбінованого з ВВЧ застосування препарату на моделі каїнат-провокованих генералізованих судом, засвідчило високе значення коефіцієнту апроксимації ($R^2 = 0,9694$), що є свідченням задовільного моделювання за допомогою лінійної регресії (Рис. 3.8).



По вісі абсцис – досліджувані групи, по вісі ординат – доза діазепаму. Додано лінію тренду, регресійне рівняння та коефіцієнт апроксимації (R^2).

*- $P < 0,05$ у порівнянні до середньо ефективної дози діазепаму; #- $P < 0,05$ у порівнянні до середньо ефективної дози діазепаму, визначеної на тлі його застосування за умови попереднього 5-хвилинного впливу ВВЧ.

Рис. 3.8. Середньо ефективні дози діазепаму, визначені на моделі генералізованих судом, провокованих застосуванням каїнової кислоти (10,0 мкг, внутрішньошлуночково).

Величина середньо ефективної дози діазепаму, яка була визначена за умов гострих генералізованих бензілпеніцилін-провокованих судом за умови 5,0-хвилинного впливу ЕМВ ВВЧ була достовірно меншою від самостійно визначеної аналогічної дози діазепаму – на 14,6% ($P < 0,05$) (Рис. 3.9).

Середньо ефективна доза діазепаму, яка була визначена за умови попереднього впливу ЕМВ ВВЧ тривалістю 15,0 хв, була меншою порівняно до аналогічної дози визначеної як при самостійному застосуванні препарату (на

48,5%, $P < 0,05$) так і порівняно до такої, яка була визначена за умови 5,0-хвилинного застосування ЕМВ ВВЧ (на 40,0%, $P < 0,05$) ($P < 0,05$) (Рис. 3.9).

Регресійна лінійна модель динамічних змін величини середньо ефективною дози діазепаму, які визначались на моделі бензілпеніцилін-індукованих судом є задовільною, про що свідчить високе значення коефіцієнту апроксимації ($R^2 = 0,9494$) (Рис. 3.9).

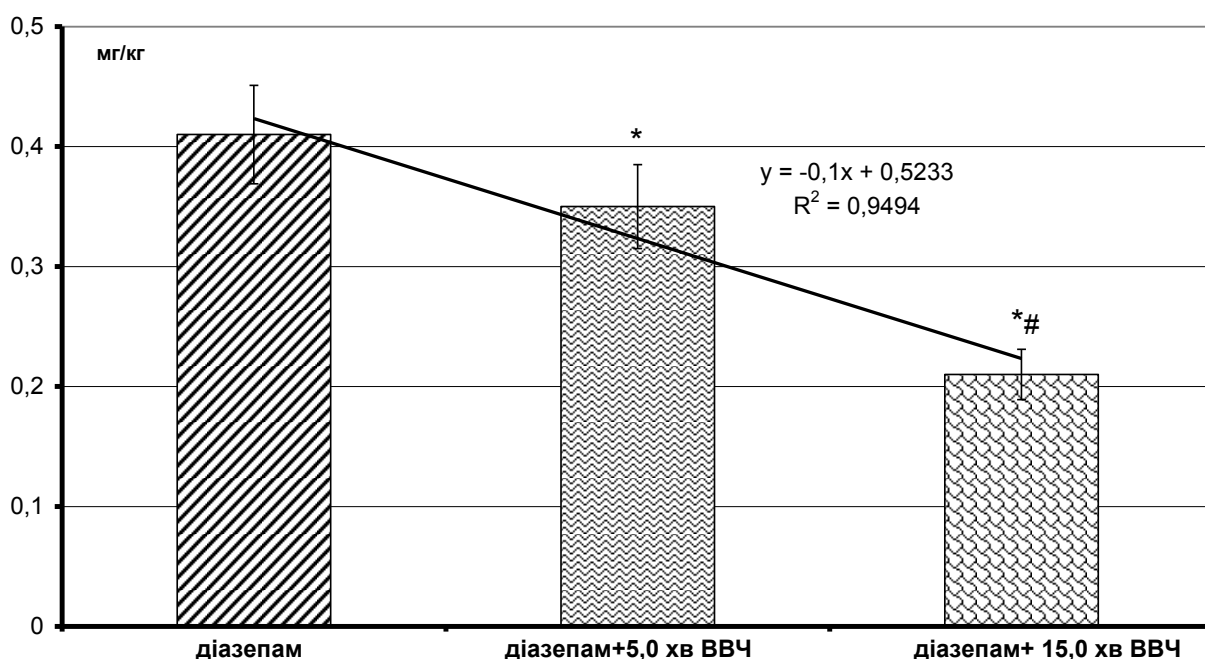


Рис. 3.9. Середньо ефективні дози діазепаму, визначені на моделі генералізованих судом, провокованих застосуванням розчину натрієвої сілі бензілпеніциліну (1000,0 МО, внутрішньошлуночково).

П о з н а ч к и: ті ж самі, що на Рис. 3.8.

*- $P < 0,05$ у порівнянні до середньо ефективною дози діазепаму; #- $P < 0,05$ у порівнянні до середньо ефективною дози діазепаму, визначеної на тлі його застосування за умови попереднього 5-хвилинного впливу ВВЧ.

Таким чином, отримані результати показали підвищення протисудомної ефективності діазепаму у відношенні до протекції гострих генералізованих судом, провокованих як каїновою кислотою, так і натрієвою сіллю бензілпеніциліну. Протективний ефект препарату визначався у попередженні виникнення тонічної екстензії передніх кінцівок на моделі каїнат-провокованих

судом та клонічних нападних судом, індукованих застосуванням бензілпеніциліну натрію. Відповідно, середньоефективна доза препарату, яка була визначена на тлі впливу ЕМВ ВВЧ тривалістю 15,0 хв, зменшувалась у порівнянні з такою, яка була визначена на вказаних моделях епілептичного синдрому при самостійному застосуванні діазепаму, в 2,44 та в 1,95 рази.

3.5. Вплив поєднаного застосування ЕМВ ВВЧ та діазепаму на вогнищеву епілептичну активність

Завданням окремої серії спостережень було дослідження динаміки активності епілептичних вогнищ, які створювали у щурів шляхом аплікації на фронтальні відділи кори головного мозку розчину натрієвої сілі бензілпенициліну (10,000 МО/мл) за умов впливу ЕМВ ВВЧ на тлі використання діазепаму. В цьому розділі роботи дослідження було проведено за умов вільної поведінки щурів.

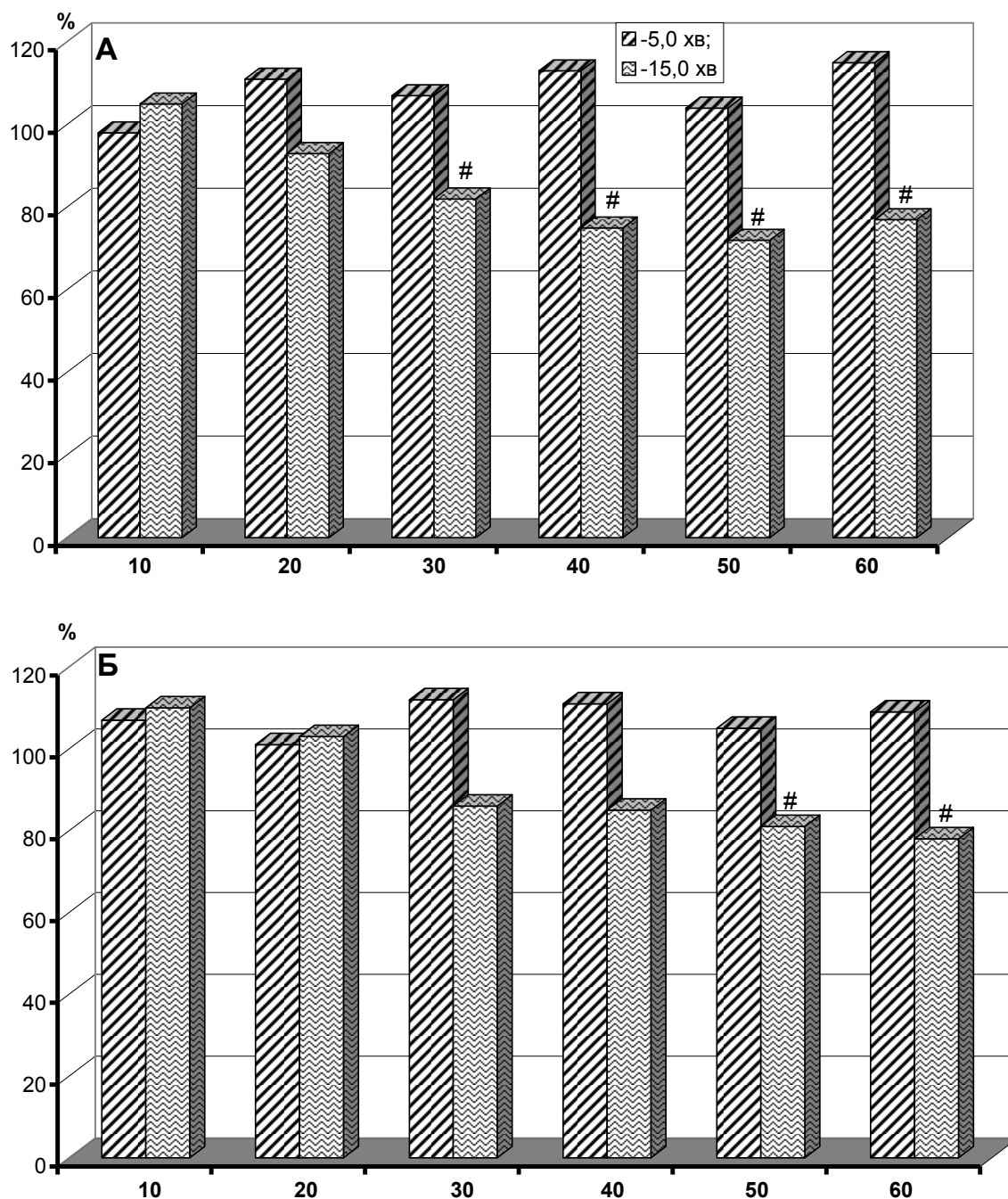
В групі контролю аплікація розчину конвульсанту на неокортекс супроводжувалась виникненням перших спайкових потенціалів через 2,0 - 7,0 хв з моменту початку аплікації. На висоті розвитку епілептогенного збудження (12- 20 хв з початку аплікації епілептогену) величина спайкових потенціалів складала 1,3- 1,9 мВ, а їх частота генерування – від 22 до 45 за хв. При цьому середня потужність вогнищ дорівнювала ($60,7 \pm 9,2$) ум.од. Стійка за частотою розрядів та їх амплітудою активність утримувалась протягом наступних 18-30 хв спостереження, після чого протягом 25-60 хв відбувалось її зниження до моменту повного зникнення. Загальна тривалість генерування епілептичних розрядів в групі контролю склала ($135,2 \pm 12,7$) хв.

Створення вогнищ ЕпА на тлі попереднього впливу ЕМВ ВВЧ тривалістю 15,0 хв засвідчило, що через 30 хв з моменту досягнення максимальної потужності вогнищ частота генерування розрядів в них була на 17,5% меншою порівняно до групи контролю ($P < 0,05$) (Рис. 3.10, А). При цьому досліджуваний показник складав в експериментальній групі $18,5 \pm 2,3$

розрядів за хв. На протязі наступних 30 хв безперервного спостереження частота генерування розрядів в вогнищах у щурів із застосуванням ЕМВ була достовірно меншою від такої в групі контролю, в той час як в групі експериментальних тварин, яким вплив ЕМВ здійснювали на протязі 5,0 хв відмінності порівняно до групи контролю біли відсутні на протязі всього періоду спостереження (Рис. 3.10, А).

В групі тварин, яким здійснювали 15-хвилинний за тривалістю вплив ЕМВ ВВЧ, також реєструвалась тенденція до зниження амплітуди епілептичних розрядів, яка на 50-й хвилині з моменту досягнення розрядами максимуму амплітуди та частоти була меншою від такої в групі контролю на 17,9% ($P < 0,05$). Відмінності між відповідними показниками в досліджуваних групах зберігались до кінця спостереження (Рис. 3.10, Б). При цьому у тварин, яким впливали ЕМВ на протязі 5,0 хв відмінності порівняно до показників в контролі були відсутніми (Рис. 3.10, Б).

Таким чином, отримані результати засвідчили, що створення шляхом аплікації на фронтальні відділи кори головного мозку вогнищ ЕпА, яке здійснювалось за умов вільної поведінки щурів та впливу ЕМВ ВВЧ тривалістю 15,0 хв, супроводжувалось зниженням динаміки амплітудно-частотних характеристик спайкових потенціалів. Аналогічна динаміка за умов впливу ЕМВ ВВЧ тривалістю 5,0 хв не супроводжувалась пригніченням активності пеніцилін-індукованих вогнищ.



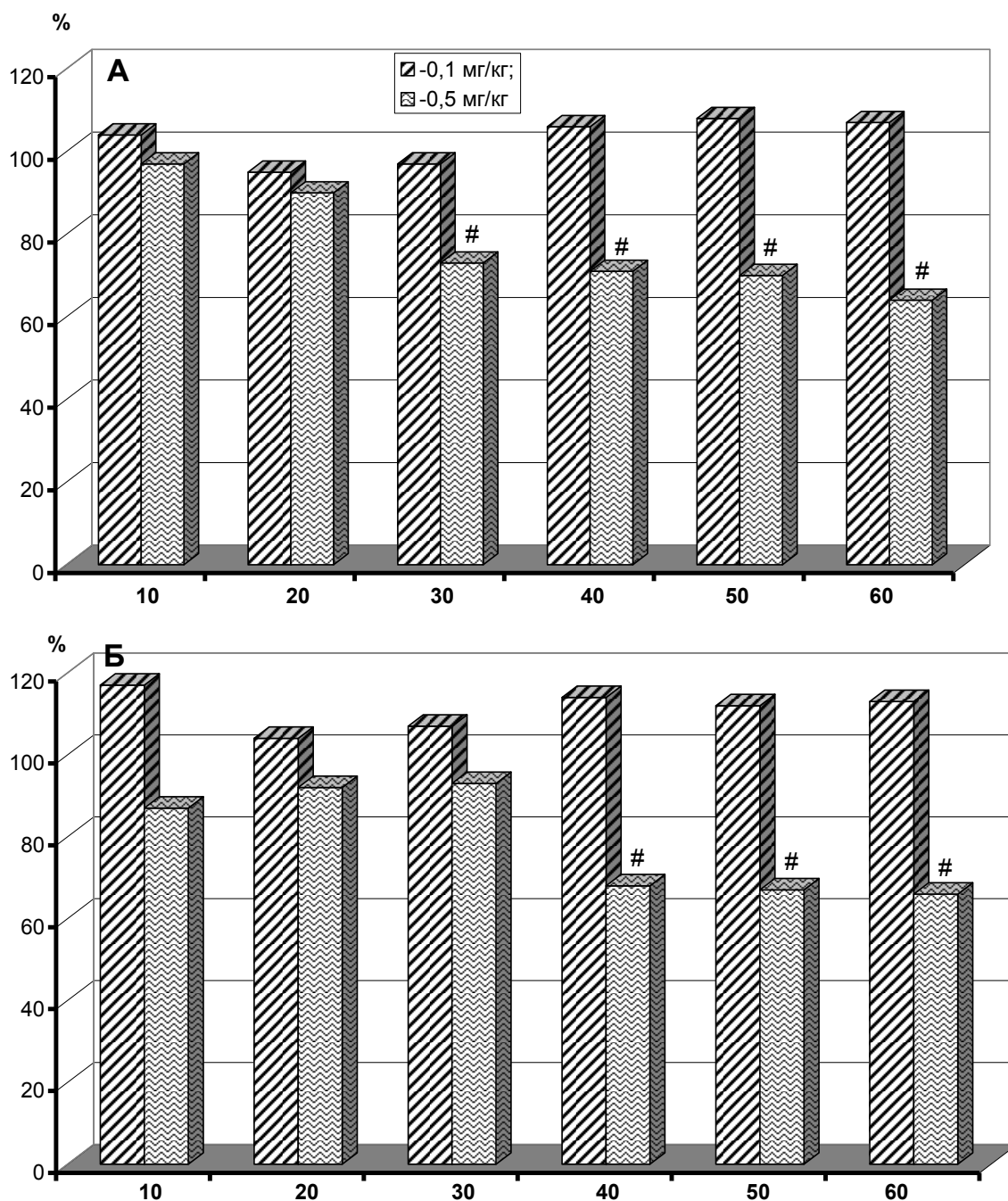
По вісі абсцис — час з моменту появи стійкої ЕпА (хв); по вісі ординат — досліджувані показники (в %) відносно таких в групі контролю, прийнятих за 100%;

— $P < 0,05$ порівняно до показників в групі контролю.

Рис. 3.10. Динаміка частоти (А) та амплітуди (Б) пеніцилін-індукованих вогнищ ЕпА в корі головного мозку інтактних щурів за умов впливу ЕМВ ВВЧ та вільної поведінки тварин.

В задачу наступної частини досліджень увійшло дослідження характеристик динаміки потужності пеніцилін-індукованих вогнищ за умов застосування діазепаму в різних дозах (0,1 и 0,5 мг/кг, в /очер) у щурів за умов їх вільної поведінки. При цьому препарат вводили в період досягнення максимальних за амплітудою та частотою розрядів в епілептичних вогнищах (5–10 хв з моменту їх виникнення в зоні нанесення епілептогену).

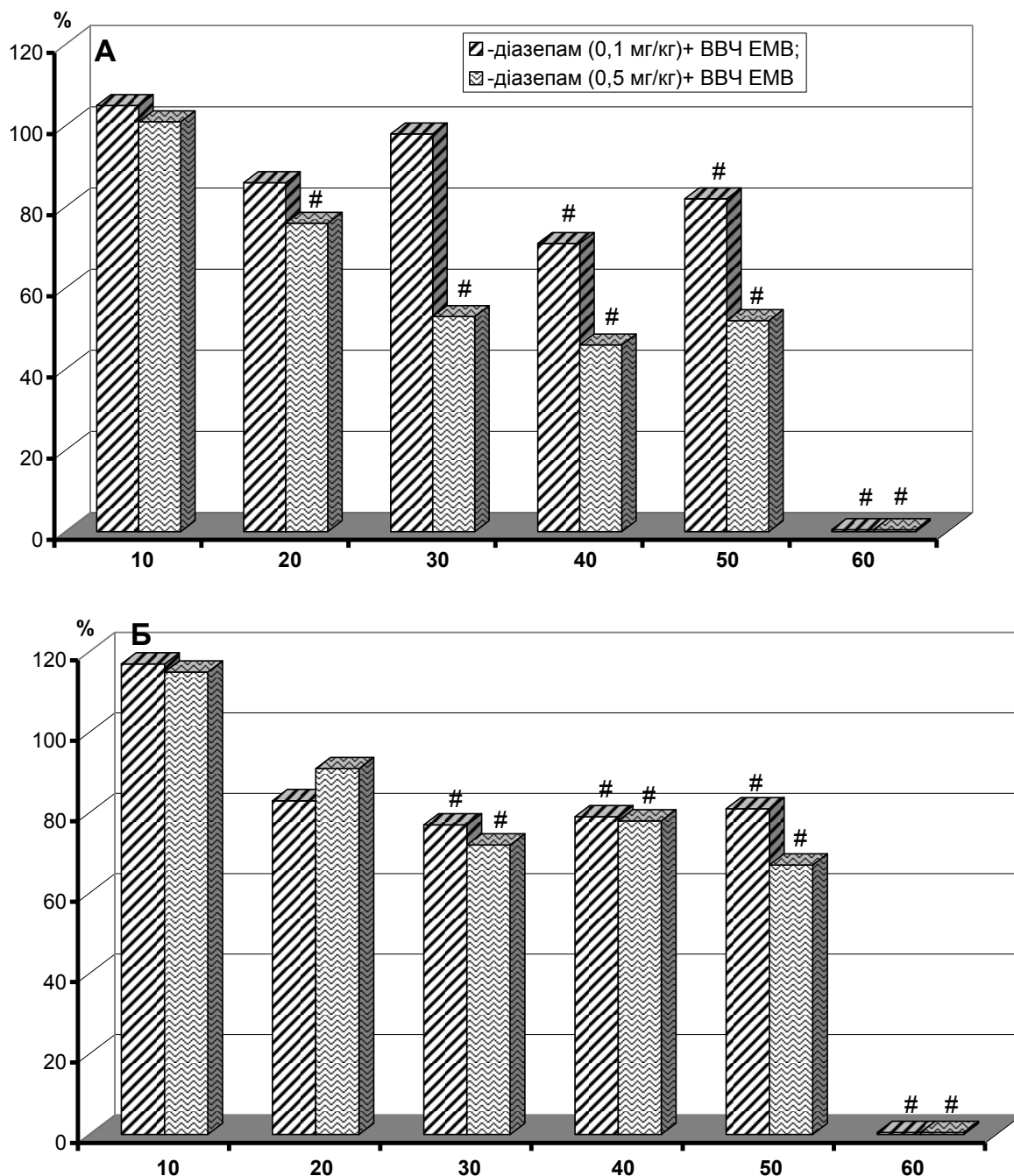
Введення діазепаму в дозі 0,1 мг/кг в/очер не викликало змін досліджуваних показників у порівнянні до таких в групі контролю (Рис. 3.11). В той же час під впливом діазепаму в дозі 0,5 мг/кг в/очер на 30-й хв з моменту застосування препарату спостерігалось достовірне зниження частоти генерування спайкових розрядів у вогнищах — на 28,9% у порівнянні до відповідних показників в групі контролю ($P < 0,05$) (Рис. 3.11, А).



По вісі абсцис — час з моменту введення діазепаму (хв.) в/очер в дозах 0,1 мг/кг та 0,5 мг/кг; по вісі ординат — досліджувані показники (в %) порівняно до таких в групі контролю, які прийняті за 100%;

— $P < 0,05$ порівняно до показника в групі контролю.

Рис. 3.11. Динаміка частоти (А) і амплитуди (Б) пеніцилін-індукованих вогнищ ЕпА в корі головного мозку щурів за умов їх вільної поведінки та застосування діазепаму.



По вісі абсцис — час з моменту введення діазепаму (хв) в дозах 0,1 мг/кг та 0,5 мг/кг, в/очер; по вісі ординат — досліджувані показники (в %) порівняно до таких в групі контролю, прийнятих за 100%;

— $P < 0,05$ порівняно до показника в групі контролю.

Рис. 3.12. Динаміка частоти (А) і амплітуди (Б) пеніцилін-індукованих вогнищ ЕпА в корі головного мозку щурів за умов їх вільної поведінки та введення діазепаму на тлі попереднього впливу ЕМВ ВВЧ (15,0 хв).

Подальше безперервне спостереження на протязі 30 хв засвідчило збереження достовірних відмінностей між відповідними показниками в групах, і на 60-й хв вони склали 33,5% ($P < 0,05$) (Рис.3.11,А).

Також у вказаній дозі діазепам забезпечував зменшення амплітуди розрядів порівняно до такої в групі контролю – на 20,0% , що реєструвалось на 40-й хв з моменту застосування препарату ($P < 0,05$) (Рис. 3.11, Б). Достовірні відмінності між показниками в групах зберігались до кінця спостереження і на 60-1 хв склали 25,2% ($P < 0,05$) (Рис. 3.11, Б).

Таким чином, під впливом діазепаму, який було застосовано в дозі 0,5 мг/кг в/очер, спостерігалось достовірне зниження амплітудно-частотних характеристик вогнищ, які було створено шляхом аплікації розчину пеніциліну на кору головного мозку щурів, яких досліджували за умов їх вільної поведінки, в той час як застосування препарату в дозі 0,1 мг/кг в/очер не викликало подібного ефекту.

Завданням наступної серії експериментальних спостережень було дослідження ефектів діазепаму, який застосовували на тлі попереднього впливу ЕМВ ВВЧ тривалістю 15,0 хв, на показники амплітуди та частоти епілептичних розрядів, які було індуковано в корі головного мозку тварин за умов їх вільної поведінки за допомогою нанесення розчину натрієвої сілі бензилпеніциліну натрію (16.000 МО/мл). Причому для досліджень було обрано як ефективну дозу 0,5 мг/кг, так і неефективну при самостійному застосуванні дозу препарату – 0,1 мг/кг.

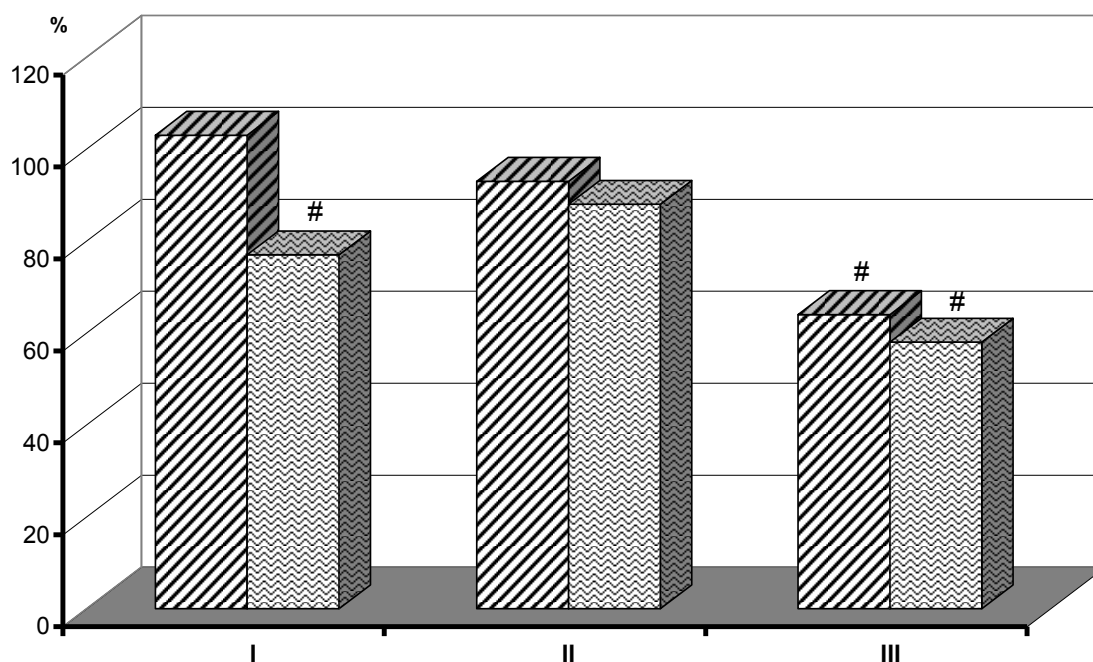
Проведені дослідження показали, що застосування діазепаму в дозі 0,1 мг/кг, в/очер після попереднього 15-хв впливу ЕМВ супроводжувалось вже на 20-й хв з моменту його введення достовірним зниженням частоти генерування розрядів у вогнищах — на 45,3% у порівнянні до відповідного показника в групі контролю ($P < 0,05$) (Рис. 3.12,А). В цій же групі на 40-й хв з моменту застосування діазепаму (0,1 мг/кг в/очер) також спостерігалось зниження частоти генерування спайкових розрядів у вогнищах – на 26,7% порівняно до відповідного показника в групі контролю ($P < 0,05$) (Рис. 3.12,А). Вказані

достовірні відмінності між показниками в досліджуваних групах зберігались до кінця спостереження.

Під впливом діазепаму в обох експериментальних групах (введення діазепаму в дозах 0,1 та 0,5 мг/кг) на 30-й хв з моменту його застосування реєструвалось зниження амплітуди спайкових потенціалів вогнищ порівняно до показників в групі контролю – відповідно на 25,7 та на 22,3% ($P < 0,05$) (Рис.3.12, Б). Достовірні відмінності показників порівняно до таких в групі контролю зберігались до кінця спостереження (Рис. 3.12, Б).

Таким чином, отримані результати показали, що застосування діазепаму в дозі, яка самостійно не викликала ефекту зниження амплітуди та частоти епілептичних розрядів пеніцилін – індукованих вогнищ на тлі попереднього 15-хвилинного впливу ЕМВ ВВЧ супроводжувалось розвитком протиепілептичного ефекту. Причому гальмівний протиепілептичний ефект спостерігався як у відношенні до частоти, так і амплітуди спайкових потенціалів епілептичних вогнищ. За цих умов також спостерігався протиепілептичний ефект застосування діазепаму в дозі 0,5 мг/кг, в/очер. Причому, протиепілептичний вплив препарату на тлі попереднього впливу ЕМВ ВВЧ був більш виразним і в межах 60 хв з момента застосування діазепаму спостерігалось повне пригнічення вогнищового епілептогенезу.

В групі експериментальних тварин, яким вплив ЕМВ ВВЧ застосовували на протязі 15,0 хв тривалість існування вогнищ була меншою від такої в групі контролю – на 22,3% ($P < 0,05$) (Рис. 3.13). В той же час в групі щурів, яким вплив ЕМВ ВВЧ здійснювали протягом 5,0 хв цей показник був меншим від такого в групі контролю на 3,5% ($P > 0,05$). Самостійне застосування діазепаму в обох досліджуваних дозах (0,1 та 0,5 мг/кг, в/очер) не змінювало тривалість існування пеніцилін-індукованих вогнищ, яка була меншою від відповідного показника в групі контролю відповідно на 7,2 та 12,3% при застосуванні препарату в дозах 0,1 та 0,5 мг/кг в/очер ($P > 0,05$) (Рис. 3.13).



По вісі абсцис: I — ефекти ЕМВ ВВЧ, яке здійснювали при тривалості експозиції відповідно 5,0 (перший стовпчик) та 15,0 хв (другий стовпчик); II — вплив діазепаму в дозах 0,1 та 0,5 мг/кг в/очер відповідно; III — введення діазепаму в дозах 0,1 мг/кг та 0,5 мг/кг, в/очер на тлі попереднього впливу ЕМВ ВВЧ тривалістю 15,0 хв; по вісі ординат — тривалість існування вогнищ у % по відношенню до такої в групі контролю, прийнятої за 100%; # — $P < 0,05$ порівняно до відповідного показника в групі контролю.

Рис. 3.13. Тривалість існування вогнищ ЕпА, які було викликано аплікацією розчину пеніциліну в корі головного мозку щурів за умов їх вільної поведінки та застосування ЕМВ ВВЧ і діазепаму.

У щурів, яким діазепам (0,1 та 0,5 мг/кг, в/очер) застосовували на тлі попереднього впливу ЕМВ ВВЧ тривалістю 15,0 хв, досліджуваний показник — тривалість існування вогнищ ЕпА був достовірно меншим від такого в групі контролю на 33,1 та 27,5% відповідно ($P < 0,05$) (Рис. 3.13).

Таким чином, отримані результати засвідчили, що під впливом поєданого застосування діазепаму та ЕМВ ВВЧ спостерігався ефект скорочення часу генерування спайкових потенціалів пеніцилін-індукованих вогнищ в корі головного мозку. Причому, протиепілептична дія була притаманна діазепаму в дозі, яка при самостійному використанні не викликала

ефекту гальмування вогнищевого епілептогенезу (0,1 мг/кг, в/очер). Подібний ефект може бути свідченням потенціювання впливу бензодіазепинів дією ЕМВ ВВЧ.

3.6. Судомна готовність мозку по відношенню до епілептогенів з різним механізмом нейротропної дії за умов впливу ЕМВ ВВЧ

В основі порушень збудливості мозку можуть знаходитися механізми, які залучають до патогенезу відповідних порушень різні нейромедіаторні системи мозку. Тому дослідження чутливості структур мозку до ефектів нейротоксинів, які викликають різні патохімічні ефекти дозволяє визначити патогенез синдромів, в основі яких знаходяться порушення контролю збудливості нейрональних утворень [Вастьянов Р.С.и соавт., 2006; Волохова Г.О., 2005; Шандра А.А.и соавт., 1999].

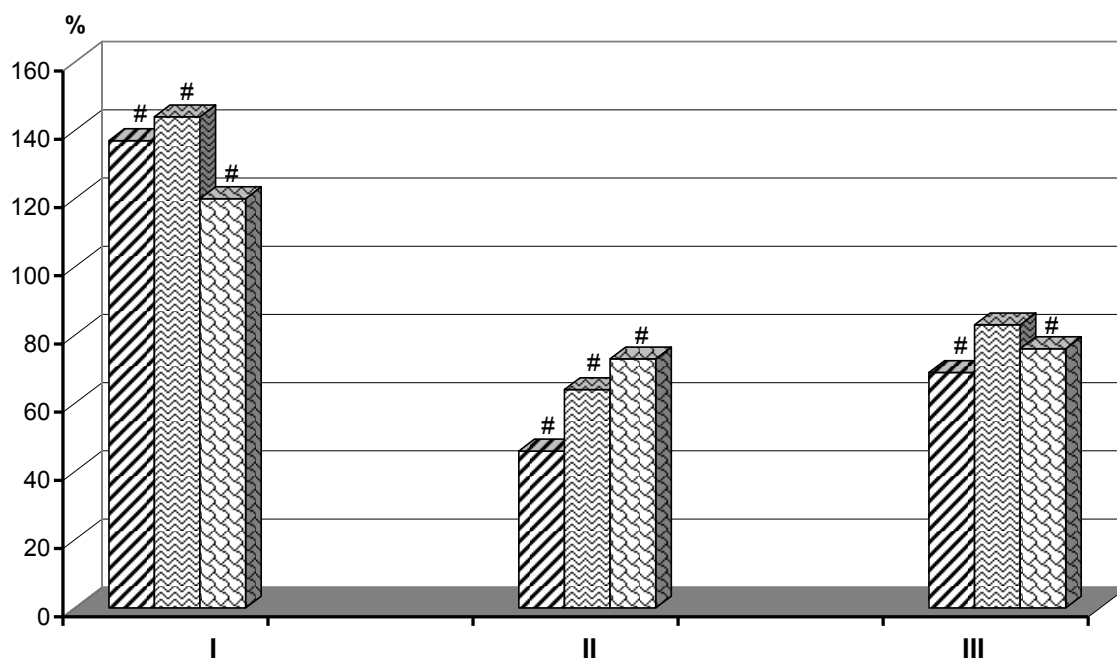
Таблиця 3.11.

Показники епілептогенного збудження, викликаного введеннями епілептогенів в утворення вентрального гіпокампі (M±m)

	Параметри епілептогенезу		
	Латентний період появи розрядів (секунди)	Максимальна потужність епілептогенеза (у.о.)	Тривалість існування вогнищ (хв)
Натрієва сіль бензилпеніциліна (10000 Од/мл) (n= 7)	142,5± 11,2	65,2± 7,4	157,6± 18,9
Каїнова кислота (2,0 мг/мл) (n= 9)	62,1± 9,0	84,7± 13,2	240,8± 27,3
Азотнокислий стрихнін (30,0 мг/мл) (n= 10)	75,7± 8,6	53,0± 5,4	110,6± 10,5

Тому завданням окремої частини досліджень було вивчення локального введення різних за механізмом дії епілептогенів в структури вентрального гіпокампа, яке здійснювали після попереднього впливу ЕМВ ВВЧ.

Дослідження електричної активності в зоні введення епілептогенів у інтактних тварин показало, що епілептогени викликали появу спайкових потенціалів інтеріктального типу амплітудою від 0,5 до 2,5 мВ і частотою генерування від 10- 15 до 40-50 в хв (Табл. 3.11). При цьому максимальна по частоті і амплітуді активність реєструвалась у вогнищах епілептогенезу, які індукували за допомогою каїнової кислоти і в період з 20-ї по 45-у хв з моменту застосування епілептогену (Табл. 3.11).



По осі абсцис- I- латентний період виникнення судомних потенціалів; II- потужність епілептогенного збудження на висоті його розвитку; III- тривалість існування епілептичних осередків. Перший стовпчик- натрієва сіль бензілпеніциліну, другий (середній) стовпчик – каїнова кислота і третій стовпчик-азотнокислий стрихнін.

#- $P < 0,05$; ##- $P < 0,01$ у порівнянні до показників в групі контролю.

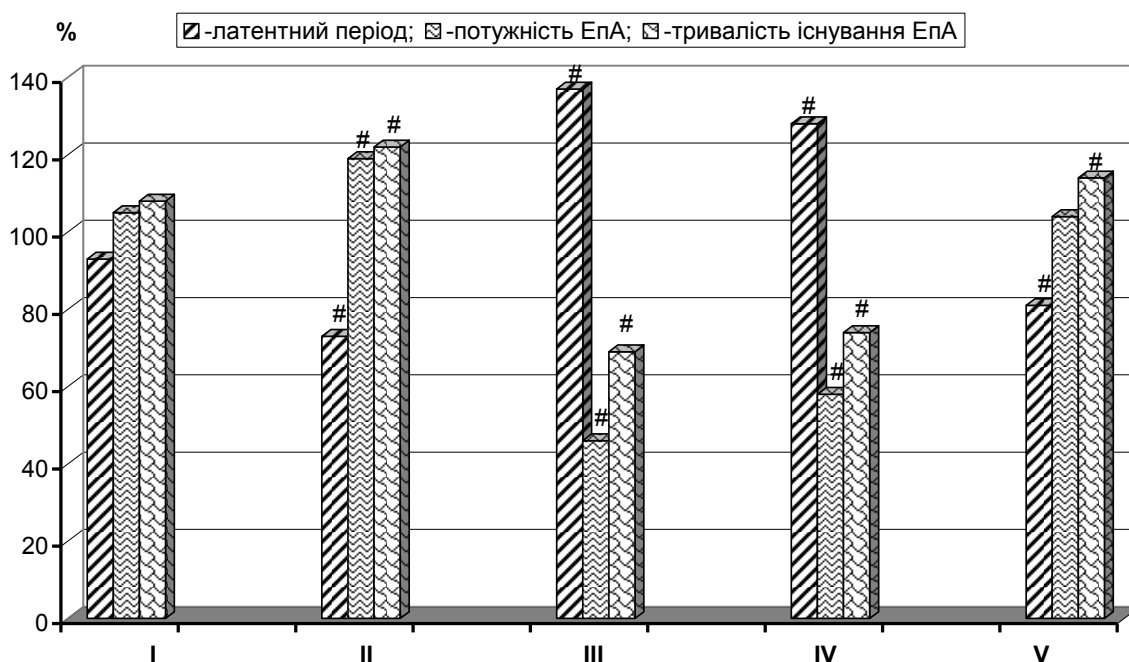
Рис. 3.14. Вплив ЕМВ ВВЧ на чутливість вентрального гіпокампу щурів до дії різних епілептогенів.

Аналогічне відтворення епілептичних осередків за допомогою внутрішньогіпокампального застосування розчину пеніциліну, яке здійснювали після попереднього 15,0 - хвилинного опромінення тканин голови щура, супроводжувалося виникненням спайкових розрядів, латентний період яких перевищував відповідний показник в контролі на 36,5% ($P < 0,01$) (Рис.3.14). За цих умов зменшувався показник максимальної потужності осередкового пеніцилін-викликаного епілептогенеза – на 35,7% у порівнянні до контролю ($P < 0,01$), а також скорочувалася (на 31,3%) тривалість існування епілептичних осередків ($P < 0,05$) (Рис. 3.14). Латентний період виникнення каїнат-індукованих осередків також зростав на 44,2% у порівнянні до контролю ($P < 0,01$). Потужність епілептогенного збудження на його максимумі склала 64,3% від такої в групі контролю ($P < 0,05$), а тривалість існування була на 16,7% меншою, ніж в групі контролю ($P > 0,05$). Стрихнін – індуковані осередки виникали з латентним періодом, який був на 20,3% більшим ніж в групі контролю ($P < 0,05$), а максимальна потужність осередків і їх тривалість існування – відповідно меншимим, ніж в групі контролю на 26,8% і 24,4% ($P < 0,05$) (Рис. 3.14).

Таким чином, отримані результати свідчать, що попередній вплив на головний мозок щура за допомогою ЕМВ ВВЧ на протязі 15,0 хв викликає зниження судомної готовності гіпокампу тварин по відношенню до епілептогенів, які здійснюють свою дію як шляхом активації рецепторів збуджуючих амінокислот (каїнова кислота), так і шляхом порушення ГАМКергічної антиепілептичної системи мозку (натрієва сіль бензилпеніциліну). Стрихнін-індукована ЕпА також ефективно пригнічувалась за допомогою ЕМВ ВВЧ.

3.6.1. Ефекти налоксону. Завданням окремої частині експериментальних досліджень було дослідження особливостей протиепілептичних ефектів впливу ЕМВ ВВЧ на моделі пеніцилін-індукованих вогнищ епілептогенезу за умов попереднього застосування блокатора опіатних рецепторів – налоксону.

Під впливом налоксону в дозі 1,0 мг/кг (в/очер) латентний період виникнення осередкового епілептогенеза скорочувався на 6,5% у порівнянні до відповідного показника в групі контролю ($P>0,05$) (Рис. 3.15). За цих умов також зростали показники максимальної потужності епілептогенного збудження і тривалості його існування (відповідно на 5,3% та 7,4%, $P>0,05$) (Рис. 3.15). Під впливом налоксону, що вводився в дозі 10,0 мг/кг, в/очер спостерігалось зменшення латентного періоду виникнення пеніцилін-індукованих вогнищ – на 26,9% у порівнянні до відповідного показника в групі контролю ($P<0,05$).



По осі абсцис- I- налоксон в дозі 1,0 мг/кг, в /очер; II- налоксон в дозі 10,0 мг/кг, в/очер; III- ЕМВ ВВЧ(15,0 хвилини); IV- ЕМВ ВВЧ+ налоксон (1,0 мг/кг, в/очер); V- ЕМВ ВВЧ+ налоксон (10,0 мг/кг, в/очер).

По осі ординат- досліджувані показники в % у відношенні до таких в групі контролю, прийнятих за 100%.

#- $P<0,05$ ##- $P<0,01$ у порівнянні з показниками в групі контролю.

Рис. 3.16. Вплив налоксону на вираженість протиепілептичних ефектів ЕМВ ВВЧ.

Крім того, також збільшувався показник потужності епілептогенного збудження і тривалості існування осередків-на 19,1 та 23,2% відповідно ($P < 0,05$) (Рис. 3.15).

Введення розчину пеніциліну на тлі попереднього застосування ЕМВ ВВЧ (15,0 – хвилинна експозиція), а також попереднього (за 0,5 год) введення налоксону (1,0 мг/кг в/очер) супроводжувалося виникненням перших спайкових розрядів, латентний період появи яких був на 28,1% більшим, ніж аналогічний показник в групі контролю ($P < 0,05$) (Рис. 3.15).

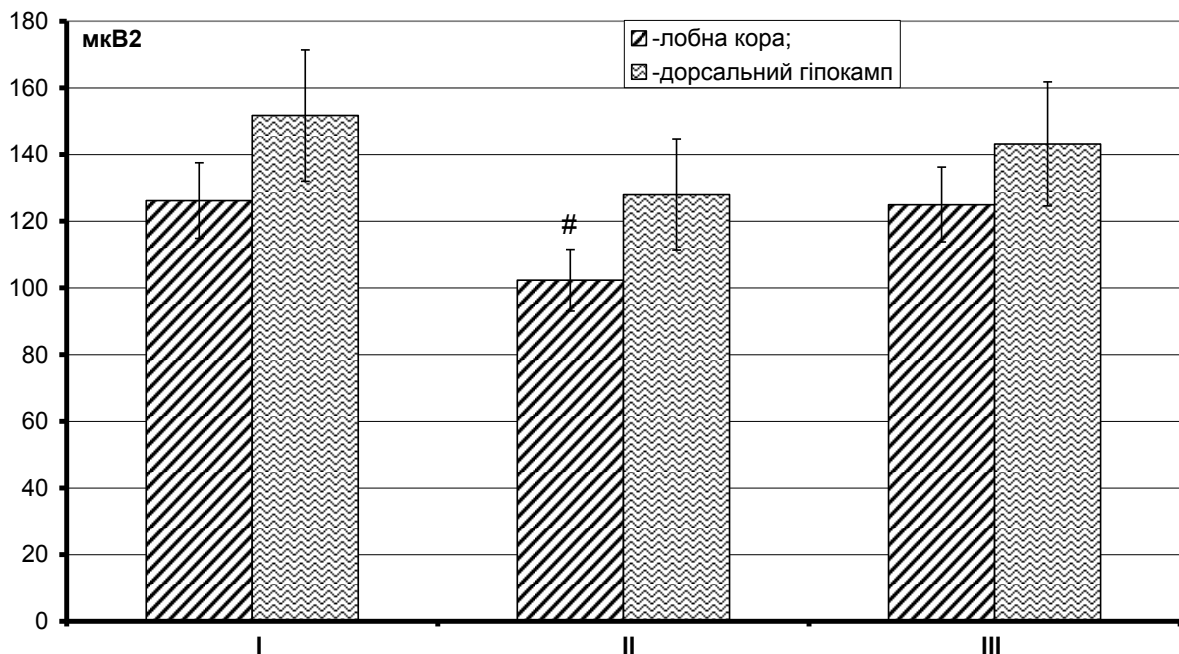
За цих умов показники максимальної потужності епілептогенезу і тривалість існування вогнищ ЕпА також були меншими у порівнянні до аналогічних показників в групі контролю – відповідно на 41,8% і 34,7% ($P < 0,05$). Відтворення осередкового епілептогенеза за допомогою внутрішньогіпокампального введення розчину пеніциліну на тлі застосування налоксону в дозі 10,0 мг/кг, в/очер супроводжувалося виникненням спайкових потенціалів, латентний період появи яких склав 82,1% від такого ж показника в групі контролю ($P < 0,05$). За цих умов також спостерігалось збільшення тривалості існування осередків епілептогенеза - на 14,3% у порівнянні до контролю ($P < 0,05$). Показник максимальної потужності епілептогенного збудження не відрізнявся від відповідного показника в групі контролю ($P > 0,05$) (Рис. 3.15).

Таким чином, отримані дані свідчать про залежність виникнення протиепілептичних впливів ЕМВ ВВЧ у відношенні до пеніцилін-індукованих вогнищ епілептогенезу від стану ендогенної опіатної системи мозку.

Виявлене в даній частині досліджень блокування протиепілептичних ефектів ЕМВ ВВЧ у відношенні до осередкових форм епілептичної активності під впливом налоксону в дозі 10,0 мг/кг, в/очер вказує на провідне значення активування каппа-опіоїдних рецепторів в розвитку гальмівного протиепілептичного ефекту.

3.7. Особливості ЕЕГ у щурів за умов впливу ВВЧ ЕМВ

3.7.1. Стан пасивного неспання. Характеристики біоелектрогенезу головного мозку є інформативними відносно певних механізмів, які можуть бути задіяні у підтриманні певного рівня судомної готовності нейрональних утворень [Бініауришвілі Р.Г., 1985; Шандра А.А.и соавт., 1999]. В цьому контексті доцільно розглядати синхронізуючі впливи таламокортикальної системи та активуючі висхідні впливи ретикулярної формації стовбура мозку, як основних систем, що мають відношення до біоелектрогенезу та контролю збудливості структур головного мозку [Бініауришвілі Р.Г., 1985].



По вісі абсцис – I- вихідна потужність; II- 30 хв, та III- 1,5 год з моменту початку впливу ВВЧ. По вісі ординат – досліджуваний показник (mkB²)
 #-P<0,05 – порівняно до показника у вихідному фоні.

Рис. 3.16. Динаміка показника загальної потужності ЕЕГ сигналу за умови впливу ЕМВ ВВЧ в фазу пасивного неспання щурів.

Саме тому окремим завданням дійсного дослідження було вивчення характеру біоелектричної активності головного мозку інтактних щурів за умов впливу ЕМВ ВВЧ. Дослідження проведено за умов вільної поведінки щурів та їх перебування в стані пасивного неспання.

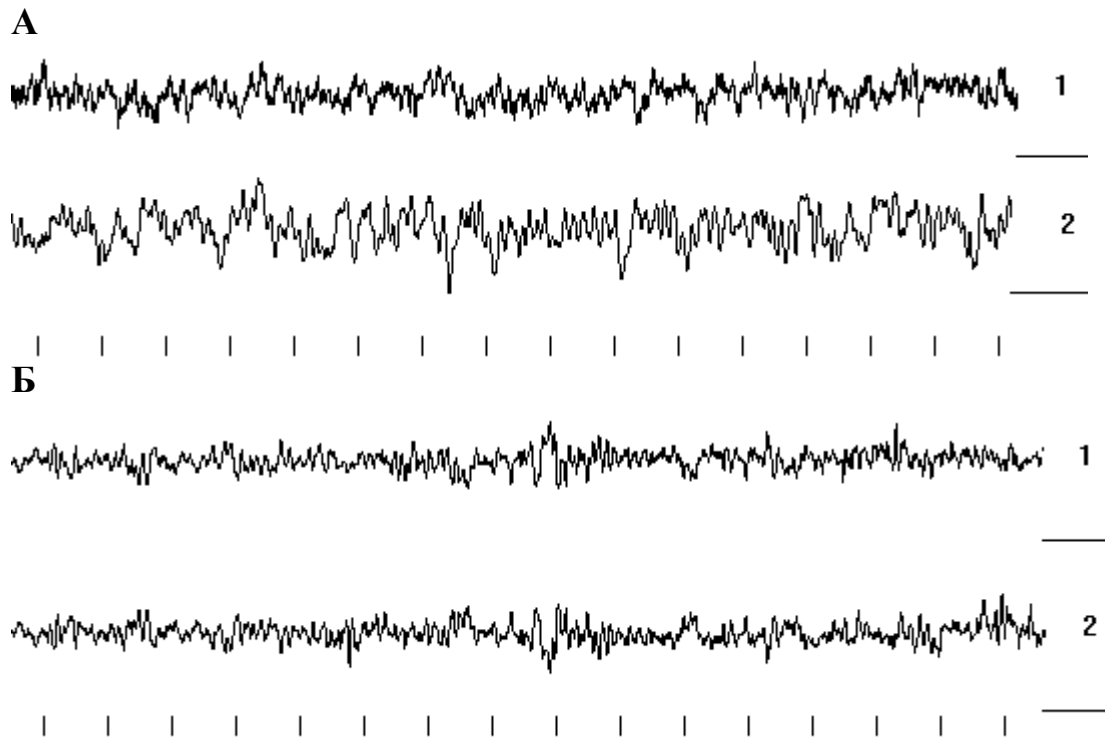
Загальна потужність біоелектричної активності як в ділянках фронтальних відділів кори мозку, так і в дорзальному гіпокампі, які підпадали під зону впливу ЕМВ ВВЧ, відрізнялась тимчасовим зниженням досліджуваного показника (Рис. 3.16).

Так, якщо до початку впливу в структурах лобної кори мозку та дорзальному гіпокампі загальна потужність біоелектричної активності склала відповідно $(126,2 \pm 13,1)$ та $(151,7 \pm 16,4)$ мкВ², то через півгодини з моменту впливу ЕМВ ВВЧ тривалістю 15 хв відповідні показники зменшувались на 19,0 % ($P > 0,05$) та на 15,6 % ($P < 0,05$). Через 1,5-2,0 год з моменту впливу ЕМВ досліджувані показники відновлювались і не мали достовірних відмінностей від таких до початку впливу ЕМВ ($P > 0,05$) (Рис. 3.16).

На рис. 3.17 наведено приклад динамічних змін ЕЕГ, які реєструвались за умов застосування ЕМВ ВВЧ.

Вихідна електрична активність на тлі активного неспання щурів характеризувалась наявністю швидкої біоелектричної активності в структурах кори мозку з окремими хвилями альфа- та тета-діапазону амплітудою окремих хвиль від 20 до 70 мкВ. В утвореннях гіпокампу превалювала активність тета-діапазону з окремими хвилями альфа- та дельта-діапазонів, амплітуда яких досягала 120-150 мкВ (Рис. 3.17).

Через 30 хв з моменту впливу ЕМВ в структурах неокортекса та гіпокампу реєструвались швидкі коливання гама- та бета-діапазонів амплітудою від 10 до 30 мкВ, в той час як окремі альфа- та тета-хвилі досягали амплітуди до 50 мкВ (Рис. 3.17). Слід зазначити, що число та регулярність появи окремих хвиль вказаних діапазонів, а також хвиль дельта-діапазону в гіпокампі зменшувались у порівнянні до вихідного фону.



1 – фронтальні відділи кори головного мозку, 2 – дорзальний гіпокамп лівої півкулі.

Калібровка – 500 мкВ, відмітка часу – 1 с.

Рис. 3.17. Електроенцефалограма щура в стані активного неспання до (А) та через 30 хв (Б) з моменту 15-хв впливу ЕМВ ВВЧ.

Таким чином, отримані результати засвідчили, що вплив ЕМВ ВВЧ викликає тимчасове зниження загальної потужності біоелектричних коливань в структурах кори головного мозку.

Завданням окремої частини досліджень було вивчення характеру розподілу показників потужності біоелектричної активності в залежності від частоти коливань. Цей аналіз проведено в термін, коли реєструвалось зменшення загальної потужності біоелектричних коливань, тобто через 30 хв з моменту застосування ЕМВ, та в стані пасивного неспання щурів.

За умов застосування ВВЧ ЕМВ у інтактних щурів, потужність дельта-коливань до початку впливу складала $(28,3 \pm 2,8)$ та $(43,1 \pm 5,1)$ мкВ²/Гц відповідно в утвореннях нової кори та дорзального гіпокампу (Рис. 3.18, А). Через півгодини з моменту завершення впливу ЕМВ потужність коливань

зменшувалась в структурах лобної кори на 25,1 % та в утвореннях гіпокампу – на 20,0 % ($P < 0,05$).

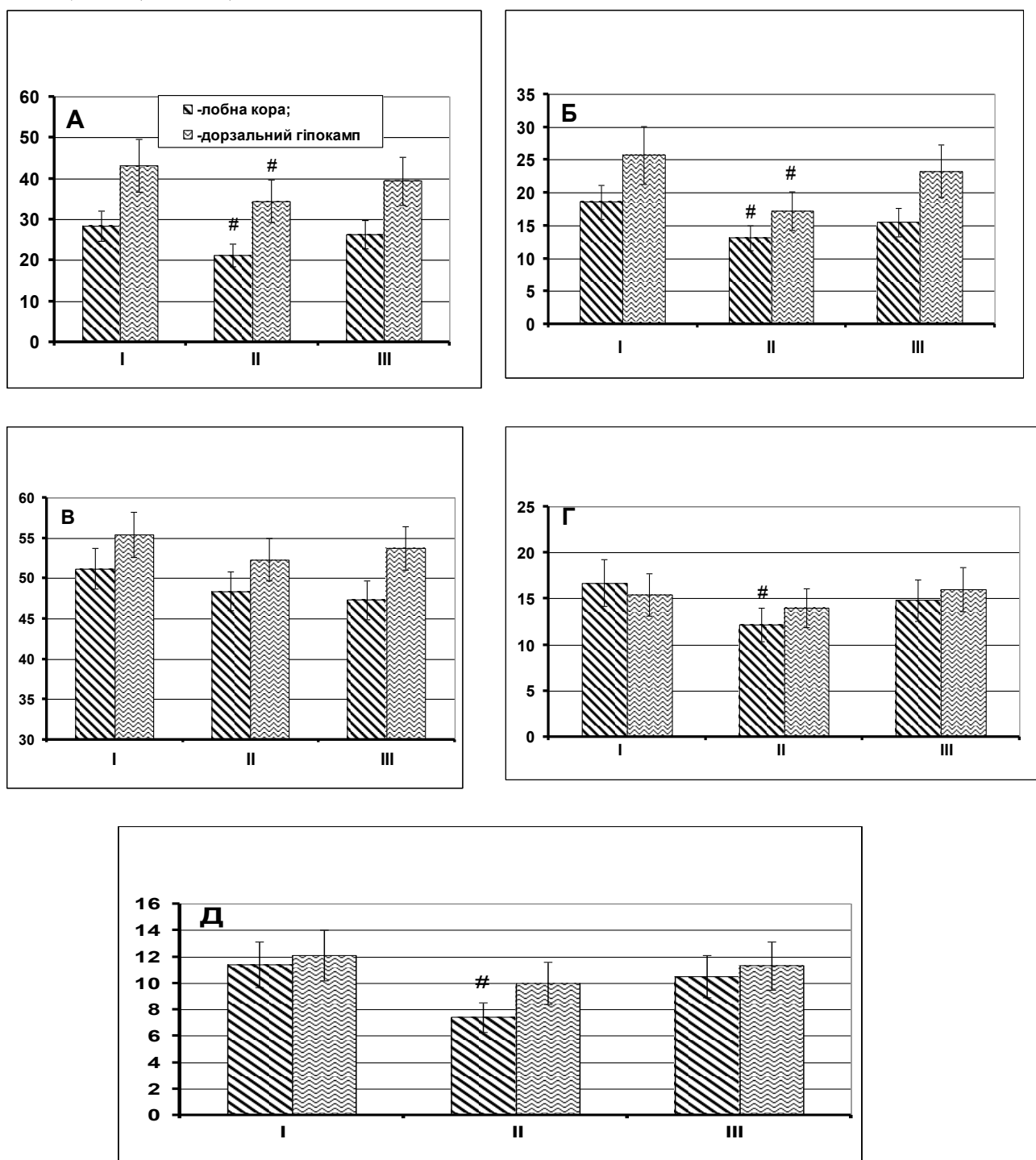


Рис. 3.18. Показники ЕЕГ інтактних щурів за умов впливу ВВЧ ЕМВ та пасивного неспання.

П о з н а ч к и: по вісі абсцис – I – II – III – відповідно до впливу ЕМВ, через 30 хв та 8 год з моменту впливу ЕМВ. По вісі ординат – потужність біоелектричної активності в мкВ².

А – дельта-; Б – тета-; В – альфа-; Г – бета- та Д – гама-активність.

#- $P < 0,05$ у порівнянні до відповідного показника, який спостерігався до початку впливу ЕМВ.

Відповідно, реєстрація ЕЕГ через 8 год з моменту впливу визначила відсутність відмінностей від вихідних значень відповідних показників ($P > 0,05$) (Рис. 3.18, А).

Потужність коливань тета-діапазону до початку впливу ЕМВ складала в лобній корі ($18,6 \pm 2,7$) та в дорзальному гіпокампі – ($25,7 \pm 3,2$) $\text{мкВ}^2 / \text{Гц}$ (Рис. 3.18, Б). Через 30 хв з моменту завершення впливу потужність тета-коливань в корі мозку знижувалась на 29,6%, а в утвореннях гіпокампі – на 33,1% ($P < 0,05$). Потужність коливань альфа-діапазону складала в лобній корі ($51,2 \pm 5,3$) та в дорзальному гіпокампі – ($55,4 \pm 4,7$) $\text{мкВ}^2 / \text{Гц}$. Під впливом ЕМВ через 30 хв з моменту його завершення потужність біоелектричної активності знижувалась відповідно на 5,9 % та на 5,6 % відповідно ($P > 0,05$).

Потужність коливань бета-діапазону в лобній корі у вихідному фоні складала ($16,7 \pm 1,3$) мкВ , а в утвореннях дорзального гіпокампі – ($15,4 \pm 1,2$) мкВ .

Через 30 хв з моменту завершення впливу спостерігалось зниження показників відповідно на 27,0 % ($P < 0,05$) та на 11,3 % ($P > 0,05$). Потужність коливань гама-діапазону складала у вихідному фоні в лобній корі $11,4 \pm 0,9$ та в гіпокампі – $12,1 \pm 1,2$ мкВ , а через 30 хв з моменту припинення впливу ЕМВ відповідні показники знижувались на 35,1 % ($P < 0,05$) та на 12,6 % ($P > 0,05$).

Таким чином, отримані результати свідчать про характерні динамічні зміни з боку біоелектричної активності структур головного мозку за умов впливу ВВЧ ЕМВ, які зводились до тимчасового зниження потужності дельта- та тета-активності, що визначалось в структурах нової кори головного мозку та в утвореннях архикортексу (гіпокампі). В утвореннях кори головного мозку також спостерігалось зниження потужності швидких коливань бета-, а також гама-типу, що також носило тимчасовий характер.

3.7.2. Стан повільнохвильового сну. Для кінцевих ефектів впливу факторів фізичної природи на діяльність головного мозку характерною є залежність від вихідного функціонального стану нейрональних структур

[Годлевский Л.С. и соавт., 2006; 2010]. З іншого боку, спостерігається залежність виникнення певних фаз сну та судомних проявів: парадоксальний сон викликає зниження судомної готовності, в той час як для фази глибокого повільнохвильового сну залежність є протилежною за своїм характером [Шандра А.А.и соавт., 1999].

Тому завданням окремої частини дійсного дослідження було вивчення показників ЕЕГ у щурів, яким здійснювали вплив ЕМВ ВВЧ під час їх перебування в фазі глибокого повільнохвильового сну.

Отримані результати засвідчили, що вихідна потужність біоелектричної активності в структурах фронтальної кори та дорзального гіпокампу склала відповідно $(105,8 \pm 9,4)$ та $(132,5 \pm 11,3)$ мкВ² (Рис. 3.19). Причому, на відміну від стану пасивного неспання, показник потужності в гіпокампі достовірно перевищував такий, який реєструвався в утвореннях фронтальної кори ($P < 0,05$).

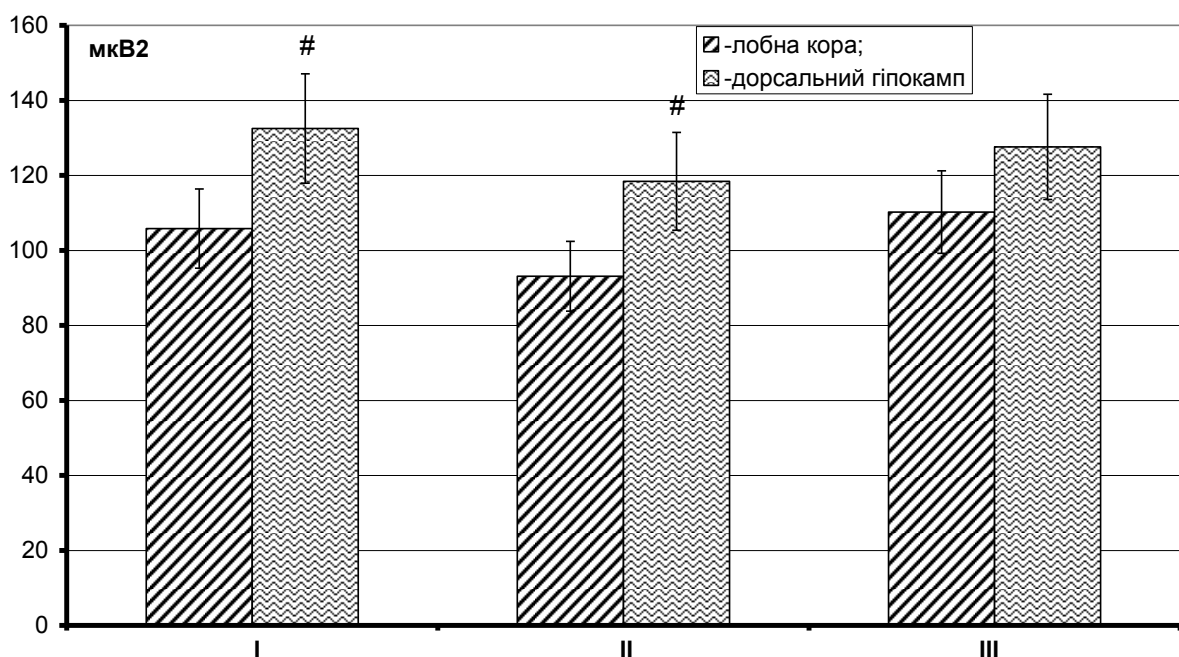


Рис. 3.19. Динаміка показника загальної потужності ЕЕГ сигналу за умови впливу ЕМВ ВВЧ в фазу глибокого повільно хвильового сну щурів.

П о з н а ч к и: по вісі абсцис – I – вихідна потужність; II – 30 хв, та III – 1,5 год з моменту початку впливу ВВЧ. По вісі ординат – досліджуваний показник (мкВ²)

#- $P < 0,05$ – порівняно до відповідного показника в утвореннях фронтальної кори.

Через 30 хв з моменту застосування ЕМВ ВВЧ реєструвалось зниження досліджуваного показника – в утвореннях неокортексу на 12,0 % ($P>0,05$), а в утвореннях гіпокампу – на 10,6 % ($P>0,05$). Причому загальна потужність біоелектричної активності гіпокампу перевищувала таку в утвореннях неокортексу на 27,2 % ($P<0,05$) (Рис. 3.19). Дослідження показника загальної потужності, яке було проведене через 1,5 год з моменту впливу ЕМВ, засвідчило його відновлення та відсутність достовірних відмінностей у порівнянні до вихідного значення ($P>0,05$). Відсутніми були також відмінності загальної потужності біоелектричної активності в утвореннях неокортекса та гіпокампу ($P>0,05$) (Рис. 3.19).

На Рис. 3.20 наведено приклад впливу ЕМВ ВВЧ на ЕЕГ щура, який знаходився в стані глибокого повільнохвильового сну.

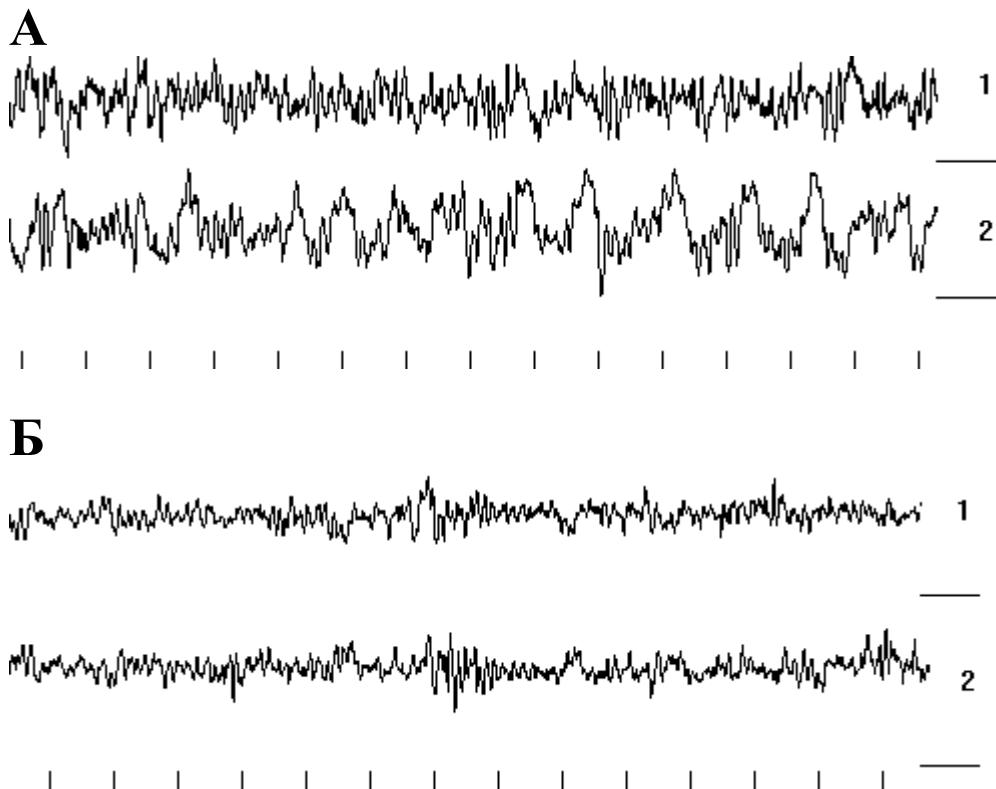


Рис. 3.20. Електроенцефалограма щура в стані глибокого повільно хвильового сну до(А) та через 30 хв (Б) з моменту 15-хв впливу ЕМВ ВВЧ.

П о з н а ч к и: 1 – фронтальні відділи кори головного мозку, 2 – дорзальний гіпокамп лівої півкулі.

Калібровка – 500 мкВ, відмітка часу – 1 с.

У вихідному фоні в корі головного мозку спостерігались регулярні коливання альфа- та дельта-діапазонів амплітудою окремих хвиль до 120-150 мкВ. Також визначались окремі коливання тета-діапазону. В утвореннях гіпокампу реєструвались регулярні високоамплітудні (до 300 мкВ) коливання дельта-діапазону, а також короткі (до 1 с) періоди тета- та окремі коливання альфа-діапазонів (Рис. 3.20, А).

Через 30 хв з моменту впливу ЕМВ в ЕЕГ реєструвались коливання альфа- та тета-діапазонів амплітудою окремих хвиль до 50-70 мкВ (Рис. 3.20, Б). На цьому тлі реєструвались окремі хвилі дельта-діапазону, які мали величину 120-200 мкВ.

Потужність коливань дельта-діапазону в новій корі та в архікортексу складала до початку впливу ВВЧ відповідно $33,2 \pm 4,5$ та $45,8 \pm 6,3$ мкВ²/Гц (Рис. 3.21, А). Через півгодини з моменту застосування ЕМВ ВВЧ спостерігалось зниження досліджуваного показника – в структурах кори на 18,7% ($P < 0,05$), а в структурах дорзального гіпокампу – на 11,1% ($P > 0,05$). Ще через годину досліджуваний показник збільшувався і складав відповідно 88,2% та 94,1% від відповідних значень у вихідному фонів структур нео- та архікортексу ($P > 0,05$) (Рис. 3.21, А).

Потужність коливань тета-діапазону в лобних відділах кори у вихідному фоні складала $15,3 \pm 1,5$, а в утвореннях гіпокампу – $19,8 \pm 2,1$ мкВ²/Гц. Вплив ЕМВ, через 30 хв після його припинення викликав зниження досліджуваного показника в некоортексі на 19,0% та в гіпокампі- на 25,3% ($P < 0,05$) (Рис. 3.21, Б). Через 1,5 год з моменту припинення досліджувані показники були меншими порівняно з вихідним фоном відповідно на 9,8% та на 9,6% ($P > 0,05$).

Потужність коливань альфа-діапазону до початку впливу ЕМВ складала в корі головного мозку і в дорзальному гіпокампі відповідно $37,6 \pm 3,2$ та $44,2 \pm 4,7$ мкВ²/Гц. Через 30 хв з моменту припинення впливу ЕМВ ВВЧ потужність коливань в нео- та архікортексі зменшувалась порівняно з вихідним фоном на 4,8% та на 6,3% ($P > 0,05$) (Рис. 3.21, В).

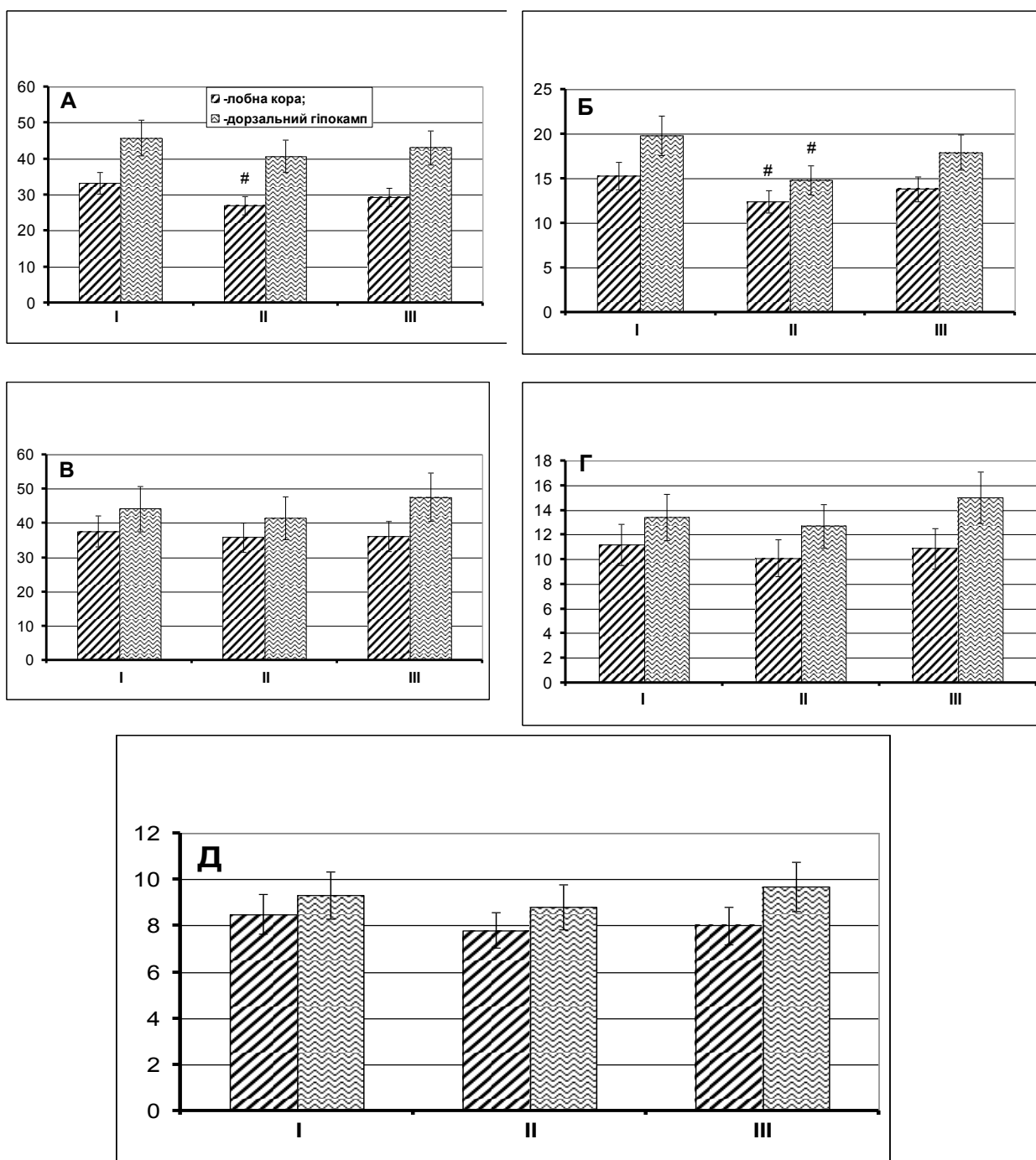


Рис. 3.21. Показники ЕЕГ інтактних щурів за умов впливу ВВЧ ЕМВ та глибокого повільно хвильового сну.

П о з н а ч к и: по вісі абсцис- I- II- III- відповідно до впливу ЕМВ, через 30 хв та 8 г з моменту впливу ЕМВ. По вісі ординат – потужність біоелектричної активності в мкВ^2 .

А- дельта; Б- тета; В- альфа; Г- бета та Д- гама активність.

#- $P < 0,05$ у порівнянні до відповідного показника, який спостерігався до початку впливу ЕМВ.

Відсутність статистичних відмінностей зберігалась і в наступну годину спостереження на тлі тенденції до відновлення досліджуваного показника в обох структурах мозку.

Потужність коливань бета-діапазону в утвореннях кори і гіпокампу у вихідному фоні складала відповідно $11,2 \pm 0,9$ та $13,4 \pm 1,4$ мкВ²/Гц (Рис. 3.21, Г). Через півгодини з моменту припинення впливу ЕМВ досліджувані показники знижувались порівняно з вихідним значенням відповідно на 9,8% та на 5,2% ($P > 0,05$) (Рис. 3.21, Г). Через 1,5 год з моменту впливу ЕМВ потужність коливань бета-діапазону в корі була меншою порівняно з вихідним фоном на 2,7%, а в гіпокампі- більшою на 11,5% ($P > 0,05$) (Рис. 3.21, Г).

Потужність коливань гама-діапазону до початку впливу ЕМВ складала в корі головного мозку – $8,5 \pm 0,9$ і в гіпокампі – $9,3 \pm 1,2$ мкВ²/Гц (Рис. 3.21, Д). Через півгодини з моменту припинення впливу ЕМВ досліджувані показники зменшувались порівняно з вихідним їх значенням відповідно на 8,2 та на 5,4% ($P > 0,05$). Ще через годину їх величина порівняно до вихідного фону була відповідно меншою – на 5,9% в новій корі та перевищувала вихідний показник на 4,3% ($P > 0,05$) в структурах гіпокампу (Рис. 3.21, Д).

Таким чином, отримані результати свідчать про більш виразні та різноманітні за характером впливу ЕМВ ВВЧ на ЕЕГ щурів за умов їх перебування в стані пасивного неспання. Так, за цих умов спостерігалось зменшення спектральної потужності коливань альфа- та дельта- діапазонів як в утвореннях нео-, так і архікортексу, зменшення потужності коливань бета – та гама-діапазонів в утвореннях лобної кори. Вказані зміни, як і зниження загальної потужності біоелектричної активності в структурах нової кори мозку, носили тимчасовий характер.

Аналогічний вплив ЕМВ ВВЧ на тлі глибокого повільнохвильового сну не викликав ефекту тимчасового зниження загальної потужності біоелектричної активності мозку в досліджуваних структурах. Також, на відміну від фази пасивного неспання, вплив ЕМВ ВВЧ в фазу повільнохвильового сну супроводжувався менш виразною редукцією потужності коливань тета-

діапазону в досліджуваних структурах, зниженням потужності коливань дельта-діапазону в структурах кори головного мозку. Менш виразні ефекти ЕМВ ВВЧ за умов повільнохвильового сну свідчать про відносне зниження чутливості мозку до дії ЕМВ ВВЧ в цій фазі циклу неспанья-спанья, що відповідає існуючим уявленням щодо загального гальмівного значення цієї фази сну щодо функціонального стану структур головного мозку. Причому, слід зазначити, що більш виразними та різноманітними були зміни показників біоелектричної активності в лобних відділах кори мозку порівняно з такими, що спостерігались в дорзальному гіпокампі.

Таким чином, характер впливу ЕМВ ВВЧ на показники біоелектрогенезу утворень мозку інтактних щурів є залежним від вихідного функціонального стану головного мозку.

РЕЗЮМЕ РОЗДІЛУ

На моделі епілептичних вогнищ відносно слабкої потужності, які відтворювали аплікацією розчину бензилпеніциліну натрію (10,000 МО/мл) на тлі попереднього впливу ВВЧ ЕМВ (5,0 та 15,0 хв) та за умов міорелаксації і штучного дихання щурів супроводжувалось збільшенням тривалості латентного періоду виникнення епілептичних розрядів, достовірне у порівнянні до контролю зменшення потужності епілептогенезу та скорочення тривалості існування епілептичних вогнищ. Вказані ефекти були більш виразними за умов застосування впливу ВВЧ тривалістю 15,0 хв. Утримання щурів в гіпогеомагнітній камері протягом трьох годин з наступним тестуванням ефекту аплікації розчину бензилпеніциліну на кору головного мозку засвідчило відсутність достовірних відмінностей динаміки епілептичної вогнищевої активності порівняно з контролем. На тлі попереднього гіпогеомагнітного впливу застосування ЕМВ ВВЧ супроводжувалось виникненням виразного протиепілептичного ефекту, який визначався як у збільшенні тривалості латентного періоду, так і в достовірному зниженні потужності епілептогенного збудження, а також в скороченні загальної тривалості існування епілептичних

вогнищ. Виразність протиепілептичного впливу була більшою у порівнянні до одного тільки застосування ЕМВ ВВЧ.

За умов вільної поведінки щурів попередній вплив ЕМВ ВВЧ (5,0 – 30,0 хв) сприяв зниженню судомної чутливості структур кори головного мозку до епілептогенного впливу розчину натрієвої солі бензилпеніциліну концентрацією 10,000 МО/мл. Протиепілептичний ефект визначався у вигляді достовірного зниження максимальної потужності вогнищевої ЕпА, тенденціями до збільшення латентностей виникнення перших спайкових розрядів, а також тенденціями до скорочення загального часу генерування вогнищевої ЕпА. Протиепілептичні ефекти ВВЧ ЕМВ спостерігались при середньому значенні експозиції (15,0 хв) за умов моделювання потужних вогнищ епілептогенезу (розчин бензилпеніциліну концентрацією 50,000 МО/мл).

При безпосередньому впливі ЕМВ ВВЧ на сформовані вогнища відносно слабкого епілептогенезу протиепілептичні впливи у вигляді зниження потужності ЕпА спостерігались при експозиціях як в 5,0, так і 15,0 хв і були більш виразними при п'ятихвилинній експозиції. На моделі вогнищ потужної ЕпА безпосередній вплив ЕМВ ВВЧ викликав підвищення потужності ЕпА та провокував виникнення іктальних судомних потенціалів.

За умов відтворення генералізованої форми ЕпА, яку відтворювали шляхом внутрішньошлуночкового застосування натрієвої солі бензилпеніциліну (1000,0 МО) та каїнової кислоти (10,0 мкг) попередній вплив ВВЧ ЕМВ на тім'яно-потиличну зону головного мозку щурів знижував судомну готовність по відношенню до епілептогенів. За умов впливу ЕМВ тривалістю 15,0 хв спостерігалось зростання латентного періоду перших судом, викликаних як бензилпеніциліном натрію, так і каїновою кислотою (в 1,5 рази). Більш виразними протиепілептичні ефекти були на моделі пеніцилін-індукованих судом, які спостерігались у вигляді зниження тяжкості судом за умов застосування експозицій тривалістю як 5,0, так і 15,0 хв. В той же час на моделі каїнат-провокованих судом зниження тяжкості судом спостерігалось лише за умови 15-хвилинної експозиції ЕМВ.

Під впливом ЕМВ підвищувалась протисудомна ефективність діазепаму у відношенні до гострих генералізованих судом, провокованих як каїновою кислотою, так і натрієвою сіллю бензилпеніциліну. Відповідно, середньоефективна доза препарату, яка попереджала генералізовані прояви і була визначена на тлі впливу ЕМВ ВВЧ тривалістю 15,0 хв, зменшувалась у порівнянні з такою, яка була визначена на вказаних моделях епілептичного синдрому при самостійному застосуванні діазепаму, в 2,44 (каїнова кислота) та в 1,95 (пеніцилін натрію) рази.

Посилення протиепілептичної дії діазепаму спостерігалась і у відношенні до проявів вогнищевої форми ЕпА: застосування діазепаму в дозі, яка самостійно не викликала ефекту зниження амплітуди та частоти епілептичних розрядів пеніцилін-індукованих вогнищ, на тлі попереднього 15-хвилинного впливу ЕМВ ВВЧ супроводжувалось розвитком протиепілептичного ефекту. Гальмівний протиепілептичний ефект спостерігався як у відношенні до частоти, так і амплітуди спайкових потенціалів. За цих умов також спостерігався протиепілептичний ефект застосування діазепаму в дозі 0,5 мг/кг, і через 60 хв з моменту застосування діазепаму спостерігалось повне пригнічення вогнищевого епілептогенезу.

Блокування протиепілептичних ефектів ЕМВ ВВЧ у відношенні до осередкових форм епілептичної активності реєструвалось за умов застосування налоксону (10,0 мг/кг, в/очер), що вказує на провідне значення активування каппа-опіоїдних рецепторів в його розвитку.

Попередній вплив на головний мозок щура ЕМВ ВВЧ (15,0 хв) викликав зниження судомної готовності гіпокампу тварин по відношенню до епілептогенів, які здійснюють свою дію як шляхом активації рецепторів збуджуючих амінокислот (каїнова кислота), так і шляхом порушення ГАМКергічної антиепілептичної системи мозку (натрієва сіль бензилпеніциліну). Стрихнін-індукована ЕпА також ефективно пригнічувалась за допомогою ЕМВ ВВЧ.

Під впливом ЕМВ ВВЧ відбувались характерні динамічні зміни з боку

біоелектричної активності структур головного мозку, а саме – тимчасове зниження потужності дельта- та тета-активності, що визначалось в структурах нової кори головного мозку та в утвореннях архикортексу (гіпокампу). В утвореннях кори головного мозку також спостерігалось зниження потужності швидких коливань бета-, а також гама-типу, що також носило тимчасовий характер. Більш виразними ефекти були при перебуванні щурів в стані пасивного неспання, в той час як в стані глибокого повільнохвильового сну не викликалось ефекту тимчасового зниження загальної потужності біоелектричної активності мозку в досліджуваних структурах. Також, на відміну від фази пасивного неспання, вплив ЕМВ ВВЧ викликав менш виразну редукцію потужності коливань тета-діапазону в досліджуваних структурах, знижував потужність коливань дельта-діапазону в структурах кори головного мозку.

Матеріали розділу опубліковані в наступних роботах:

1. Годлевський Л.С., Цевелев С.Л. Вплив низькоінтенсивного електромагнітного випромінювання надвисокої частоти на експериментальний осередковий епілептичний синдром// Інтегративна антропологія.- 2011.- №2(18).- С. 55-69.

2. Godlevskii L.S., Polyasny V.A., Ovchinnikova O.G., Desyatsky V.V., Tsevelev S.L., Petelkaki O.V. Modulation of the state of the antiepileptic cerebral system by the influence of a ketogenic diet under conditions of the resistant epileptic syndrome// Neurophysiology: Volume 43, Issue 6 (2012), Page 503-506.

3. Zaporozhan V.N., Godlevsky L.S., Tsevelev S.L. The influence of low-intensity electromagnetic radiation of extremely high frequency upon experimental focal epileptic syndrome// Clinical Journal of Modern Medicine.- 2012.- Vol.21, N27.-P. P. 3331- 3334.

4. Цевелев С.Л. Вплив надвисокочастотного електромагнітного випромінювання на епілептичні вогнища різної потужності// Досягнення біології та медицини №2.-2011.- С.24 -28

5.Цевелев С.Л. Вплив вкрай високочастотного електромагнітного випромінювання низької інтенсивності та діазепаму на генералізовану епілептичну активність// Одеський медичний журнал №4 (132) 2012.- С.7-11

6. Цевелев С.Л. Вплив електромагнітним випромінюванням надзвичайно високої частоти низької інтенсивності (НВЧ) на епілептичні вогнища в корі головного мозку В зб.: Бюлетень X читань ім. В.В.Підвисоцького, Одеса, 26-27 травня 2011. С.86-87

7. Цевелев С.Л. Особливості судом, що викликані агоністами рецепторів збуджуючих амінокислот, у щурів на тлі застосування випромінювання надзвичайно високої частоти низької інтенсивності // Мат. конф. Біофізичні стандарти та інформаційні технології в медицині, присвяченої 10-річчю співпраці ОНМедУ та Міжнародного казахсько- турецького університету ім.. Х.А.Ясауі.- Одеса, жовтень, 2011.- С. 98-99.

РОЗДІЛ 4

ВПЛИВ ЕМВ ВВЧ НА ХРОНІЧНУ ФОРМУ ЕПІЛЕПТИЧНОГО СИНДРОМУ

Хронічна форма епілептичного синдрому, яка відтворюється шляхом фармакологічного кіндлінгу, дозволяє спостерігати процес поступового та стійкого збільшення збудливості структур головного мозку, а також відтворює міжнападкові поведінкові порушення. Подібна модель, таким чином, дозволяє моделювати та вивчати патогенез механізмів, які є відсутніми за умов гострих форм – вогнищевих, чи генералізованих форм епілептичного синдрому.

Тому в окремій частині роботи було вивчено особливості виникнення та перебігу кіндлінгового синдрому у щурів за умов впливу ЕМВ ВВЧ, який здійснювали протягом 5,0 та 15,0 хв на потилично-тім'яну зону за 30 хв до застосування епілептогену.

4.1. Ефекти ЕМВ ВВЧ на розвиток коразолового кіндлінга

У групі контролю (введення в/очер фізіологічного розчину NaCl в об'ємі 0,5 мл за 60 хв до введення епілептогена) застосування коразолу (30,0 мг/кг, в/очер, перші чотири ін'єкції) супроводжувалося появою окремих судомних реакцій у 3 із 10 щурів (Табл. 4.1). Протягом подальших 2-3 ін'єкцій епілептогену судоми реєструвалися у половини всіх експериментальних тварин, причому у 2 щурів мали місце клонічні судоми всіх м'язів тулуба. При цьому латентний період розвитку судом склав $5,5 \pm 0,8$ хв. Латентний період після 9-10-го введення коразолу склав $4,9 \pm 0,7$ хв, у половини експериментальних тварин (5 щурів) реєструвалися клонічні судоми м'язів всього тулуба, в двох щурів- генералізовані клоніко-тонічні напади з падінням тварин на бік, розвитком постнападової депресії та вегетативних розладів. При цьому тяжкість була достовірно більшою від такої, що спостерігалась в групі тварин після перших 2-4 введень епілептогену ($P < 0,05$). Подальші 2 ін'єкції

епілептогену викликали збільшення числа щурів з генералізованими тоніко-клонічними нападами, які реєструвалися у 5 із 10 тварин, у 2 щурів мали місце клонічні судоми всіх м'язів тулуба, ще в 3 - клонічні судоми передніх кінцівок. Після 13-14-го введень епілептогена у 2 тварин із 10 мали місце повторні тоніко-клонічні судоми, ще в 5 щурів - однократні напади. 15-16-і ін'єкції коразолу супроводжувалися формуванням судомних проявів, латентний період яких склав $4,0 \pm 0,6$ хв, що було достовірно менше порівняно з аналогічним показником, який визначався в період появи перших судомних реакцій (2-4 -і ін'єкції епілептогена) ($P < 0,05$) (Табл. 4.1).

Судоми, що розвивались, характеризувалися повторними тоніко-клонічними нападами, які мали місце у 4 із 10 щурів, а ще у 4 експериментальних тварин реєструвалися однократні судомні напади з падінням щурів на бік, розвитком постнападової депресії і вегетативними порушеннями. Число щурів з тоніко-клонічними нападами, що носили повторний характер зростало протягом подальших введень епілептогена і до закінчення формування кіндлінга (19-20-і введення коразолу), коли подібний тип судомних проявів реєструвався у 6 із 10 експериментальних тварин (Табл. 4.1.).

Таблиця 4.1.

Динаміка латентного періоду перших судомних проявів і тяжкості судом у щурів при коразол-індукованому кіндлінзі.

	Період розвитку кіндлінгу (добы)								
	2-4	5-6	7-8	9-10	11-12	13-14	15-16	17-18	19-20
Латентний період судом (с)	58,3+ 4,2	55,8+ 5,7	52,4+ 4,8	49,4+ 5,0	46,3+ 5,3	44,9+ 5,8	40,5+ 3,4 #	42,6+ 4,1	39,1+ 3,6#
Тяжкість судом (бали)	0,3+ 0,1	0,7+ 0,2	1,2+ 0,2	2,3+ 0,3 #	3,3+ 0,3 #	3,9+ 0,3 #	4,2= 0,2 #	4,1+ 0,3 #	4,5+ 0,2 #

Примітка.

#- $P < 0,05$ порівняно до показників, які реєструвалися після 2-4-го введень епілептогену.

При цьому ще у 3 щурів мали місце однократні тоніко- клонічні напади і у однієї тварини – клонічні судоми передніх кінцівок.

Таким чином, представлені результати свідчать про те, що в умовах повторного застосування коразолу в дозі 30,0 мг/кг, в/очер у експериментальних тварин спостерігалось формування кіндлінгового синдрому - появи і поступового наростання тяжкості судомних реакцій у відповідь на спочатку підпорогову дозу епілептогена.

На тлі застосування ЕМВ ВВЧ введення коразолу показало, що після 4-ї ін'єкції коразолу окремі судомні здригання реєструвалися у 4 експериментальних тварин із 10, що не відрізнялося від відповідного показника в групі контролю, в якій у 3 із 10 щурів реєструвалися схожі за своєю виразністю судоми. У цей період розвитку кіндлінга також реєструвалася тенденція до скорочення латентного періоду перших судом (на 8,9% порівняно до показника в групі контролю, $P>0,05$) (Рис. 4.1). Динаміка тривалості латентного періоду за умов застосування ЕМВ ВВЧ мала тенденцію до зростання, тоді як динаміка виразності судомних реакцій, навпаки, характеризувалася тенденцією уповільнення (Рис. 4.1). Після 10-ї ін'єкції коразолу в підгрупі тварин, яким застосовували ЕМВ ВВЧ з тривалістю експозиції 5,0 хв у 4 із 10 щурів спостерігалися поодинокі судомні здригання, тоді як ще у 3 тварин – клонічні судоми м'язів всього тулуба і ще у одного щура розвився тоніко- клонічний судомний напад: тяжкість судом була достовірно меншою (на 36,3%) від такої, що відзначалась в аналогічний період часу в групі контролю ($P<0,05$) (Рис. 4,1, Б, IV). Після 11-12-го введення коразолу в підгрупі щурів із застосуванням ЕМВ тривалістю 15,0 хв у 5 із 10 тварин реєструвалися судоми м'язів всього тулуба, а ще у 3 тварин – поодинокі судомні здригання. Крім того, у одного щура мав місце генералізований клоніко – тонічний напад, а загальна тяжкість судомних реакцій була достовірно меншою, ніж в групі контролю (на 49,5%, $P<0,05$) (Рис. 4.1, Б, V). У цей період часу і в підгрупі щурів із застосуванням ЕМВ ВВЧ тривалістю експозиції 15,0

хв тяжкість судомних реакцій також була в два рази меншою, ніж в групі контролю ($P < 0,05$).

У період після 13-14-ї ін'єкцій коразолу у щурів із застосуванням ЕМВ ВВЧ тривалістю 15,0 хв латентний період перших судомних реакцій перевищував такий в групі контролю на 18,2% ($P < 0,05$) (Рис. 4.1, Б, VI). При цьому тяжкість судомних реакцій була на 61,5% меншою від такої в групі контролю ($P < 0,05$) - у щурів в цей період реєструвалися поодинокі судомні здригання (3 із 10 тварин) і клонічні судоми м'язів всього тулуба (4 щури). В аналогічний період часу у щурів із застосуванням ЕМВ ВВЧ тривалістю експозиції 5,0 хв латентний період перших судомних реакцій перевищував відповідний показник в групі контролю на 11,4% ($P > 0,05$), а тяжкість судом була на 59,0% меншою ($P < 0,05$) (Рис. 4.1, Б, VI). У більшості експериментальних тварин (4 щури із 10) реєструвалися поодинокі судомні здригання (1 бал). Подібні статистично достовірні відмінності між групою контролю і експериментальними групами зберігалися до кінця спостереження (Рис. 4.1). Причому, останнє (20-е) введення коразолу в підгрупі щурів із застосуванням ЕМВ ВВЧ тривалістю експозиції 5,0 хв викликало судомні прояви латентний період яких був на 20,5% більшим, ніж в групі контролю ($P < 0,05$), а у 5 із 10 тварин реєструвалися клонічні судоми м'язів всього тулуба, тоді як ще у 2 щурів - клонічні судоми м'язів передніх кінцівок. При цьому тяжкість судом була на 60,0% меншою, ніж в групі контролю ($P < 0,05$) (Рис. 4.1, Б, IX). У підгрупі щурів із застосуванням ЕМВ ВВЧ тривалістю 15,0 хв латентний період судом, індукованих 20-м введенням коразолу був на 17,9% більшим, ніж в групі контролю ($P < 0,05$) (Рис. 4.1, А, IX). При цьому у 4 щурів із 10 реєструвалися окремі судомні здригання, тоді як у 2 щурів реєструвались генералізовані тоніко- клонічні судомні напади з падінням тварин на бік і післянападовою депресією – їх тяжкість була на 51,1% меншою, ніж в групі контролю ($P < 0,05$) (Рис. 4.1. Б, IX).

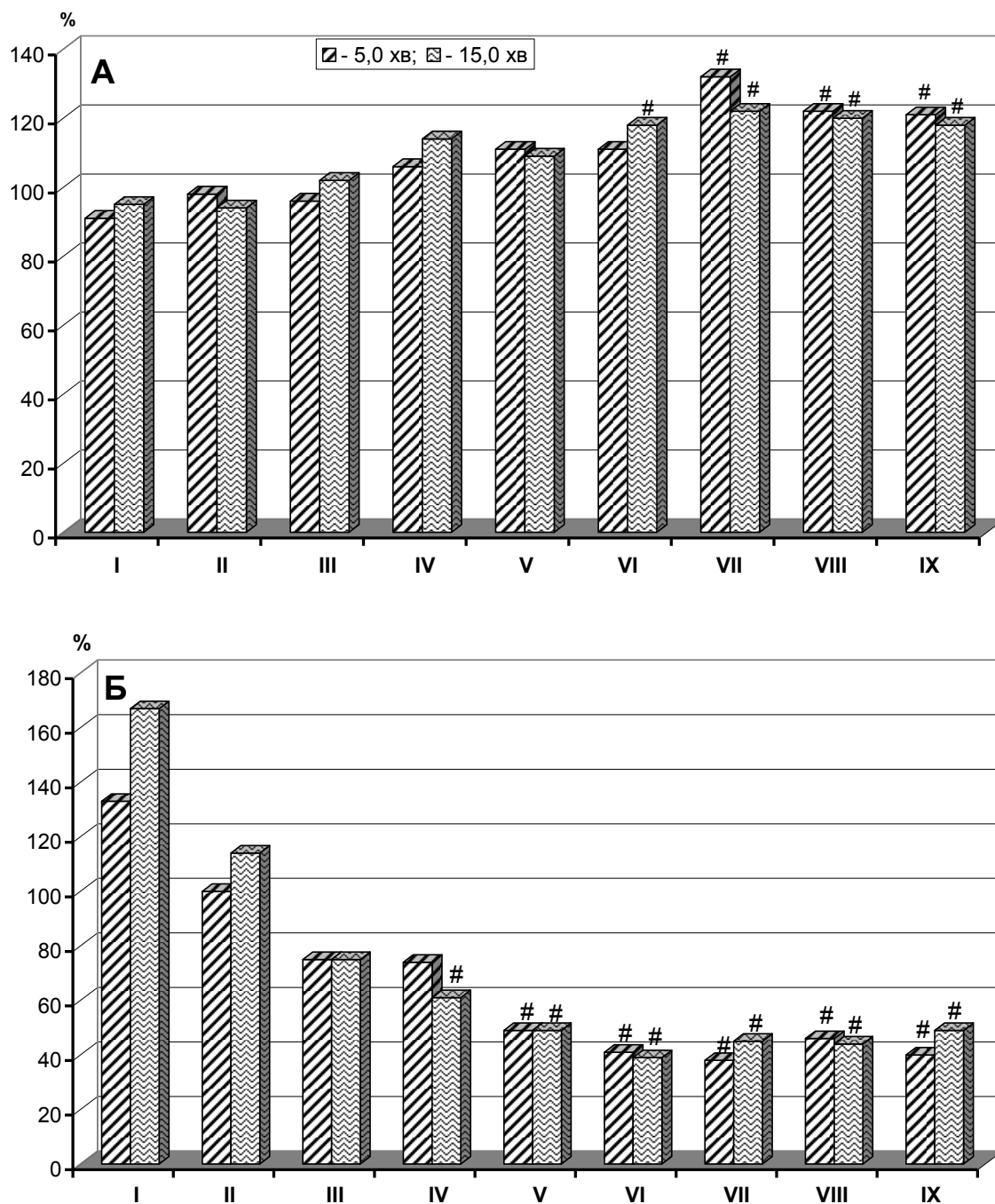


Рис. 4.1. Динаміка латентного періоду (А) і тяжкості судомних реакцій (Б) коразол-індукованих кіндлінгових судом за умов застосування ЕМВ ВВЧ.

П о з н а ч к и: Б- тяжкість судом в % по відношенню до такої, яка спостерігалась в групі контролю в аналогічні періоди часу (100 %).

#- $P < 0,05$ порівняно до відповідного показника в групі контролю (в/очер введення коразолу в дозі 30,0 мг/кг, в /очер і фізіологічного розчину NaCl в об'ємі 0,5 мл, в/очер).

Слід також підкреслити, що між експериментальними групами яким ЕМВ ВВЧ застосовували з різною тривалістю експозиції, не спостерігалось відмінностей між досліджуваними показниками (Рис. 4.1) ($P>0,05$).

4.2. Вплив ЕМВ ВВЧ на цикл неспання – снання

Завданням наступної частини досліджень було вивчення впливу ВВЧ ЕМВ на показники циклу неспання- снання у інтактних та кіндлінгових щурів.

Таблиця 4.2.

Вплив ВВЧ ЕМВ на показники циклу неспання – снання ($M \pm m$).

Досліджуваний показник	Інтактні щури (n= 7)	ВВЧ ЕМВ (n=6)	Кіндлінгові щури (n=9)	ВВЧ ЕМВ (n=7)
Неспання (%)	37,5 \pm 3,6	39,2 \pm 5,2	30,8 \pm 3,3	34,5 \pm 4,2
Поверхневий повільно хвильовий сон (%)	18,6 \pm 2,6	17,2 \pm 3,1	31,7 \pm 3,2*	26,3 \pm 2,9
Глибокий повільно хвильовий сон (%)	28,3 \pm 5,5	30,0 \pm 4,5	28,8 \pm 3,2	29,6 \pm 3,2
Парадоксальний сон (%)	15,6 \pm 2,5	13,6 \pm 1,8	8,7 \pm 1,3*	9,6 \pm 0,8 *
Латентний період засинання (хв.)	24,3 \pm 2,9	27,6 \pm 3,6	19,3 \pm 1,9	25,4 \pm 2,6
Латентний період парадоксального сну (хв.)	45,8 \pm 6,7	52,3 \pm 8,3	27,3 \pm 2,4*	30,6 \pm 2,7#
Число циклів парадоксального сну	11,9 \pm 2,2	9,6 \pm 1,6	23,7 \pm 2,5*	19,6 \pm 1,8*#

Примітки: *- $P<0,05$ у порівнянні до показників в групі інтактних щурів; #- $P<0,05$ – у порівнянні до показників в групі інтактних щурів з впливом ВВЧ ЕМВ (ANOVA+ Newman- Keuls тест).

Причому, спостереження виконували починаючи через 30 хв з моменту припинення впливу ЕМВ, а відтерміновані в часі показники циклу неспання – спання досліджували у щурів групи контролю (інтактні тварини) та кіндлінгових щурів на другу та третю доби з моменту здійснення впливу ЕМВ.

Дослідження показників циклу спання – неспання, яке було здійснено через півгодини з моменту завершення впливу ЕМВ супроводжувалось незначним (на 4,5%) збільшенням тривалості фази неспання ($P>0,05$), зменшенням тривалості фази поверхневого повільнохвильового сну (на 7,5%, $P>0,05$), а також незначним збільшенням тривалості глибокого повільно хвильового сну та скороченням фази парадоксального сну – відповідно на 6,0% та на 12,8% ($P>0,05$) (Табл. 4.2). Крім того, за умов впливу ВВЧ ЕМВ у інтактних щурів реєструвалось збільшення латентного періоду засинання (на 13,6%, $P>0,05$), а також латентного періоду парадоксального сну – на 14,2%, ($P>0,05$) Число циклів парадоксального сну знижувалось на 19,3%, ($P>0,05$) (Табл. 4.2).

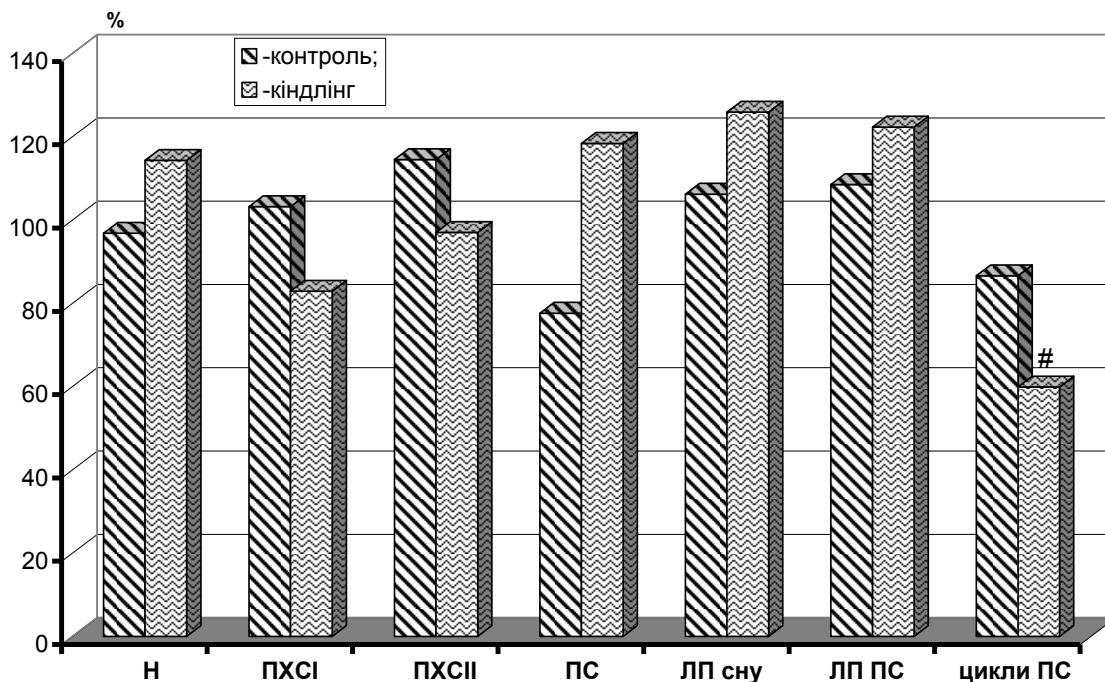
У кіндлінгових щурів до початку впливу ЕМВ спостерігалось зменшення тривалості фази неспання – на 17,9% у порівнянні до інтактних щурів ($P>0,05$), збільшення тривалості фази поверхневого повільно хвильового сну – в 1,7 разу ($P<0,05$), а також скорочення фази парадоксального сну – в 1,8 разу ($P<0,05$) (Табл. 4.2). Також спостерігалась тенденція до скорочення латентного періоду засинання – на 20,6% ($P>0,05$), латентного періоду парадоксального сну – в 1,65 разу ($P<0,05$) та збільшення числа циклів парадоксального сну – вдвічі ($P<0,05$). Слід зазначити, що подібні порушення циклу неспання – спання відповідають раніше встановленим його особливостям, що мають місце за умов моделювання фармакологічного кіндлінгу [Шандра А.А.и соавт., 1999].

Застосування ВВЧ ЕМВ (15,0- хвилинна експозиція) у кіндлінгових щурів викликало збільшення тривалості фази неспання, а також скорочення тривалості поверхневого повільно хвильового сну – відповідно на 12,0% та на 17,0% у порівнянні до вихідного значення показника ($P>0,05$) (Табл. 4.2). Слід зазначити, що тривалість повільнохвильового сну за цих умов не відрізнялась

від показника в групі інтактних щурів, хоча й перевищувала його в 1,4 разу ($P > 0,05$). Тривалість фази парадоксального сну була більшою. У порівнянні до вихідного значення на 10,3% ($P > 0,05$) та меншою у порівнянні до відповідного показника в групі інтактних щурів на 38,5% ($P < 0,05$). Латентний період засинання щурів перевищував вихідний показник на 31,6% ($P > 0,05$), а латентний період парадоксального сну був більшим від вихідного рівня на 12,0% ($P > 0,05$). Число циклів парадоксального сну зменшувалось у порівнянні до вихідного рівня на 17,3% ($P > 0,05$). Слід підкреслити, що латентний період парадоксального сну та число циклів були більшими у порівнянні до показників в групі інтактних щурів, яким здійснювали вплив ВВЧ ЕМВ – на 41,5% та в 2,04 разу ($P < 0,05$) (Табл. 4.2).

Таким чином, отримані результати свідчать про певні тенденції з боку показників неспання-спання, які спостерігаються в більшій мірі у кіндлінгових щурів за умов застосування ВВЧ ЕМВ. До них можна віднести скорочення фази поверхневого повільно хвильового сну, а також відновлення параметрів парадоксального сну (латентного періоду, загальної тривалості та числа циклів).

Дослідження показників циклу неспання – спання у інтактних щурів, яке було здійснене через 24 г з моменту впливу ВВЧ ЕМВ, засвідчило, що в цей період спостерігались виразні тенденції до збільшення тривалості глибокого повільнохвильового сну – його тривалість перевищувала таку у інтактних щурів на 14,5% ($P > 0,05$), а також скорочення загальної тривалості парадоксального сну (на 22,4%, $P > 0,05$) (Рис. 4.2). Також у інтактних щурів мало місце незначне збільшення тривалості латентностей як засинання (на 6,2%), так і розвитку парадоксального сну (на 8,5%) ($P > 0,05$), зменшення числа циклів парадоксального сну (на 13,4%, $P > 0,05$).



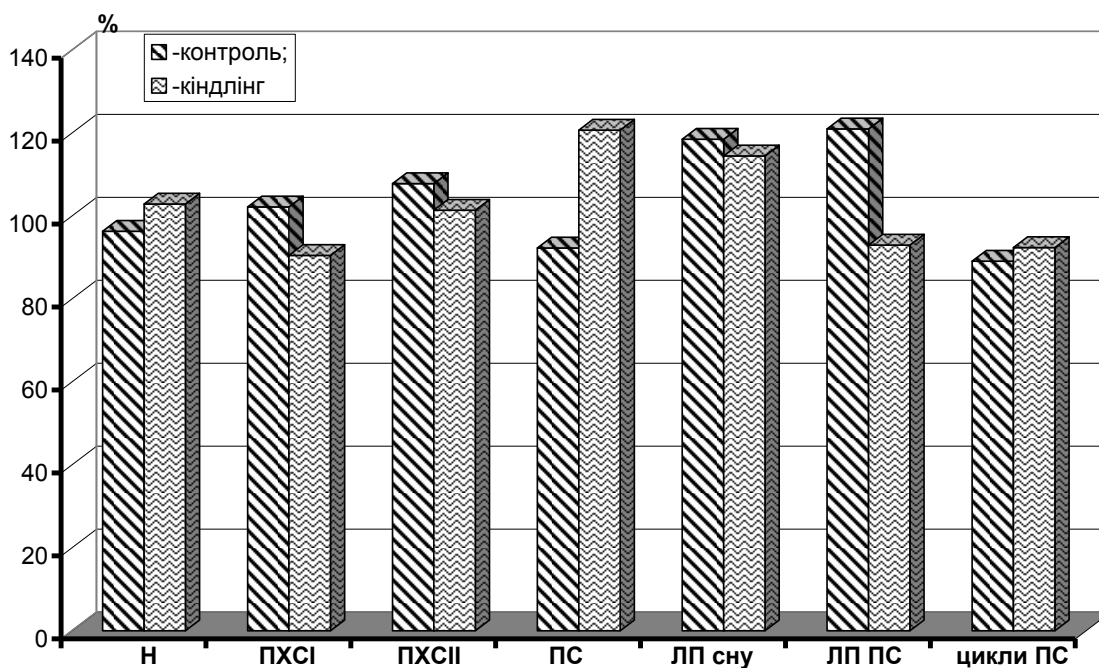
По вісі абсцис – Н- неспання; ПХС I - поверхневий повільно хвильовий сон; ПХС II - глибокий повільно хвильовий сон; ПС – парадоксальний сон; ЛП сну-латентний період засинання; ЛП ПС – латентний період парадоксального сну, цикли ПС – число циклів парадоксального сну. По вісі ординат – відповідні показники у % по відношенню до відповідного контролю (інтактні та кіндлінгові щури без впливу ВВЧ ЕМВ, прийняті за 100%).

#- $P < 0,05$ у порівнянні до відповідного контролю (ANOVA+ Newman-Keuls тест).

Рис. 4.2. Показники циклу неспання-спання на другу добу з моменту застосування ВВЧ ЕМВ.

У кіндлінгових щурів на другу добу після впливу ВВЧ ЕМВ спостерігалось певне збільшення тривалості фази неспання – на 14,3% ($P > 0,05$), зменшення тривалості поверхневого повільно хвильового сну (на 17,1%, $P > 0,05$) та подовження тривалості глибокого повільно хвильового сну – на 7,0% ($P > 0,05$) а також фази парадоксального сну на 18,4% ($P > 0,05$) (Рис. 4.2). В цей період реєструвалось подовження латентностей засинання (на 25,9%, $P > 0,05$) та парадоксального сну (на 22,3%, $P > 0,05$). Достовірно у порівнянні до вихідного значення у кіндлінгових щурів скорочувалось число циклів парадоксального сну (на 40,1%, $P < 0,05$) (Рис. 4.2).

Таким чином, на другу добу з моменту впливу ВВЧ ЕМВ у кіндлінгових щурів спостерігались виразні тенденції до зміни досліджуваних показників циклу неспанння-спання, які загалом свідчать про відновлення викликаних формуванням кіндлінгу порушень з боку циклу. Зокрема, в цей період спостерігалось зменшення фрагментованості парадоксального сну.



Позначки ті ж самі, що й на Рис. 4.2.

Рис. 4.3. Показники циклу неспанння-спання на третю добу з моменту застосування ВВЧ ЕМВ.

Дослідження показників циклу неспанння – спання, проведене у інтактних щурів на третю добу (48 г) з моменту впливу ВВЧ ЕМВ, засвідчило відсутність відмінностей досліджуваних показників у порівнянні до інтактних щурів без впливу ЕМВ (Рис. 4.3). В цей період найбільш виразними були тенденції до збільшення тривалості фази глибокого повільно хвильового сну (на 7,8%, $P > 0,05$), зменшення тривалості парадоксального сну (на 7,7%, $P > 0,05$), а також подовження латентностей засинання (на 18,5%, $P > 0,05$) та парадоксального сну (на 21,0%, $P > 0,05$). Число циклів парадоксального сну було меншим від відповідного контролю на 10,9% ($P > 0,05$) (Рис. 4.3).

У кіндлінгових щурів із впливом ЕМВ (48 г з моменту впливу) спостерігалось зниження тривалості фази поверхневого повільнохвильового сну (на 9,5%, $P>0,05$), збільшення тривалості парадоксального сну (на 20,7%, $P>0,05$), збільшення тривалості латентного періоду засинання кіндлінгових щурів – на 14,5% ($P>0,05$) (Рис. 4.3). Крім того, в цей період у кіндлінгових щурів спостерігалось скорочення латентного періоду виникнення парадоксального сну – на 7,0% ($P>0,05$) та числа його циклів (на 7,6%, $P>0,05$) (Рис. 4.3).

Таким чином, отримані результати засвідчили, що відновлювальні тенденції викликаних формуванням кіндлінгу зрушень структури циклу неспанья- спання не досягають значень достовірних відмінностей у порівнянні до відповідного контролю через 48 г з моменту здійснення впливу ЕМВ.

4.3. Вплив ЕМВ ВВЧ на рухову активність щурів в тесті «відкритого поля»

Завданням дійсної частини дослідження було вивчення дослідницької поведінки кіндлінгових щурів та їх особливостей при здійсненні впливу ЕМВ ВВЧ. Додатковим завданням було вивчення поведінкових реакцій в післянападному періоді у кіндлінгових щурів за Myslobodsky M., (1982) на тлі впливу ЕМВ ВВЧ.

За умов впливу ВВЧ ЕМВ тривалістю 15,0 хв у щурів спостерігалась тенденція до збільшення числа перетнутих квадратів – як їх загального числа (на 14,2%), так і центральних квадратів (на 30,3%, $P>0,05$) (Табл. 4.3). Також спостерігалось збільшення числа стійок, які здійснювались без опори (на 19,3%), числа епізодів грумінгу (на 27,3%), уринацій та дефекацій – відповідно в 1,47 та в 1,8 разів ($P>0,05$) (Табл. 4.3).

Кіндлінгові щури (24 г з моменту останнього введення коразолу в дозі 25,0 мг/кг, в/очер) демонстрували зниження загального числа перетнутих квадратів – на 40,0% ($P<0,05$), причому число перетнутих центральних квадратів зменшувалось в 3,7 разів ($P<0,05$) (Табл. 4.3). Значно зменшувалось

число стійок – як з опорою, так і без неї – відповідно в 2,9 та в 5,2 разів ($P < 0,05$). За умов відтворення кіндлінгу реєструвалось зменшення числа епізодів уринацій (в 2,25 разів) та дефекацій (в 2,1 разів) ($P < 0,05$), мала місце тенденція до зниження числа епізодів грумінгу в 1,29 разів ($P > 0,05$) (Табл. 4.3).

Таким чином, для розвиненого кіндлінгу характерним було зниження показників рухової активності – як горизонтальної, так і вертикальної, зниження дослідницької поведінки щурів та підвищення їх емоційної напруженості.

Застосування ВВЧ ЕМВ тривалістю 5,0 хв у кіндлінгових щурів супроводжувалось відновленням рухової активності – за цих умов загальне число перетнутих квадратів перевищувало відповідний показник, який було зареєстровано у кіндлінгових щурів в 1,4 рази ($P > 0,05$), що, однак, залишалось меншим від аналогічного показника в групі інтактних щурів (на 16,0%) ($P > 0,05$). Число перетнутих центральних квадратів також збільшувалось – в 2,2 рази у порівнянні до показника у кіндлінгових щурів та залишалось меншим в 1,65 разів у порівнянні до показника у інтактних щурів ($P > 0,05$). Під впливом 5,0 хвилинного опромінення ВВЧ достовірно у порівнянні з групою кіндлінгових щурів збільшувалось число стійок, які щури демонстрували як зі спиранням на стінки камери, так і без спирання – відповідно в 4,7 та в 2,9 разів ($P < 0,05$). Також достовірно збільшувалось число уринацій – в 2,9 разів ($P < 0,05$). У щурів спостерігалась тенденція до збільшення у порівнянні з кіндлінговими тваринами числа зазирань в отвори полу – в 2,5 разів ($P > 0,05$), числа епізодів грумінгу – в 1,35 разів та числа дефекацій – в 2,57 разів ($P > 0,05$) (Табл. 4.3). За умов застосування 5- хвилинного опромінення ВВЧ ЕМВ показники, які демонстрували щури в тесті «відкрите поле» не відрізнялись від таких, які спостерігались у інтактних щурів ($P > 0,05$).

Опромінення кіндлінгових щурів тривалістю 15,0 хв супроводжувалось збільшенням загального числа пересічених квадратів в 1,71 рази ($P < 0,05$), в тому числі – трьохкратним збільшенням числа перетнутих центральних квадратів ($P < 0,05$) (Табл. 4.3).

Таблиця 4.3.

Вплив ВВЧ ЕМВ на показники рухової активності у щурів в тесті "відкрите поле" ($M \pm m$)

	Загальне число пересічених квадратів	Пересічене число центральних квадратів	Сстійки без спираччя	Сстійки зі спираччям	Зазирання в отвори полу	Грумінг	Урінація	Дефекація
Інтактні щури (n=12)	22,5 \pm 2,3	3,3 \pm 0,6	3,1 \pm 0,6	3,5 \pm 0,5	2,4 \pm 0,4	2,2 \pm 0,6	1,8 \pm 0,3	1,5 \pm 0,4
ВВЧ ЕМВ (5,0 хв) (n=12)	19,7 \pm 2,5	2,9 \pm 0,5	2,7 \pm 0,4	2,0 \pm 0,6	2,1 \pm 0,5	2,5 \pm 0,4	2,7 \pm 0,4	1,9 \pm 0,4
ВВЧ ЕМВ (15,0 хв) (n=12)	25,7 \pm 3,1	4,3 \pm 0,7	3,7 \pm 0,5	3,4 \pm 0,4	2,9 \pm 0,5	2,8 \pm 0,5	2,5 \pm 0,4	2,7 \pm 0,4
Кіндлінгові щури (n=10)	13,5 \pm 2,2*	0,9 \pm 0,3*	0,6 \pm 0,2*	1,2 \pm 0,3*	0,8 \pm 0,3*	1,7 \pm 0,3	0,8 \pm 0,3*	0,7 \pm 0,3*
ВВЧ ЕМВ (5,0 хв) (n=10)	18,9 \pm 2,1	2,0 \pm 0,4	2,8 \pm 0,5#	3,5 \pm 0,6#	2,0 \pm 0,5	2,3 \pm 0,4	2,3 \pm 0,3#	1,8 \pm 0,3
ВВЧ ЕМВ (15,0 хв) (n=10)	23,1 \pm 2,2#	2,7 \pm 0,5#	3,3 \pm 0,4#	3,1 \pm 0,4#	2,3 \pm 0,4#	2,5 \pm 0,3	1,5 \pm 0,3	2,6 \pm 0,4#

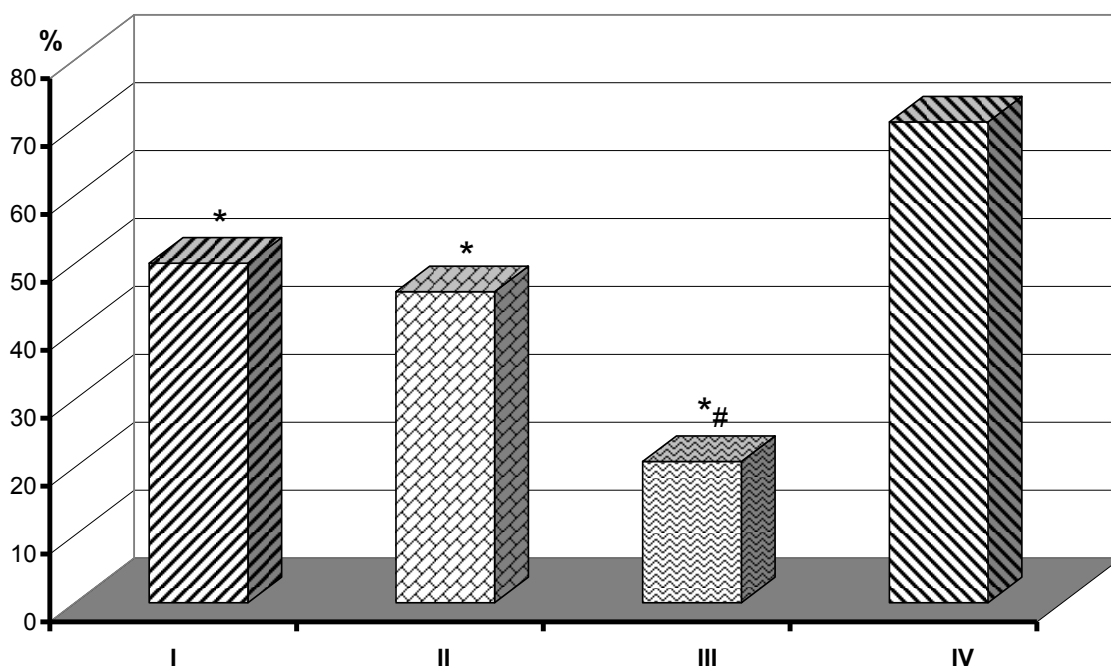
П р и м і т к и: * - $P < 0,05$; # - $P < 0,05$ у порівнянні з групами (ANOVA + Newman – Keuls тест).

Число стійок без опори та з опорою збільшувалось порівняно до показників в групі кіндлінгових щурів відповідно в 2,6 та в 2,9 рази ($P < 0,05$). У щурів також достовірно збільшувалось число епізодів дефекацій – в 3,71 рази ($P < 0,05$) та спостерігалась тенденція до збільшення числа епізодів грумінгу та

уринацій – відповідно в 1,47 та в 1,9 разів ($P > 0,05$) (Табл. 4.3). Всі досліджувані показники при цьому не мали достовірних відмінностей при порівнянні з такими, які спостерігали в групі інтактних щурів ($P > 0,05$), а також у порівнянні до показників, які спостерігались у кіндлінгових щурів, яким здійснювали вплив ВВЧ ЕМВ тривалістю 5,0 хв ($P > 0,05$) (Табл. 4.3).

Вивчення структури позно-тонічних та рефлєкторних реакцій щурів в післянападному періоді за умов застосування ВВЧ ЕМВ показало, що у кіндлінгових щурів (24 г з моменту його відтворення) у порівнянні з інтактними щурами спостерігались відмінності в положенні кінцівок – як передніх, так і задніх, коли визначали їх положення при підйомі тварини за хвіст. Так, формування кіндлінгу супроводжувалось заміщенням розставлення передніх кінцівок на їх приведення під тулуб, а також заміщення відведення задніх кінцівок їх приведенням до тулубу. Також характерним було виикнення екзофтальму у значної частини тварин (40%), підвищення тону́су хвоста (64%), зниження здатності захоплювати олівець передніми лапами (28% у кіндлінгових щурів проти 95,4% в групі інтактних щурів). Крім того, у кіндлінгових щурів також значно знижувалась здатність утримувати позу «місток» (12%) та утримуватись на вертикальному стрижні (20%). Крім того, за умов кіндлінгу також спостерігались випадки порушень рефлексів перевертання та рогівкового рефлексу (відповідно у 12 та 8% експериментальних тварин). Ще у 12,0% щурів спостерігалась експлозивність.

Вплив ВВЧ ЕМВ тривалістю 5,0 хв сприяло збільшенню числа кіндлінгових щурів із приведеними під тулуб передніми кінцівкам (з 12,0% до 55,0%, $P < 0,05$), а також приведеними задніми кінцівками – з 60,0% до 90,0% ($P < 0,05$). Також спостерігалось збільшення щурів з підвищеним тону́сом хвоста – з 64,0% до 90,0% ($P < 0,05$), числа щурів з екзофтальмом (з 40,0% до 60,0%) ($P < 0,05$), експлозивністю (з 12% до 55%) ($P < 0,05$).



По вісі абсцис - I- кіндлінгові щури; II- кіндлінгові щури + ВВЧ ЕМВ (5,0 хв); III- кіндлінгові щури+ ВВЧ ЕМВ (15,0 хв); IV- інтактні щури + ВВЧ ЕМВ (15,0 хв). По вісі ординат- виразність больової реакції в % по відношенню до такої, яку спостерігали у інтактних щурів (100%).

*- $P < 0,05$ у порівнянні до контролю #- $P < 0,05$ у порівнянні до групи кіндлінгових щурів (ANOVA+ Newman- Keuls тест).

Рис. 4.4. Больова чутливість щурів в післянападному періоді за умов застосування ВВЧ ЕМВ.

Застосування впливу ВВЧ тривалістю 15,0 хв супроводжувалось виникненням приведення передніх кінцівок кіндлінгових щурів – до 56,0% всіх експериментальних тварин, приведення задніх кінцівок спостерігалось у 84,0% ($P < 0,05$). При цьому екзофтальм мав місце у 68,0% тварин, експлозивність – у 76,0%, а підвищений тонус хвоста – у 88,0% ($P < 0,05$).

За умов впливу ВВЧ ЕМВ не спостерігалось змін таких показників, як рефлекс перевертання, рогівковий рефлекс, утримування пози «місток», утримування на вертикальному стрижні та захоплення олівця передніми кінцівками ($P > 0,05$).

За умов сформованого кіндлінгу виразність больових реакцій, які реєстрували у відповідь на заціплення хвоста корнцангом зменшувалась вдвічі

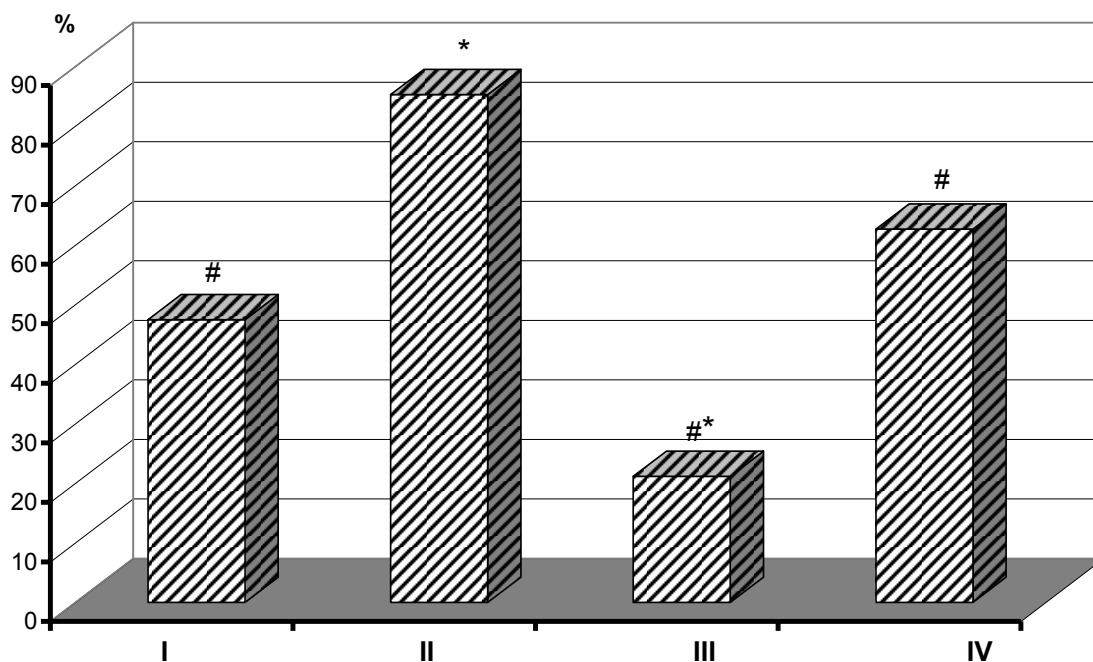
у порівнянні до групи інтактних тварин. (Рис. 4.4). За умов впливу ЕМВ тривалістю 15,0 хв виразність больових реакцій у щурів зменшувалась в 4,8 рази у порівнянні до такої, яка реєструвалась в групі інтактних щурів ($P < 0,05$). Причому, у порівнянні до кіндлінгових щурів зменшення виразності больових реакцій склало 2,4 рази ($P < 0,05$) (Рис. 4.4).

Таким чином, застосування ЕМВ ВВЧ у кіндлінгових щурів в інтеріктальному періоді сприяє збільшенню виразності проявів поведінкових порушень, які зумовлені активацією опіатергічної системи мозку, зокрема-зниженню больової чутливості.

4.3.1. Ефекти налоксону. Зважаючи на роль ендогенної опіатної системи в опосередкуванні ефектів ЕМВ ВВЧ, яка в тому числі була визначена в дійсному дослідженні у відношенні до реалізації протиепілептичного впливу ЕМВ ВВЧ, актуальним питанням було вивчення особливостей больової чутливості щурів за умов застосування налоксону та ЕМВ ВВЧ. Дослідження виконані протягом післянападового періоду у кіндлінгових щурів, на протязі якого поведінкові прояви є детермінованими високим тонусом опіатної системи мозку.

Вихідний рівень больової чутливості кіндлінгових щурів характеризувався наявністю больових реакцій тяжкістю не більше двох балів за прийнятою шкалою, тобто щури здійснювали повертання голови в сторону розташування кінчика хвоста в момент його заціплення корнцангом. Середня величина больових реакцій кіндлінгових щурів склала $(1,47 \pm 0,20)$ бали і була на 52,5% меншою порівняно з групою контролю ($P < 0,05$) (Рис. 4.5).

На тлі застосування налоксону (10,0 мг/гк, в/очер) більшість щурів була здатна локалізувати корнцанг, тобто зону виникнення больових відчуттів, а середня виразність больових реакцій була на 14,7% меншою від такої в групі контролю ($P > 0,05$) (Рис. 4.5). При цьому досліджуваний показник достовірно (на 37,8%) перевищував такий, який мав місце у вихідному фоні кіндлінгових щурів ($P < 0,05$) (Рис. 4.5).



По вісі абсцис - I – кіндлінг; II - кіндлінг+ налоксон (10,0 мг/кг, в/очер); III - ЕМВ ВВЧ; IV - ЕМВ ВВЧ+ налоксон (10,0 мг/кг, в/очер)
 #-P<0,05 порівняно до контролю (інтактні щури); *-P<0,05 порівняно до групи кіндлінгових щурів.

Рис. 4.5. Особливості больових реакцій щурів за умов застосування ВВЧ на тлі введення налоксону.

На тлі застосування ЕМВ ВВЧ виразність проявів больових реакцій зменшувалась порівняно з вихідним рівнем больової чутливості кіндлінгових щурів вдвічі ($P<0,05$) (Рис. 4.5). Аналогічний вплив ЕМВ ВВЧ після попереднього застосування налоксону (10,0 мг/кг, в/очер) супроводжувався виникненням больових реакцій у відповідь на заціплення кінчика хвоста корнцангом, виразність яких була на 37,3% меншою, ніж в групі інтактних щурів ($P<0,05$), а також перевищувала таку у кіндлінгових щурів у вихідному фона на 15,2% ($P>0,05$) (Рис. 4.5).

Таким чином, отримані результати засвідчили, що зниження больової чутливості в післянападному періоді у кіндлінгових щурів посилюється під впливом ЕМВ ВВЧ і розвиток подібного впливу ЕМВ є пов'язаним з активацією ендогенної опіоїдної системи, так як застосування налоксону

блокувала аналгетичний вплив ВВЧ. Важливо зазначити, що відносно висока доза налоксону, яка була ефективною в наших дослідженнях вказує на причетність до виникнення аналгетичних ефектів агоністів капа-опіоїдних рецепторів.

РЕЗЮМЕ РОЗДІЛУ

Таким чином, отримані результати засвідчили, що кіндлінг-провоковані розлади рухової активності, які виявлялись в тесті відкритого поля, а саме – зниження дослідницької поведінки тварин, рухової активності, порушень емоційної поведінки усуваються під впливом застосування ВВЧ ЕМВ на потиличну зону тимчасово іммобілізованих щурів. Подібний ефект ВВЧ спостерігався в однаковій мірі при застосуванні експозицій різної тривалості (5,0 то 15,0 хв).

Дослідження структури післянападового поведінкового синдрому також свідчать про реалізацію впливу ЕМВ ВВЧ за рахунок активації ендогенної опіатної системи, що виявлялось у вигляді збільшення опіат-обумовлених симптомів – числа щурів із екзофтальмом, підвищеним тонусом хвоста при проведенні кінцівок під тулуб. Крім того, вплив ЕМВ ВВЧ викликав зменшення виразності больових реакцій, які виникали у відповідь на заціплення кінчика хвоста корнцангом і цей ефект ЕМВ усувався під впливом відносно високої дози налоксону (10,0 мг/кг, в/очер), що свідчить про участь каппа-опіатних рецепторів у його розвитку.

У кіндлінгових щурів вплив ЕМВ ВВЧ викликав усунення індукованих кіндлінгом порушень показників циклу неспання – сну. Так, за цих умов спостерігалось збільшення тривалості фази неспання, зменшення тривалості поверхневого повільно хвильового сну та подовження тривалості глибокого повільно хвильового сну, а також фази парадоксального сну. Також спостерігались ефекти подовження латентностей засинання та парадоксального сну. Вказані тенденції зберігались і на другу добу після впливу ЕМВ ВВЧ, а показник числа циклів парадоксального сну мав достовірно меншу величину у

порівнянні до її вихідного значення у кіндлінгових щурів (на 40,1%, $P < 0,05$). На третю добу з моменту застосування ЕМВ ВВЧ вказані відмінності з вихідними показниками були відсутніми.

Матеріали розділу опубліковані в наступних роботах:

1. Godlevskii L.S., Polyasny V.A., Ovchinnikova O.G., Desyatsky V.V., Tsevelev S.L., Petelkaki O.V. Modulation of the state of the antiepileptic cerebral system by the influence of a ketogenic diet under conditions of the resistant epileptic syndrome// *Neurophysiology: Volume 43, Issue 6 (2012), Page 503-506.*

2. Годлевский Л.С., Полясный В.А., Коболев Е.В., Цевелев С.Л. Увеличение выраженности противоэпилептического эффекта электромагнитного излучения крайне высокой частоты (КВЧ) на фоне применения кетогенной диеты (КД) // В сб. VII –й Междунар.симп. «Актуальные проблемы биофизической медицины». 17-20 мая 2012 г. Киев. - 2012.- С.38-39.

3. Годлевський Л.С., Полясний В.О., Овчиннікова О.Г., Десятський В.В., Цевелев С.Л., Петелкакі О.В. Посилення стану антиепілептичної системи мозку за умов розвитку резистентної до лікування форми епілептичного синдрому під впливом кетогенної дієти. В мат. V –го Конгресу Українського товариства нейронаук. Київ, 6-10 червня, 2011.- С.79-80.

4. Цевелев С.Л. Особливості генералізованої судомної активності на тлі застосування високочастотного електромагнітного випромінювання міліметрового діапазону// *Вісник морської медицини.- 2011.- №11.- С.126 (мат.конф. «Актуальні питання професійної патології» 2 грудня 2011 р. Одеса).*

5. Цевелев С.Л. Особливості судом, що викликані агоністами рецепторів збуджуючих амінокислот, у щурів на тлі застосування випромінювання надзвичайно високої частоти низької інтенсивності // *Мат. конф. Біофізичні стандарти та інформаційні технології в медицині, присвяченої 10-річчю*

співпраці ОНМедУ та Міжнародного казахсько- турецького університету ім.
Х.А.Ясауі.- Одеса, жовтень, 2011.- С. 98-99.

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Таким чином, отримані в дослідженні результати свідчать про виникнення протиепілептичного впливу при застосуванні ЕМВ ВВЧ, яке визначалась як за умов моделювання вогнищевої, так і генералізованої епілептичної активності. Цей факт є принципово важливим, так як свідчить про універсальний характер протиепілептичного впливу ЕМВ ВВЧ і дозволяє актуалізувати подальші кроки на шляху дослідження механізмів його здійснення, а також механізмів взаємодії організму та електромагнітних факторів зовнішнього середовища.

На моделі епілептичних вогнищ відносно слабкої потужності, які відтворювали шляхом аплікації на фронтальні відділи кори головного мозку розчину натрієвої сілі бензилпеніциліну відносно слабкої концентрації (10.000 МО/мл) використовували вплив ЕМВ ВВЧ в двох основних режимах – до початку аплікації епілептогену на кору та вплив на тлі вже сформованого вогнища епілептогенезу. Причому, дослідження впливів виконувались за умов тимчасової іммобілізації щурів та штучного дихання щурів, а також за умов вільної поведінки щурів.

Отримані результати засвідчили, що застосування ВВЧ ЕМВ, яке тривало відповідно 5,0 та 15,0 хв супроводжувалось зниженням епілептогенних ефектів аплікації розчину натрієвої сілі бензилпеніциліну (10.000 МО/мл) на кору головного мозку щурів. При цьому протиепілептичний вплив ЕМВ ВВЧ визначався у вигляді збільшення тривалості латентного періоду виникнення пеніцилін-індукованих вогнищ епілептогенезу, достовірне у порівнянні до контролю зменшення потужності епілептогенезу та скорочення тривалості існування епілептичних вогнищ. Вказані ефекти були більш виразними за умов застосування впливу ВВЧ тривалістю 15,0 хв. Тобто, певною мірою виразність ефекту гальмування вогнищевої епілептичної активності мала пряму залежність від тривалості впливу ЕМВ.

Розглядаючи можливі механізми здійснення лікувального впливу ЕМВ ВВЧ слід зазначити, що одним із добре досліджених механізмів є корекція механізмів патологічно посиленого перекисного окиснення ліпідів, що спостерігалось у хворих на виразкове ураження дванадцятипалої кишки, позалікарняної пневмонії та пієлонефриті за умов застосування в комплексі лікувальних заходів ЕМВ ВВЧ. Для оцінки ефективності лікування хворих на запальні захворювання в терапевтичній практиці сьогодні широко використовується ЕМВ ВВЧ міліметрового діапазону, яке застосовують в режимі «коливаючоїся» частоти вплив яким запобігає продукції активних форм кисню та збільшує загальний резерв антиоксидантного захисту крові пацієнта [Иванишкіна Е.В., 2010, Иванишкіна Е.В.и соавт., 2010]. Відповідно, важливо зазначити, що і в патогенезі епілептичного синдрому посилення перекисного окиснення ліпідів є суттєво важливою ланкою формування відповідних порушень.

Слід також підкреслити, що за умов застосування ЕМВ ВВЧ «коливаючоїся» частоти у пацієнтів, які страждали на виразкову хворобу значно покращувались показники функціонального стану печінки – загального рівня білку крові, білкових фракцій, активності аспартат- та аланін амінотрансфераз, лужної фосфатази, білірубіна, тімоліві проби. Крім того, значно покращувався ліпідний спектр крові – рівень загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів високої та низької щільності, нормалізувався електролітний склад крові (натрію, калію, фосфору та магнію, показники гемостазу – активованого парціального тромбoplastинового часу, автокоагуляційного тесту). Вказані ефекти є свідченням позитивного системного впливу ЕМВ ВВЧ, який може мати значення і у процесах збільшення стійкості структур нервової тканини до впливу епілептогенних чинників [Иванишкіна Е.В., 2010].

Методика використання ЕМВ міліметрового діапазону в режимі «коливань» довжини хвилі використовується при резистентних до фармакологічної терапії захворюваннях [Бецкий О.В. и соавт., 2007; Е.В.

Иванишкіна и соавт., 2010; Е.В. Иванишкіна, 2010; Киричук В.Ф., 2007; Ордынская Т.А. и соавт., 2008]. При застосуванні цієї методики рекомендовано використовувати довжину хвиль міліметрового діапазона в межах частот від 52 до 62 ГГц з метою підбору індивідуально значимої частоти. Зоною впливу при цьому є проекції зони ураження на зовнішні покривні тканини, щільність потоку енергії не перевищує 10 мВт/см², а тривалість однократної експозиції – 30 хв. При цьому число самих процедур є обмеженим і не перевищує 10. Важливим є той момент, що у хворих практично не визначено протипоказань до застосування відповідних методів лікування з використанням ЕМВ ВВЧ.

Отримані в даному дослідженні результати свідчать, що попередній вплив ВВЧ на кору мозку - зону формування вогнищ ЕпА відрізняється виникненням протиепілептичного впливу при тривалості впливу 15,0 хв на моделі потужного вогнища (аплікація розчину натрієвої сілі бензилпеніциліну концентрацією 50,000 МО/мл), в той час як аналогічний вплив на вже сформоване вогнище викликає посилення ЕпА та провокує виникнення іктальних судомних потенціалів.

Оскільки в основі дії бензилпеніциліну натрію є порушення ГАМК-ергічного гальмування, основним фактором розвитку протиепілептичного впливу ВВЧ можна вважати посилення функціонального стану цієї системи. Разом з тим, полегшення ЕпА вогнищ відносно високої вихідної потужності свідчить про виникнення певних збуджуючих впливів під впливом ВВЧ, які реалізуються в нейрональних ланцюгах зони епілептизації у вигляді додаткового посилення генерування спайкових розрядів.

Залежність характеру впливу ВВЧ від вихідної потужності вогнищ епілептогенезу при безпосередньому впливі випромінювання на зону формування вогнищ в корі головного мозку відповідає результатам проведених раніше досліджень, які засвідчили подібну подібний характер ефектів при застосуванні електричних подразнень кори мозочка (палеоцеребелума) [Годлевский Л.С.и соавт., 2006]. При цьому механізм виникнення протиепілептичних впливів є пов'язаним зі збереженням функціональної

активності гальмівних нейронів та їх додатковим збудженням в період активації утворень антиепілептичної системи, в той час як колапс місцевого гальмування в вогнищах високої потужності призводить до того, що аферентні імпульси здатні лише підсилювати первинне епілептогенне збудження. Подібна роль стану гальмівних механізмів мозку підтверджується отриманими в дійсному дослідженні результатами – застосуванням різних концентрацій епілептогену: використання низької концентрації дозволяє моделювати слабкий рівень епілептогенного збудження і, відповідно, є пов'язаним із відносним збереженням місцевих гальмівних механізмів мозку.

Слід зазначити, що методика впливу ЕМВ ВВЧ була успішно застосована у пацієнтів з фармакорезистентною формою епілепсії [Авакян Г.Н. и соавт., 2005; 2007]. При цьому підбір індивідуально значимих параметрів впливу ЕМВ здійснювався залежно від характерних проявів порушень біоелектрогенезу головного мозку. Так, у фармакорезистентних хворих з альфоїдним типом ЕЕГ після виконання функціональних проб та проведеного курсу терапії з використанням міліметрового випромінювання спостерігається достовірне зниження повільно хвильової активності в дельта-діапазоні і показника потужності в бета-діапазоні. У хворих з дифузним типом ЕЕГ виявлялося більш виразне зниження повільнохвильової активності при подібній динаміці в альфа- та бета-діапазонах [Авакян Г.Н. и соавт., 2005; 2007].

В той же час, у фармакорезистентних хворих з симптоматичною посттравматичною локальною формою епілепсії та «альфоїдним типом» ЕЕГ після курсу терапії із використанням ЕМВ ВВЧ як під час виконання, так і після функціональних проб визначалось зниження показників потужності дельта-, тета- та бета-ритмів за відсутності змін в альфа-діапазоні. При цьому у хворих з дифузним типом ЕЕГ-змін в повільно хвильовій області ЕЕГ спостерігались аналогічні зміни, в той час як в альфа-діапазоні спостерігалось статистично значиме збільшення показника потужності після закінчення функціональних проб і в бета-діапазоні. Автори зазначають, що аналіз показника кореляційної розмірності D2 свідчить про те, що найбільш

виразними позитивні зміни функціонального стану головного мозку встановлюються у хворих з «альфоїдним» типом ЕЕГ, як при симптоматичній посттравматичній так і при криптогенній локальній формі епілепсії. Причому у хворих з симптоматичною посттравматичною локально обумовленою епілепсією позитивні достовірні зміни зберігаються і через півроку з моменту проведення курсу терапії із застосуванням міліметрових хвиль низької інтенсивності.

Наведені результати залежності ефективності впливу ЕМВ ВВЧ від типу біоелектричної активності мозку можуть свідчити про патогенетичне значення певних нейрофізіологічних механізмів генерування біоелектричних сигналів відповідних частот. В цьому контексті важливим є отримані в дійсному дослідженні результати щодо змін спектру біоелектричної активності у інтактних щурів під впливом ЕМВ ВВЧ.

Отримані нами дані свідчать про характерні динамічні зміни з боку біоелектричної активності структур головного мозку за умов впливу ВВЧ ЕМВ, які зводились до тимчасового зниження потужності дельта- та тета- активності, що визначалось в структурах нової кори головного мозку та в утвореннях архікортексу (гіпокампу). В структурах кори головного мозку також спостерігалось зниження потужності швидких коливань- бета-, а також гама-типу, що також носило тимчасовий характер.

Причому, важливим результатом проведених досліджень є те, що більш виразні та різноманітні за характером впливу ЕМВ ВВЧ на ЕЕГ щурів біли зафіксовані за умов їх перебування в стані пасивного неспання. Так, спостерігалось зменшення спектральної потужності коливань альфа- та дельта-діапазонів як в утвореннях нео-, так і архікортексу, зменшення потужності коливань бета- та гама-діапазонів в утвореннях лобної кори. Вказані зміни так як і зниження загальної потужності біоелектричної активності в структурах нової кори мозку носили тимчасовий характер.

Аналогічний вплив ЕМВ ВВЧ на тлі глибокого повільнохвильового сну не викликав ефекту тимчасового зниження загальної потужності біоелектричної

активності мозку в досліджуваних структурах. Також, на відміну від фази пасивного неспання, вплив ЕМВ ВВЧ в фазу повільно- хвильового сну супроводжувався менш виразною редукцією потужності коливань тета-діапазону в досліджуваних структурах, зниженням потужності коливань дельта-діапазону в структурах кори головного мозку.

Менш виразні ефекти ЕМВ ВВЧ за умов повільнохвильового сну на показники біоелектрогенезу мозку свідчить про відносне зниження чутливості мозку до дії ЕМВ ВВЧ в цій фазу циклу неспання-спання, що відповідає існуючим уявленням щодо загального гальмівного значення цієї фази сну щодо функціонального стану структур головного мозку. Причому, слід зазначити, що більш виразними та різноманітними були зміни показників біоелектричної активності в лобних відділах кори мозку порівняно з такими, що спостерігались в дорзальному гіпокампі.

Таким чином, отримані в дійсному дослідженні результати дозволяють припустити, що характер впливу ЕМВ ВВЧ на показники біоелектрогенезу нейрональних утворень інтактних щурів є залежним від вихідного функціонального стану головного мозку.

Зважаючи на можливість застосування ЕМВ ВВЧ на тлі використання антиепілептичних препаратів, важливим є дослідження сумісного використання окремих фармакологічних протисудомних агентів за умов впливу ЕМВ ВВЧ, що склало окреме завдання даної роботи. Слід зазначити, що Авакян Г.Н. и соавт., (2005; 2007) дослідили виразність проявів епілепсії за умов застосування терапії антиконвульсантами та використання ЕМВ ВВЧ. Було встановлено, що застосування ЕМВ ВВЧ в поєднанні з базовою антиконвульсивною терапією у хворих на фармакорезистентну форму епілепсії сприяло зниженню числа нападів у хворих на крипто генну локально обумовлену епілепсію з 30,3% до 43,4%, у хворих на симптоматичну посттравматичну локально- обумовлену епілепсію - з 54,6% до 66,7%. Після курсу ЕМВ ВВЧ і через 6 місяців з моменту його здійснення позитивна динаміка нейрофізіологічних характеристик була підтверджена клінічно.

Необхідно підкреслити, що в наведених дослідженнях пацієнти отримували в якості базисної терапії такі конвульсанти як депакін, клоназепам, фінлепсин, фенобарбітал- як у вигляді монотерапії, так і у вигляді комбанції вказаних препаратів [Авакян Г.Н. и соавт., 2005; 2007]. Вплив ЕМВ ВВЧ здійснювали за допомогою апарата “КВЧ – МТА”Ю який генерував випромінювання з довжиною хвилі 4,9 мм (61,2 ГГц), а сам вплив здійснювали на точку воротникової зони (БАТ, Т-14) при експозиції 20 хв. Курс лікування склав 15 сеансів з частотою рази на тиждень.

З метою дослідження ефектів діазепаму на тлі застосування ЕМВ ВВЧ було обрано як гострі генералізовані, так і вогнищеві моделі епілептичного синдрому. Так, було досліджено вплив ВВЧ ЕМВ на фронтальну та тімяно - потиличну зону головного мозку щурів на судомну готовність по відношенню до епілептогенів – натрієвої солі бензілпеніциліну (1000,0 МО) та каїнової кислоти (10,0 мкг), які було застосовано внутрішньошлуночково. Латентний період перших судом зростав як за умов бензілпеніцилін–провокованих, так і каїнат-провокованих епілептичних синдромів (в 1,5 рази) при тривалості впливу ЕМВ 15,0 хв. Виразність протисудомного ефекту не була пов’язана з тривалістю впливу ЕМВ і більш виразними протиепілептичні ефекти були на моделі пеніцилін-індукованих судом, які спостерігались у вигляді зниження тяжкості судом за умов застосування експозицій тривалістю як 5,0, так і 15,0 хв. В той же час, на моделі каїнат-провокованих судом зниження тяжкості судом спостерігалось лише за умови 15-хвилинної експозиції ЕМВ.

Отримані в нашому дослідженні результати показали підвищення протисудомної ефективності діазепаму у відношенні до протекції гострих генералізованих судом, провокованих як каїновою кислотою (10 мкг, внутрішньошлуночково), так і натрієвою сіллю бензілпеніциліну (1000,0 МО внутрішньошлуночково). Протективний ефект препарату визначався у попередженні виникнення тонічної екстензії передніх кінцівок на моделі каїнат-провокованих судом та клонічних нападів судом, індукованих застосуванням бензілпеніциліну натрію. Відповідно, середньоефективна доза

діазепаму, яка була визначена на тлі впливу ЕМВ ВВЧ тривалістю 15,0 хв, зменшувалась у порівнянні з такою, яка була визначена на вказаних моделях епілептичного синдрому при самостійному застосуванні діазепаму, в 2,44 та в 1,95 рази. Тобто, в порівняльному аспекті посилення впливу діазепаму було дещо більшим у відношенні до каїнат-провокованих генералізованих судомних нападів.

Універсальний характер встановленої закономірності, а саме, - збільшення протиепілептичної ефективності діазепаму на тлі використання ЕМВ ВВЧ був підтверджений на моделі вогнищевої форми епілептичного синдрому.

В дослідженні використовували впливи ЕМВ тривалістю 5,0 хв та 15,0 хв, які застосовували попередньо- до аплікації епілептогену на кору головного мозку. Вказані впливи комбінували із введенням діазепаму в двох дозах – 0,1 та 0,5 мг/кг, в/очер. Досліди проводили на щурах за умов їх вільної поведінки при тимчасовій іммобілізації, яка була необхідна для здійснення впливу ЕМВ ВВЧ. Причому, слід зазначити, що за умов вільної поведінки, на відміну від умов міорелаксації та штучного дихання щурів не спостерігали протиепілептичного ефекту ЕМВ ВВЧ при тривалості експозиції в 5,0 хв.

Отримані результати засвідчили, що застосування діазепаму в дозі, яка самостійно не викликала ефекту зниження амплітуди та частоти епілептичних розрядів пеніцилін – індукованих вогнищ (0,1 мг/кг, в/очер) на тлі попереднього 15-хвилинного впливу ЕМВ ВВЧ, супроводжувалось розвитком протиепілептичного ефекту. Причому гальмівний протиепілептичний ефект спостерігався як у відношенні до частоти, так і амплітуди спайкових потенціалів епілептичних вогнищ.

За цих умов впливу ЕМВ ВВЧ також спостерігався протиепілептичний ефект застосування діазепаму в дозі 0,5 мг/кг, в/очер. Причому, протиепілептичний вплив препарату на тлі попереднього впливу ЕМВ ВВЧ був більш виразним і в межах 60 хв з моменту застосування діазепаму спостерігалось повне пригнічення вогнищевого епілептогенезу, тобто

спостерігалось скорочення часу генерування спайкових потенціалів пеніцилін-індукованих вогнищ в корі головного мозку. Подібні ефекти можуть бути свідченням потенціювання впливу бензодіазепинів під впливом ЕМВ ВВЧ і можуть здійснюватися завдяки посиленню ГАМКергічної системи контролю нейрональної збудливості [Шандра А.А.и соавт., 1999].

Таким чином, отримані результати засвідчили, що попередній вплив ВВЧ ЕМВ на утворення головного мозку щурів супроводжується виникненням протиепілептичної дії на моделях ЕпА, яку викликали у щурів застосуванням натрієвої солі бензилпеніциліну, а також каїнової кислоти. Можливо припустити, що ВВЧ ЕМВ викликає протиепілептичну дію не тільки завдяки посиленню функціонального стану ГАМК-ергічного гальмівного контролю, але й завдяки зниженню функціональної активності системи збуджуючих амінокислот.

Це припущення було підтверджено результатами досліджень динаміки вогнищевої форми епілептичного синдрому, яку модулювали у щурів за допомогою внутрішньогіпокампального застосування різних епілептогенів на тлі попереднього впливу ЕМВ ВВЧ. Так, попередній вплив на головний мозок щура за допомогою ЕМВ ВВЧ на протязі 15,0 хв викликав зниження судомної готовності гіпокампу тварин по відношенню до епілептогенів, які здійснюють свою дію як шляхом активації рецепторів збуджуючих амінокислот (каїнова кислота), так і шляхом порушення ГАМКергічної антиепілептичної системи мозку (натрієва сіль бензилпеніциліну). Стрихнін-індукована ЕпА також ефективно пригнічувалась за допомогою ЕМВ ВВЧ.

Зважаючи на важливе значення ендогенної опіатної системи у розвитку ефектів антиепілептичної системи мозку [Шандра А.А.и соавт., 1999; Годлевский Л.С. и соавт., 2006; 2010], в окремій серії спостережень було досліджено виразність проєктивного впливу ЕМВ ВВЧ у відношенні до вогнище епілептогенезу, які формували аплікацією натрієвої солі бензилпеніциліну на кору головного мозку.

Отримані дані засвідчили залежність виникнення протиепілептичних

впливів ЕМВ ВВЧ у відношенні до пеніцилін-індукованих вогнищ епілептогенезу від стану ендогенної опіатної системи мозку. Виявлене блокування протиепілептичних ефектів ЕМВ ВВЧ у відношенні до осередкових форм епілептичної активності під впливом налоксону в дозі 10,0 мг/кг, в/очер вказує на провідне значення активування каппа – опіоїдних рецепторів в розвитку гальмівного протиепілептичного ефекту.

Слід підкреслити, що цей результат збігається з даними Темяурьянц та співав.(2012), які вказують на важливе значення активації саме ендогенної опіатергічної системи мозку у виникненні аналгетичного ефекту ЕМВ ВВЧ у щурів. Причому, і в нашому подальшому дослідженні, на моделі хронічної епілептизації мозку- коразолового кіндлінгу встановлено нолоксон-залежний характер розвитку аналгетичного ефекту ЕМВ ВВЧ в післянападному періоді.

Важливим для розуміння можливих механізмів здійснення впливів ЕМВ ВВЧ є визначений в роботі факт посилення протиепілептичного впливу ЕМВ ВВЧ після короткочасного (3 години) утримання експериментальних тварин в гіпогеомагнітних умовах. Причому, утримання щурів в гіпогеомагнітній камері протягом трьох годин само по собі з наступним тестуванням ефекту аплікації розчину бензілпеніциліну на кору головного мозку засвідчило відсутність достовірних відмінностей динаміки епілептичної вогнищевої активності порівняно з контролем. В той же час на тлі попереднього гіпогеомагнітного впливу застосування ЕМВ ВВЧ супроводжувалось виникненням виразного протиепілептичного ефекту, який визначався як у збільшенні тривалості латентного періоду, так і в достовірному зниженні потужності епілептогенного збудження, а також в скороченні загальної тривалості існування епілептичних вогнищ, що свідчить про посилення протиепілептичного впливу ЕМВ ВВЧ.

Можливим поясненням потенціювання протиепілептичного впливу ЕМВ ВВЧ гіпогеомагнітним чинником є дані Martino C.F. et al., (2010), які застосовували вплив слабким магнітним полем (60 та 120 мкТл) і показали збільшення за подібних умов росту ендотеліальних клітин пуповинної вени людини на 40% протягом 48 г у порівнянні до контролю, в якому відповідні

тканини знаходились за умов застосування екранування від постійного магнітного поля в камерах, де індукція складала 0,2- 0,7 мкТл. Також після впливу вказаними параметрами магнітного поля збільшувалась активність ендотеліальної синтази оксиду азоту. Можливо припустити, що саме зміни в продукції оксиду азоту є відповідальними за ефект потенціювання, так як встановлено можливість реалізації впливу протиепілептичних препаратів за рахунок продукції оксиду азоту, який в надмірних концентрації може сам викликати проепілептогенні впливи [Yildirim M. et al., 2010].

Крім того, можливим є вплив геомагнітного чинника за рахунок зниження інтенсивності вільно радикальних процесів в тканинах, відповідний рівень яких є необхідним для підтримання сталого епілептогенезу [Timmel Henbest, 2004]. Також можливим припущенням, яке потребує подальшого експериментального визначення, є своєрідна «деаферентаційна гіперчутливість» первинних акцепторів (рецепторів) ЕМВ ВВЧ, яке відбувається за рахунок депривації природного геомагнітного поля.

Вогнищева форма епілептогенезу є моделлю простої парціальної форми епілепсії, в той час як кіндлінг відтворює комплексну парціальну форму епілепсії для якої характерним є хронічна форма ураження утворень лімбічної системи [Шандра А.А. и соавт., 1999; Shandra A.A., Godlevsky L.S., 2006].

Хронічна форма епілептичного синдрому, яка відтворюється шляхом фармакологічного кіндлінгу, дозволяє спостерігати процес поступового та стійкого збільшення збудливості структур головного мозку, а також відтворює міжнападкові поведінкові порушення. Подібна модель, таким чином, дозволяє моделювати та вивчати патогенез механізмів, які є відсутніми за умов гострих форм – вогнищевих, чи генералізованих форм епілептичного синдрому.

Тому в окремій частині роботи було вивчено особливості виникнення та перебігу кіндлінгового синдрому у щурів за умов впливу ЕМВ ВВЧ, який здійснювали протягом 5,0 та 15,0 хв на фронтальні та потилично-тім'яні зони за 30 хв до застосування епілептогену.

Проведені дослідження показали, що застосування ЕМВ ВВЧ (5,0 та 15,0 хв) за 30 хв до введення коразолу (30,0 мг/кг, в/очер) викликало гальмівний ефект у відношенні до проявів коразолового кіндлінгу – у щурів попереджались генералізовані клоніко-тонічні напади і у порівнянні до контролю тяжкість судомних проявів зменшувалась вдвічі, а їх латентний період значно збільшувався в межах 20,9% (5,0 хв експозиція ЕМВ ВВЧ) – 17,9% (15,0 хв експозиція ЕМВ ВВЧ).

Крім власне судомних проявів, які попереджались під впливом ЕМВ ВВЧ, застосування міліметрового випромінювання також ефективно відновлювало викликане кіндлінгом порушення поведінки щурів у міжнападний період. Так, отримані результати засвідчили, що кіндлінг-провоковані розлади рухової активності, які виявлялись в тесті відкритого поля, а саме – зниження дослідницької поведінки тварин, рухової активності, порушень емоційної поведінки ефективно усувались під впливом застосування ВВЧ ЕМВ на фронтально-потиличну зону тимчасово іммобілізованих щурів. Причому, подібний ефект ВВЧ спостерігався в однаковій мірі при застосуванні експозицій різної тривалості (5,0 то 15,0 хв).

Слід зазначити, що зниження дослідницької активності щурів в тесті відкритого поля спостерігається під впливом активації центральних капа-опіоїдних рецепторів [Jackson A., Cooper S.J., 1988] і за умов формування кіндлінгу теж носить опіатергічну природу. Це певною мірою є протиріччям факту посилення опіатергічних компонентів постнападової депресії, що спостерігалось в нашому дослідженні, і було викликане ВВЧ ЕМВ. Можливим поясненням цього протиріччя може бути факт залучення до механізмів впливу ВВЧ ЕМВ не тільки опіатергічної системи, але й ряду інших систем [Чуян О.М., 2004; Темурьянц Н.А.и соавт., 2010; 2012], збудження яких може реалізувати збільшення рухових програм на рівні стріатума, що визначається в підвищенні рухової поведінки щурів з хронічною формою епілептичного синдрому в тесті відкритого поля [Jackson A., Cooper S.J., 1988; Шандра А.А. и соавт., 1999]. Серед таких нейромедіаторних систем можуть бути

дофамінергічні, ГАМК-ергічні, ацетилхолінергічні системи мозку [Шандра А.А.и соавт., 1999].

Таким чином, отримані результати свідчать про можливість корекції поведінкових реакцій щурів з кіндлінговим синдромом під впливом ВВЧ ЕМВ. Посилення опіат- залежних проявів в структурі постнападового синдрому, викликане ВВЧ ЕМВ може свідчити про активацію ендогенної опіатної системи мозку, як механізму реалізації протисудомної дії ВВЧ ЕМВ.

Активація опіатергічної системи, яка спостерігається в післанападовому періоді у кіндлінгових щурів, є відповідальною як за формування високого судомного порогу, так і розвиток аналгезії [Myslobodsky M., 1980]. Подібний механізм залучається до розвитку аналгетичного ефекту ЕМВ ВВЧ, який в нашому дослідженні виявлявся у вигляді посилення постнападової аналгезії, яка блокувалась застосуванням високої дози налоксону (10,0 мг/кг, в/очер).

Характерними для хронічного епілептичного кіндлінгового синдрому є порушення з боку циклу неспання – спання, які визначаються у вигляді скорочення фази неспання, а також фази парадоксального сну, подовження повільно хвильового сну – як поверхневого, так і глибокого [Годлевский Л.С.и соавт., 2010]. Крім того, характерними ознаками відповідних порушень є фрагментованість парадоксального сну та збільшення латентного періоду його виникнення.

Застосування ВВЧ ЕМВ (15,0- хвилинна експозиція) у кіндлінгових щурів викликало збільшення тривалості фази неспання, а також скорочення тривалості поверхневого повільно хвильового сну – відповідно на 12,0% та на 17,0% у порівнянні до вихідного значення показника ($P>0,05$). При цьому тривалість повільнохвильового сну за цих умов не відрізнялась від показника в групі інтактних щурів ($P>0,05$). Тривалість фази парадоксального сну була більшою у порівнянні до вихідного значення на 10,3% ($P>0,05$) та меншою у порівнянні до відповідного показника в групі інтактних щурів на 38,5% ($P<0,05$). Латентний період засинання щурів перевищував вихідний показник на 31,6% ($P>0,05$), а латентний період парадоксального сну був більшим від

вихідного рівня на 12,0% ($P>0,05$). Число циклів парадоксального сну зменшувалось у порівнянні до вихідного рівня на 17,3% ($P>0,05$). Слід підкреслити, що латентний період парадоксального сну та число циклів були більшими у порівнянні до показників в групі інтактних щурів, яким здійснювали вплив ВВЧ ЕМВ – на 41,5% та в 2,04 рази ($P<0,05$)

Таким чином, отримані результати свідчать про певні тенденції з боку показників неспання- спання, які спостерігаються в більшій мірі у кіндлінгових щурів за умов застосування ВВЧ ЕМВ. До них можна віднести скорочення фази поверхневого повільно хвильового сну, а також відновлення параметрів парадоксального сну (латентного періоду, загальної тривалості та числа циклів).

Дослідження показників циклу неспання – спання у інтактних щурів, яке було здійснене через 24 г з моменту впливу ВВЧ ЕМВ, засвідчило, що в цей період спостерігались виразні тенденції до збільшення тривалості глибокого повільнохвильового сну – його тривалість перевищувала таку у інтактних щурів на 14,5% ($P>0,05$), а також скорочення загальної тривалості парадоксального сну (на 22,4%, $P>0,05$). Також у інтактних щурів мало місце незначне збільшення тривалості латентностей як засинання (на 6,2%), так і розвитку парадоксального сну (на 8,5%) ($P>0,05$), зменшення числа циклів парадоксального сну (на 13,4%, $P>0,05$).

Таким чином, на другу добу з моменту впливу ВВЧ ЕМВ у кіндлінгових щурів спостерігались виразні тенденції до зміни досліджуваних показників циклу неспання спання, які загалом свідчать про відновлення викликаних формуванням кіндлінгу порушень з боку циклу. Зокрема, в цей період спостерігалось зменшення фрагментованості парадоксального сну

Таким чином, отримані результати свідчать про здатність ЕМВ ВВЧ викликати проти судомну дію в залежності від тривалості експозиції ЕМВ ВВЧ, потужності та форми епілептичного синдрому, а також вихідного функціонального стану мозку. Реалізація патогенетичних механізмів епілептичного синдрому за умов застосування ЕМВ ВВЧ відбувається за

участю компенсаторно-приспосувальних механізмів спрямованих на відновлення / посилення ГАМКергічної гальмівної регуляції та послаблення функціонального стану збуджуючої системи амінокислот.

ВИСНОВКИ

В дослідженні вирішено важливе науково-технічне завдання, а саме, визначені умови ефективного впливу електромагнітним випромінюванням надвисокої частоти на прояви епілептичного синдрому з метою їх припинення.

1. Попереднє опромінення фронтальних, тім'яно – потиличної зон голови щурів при експозиціях в 5,0 – 30,0 хв сприяє зниженню судомної готовності кори головного мозку до епілептогенного впливу розчину натрієвої солі бензілпеніциліну концентрацією 10,000 МО/мл, що проявляється у вигляді зниження максимальної потужності вогнищевої активності. За умов моделювання потужних вогнищ епілептогенезу (розчин бензілпеніциліну концентрацією 50,000 МО/мл) гальмівний вплив ЕМВ ВВЧ виявляється при експозиції тривалістю 15,0 хв. Протиепілептична дія ЕМВ ВВЧ посилюється після попереднього впливу на щурів гіпогеомагнітним чинником.

2. Безпосередній вплив ЕМВ ВВЧ на сформовані вогнища слабого епілептогенезу протиепілептичні впливи у вигляді зниження потужності ЕпА спостерігаються при експозиціях як в 5,0, так і 15,0 хв і є більш виразними при п'ятихвилинній експозиції. На моделі вогнищ потужної ЕпА безпосередній вплив ЕМВ ВВЧ викликає проепілептогенний вплив та провокує виникнення іктальних судомних потенціалів.

3. Вплив ВВЧ ЕМВ (15,0 хв) збільшує латентний період перших судом, викликаних внутрішньошлуночковим застосуванням натрієвої солі бензілпеніциліну (1000,0 МО) та каїнової кислоти (10,0 мкг) в 1,5 разу. Більш виразними протиепілептичні ефекти ЕМВ були на моделі пеніцилін-індукованих судом, які спостерігались у вигляді зниження тяжкості судом за умов застосування експозицій тривалістю як 5,0, так і 15,0.

4. Середньоєфективна доза діазепаму, яка була визначена на тлі впливу ЕМВ ВВЧ тривалістю 15,0 хв, зменшувалась у порівнянні з такою, яка була визначена при самостійному застосуванні діазепаму, в 2,44 на моделі каїнат-провокованих судом та в 1,95 рази на моделі клонічних нападкових судом,

індукованих застосуванням бензілпеніциліну натрію. На моделі вогнищевої пеніцилін – викликаної форми епілептогенезу протиепілептична дія діазепаму за умов впливу ЕМВ ВВЧ спостерігалась при його використанні в дозі, яка самостійно не викликала ефекту гальмування вогнищевого епілептогенезу (0,1 мг/кг, в/очер).

6. Попередній вплив на головний мозок щура за допомогою ЕМВ ВВЧ (15,0 хв) викликає зниження судомної готовності вентральних відділів гіпокампу тварин по відношенню до каїнової кислоти, натрієвої сілі бензілпеніциліну, а також азотнокислого стрихніну. Налоксон в дозі 10,0 мг/кг, в/очер блокує протиепілептичні ефекти ЕМВ ВВЧ на моделі бензілпеніцилін-індукованого вогнищевого судомного синдрому.

7. ВВЧ ЕМВ на тлі пасивного неспання зменшує спектральну потужність коливань альфа- та дельта- діапазонів як в утвореннях нео-, так і архікортексу, зменшення потужності коливань бета – та гама-діапазонів в утвореннях фронтальних відділів кори. Вказані зміни так, як і зниження загальної потужності біоелектричної активності в структурах нової кори мозку, носили тимчасовий характер. На тлі глибокого повільнохвильового сну вплив ЕМВ ВВЧ супроводжувався менш виразною редукцією потужності коливань тета-діапазону в досліджуваних структурах, зниженням потужності коливань дельта-діапазону в структурах кори головного мозку.

8. Застосування ЕМВ ВВЧ (5,0 та 15,0 хв) за 30 хв до введення коразолу (30,0 мг/кг, в/очер) викликала гальмівний ефект у відношенні до проявів коразолового кіндлінгу – в період завершення його розвитку у порівнянні до контролю тяжкість судомних проявів зменшувалась вдвічі, попереджались генералізовані клоніко-тонічні напади, а їх латентний період збільшувався – на 17,9 %-20,9 %.

9. ВВЧ ЕМВ (15,0 хв) викликало відновлення показників циклу неспання – снання, які були порушені у щурів у зв'язку з формуванням кіндлінгового синдрому і не впливало на показники циклу у інтактних щурів. Зменшення фрагментованості парадоксального сну зберігалось протягом 48 г з моменту

впливу ЕМВ ВВЧ. ЕМВ ВВЧ (5,0 то 15,0 хв) усувало кіндлінг- викликане зниження показників рухової активності – як горизонтальної, так і вертикальної, зниження дослідницької поведінки щурів та підвищення їх емоційної напруженості. Зниження больової чутливості в післянападному періоді у кіндлінгових щурів посилювалось під впливом ЕМВ ВВЧ і подібний вплив ЕМВ блокувався застосуванням налоксону (10.0 мг/кг, в/очер).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Авакян Г.Н., Пашнин А.Г., Олейникова О.М., Стойко М.И. КВЧ-терапия в комплексном лечении больных фармакорезистентной эпилепсией: клинико-нейрофизиологический анализ. // Миллиметровые волны в биологии и медицине, Москва 2005. – №4. – с. 50-59.
2. Авакян Г.Н., Лебедева Н.Н., Пашнин А.Г. Метод нелинейной динамики ЭЭГ в прогнозировании и оценке возможности применения миллиметровой терапии фармакорезистентной эпилепсии. // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова, Москва 2007. – №3. – с. 42-45.
3. Авакян Г.Н. Применение крайне высокочастотной (КВЧ) терапии у больных фармакорезистентной эпилепсией/ Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры/ Г.Н.Авакян, Н.Н.Лебедева, А.Г.Пашнин//.- 2007.- N 2.-С.12-14.
4. Агаджанян Н. А. Влияние геомагнитных бурь различной интенсивности на параметры биоэлектрической активности головного мозга и центральной гемодинамики в зависимости от типа кровообращения у практически здоровых лиц / Н. А. Агаджанян, И. И. Макарова // Экология человека. – 2001. – № 1. – С. 4–8.
5. Агаджанян Н.А. Развитие идей А. П. Авцына в области экологической физиологии / Н.А. Агаджанян //Вестник РАМН. — 2002. — № 9. — С. 50-53.
6. Акоев Г.Н. Восприятие электромагнитного излучения миллиметрового диапазона электрорецепторов скатов / Г.Н. Акоев, В.Д. Авелев, П.Г. Семеньков // Тез. докл. Всесоюзного совещания по эволюционной физиологии. – Л.: Наука. – 1990. – С. 45.

7. Арбузов С. Я. Влияние проникающей радиации и некоторых средств химической защиты на физическую выносливость животных / С.Я. Арбузов, А. М. Сташков, В. П. Короткова // Фармакология и токсикология. — 1960. — Т. 23. — Вып. 5. — С. 456-464.
8. Арушанян Э. Б. Иммуностропные свойства эпифизарного мелатонина / Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер // Эксперимент. и клиническая фармакология. — 2002. — Т.65, № 5.— С. 73–80.
9. Арушанян Э. Б. Участие эпифиза в антистрессовой защите мозга / Э. Б. Арушанян // Успехи физиол. наук. — 1996. — Т. 27, № 3. — С. 26–35.
10. Арушанян Э. Б. Эпифиз и организация поведения / Э.Б. Арушанян // Успехи физиол. наук. — 1991. — Т. 22, № 4. — С. 122–141.
11. Бинги В. Н. Состояние теоретических исследований в области магнитоцепции// Мат. Междунар. совещания «Электромагнитные поля. Биологическое действие и гигиеническое нормирование», Москва, 18-22 мая 1988.- Женева.- 1999.- С. 171- 187.
12. Бинги В. Н., Савин А. В. Физические проблемы действия слабых магнитных полей на биологические системы// Успехи физиологических наук.- 2003.- Т.173, №3.- С. 265-300.
13. Биотропные свойства ослабленного геомагнитного поля / В.Ю. Куликов, А. Ю. Воронин, К. В. Гайдунь [и др.]. — Новосибирск : Ред.-изд. центр, 2005. — 27 с.
14. Бецкий О.В., Лебедева Н.Н., Котровская Т.И. Необычные свойства воды в слабых электромагнитных полях// Биомедицинские технологии и радиоэлектроника.- 2003.- №1.- С. 16- 18.
15. Бецкий О.В. Кожа и электромагнитные волны / О.В. Бецкий, Ю.Г. Яременко // Миллиметровые волны в биологии и медицине — 1998. — №1 (11). — С. 3–14.

- 16.Бланк М.А. Влияние геомагнитного фона на толерантность человека к ионизирующему излучению / М.А. Бланк, О.А. Бланк, В.А. Дюк // Научный вестник Ханты-Мансийского государственного медицинского института. – 2006. – № 1. – С. 7–8.
- 17.Брагин Е. О. Нейрохимические механизмы регуляции болевой чувствительности / Брагин Е.О. – М.: Изд-во Ун-та дружбы народов, 1991. – 247 с.
- 18.Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга поведения/Я.Буреш,О.Бурешова, Д.Хьюстон//М.: Высшая школа, 1991.- 400 с.
- 19.Владимирский Б.М., Сидякин В.Г., Темуриянц Н.А.и соавт. Космос и биологические ритмы. Симферополь.- 1996.- 206 с.
- 20.Владимирский Б.М.Влияние солнечной активности на биосферу-ноосферу / Б.М. Владимирский, Н.А. Тимуриянц. — М., 2000. —С. 93-95
- 21.Влияние электромагнитного поля низкой интенсивности на генераторы возбуждения в коре головного мозга/ Л.С.Годлевский, В.Н.Низов, В.Н.Запорожан, Т.Б.Реброва // В кн.: Миллиметровые волны в медицине. М., 1991, 1: 257-264
- 22.Влияние транскраниальной магнитной стимуляции на эпилептиформную активность у крыс с электростимуляционным киндлингом/ Годлевский Л.С., Барняк Е.М., Мацко А.М. и соавт. //Нейрофизиология.- 2001.-№2.- С. 129- 133.
- 23.Влияние слабых и сверхслабых комбинированных постоянного и низкочастотного переменного магнитных полей и миллиметровых волн низкой интенсивности на регенерацию планарий *Dugesia tigrina* / В.В. Новиков, И.М. Шейман, А.В. Клюбин [и др.] // Биофизика – 2007. – Т.52, Вып. 2. – С. 372–375.

24. Влияние электромагнитного поля миллиметрового диапазона малой мощности на регенерацию периферических нервов / Л.И. Колосова, В.Д. Авелев, Г.Н. Акоев [и др.] // Сб. докл. Междунар. симпозиума «Миллиметровые волны нетепловой интенсивности в медицине». – Т. 2. – М.: ИРЭ АН СССР. – 1991. – С. 398–402.
25. Влияние условий ослабленного геомагнитного поля на АДФ-зависимую агрегацию тромбоцитов у практически здоровых доноров / Е.А Козяева, В. Ю. Куликов, В. М. Колмаков и др. // Вестник МНИИКА. – 2003. – № 10. – С. 80- 85.
26. Влияние микроволновой резонансной терапии на вариабельность ритма сердца у больных язвенной болезнью / Е.В. Иванишкина, А.А. Горячева, Е.В. Дроздов, А.В. Барсуков // Профилактическая кардиология 2010: Матер. Всероссийского научно-образовательного форума. – М., 2010. – С. 55.
27. Воронин А. Ю. Биотропные действия геомагнитного поля очень низкой напряженности : автореф. дис.... д-ра мед. наук / А.Ю. Воронин. – Иркутск, 1997. – 38 с.
28. Влияние электромагнитного излучения крайне высоких частот на жирнокислотный состав клеток тимуса мышей в норме и при системном воспалительном процессе / Т.П.Кулагина, А.В.Ариповский, А.Б.Гапеев, Н.К.Чемерис// Доклады Академии Наук РФ.- 2010.- Т.435,№3.- С. 403-406.
29. Воронин А. Ю. Сочетанное воздействия гипогеомагнитного поля и стимуляции липополисахаридом на пролиферативную активность клеток костного мозга / А. Ю. Воронин, В. Ю. Куликов, С. Н. Усов // Компенсаторно-приспособительные процессы: фундаментальные,

- экологические и клинические аспекты : материалы Всерос. конф. – Новосибирск, 2004. – С. 202.
- 30.Воронков В.Н.Морфологические изменения в коже при действии КВЧ ЭМИ / В.Н. Воронков, Е.П. Хижняк // Сб. докл. межд. симпоз. «Миллиметровые волны нетепловой интенсивности в медицине». – М.: ИРЭ АН СССР. – 1991. – С. 635–638.
- 31.Гигиенические исследования электромагнитной обстановки в экранированных сооружениях/ Никитина В.Н., Фоминич Э.Н., Мырова Л.О. и др.// Морской мед. Журнал.- 1999.- №5.- С.14-18.
- 32.Годлевский Л.С. Стимуляция мозга: механизмы прекращения судорожной активности/ Л.С.Годлевский, Е.В.Коболев, И.В.Смирнов //Одесса: Нептун-Технология, 2006.- 184 с.
- 33.Годлевський Л.С., Цевелев С.Л. Вплив низькоінтенсивного електромагнітного випромінювання надвисокої частоти на експериментальний осередковий епілептичний синдром// Інтегративна антропологія.- 2011.- №2(18).- С. 55-69.
- 34.Головин Н.И., Курик М.В., Гарнага Н.М. Геомагнитная экология человека// Биомед. Технологии и радиоэлектроника.- 2002.- №5.- С. 20-22.
- 35.Горелкин А.Г. Электрофизиологические свойства периферических тканей человека при геомагнитном экранировании// Мат. Второй междунар. Конф. «Электромагнитные поля и здоровье человека», Москва, 20-24 сент., 1999.- М., 1999.- С.131-132.
- 36.Горелкин А.Г., Арвакова И.В. Психовегетативные функции организма человека в условиях геомагнитного экранирования// Тезисі докладов 1-го Тихоокеанского конгресса геокосмической экологии человека.- Петропавловск-Камчатский.- 1998.- С.23-25.

37. Гормональный статус юношей-спортсменов в динамике кратковременных гипогеомагнитных воздействий / В.Г. Селятицкая, С.В. Одинцов, О.И. Кузьмина и др. // Вестник МНИИКА. — 2002. — Вып. 9. — С. 92-100.
38. Григлевски Р.Е. Участие свободных радикалов в преобразованиях эндотелиального простаглицлина и окиси азота/ Р.Е.Григлевски // Новости фармации и медицины.- 1997.- Т.31, №1-2.- С.2- 8.
39. Григорьев Ю.Г. Ослабленное геомагнитное поле и оценка производственной вредности (итоги 20-летнего исследования проблемы)// Мат. Первой Рос.конф. с междунар. Участием, 28-29 нояб. 1996.- М.- 1996.- 82 с.
40. Григорьев Ю.Г. Реакция организма в ослабленном геомагнитном поле (эффект магнитной депривации)// Радиационная биология. Радиоэкология.- 1995.- Т.35.- вып.1.- С. 3-18.
41. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях/ Е.В.Гублер, А.А.Генкин // Л.: Медицина, 1973, 141 с.
42. Гуляева Н.В. Роль свободнорадикальных процессов в развитии нейродегенеративных заболеваний (болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера) / Н.В.Гуляева, А.Н.Ерин // Нейрохимия. -1995. -Т.12, Вып.2. -С.3-15.
43. Гурфинкель Ю.И., Любимов В.В., Ораевский В.Н. и соавт. Влияние геомагнитных возмущений на капиллярный кровоток у больных ишемической болезнью сердца// Биофизика.- 1995.- Т.40.- вып.4.- С.793-799.
44. Динамика физиологических характеристик и эмоционально-поведенческой реактивности животных в преформированной

- геомагнитной среде/ Д.В. Девицин, Н.А. Пальчикова, А.В. Трофимов соавт.// Бюлл. СО РАМН, №3 (117), 2005 г. С.71-77
45. Девицин Д.В. Динамика биоэлектрофизических параметров в процессе раскрытия «Космопсихофизических резервов» человека в экранированном пространстве / Д.В. Девицин, А.В. Трофимов // Тез. VII Межд. конгр. по ГРВ биоэлектрографии «Наука. Информация. Сознание». — С-Пб., 2003. — С. 20.
46. Девицин Д.В. Особенности влияния космофизических факторов на организм человека при высокоградиентных воздействиях преформированных магнитных полей/ Д.В. Девицин // Гелиофизические факторы и здоровье человека : материалы Междунар. симпозиума. — Новосибирск, 2005. — С. 106.
47. Дегрануляция тучных клеток кожи под действием низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высокой частоты / Попов В.И., Рогачевский В.В., Гапеев А.Б. [и др.] // Биофизика. — 2001. — Т. 46, № 6. — С. 1096–1102.
48. Джелдубаева Э.Р., Чуян Е.Н. Сравнительное исследование анальгетического действия низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высокой частоты и анальгина при тонической боли у крыс // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия “Биология, химия”. — 2006. — Т. 19 (58), № 1. — С. 28-39.
49. Джелдубаева Э.Р., Чуян Е.Н. Угнетение ноцицептивных реакций при висцеральной боли под воздействием низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высокой частоты // Таврический медико-биологический вестник. — 2006. — Т. 9, №1. — С. 138-145.
50. Дмитриевский И.М. Динамические колебания плотности потока реликтового излучения как возможный источник космофизических

- флуктуаций / И.М. Дмитриевский // Биофизика. — 1998. — Т. 43. — Вып. 5. — С. 926-927.
51. Дубров А.П. Геомагнитное поле и жизнь / А.П. Дубров. — Л., 1974. — 175 с.
52. Ерин А.Н. Свободнорадикальные механизмы в церебральных патологиях / А.Н.Ерин, Н.В.Гуляева, Е.В.Никушкин // Бюл. эксперим. биол. и медицины. -1994. -№10. -С.343-348.
53. Загустина В.Б. Индивидуальные различия в адаптации к гипоксии и холоду по критерию эмоционально-поведенческой реактивности организма / В.Б. Загустина, З.А. Алексанян, И.Н. Василевский // Успехи физиологических наук. — 1986. — Т. 17. — № 4. — С. 68-84.
54. Зилов В.Г. Научная школа Анохина — Судакова / В.Г. Зилов // Вестник РАМН. — 2002. — № 6. — С. 5-8.
55. Иванишкина Е.В., Подопригорова В.Г. Саногенетические эффекты электромагнитного излучения миллиметрового диапазона в лечении внебольничной пневмонии // Пульмонология. – 2010. – № 3. – С. 92–96.
56. Иванишкина Е.В. Обоснование применения микроволновой резонансной терапии в комплексном лечении больных внебольничной пневмонией // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2010. – № 2. – С. 41–44.
57. Иммуномодулирующее действие ЭМИ КВЧ и функциональное состояние клеток/ А.А.Аловская, А.Г.Габдулхакова, А.Б.Гапеев и соавт. // Тезисы докладов международного конгресса "Медицинские технологии на рубеже веков". Тула, 1998, с.41.
58. Исследование воздействия геомагнитных возмущений в высоких широтах на внутриутробное состояние плода методом кардиокографии / О.И.

- Шумилов, Е.А. Касаткина, А.В. Еникеев и др. // Биофизика.— 2003. — Т. 48. — Вып. 2. — С. 374-379.
- 59.Енин Л.Д.Особенности функционирования кожных афферентов белой крысы в условиях воздействия электромагнитного излучения миллиметрового диапазона малой интенсивности / Л.Д. Енин, Г.Н. Акоев, И.Л. Потехина // Международный симпозиум «Миллиметровые волны нетепловой интенсивности в медицине» . Сборник докладов. М. – 1991. – Ч. 2. – С. 425–428.
- 60.Киричук В.Ф., Иванов А.Н., Кириязи Т.С. Восстановление микроциркуляторных нарушений электромагнитным излучением терагерцового дипазона на частотах оксида азота у белых крыс при остром стрессе// Бюл.экспер.биол. и мед.- 2011, №11.- С.259-262
- 61.Кнеппо П., Тихомир Л.И. Биомагнитные измерения.- М. 1989.- 288 с.
- 62.Козяева, Е. А. Сравнительная оценка активности плазменных факторов свертывания крови в условиях влияния ослабленного геомагнитного поля *in vivo* и *in vitro* / Е.А. Козяева, В.Ю. Куликов // Сибирский физиологический съезд, 6-й: тез. докл. Барнаул, 2008. – Т. 1. – С. 85-86.
- 63.Колмаков В. М. Реакция эукариотических и прокариотических клеток на гипогеомагнитное воздействие / В.М. Колмаков.–Новосибирск, 2002.–97 с.
- 64.Кольчугин Ю.И., Походзей Л.В. О расчете геомагнитного поля в экранированном помещении // Электродинамика и техника СВЧ, КВЧ и оптических частот.- Т.П.- Вып.1 (37). -2003. -С. 106-114.
- 65.Копанев В.И. Влияние гипогеомагнитного поля на биологические объекты / В.И. Копанев, А.В. Шакула. — Л., 1985. — 72 с.
- 66.Лебедева Н.Н. Сенсорные и субсенсорные реакции здорового человека на периферическое воздействие низкоинтенсивных ММ-волн / Н.Н.

- Лебедева // Миллиметровые волны в биологии и медицине. – 1993.– №2.
– С.5–24.
- 67.Левина Р.В., Смирнов Р.В. Олимпиенко Т.С. К вопросу о влиянии гипогеомагнитного поля на теплокровных животных// Космическая биология и медицина.- 1989.- №1.- С.45-47.
- 68.Леднев В.В. Биоэффекты слабых комбинированных постоянных и переменных магнитных полей// Биофизика.- 1996.- Т.41.-вып.1.- С.224-232
- 69.Любимов В.В. Искусственные и естественные электромагнитные поля в окружающей человека среде и приборы для их обнаружения и фиксации// Препринт № 11 (1127).- Троицк. ИЗМИРАН.- 1999.- 28 с.
- 70.Макарова И. Усиление напряжения магнитного поля Земли изменяет активность правого полушария мозга / И. Макарова // Тезисы докладов II Международного Конгресса «Слабые и сверхслабые поля и излучения в биологии и медицине». – Спб.: «Гускарора». – 2000. – С. 42–43.
- 71.Макеев Ю.В., Рябов Ю.Г., Бабурин В.М. Об искажении геомагнитного поля конструкциями зданий// Мат.Первой Рос.конф.с междунар.участием, 28-29 нояб., 1996.- М.-1996.- С.86-87
- 72.Мартынюк В.С. Корреляция биофизических параметров биологически активных точек и вариаций гелиогеофизических факторов / В.С. Мартынюк, Н.А. Темурьянц, О.Б. Московчук // Биофизика. – 2001. – Т. 46, № 5. – С. 905–909.
- 73.Мартинюк В.С.Вплив екологічно значимого змінного магнітного поля на метаболічні параметри в головному мозку тварин/ В.С.Мартинюк, С.Б.Мартинюк // Біофізика. 2001.- Т.46, вип. 5.- С.910-914:

- 74.Марченко Ю.Ю. Гипогеомагнитное поле как фактор риска в градостроительстве // Мат.Первой Рос.конф.с междунар.участием, 28-29 нояб., 1996.- М.-1996.- С.83-84
- 75.Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс при воспалении/ Е.Б.Меньшикова, Н.К.Зенков //Успехи совр. биол.- 1997.-Т.27.- С. 23- 33.
- 76.Механизмы действия низкоинтенсивного миллиметрового излучения на тканевую микрогемодинамику : монография / [Чуян Е.Н., Трибрат Н.С., Ананченко М.Н., Раваева М.Ю.] – Симферополь: Информационно-издательский отдел Таврического национального университета имени В.И. Вернадского, 2011. – 325 с.
- 77.Многоуровневая полисенсорная стимуляция функций мозга лечебными физическими факторами/ Тышкевич Т.Г., Пономаренко Г.Н.// Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры, 2009.-№ 6.-С.3-11.
- 78.Моделирование и механизмы подавления экспериментального эпилептического синдрома/ Л.С.Годлевский, Е.В.Коболев, В.Ф.Мустьяца, Г.А.Дроздова //Одесса.-2010.-350 с.
- 79.Модифицирующая роль гелиогеомагнитного поля на активность окислительного стресса в эксперименте / Е.А. Козяева, И.В. Федотова, У.В. Семенова и др. // Вопросы патогенеза типовых патологических процессов: сб. тр. науч.-практ. конф. – Новосибирск, 2009. – С. 203-206.
- 80.Московчук О.Б. Вплив низькоінтенсивного електромагнітного випромінювання надвичайно високої частоти на інфрадіанну ритміку фізіологічних процесів : автореф. дис. на здобуття наук. Ступеня канд. біол. наук : спец. 03.00.13 «Физиология человека и животных» / О.Б. Московчук – Симферополь, 2003. – 20 с.

81. Ноздрачев А.Д. Исследование функций головного мозга / А.Д. Ноздрачев, Е.Л. Поляков, А.В. Гнетов. - Л.: Изд-во Ленинградского унив., - 1987. - 160 с.
82. О роли пространственного распределения поглощения ЭМИ в формировании биоэффектов при КВЧ-облучении / Е.П. Хижняк, О.В. Бецкий, В.Н. Воронков [и др.] // Сб. докл. Междунар. симпозиума «Миллиметровые волны нетепловой интенсивности в медицине». - М.: ИРЭ АН СССР. - 1991. - Т. 3. - С.630-635.
83. Павлов А. Н. Экспериментальное исследование воздействия стационарных магнитных полей на эритроциты крови / А. Н. Павлов, Н. Б. Захарова, А. В. Ляшенко // Вестн. Саратов. ГТУ. - 2006. - №3 (14). - С. 21-22.
84. Павлович Е.А. Магнитное поле как экологический фактор изменчивости микроорганизмов // Физико-математические проблемы электромагнитных полей и ионизации воздуха.- М.: Наука.- 1975.- Т.2.- С.123.
85. Павлович С.А. Магниточувствительность микроорганизмов // Реакции биологических систем на магнитные поля.- М.: Наука.- 1978.- С.103-116
86. Пальцев Ю.П., Рубцова Н.Б., Походзей Л.В. Риск нарушений здоровья от электромагнитных полей // Профессиональный риск. Справочник под ред. акад. РАМН Н.Ф. Измирова и проф. Э.И. Денисова.- Социздат.- Москва. 2001.- С. 130-137.
87. Пашнин А.Г., Лебедева Н.Н., Авакян Г.Н. Применение крайневысокочастотной терапии у больных фармакорезистентной эпилепсией. // Журнал вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры, Москва 2007. - №2. - С. 12-14.

88. Пашнин А.Г. Сочетанное применение противозэпилептического препарата и миллиметровой терапии для лечения и профилактики вторично-генерализованных приступов при эпилепсии у фармакорезистентных больных//14 Росс. симп. «Миллиметровые волны в медицине и биологии. – М.: 2007. – С. 36-40.
89. Походзей Л.В. Гипогеомагнитные поля как один из неблагоприятных факторов среды// Мат. Междунар. совещания «Электромагнитные поля. Биологическое действие и гигиеническое нормирование», Москва, 18-22 мая 1988.- Женева.- 1999.- С. 237- 247.
90. Пресман А. С. Организация биосферы и ее космические связи / А. С. Пресман. – М. : «Гео-Синтег», 1997. – 289 с.
91. Прооксидантный и антиоксидантный потенциал мононуклеаров крови человека в условиях ослабленного геомагнитного поля / Е.А. Козяева, С.К. Орумбаева, И. А. Бахтина и др. // Экология человека. – 2006. – № 4, прил 1. – С. 109-111.
92. Рагульская М.В., Копейкин В.В., Любимов В.В. Электронная экологическая безопасность человека// Тез.мат. 4-го междисциплинарного семинара «Космос и биосфера. Физические поля в биологии, медицине и экологии» Крым, 1-6 окт. 2001.- С.8-11.
93. Реакция организма человека на гелиогеофизические возмущения / В.Г. Ионова, Е.А. Сазанова, Н.П. Сергеенко и др. // Биофизика. — 2003. — Т. 48. — Вып. 2. — С. 380-384.
94. Романов Ю.А. Общие положения теории пространственно-временной организации биологических систем / Ю.А. Романов // Вестник РАМН. — 2002. — № 6. — С. 13

95. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная терапия / В.К.Казимирко, В.И.Мальцев, В.Ю.Бутылин, Н.И.Горобец.- Морион, Киев, 2004, 160 с.
96. Сепетлиев Д. Статистические методы в научных медицинских исследованиях. -М.: Медицина, 1968.- 419с.
97. Сороко С.И., Лушнов М.С. Влияние многолетних вариаций космических ритмов на биохимические параметры человека// Физиология человека.- 2004.- Т.30, №1.- С.82-94
98. Сравнительный анализ локализации и интенсивности экспресс с-fos гена в клетках определенных структур гипоталамуса при механическом и электрическом болевом раздражениях / К.С. Новикова, Т.Б. Казакова, В. Роджес [и др.] // Патогенез. – 2004. –Т. 2 (2). – С. 73–79.
99. Стимулирующее влияние электромагнитных волн миллиметрового диапазона нетепловой мощности на органотипические культуры спинальных ганглиев куриных эмбрионов / В.Д. Авелев, Г.Н. Акоев, Н.И. Чалисова [и др.] // Сб. докл. Межд. симпоз. «Миллиметровые волны нетепловой интенсивности в медицине». – М.: ИРЭ АН СССР. – 1991. – С. 381–386.37.
100. Степаничев М.Ю. Цитокины как нейромодуляторы в центральной нервной системе/ М.Ю.Степаничев//Нейрохимия.- 2005. том 22, № 1. с. 5-11.
101. Струсов В.В. Хирургические аспекты применения КВЧ-терапии / В.В. Струсов, Д.В. Уткин, В.А. Дремучев // Миллиметровые волны в биологии и медицине. – 1995.– № 6. – С. 48–49.
102. Судаков К.В. Устойчивость к психоэмоциональному стрессу как проблема биобезопасности / К.В. Судаков // Вестник РАМН. — 2002. — № 11. — С. 15-17.

103. Судаков К.В. Теория функциональных систем: постулаты и принципы построения организма в норме и патологии // Журн. патофизиол.- 2007.- №4.- С. 2-11.
104. Темурьянц Н.А. Современные представления о механизмах физиологического действия миллиметровых волн/ Н.А.Темурьянц, К.Н.Туманянц, Е.Н.Туманянц// Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского Серия «Биология, химия».- 2012.- Т.25 (64), № 1.- С. 214-223.
105. Темурьянц Н. А. Влияние низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высокой частоты на болевую чувствительность моллюсков *Helix albescens* / Н.А. Темурьянц, А.С. Костюк, К.Н. Туманянц // Миллиметровые волны в биологии и медицине. – 2010. – Т. 23 (62), №1. – С. 39–45
106. Темурьянц Н.А. Современные представления о механизмах электромагнитных воздействий/ Н.А.Темурьянц, А.В.Шехоткин// Вестник физиотерапии и курортологии.- 1999.- №1.- С. 8-13.
107. Трибрат Н. С. Модуляция микроциркуляторных процессов с помощью низкоинтенсивного миллиметрового излучения : автореф. кан. биол. наук по специальности 03.00.13 – физиология человека и животных / Н.С. Трибрат – 2010. – 20 с.
108. Трофимов А. В. Биофизические свойства крови в природном и моделированном геокосмическом пространстве / А. В. Трофимов, Е. В. Севостьянова, Д. В. Девицин // Юбилейные чтения памяти А. Л. Чижевского : сб. тр. Всерос. конф. с межд. уч. – СПб., 2007. – С. 149.
109. Фармакологический анализ противовоспалительного действия низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высоких частот/

- А.Б.Гапеев, К.В.Лушников, Ю.В.Шумилина, Н.К.Чемерис // Биофизика, 2006, 51, вып.6, с.1055-1068
110. Функциональная асимметрия у человека и животных: влияние низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона / [Чуян Е.Н., Темурьянц Н.А., Пономарева В.П. и др.] – Симферополь. – 2004. – 440 с.
111. Хабарова О.В. Влияние космофизических факторов на биосферу// Биомедицинские технологии и радиоэлектроника.- 2002.- №2.- С.50-62.
112. Холодов Ю.А. Мозг в электромагнитных полях.- М.: Наука.- 1982.- с.43.
113. Цевелев С.Л. Вплив надвисокочастотного електромагнітного випромінювання на епілептичні вогнища різної потужності// Досягнення біології та медицини №2.-2011.- С.24 -28
114. Цевелев С.Л. Вплив вкрай високочастотного електромагнітного випромінювання низької інтенсивності та діазепаму на генералізовану епілептичну активність// Одеський медичний журнал №4 (132) 2012.- С.7-11
115. Частотный состав ЭЭГ симметричных областей коры и гиппокампа кроликов при воздействии ЭМИ КВЧ на зону акупунктуры / В.В. Воробьев, А.Б. Гапеев, А. Нейман [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 1999. – Т. VI, № 1. – С. 23–27. В.В. Воробьев и соавт., 1999
116. Чижевский А.Л. Земное эхо солнечных бурь / А.Л. Чижевский. — М., 1976. — 366 с.
117. Чуян О.М. Нейроімуноендокринні механізми адаптації до дії низькоінтенсивного електромагнітного випромінювання надто високої частоти : автореф. дис. на здобуття наук. ступеню докт. біол. наук: спец. 03.00.13. «Фізіологія людини та тварин» / О.М. Чуян – Київ, 2004. – 40 с.

118. Чуян Е.Н., Джелдубаева Э.Р. Механизмы антиноцицептивного действия низкоинтенсивного миллиметрового излучения: монография. – Симферополь: „ДИАЙПИ”, 2006. – 456 с..
119. Чуян О.М., Джелдубаева Е.Р. Вплив електромагнітного випромінювання надто високих частот на розвиток поведінкових реакцій щурів при тонічному болі // Фізіолог. журнал. – 2006. – Т.52, № 2. – С.67
120. Шандра О.А. Фармакологічний кіндлінг як модель дослідження функціонування мозку за умов норми та патології / О.А.Шандра // Одеський медичний журнал. - 1998. - №2. - С. 13-26.
121. Шандра А.А. Киндлинг и эпилептическая активность/ А.А.Шандра, Л.С.Годлевский, А.И.Брусенцов.- Одесса.- 1999.- 270 с.
122. Шпинькова В.Н. Реакция нейронов сенсомоторной коры крыс линии Вистар на слабое возмущение магнитного поля. Цитохимическое исследование / В.Н. Шпинькова, К.А. Никольская, Л.М. Герштейн // Биофизика. — 2000. — Т. 45. — Вып. 1. — С. 137-143.
123. Экстрапинеальный мелатонин: место и роль в нейроэндокринной регуляции гомеостаза / И.М. Кветной, Н.Т. Райхлин, В.В. Южаков [и др.] // Бюлл. эксперимент. биологии и медицины. – 1999. – Т. 127, № 4. – С. 364–370.
124. Эмоциональный стресс и уровень мелатонина в крови / Н.К. Малиновская, С.С. Перцов, А.С. Сосновский [и др.] // Вестник РАМН. – 1997, № 7. – С. 51–55.
125. Яшин А.А., Субботина Т.И. Эффект «электросна» у крыс при воздействии КВЧ электромагнитного излучения, модулированного частотами дельта-ритма головного мозга// Вестник новых медицинских технологий.- 2002.- №2.- С. 10-11

126. Abran D. Melatonin activity rhythms in eyes and cerebral ganglia of *Aplysia californica* / D. Abran, M.M. Anctil, M.A. Ali // *General and comparative endocrinology*. – 1994. – Vol. 96, Is.2. – P. 215–222.
127. A neuropharmacological evaluation of felbamate as a novel anticonvulsant/ White H.S., H.H.Wolf, E.A.Swinyard, G.A. Skeen, R.D.Sofia// *Epilepsia*.-1992.- Vol. 33.- P. 564-572.
128. A simple immunofluorescence technique for simultaneous visualization of mast cells and nerve fibers reveals selectivity and hair cycle – dependent changes in mast cell-nerve fiber contacts in murine skin // V.A. Botchkarev, S. Eichmuller, E.M. Peters [et al.] // *Arch dermatol res*. – 1997. – Vol. 289. – P. 292–302.
129. Barnes F.S. Bioengineering and biophysical aspects of electromagnetic fields: Handbook of biological effects of electromagnetic fields. 3rd edition, Chapter 5. Boca Raton, FL: CRC Press. 2006
130. Balakatounis K.C., Angoules A.G. Low-intensity electrical stimulation of wound healing: Review of the efficacy of externally applied currents resembling the current of injury// *Eplasty*.- 2008.- Vol.8.- P.28
131. Baler R.Orphan nuclear receptor R α -beta-cyclic-AMP regulates expression in the pineal gland / R. Baler, S. Coon, D.S. Klein // *Biochem. biophys. Res. Commun*. – 1996. – Vol. 220. – P. 975–978.
132. Bazian A.S. Dynamics of catecholamines content in homogenats of brain structures of rat and human blood under influence of MM wave radiation / A.S. Bazian, Kh. Shol'ts, A.A. Tsarev // 11-th Russian symposium with international participation «Millimeter waves in medicine and biology», Russian academy of sciences, Moscow, Russia. – 1997. – P. 116–117.

133. Binding of 2 – (125 J) melatonin by rat thymus membranes during postnatal development / A. Martin- Cacao, M.A. Lopez-Gonzalez, R.J. Reiter [et al.] // *Immunol. Lett.* – 1993. – Vol. 36. – P. 59–64.
134. Cespedes O.Ueno S. Effects of radio frequency magnetic field on iron release from cage proteins// *Bioelectromagnetics.*- 2009.- Vol. 30(5).- P. 336-342
135. Characterization of melatonin binding sites in human peripheral blood neutrophils / M.A. Lopez- Gonzalez, J.R. Galvo, J.J. Segura [et.al.] // *Biotech. Tere.* – 1993. – Vol. 4. – P. 253–262.
136. Choleris E., Del Seppia C., Thomas A.W.et al. Shielding, but not zeroing of the ambient magnetic field reduces stress- induced analgesia in mice// *Proc. Biol. Sci.*, 2002.- Vol.269 (1487).- P. 193-201.
137. Chronic exposure to 2,9 mT, 40 Hz magnetic field reduces melatonin concentrations in humans / M. Karasek, M. Woldanska-Okonska, J. Czernicki [et al.] // *J. Pineal Res.* . 1998.- Vol. 25, N 4.- P. 240.244.
138. Colbert A.P., Wahbeh H., Harling N.et al. Static magnetic field therapy: A critical review of treat,em\nt parameters// *Evid.Based Complement Alternat. Med.* 2009.- Vol.6(2).- P. 1333-139.
139. Cook C.M., Thomas A.W., Prato F.S. Human electrophysiological and cognitive effects of exposure to ELF magnetic and ELF modulated RF and microwave fields: A review of recent studies// *Bioelectromagnetics.*- 2002.- Vol. 23(2).- P. 144-157.
140. Del Re B., Bersani F., Agostini C.et al. Various effects on transposition activity and survival of *Escherichia coli* cells due to different ELF-MF signals// *Environ. Biophys.*- 2004.- Vol. 43(4).- P. 265-270
141. Distribution of MT1 melatonin receptor immunoreactivity in the human hypothalamus and pituitary gland: colocalization of MT1 with vasopressin,

- oxytocin, and corticotropin – releasing hormone / Y.H. Wu, J.N. Zhou, R. Balesar [et al.] // *J Comp Neurol.* – 2006. – Vol. 499(6). – P. 897–910.
142. Eremenko T., Esposito C., Pasquarelli A. et al., Cell-cycle kinetics of friend erythroleukemia cells in a magnetically shielded room and in a low-frequency / low intensity magnetic field // *Bioelectromagnetism.* - 1997.- Vol. 18(1).- P. 58-66
143. Evidence-based use of pulsed electromagnetic field therapy in clinical plastic surgery/ Strauch B., Charles H., Richard D. et al. // *Aesthetic Surg.J.*- 2009.- Vol.29(2).- P. 135- 143.
144. Expression of the c – For gene in the rat hypothalamus in electrical pain stimulation and UHF stimulation of the skin / N.S. Novikova, T.B. Kazakova, V. Rogers [et al] // *Neuroscience and behavioral physiology.* – 2008. – Vol. 38. – P. 415.
145. Gangi S. A theoretical model based upon mast cells and histamine to explain the recently proclaimed sensitivity to electric and/or magnetic fields in humans / S. Gangi, O. Johansson // *Medical Hypothesis.* – 2000. – Vol. 54. – P. 663–671.
146. Hardeland R. Melatonin and 5-methoxytryptamine in non-metazoans / R. Hardeland // *Reprod. Nutr. Dev.*- 1999.- Vol. 39.- P. 399-408.
147. Hardeland R. The circadian rhythm of aryl acylamidase in *Gonyaulax polyedra*: Persistence in constant darkness / R. Hardeland, E. Cuvillier, D. Gottingen // *Bio. Rhythms and Antioxidative Protection.*-1997.- P. 103-106.
148. Harland J., Engstrom S., Liburdy R. Evidence for a slow time- scale of interaction for magnetic fields inhibiting tamoxifen's antiproliferative action in human breast cancer cell // *Cell Biochem. Biophys.*- 1999.- Vol. 31(3).- P. 295-306.

149. Herman J.P. Neurocircuitry of stress; central control of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis / J.P. Herman, W.E. Cullman // Trends Neurosci. – 1997. – Vol. 20. – P. 78–84.
150. Huether G. The contribution of extrapineal sites of melatonin synthesis to circulating melatonin levels in higher vertebrates / G. Huether // Experientia. – 1993. – Vol. 49. – P. 665–670.
151. Hilliges M. Ultrastructural evidence for nerve fibers within all vital layers of the human epidermis / M. Hilliges, L. Wang, O. Johansson // J. Invest Dermatol. – 1995. – Vol. 104. – P. 134–137.
152. Hyland G.J. Physical basis of adverse and therapeutic effects of low intensity microwave radiation/ G.J.Hyland// Indian J.Exp. Biology.- 2008.- Vol.46.- P. 403-419.
153. Hypoalgesic effect of millimeter waves in mice: Dependence on the site of exposure / A.A. Radziewsky, M.A. Rojavin, A. Cowan [et al] // Life Sci. – 2000. – Vol. 66(21). – P. 2101–2111.
154. Imaki T. Regulation of gene expression in the central nervous system by stress: molecular pathways of stress responses / T. Imaki, T. Shibasaki, H. Demura // Endocrine J. – 1995. – Vol. 42(2). – P. 121–130.
155. Induction of c-fos and interleukin-2 genes expression in the central nervous system following stressor stimuli / T.B. Kazakova, S.V. Barabanova, N.S. Novikova [et al.] // Int. J. Pathol. – 2000. – Vol. 7. – P. 53–61.
156. Itoh M. Circadian rhythms of melatonin-synthesizing enzyme activities and melatonin levels in planarians / M. Itoh, T. Shinozawa, Y. Sumi // Brain Research. – 1999. – Vol. 830, Is. 1. – P. 165–173.
157. Jackson A., Cooper S.J. Observational analysis of the effects of kappa opioid agonists on open field behaviour in the rat // Psychopharmacol. -1988. - Vol.94, N2. -P.248-253.

158. Johansson O. Histaminergic nerves demonstrated in the skin. A new direct mode of neurogenic inflammation / O. Johansson, M. Virtanen, M. Hilliges // *Exp Dermatol.* – 1995. – Vol. 4(2). – P. 93–96.
159. Kalsbeek A. Melatonin sees the light: blocking GABA-ergic transmission in the paraventricular nucleus induces daytime secretion of melatonin / A. Kalsbeek, M.L. Garidou, I.F. Palm // *Europ. J. Neuroscience.* – 2000. – Vol. 12. – P. 3146–3154.
160. Lebedeva N.N. Neurophysiological mechanisms of low intensity electromagnetic fields biological effects / N.N. Lebedeva // *Radiotekhnika.* – 1997. – Vol. 4. – P. 62–66.
161. Martino C.F., Perea H., Hopfner U. et al. Effects of weak static magnetic fields on endothelial cells // *Bioelectromagnetics.* – 2010. – Vol. 31(4). – P. 296–301.
162. Martino C.F., Portelli L., McCabe K. et al. Reduction of the earth's magnetic field inhibits growth rates of model cancer cell lines // *Bioelectromagnetics.* – 2010. – Vol. 31. – P. 649–655.
163. Melatonin and arylalkylamine N-acetyltransferase activity in the silkworm, *Bombyx mori* / M.T. Itoh, Atsuhiko Hattori, Tsuyoshi Nomura [et al.] // *Molecular and Cellular Endocrinology.* – 1995. – Vol. 115, Is. 1. – P. 59–64.
164. McCaig C.D., Rajinicek A.M., Song B., Zhao M. Controlling cell behavior electrically: Current views and future potential // *Physiol. Rev.* 2005. – Vol. 85(3). – P. 943–978.
165. Millimeter wave effects on electrical responses of the sural nerve in vivo / S.I. Alekseev, O.V. Gordiienko, A.A. Radzievsky [et al.] // *Bioelectromagnetics.* – 2010. – Vol. 31. – P. 180–190.

166. Modulation of neuronal activity and plasma membrane properties with low-power millimeterwaves in organotypic cortical slices/ Pikov V., Arakaki X., Harrington M. et al. // *J. Neural. Eng.* - 2010. - Vol.7(4). - P. 45- 53.
167. Myslobodsky M. Convulsant specific architecture of the postictal behaviour syndrome in the rats/ M.Myslobodsky, O.Kofman, M.Mintz // *Epilepsia.* - 1981. - V.22, N5. - P. 559-568.
168. Nuccitelli P. A role for endogenous electric fields in wound healing// *Curr.Top.Dev.Biol.* - 2003. - Vol. 58. - P. 1-26.
169. Opposite actions of hypothalamic vasopressin on circadian corticosterone rhythm in nocturnal versus diurnal species / A. Kalsbeek, L.A. Verhagen, I. Schalij [et al.] // *Eur J. Neurosci.* – 2008. – Vol.27. –P. 818–827.
170. Paxinos G, Watson C: *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates.* Academic Press Inc., Sydney, 1998
171. Pineal melatonin mediates photoperiodic control of pulsatile luteinizing hormone secretion in the ewe / E.L. Bittman, A.H. Kaynard, D.H. Olster [et al.] // *Neuroendocrinology* 1985. – Vol. 40. – P. 409–418.
172. Photoperiodic modulation of cephalic melatonin in planarians / M. Morita, F. Hall, J.B. Best [et. al.] // *J. Exp Zool.* 1987. – Vol. 241. – P. 383–388.
173. Pilla A.A. Low-intensity electromagnetic and mechanical modulation of bone growth and repair: Are they equivalent? *J.Orthop.Sci.* - 2002. - Vol.7(3). - P.420-428.
174. Pilla S. Mechanisms and therapeutic applications of time varying and static magnetic fields. In: Barnes F., Greenebaum B., editors. *Biological and medical aspects of electromagnetic fields.* Boca Raton, FL: CRC Press. 2005. - P. 351-411.

175. Prato F.S., Robertson J.A., Desjardins D. et al. Daily repeated magnetic field shielding induces analgesia in CD0-1 mice// Bioelectrochemistry. – 2005.- Vol. 26(2).- P. 109-117.
176. Preliminary microwave irradiation of water solutions changes their channel modifying activity/ E.E.Fesenko, V.I.Geletyuk, V.N.Kazachenko et al.// FEBS Lett.- 1995.- Vol. 366(1).- P. 49-52
177. Reduction of the nocturnal rise in pineal melatonin levels in rats exposed to 60-Hz electric fields in utero and for 23 days after birth / R.J. Reiter, L.E. Anderson, R.L. Buschbom [et al] // Life Sci. – 1988. – Vol. 42, №22. – P. 2203–2206
178. Reiter R.J. The melatonin rhythm: both a clock and a calendar / R.J. Reiter // Experientia.- 1993.-Vol. 49, N 8.- P.-654.664.
179. Rojavin M.A. Medical application of millimetre waves / M.A. Rojavin, M.C. Ziskin // Q. J. Med. – 1998. – Vol. 91. – P. 57–66.
180. Sack R.L. Circadian rhythm abnormalities in totally blind people: Incidence and clinical significance / R.L. Sack, M.L. Blood, L.D. Keith, H. Nakagawa // J. Clin Endocrinol. – 1992. – Vol. 75. – P. 127–134.
181. Semm P. Responses to small magnetic variations by the trigeminal system of the bobolink / P. Semm, R.C. Beason // Brain Res. Bull. - 1990.- Vol. 25.- P. 735.740.
182. Selmaoui B. Sinusoidal 50 Hz magnetic fields depress rat pineal NAT activity and serum melatonin: role of duration and intensity of exposure / B. Selmaoui, Y. Touitou // Life Sci.- 1995.- Vol. 57.- P. 1351-1358.
183. Serotonin modulates circadian entrainment in Drosophila / Q. Yuan, F. Lin, X. Zheng [et al] // Neuron.- 2005.- Vol. 47.- P. 115-127.

184. Signal transduction for melatonin in human lymphocytes: involvement of a pertussis toxin-sensitive G protein / A. García-Pergañeda, D. Pozo, J.M. Guerrero [et al.] // *J. Immunol.* – 1997. – Vol. 159, Is. 8. – P. 3774–3781.
185. Simko M., Droste S., Kreihuber R., Weiss D.G. Stimulation of phagocytosis and free radical production in murine macrophages by 50 Hz electromagnetic fields// *Eur. J. Cell Biol.*- 2001.- Vol. 80(8).- P. 562-566.
186. Specific binding of 2-(125 J) iodmelatonin by rat splenocytes: characterization and its role on regulation of cyclic AMP production / M. Raffi-Et-Idrissi, D. Pozo, J.R. Calvo [et al.] // *J. Neuroimmunol.* – 1995. – Vol. 57. – P. 171–178.
187. Transcriptional activation of the nuclear receptor RZR alphas by the pineal gland hormone melatonin and identification of GGP 52608 as a synthetic ligand / I. Wiesenberg, M. Missbach, J.P. Kahlen [et al.] // *Nucl. Acids Res.* – 1995. – Vol. 23. – P. 327–333.
188. Vivien-Roels P. Melatonin: presence and formation in invertebrates / Vivien-Roels, P. Pever // *Birkhauser Verlag Bales.*-. 1993.-Vol.13.- P. 642.17.
189. Volpe P. Interactions of zero-frequency and oscillating magnetic fields with biostructures and biosystems// *Photochem. Photobiol. Sci.*- 2003.- Vol.2(6).- P.637-648.
190. Yildirim M. Endothelial nitric oxide synthase activity involves in the protective effect of ascorbic acid against penicillin-induced epileptiform activity/ M.Yildirim, M.Ayyildiz, E.Agar// *Seizure: European Journal of Epilepsy.*- 2010.- Vol. 19, N2.- P.102-108.
191. Zaporozhan V.N., Ponomarenko A.I. A mechanism of geomagnetic field influence on gene expression using influenza as a model system: basics of physical epidemiology// *Int.J. Environ. Res. Public Health.*- 2010.- Vol.7.- 938-965.

192. Zaporozhan V.N., Godlevsky L.S., Tsevelev S.L. The influence of low-intensity electromagnetic radiation of extremely high frequency upon experimental focal epileptic syndrome// *Clinical Journal of Modern Medicine*.- 2012.- Vol.21, N27.-P. P. 3331- 3334.