

## Эффекты электромагнитного излучения миллиметрового диапазона на нейрональную активность спинального ядра тройничного нерва крысы

С. С. Пантелеев<sup>1,2</sup>, И. Б. Сиваченко<sup>1</sup>, О. А. Любашина<sup>1,2</sup>, Д. С. Медведев<sup>3,4</sup>, А. Ю. Соколов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6

<sup>2</sup> Институт фармакологии им. А. В. Вальдмана Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И. П. Павлова, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8

<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека Федерального медико-биологического агентства, 188663, Россия, Ленинградская обл., г. п. Кузьмоловский, ст. Капитолово, корп. 93

<sup>4</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

### Сведения об авторах

Пантелеев Сергей Степанович, SPIN-код: 7355-6363, Scopus AuthorID: 7004708690, ORCID: 0000-0002-5090-971X, e-mail: [panteleev0@gmail.com](mailto:panteleev0@gmail.com)

Сиваченко Иван Борисович, SPIN-код: 4049-8950, Scopus AuthorID: 55882139900, ORCID: 0000-0001-8548-8823, e-mail: [AVANS\\_d@mail.ru](mailto:AVANS_d@mail.ru)

Любашина Ольга Анатольевна, SPIN-код: 5257-4057, Scopus AuthorID: 6505777191, ORCID: 0000-0002-6296-4628, e-mail: [lyubashinaoa@infran.ru](mailto:lyubashinaoa@infran.ru)

Медведев Дмитрий Станиславович, SPIN-код: 7516-606, Scopus AuthorID: 35776874000, ORCID: 0000-0001-7401-258X, e-mail: [gpech@fmbamail.ru](mailto:gpech@fmbamail.ru)

Соколов Алексей Юрьевич, SPIN-код: 1571-6283, Scopus AuthorID: 15849563500, ORCID: 0000-0002-6141-486X, e-mail: [alexey.y.sokolov@gmail.com](mailto:alexey.y.sokolov@gmail.com)

### Для цитирования:

Пантелеев, С. С., Сиваченко, И. Б., Любашина, О. А., Медведев, Д. С., Соколов, А. Ю. (2020) Эффекты электромагнитного излучения миллиметрового диапазона на нейрональную активность спинального ядра тройничного нерва крысы. *Интегративная физиология*, т. 1, № 1, с. 61–71. DOI: 10.33910/2687-1270-2020-1-1-61-71

Получена 4 июля 2019; прошла рецензирование 18 июля 2019; принята 5 августа 2019.

Права: © Авторы (2020).

Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY-NC 4.0.

**Аннотация.** В нейрофизиологических экспериментах на наркотизированных крысах на модели мигрени изучалось влияние непрерывного низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона (ЭМИ ММД; частота 40 ГГц, плотность мощности 0.04 мВт/см<sup>2</sup>) на фоновую и вызванную электрическим раздражением твердой мозговой оболочки активность нейронов спинального ядра тройничного нерва (СЯТН). Известно, что локальные воздействия ЭМИ ММД на определенные области кожных покровов могут сопровождаться системным терапевтическим эффектом при лечении разных патологий. В частности, это касается использования ЭМИ ММД для лечения головных болей разного генеза, одной из наиболее распространенных форм которых является мигрень, представляющая собой хроническое неврологическое заболевание. Характерный признак мигрени — эпизодические приступы пульсирующей головной боли разной интенсивности. Механизм возникновения ее недостаточно ясен, однако известно, что в патологии этого заболевания ключевую роль играет СЯТН, обеспечивающее первичную обработку болевых сигналов от сосудов мозговых оболочек и передачу этих сигналов в вышележащие структуры мозга, в частности в таламус. Ранее было показано, что воздействие частотно-модулированного ЭМИ ММД сопровождается кратковременными тормозными изменениями фоновой и вызванной электрической стимуляцией твердой мозговой оболочки активности нейронов СЯТН. Мы предположили, что использование немодулированного ЭМИ ММД позволит увеличить продолжительность тормозного влияния излучения на фоновую и вызванную активность нейронов СЯТН и тем самым подтвердит потенциальный антиноцицептивный эффект ЭМИ ММД в отношении мигрени. Результаты наших опытов показали, что воздействие немодулированного ЭМИ ММД на кожное рецептивное поле нейронов СЯТН сопровождается продолжительным и кумулятивным тормозным влиянием как на фоновую активность нейронов исследуемого ядра, так и на их реакции, вызванные электростимуляцией твердой мозговой оболочки. Полученные данные позволяют рассматривать продемонстрированные эффекты как свидетельство в пользу потенциального антимигренозного действия низкоинтенсивного немодулированного ЭМИ ММД. Предполагается, что в основе этого действия лежит активация нервных и иммунных процессов в коже, которые благодаря вовлечению цепи нейрональных механизмов приводят к снижению возбудимости нейронов СЯТН, участвующих в патогенезе мигрени.

**Ключевые слова:** электромагнитное излучение, спинальное ядро тройничного нерва, нейрональная активность, мигрень.

## Effects of electromagnetic millimeter waves on the neuron activity of the spinal trigeminal nucleus of the rat

S. S. Pantelev<sup>1,2</sup>, I. B. Sivachenko<sup>1</sup>, O. A. Lyubashina<sup>1,2</sup>, D. S. Medvedev<sup>3,4</sup>, A. Yu. Sokolov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, 6 Makarova Emb., Saint Petersburg 199034, Russia

<sup>2</sup> Valdman Institute of Pharmacology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6/8 Lev Tolstoy Str., Saint Petersburg 197022, Russia

<sup>3</sup> Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology, Federal Medical Biological Agency, Kapitolovo St., Bldg 93, Kuzmolovsky Municipal Settl., Leningrad Region 188663, Russia

<sup>4</sup> North-West Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, 41 Kirochnaya Str., Saint Petersburg 191015, Russia

### Authors

Sergey S. Pantelev, SPIN: 7355-6363, Scopus AuthorID: 7004708690, ORCID: 0000-0002-5090-971X, e-mail: [pantelev0@gmail.com](mailto:pantelev0@gmail.com)

Ivan B. Sivachenko, SPIN: 4049-8950, Scopus AuthorID: 824887, ORCID: 0000-0001-8548-8823, e-mail: [AVANS\\_d@mail.ru](mailto:AVANS_d@mail.ru)

Olga A. Lyubashina, SPIN: 5257-4057, Scopus AuthorID: 6505777191, ORCID: 0000-0002-6296-4628, e-mail: [lyubashinaoa@infran.ru](mailto:lyubashinaoa@infran.ru)

Dmitry S. Medvedev, SPIN: 7516-606, Scopus AuthorID: 35776874000, ORCID: 0000-0001-7401-258X, e-mail: [gpech@fmbamail.ru](mailto:gpech@fmbamail.ru)

Alexey Yu. Sokolov, SPIN: 1571-6283, Scopus AuthorID: 15849563500, ORCID: 0000-0002-6141-486X, e-mail: [alexey.y.sokolov@gmail.com](mailto:alexey.y.sokolov@gmail.com)

**For citation:** Pantelev, S. S., Sivachenko, I. B., Lyubashina, O. A., Medvedev, D. S., Sokolov, A. Yu. (2020) Effects of electromagnetic millimeter waves on the neuron activity of the spinal trigeminal nucleus of the rat. *Integrative Physiology*, vol. 1, no. 1, pp. 61–71. DOI: 10.33910/2687-1270-2020-1-1-61-71

**Received** 5 July 2019; reviewed 18 July 2019; accepted 5 August 2019.

**Copyright:** © The Authors (2020). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY-NC License 4.0.

**Abstract.** The study examined the effects of continuous low-intensity electromagnetic millimeter waves (MMW; frequency 40 GHz, power density of 0.04 mW/cm<sup>2</sup>) on ongoing firing of the spinal trigeminal nucleus (STN) neurons and their responses to the electrical stimulation of the dura mater in neurophysiological experiments on anesthetized rats. It is known that local exposure of MMW to certain areas of the skin can have a systemic therapeutic effect in the treatment of various pathologies. In particular, it concerns the use of MMW to treat headache of different genesis, with migraine being the most common form. The mechanisms of migraine are not clear, but it is known that the STN plays a key role in the migraine pathogenesis, providing the primary processing of pain signals from the cranial vessels as well as the transmission of these signals to overlying brain structures, in particular, to the thalamus. Recently, it has been reported that the frequency-modulated MMW causes short-term inhibitory changes in both the background activity of STN neurons and their responses to electrical stimulation of the dura mater. We assumed that the use of MMW in the unmodulated mode will allow to increase the duration of the MMW inhibitory effect on the background and evoked activity of STN neurons and thereby confirm potential antinociceptive action of MMW in migraine. The results of the present study have showed that the exposure of the STN neurons' cutaneous receptive fields to unmodulated MMW is accompanied by prolonged cumulative inhibition of both the background activity of these neurons and their dural electrostimulation-evoked responses. The data allow considering these effects as an evidence in favour of potential antimigraine action of a continuous low-intensity MMW. It is proposed that the action can be based on the activation of nervous and immune processes in the skin, which, through a chain of neuronal mechanisms, can lead to a decrease in the excitability of STN neurons involved in the pathogenesis of migraine.

**Keywords:** electromagnetic millimeter waves, spinal trigeminal nucleus, neuronal activity, migraine.

### Введение

Начиная с 80-х гг. прошлого века все большее внимание клиницистов привлекают методы, связанные с использованием электромагнитного излучения миллиметрового диапазона (ЭМИ ММД) низкой интенсивности (Pakhomov et al. 1998; Rojavin, Ziskin 1998; Бецкий и др. 2004). В частности, показано, что локальные воздействия ЭМИ ММД на определенные области кожных покровов могут сопровождаться системным терапевтическим эффектом при лечении патологий сердечно-сосудистой, дыхательной, пи-

щеварительной, мочеполовой, эндокринной, иммунной систем, некоторых видов онкологий, а также ряда неврологических расстройств (Logani et al. 2002, 2006; Safronova et al. 2002; Radzievsky et al. 2004; Usichenko et al. 2006; Медведев и др. 2013; Ziskin 2013). Кроме того, ряд наблюдений свидетельствует об антиноцицептивных эффектах ЭМИ ММД (Rojavin et al. 2000; Radzievsky et al. 2000; 2001; 2008; Partyla et al. 2017). В этом контексте особое внимание привлекает использование ЭМИ ММД для лечения хронических болевых синдромов, в частности головных болей разного генеза. Например, использование

ЭМИ ММД может приводить к прекращению или существенному уменьшению интенсивности, частоты и длительности приступов головных болей (Джелдубаева и др. 2012). Одной из наиболее распространенных форм головной боли является мигрень, представляющая собой хроническое неврологическое заболевание, характерным признаком которого являются эпизодические приступы пульсирующей головной боли разной интенсивности, возникающие вследствие дисбаланса возбуждающих и тормозных процессов в системе тройничного нерва (Messlinger 2009; Амелин и др. 2011; Edvinsson et al. 2012; Akerman et al. 2013; 2017). Механизмы антиноцицептивного действия ЭМИ ММД на головную боль в настоящее время неясны, что делает их изучение актуальной задачей. Известно, что ключевой структурой в патологии мигрени является спинальное ядро тройничного нерва (СЯТН), нейроны которого осуществляют первичную обработку ноцицептивных сигналов от сосудов мозговых оболочек и передачу их в вышележащие центры головного мозга. Предполагается, что торможение фоновой и вызванной электрической или химической стимуляцией твердой мозговой оболочки активности этих нейронов при введении определенных фармакологических субстанций или электростимуляции некоторых нервов может рассматриваться как антиноцицептивный эффект указанных воздействий в отношении головной боли (Burstein et al. 1998; Пантелеев и др. 2004; Sokolov et al. 2010; Eldener, Dalkara 2014; Lyubashina et al. 2017). Ранее с использованием экспериментальной модели краниоваскулярной боли на крысах было установлено, что 10-минутное воздействие модулированного с частотой  $10,0 \pm 0,5$  Гц ЭМИ ММД низкой интенсивности (40 ГГц) при плотности мощности излучения  $0,04$  мВт/см<sup>2</sup> на область кожных рецептивных полей нейронов СЯТН кратковременно подавляет как фоновую, так и вызванную электрическим раздражением твердой мозговой оболочки активность этих нейронов. Однако последующие применения указанного воздействия с интервалом 10 минут (кумулятивный режим) оказались неэффективными (Сиваченко и др. 2015). Мы предположили, что использование ЭМИ ММД в режиме непрерывного (немодулированного) излучения позволит увеличить продолжительность тормозного эффекта на фоновую и вызванную электрической стимуляцией твердой мозговой оболочки активность нейронов спинального ядра тройничного нерва и тем самым подтвердит потенциальный антиноцицептивный эффект ЭМИ ММД в отношении головной боли. Поэтому целью насто-

ящего исследования было оценить эффекты непрерывного ЭМИ ММД на фоновую и вызванную электрической стимуляцией твердой мозговой оболочки активность нейронов спинального ядра тройничного нерва.

### Методы исследования

Исследование проведено на 13 наркотизированных уретаном (1,2–1,5 мг/кг. в. б.; ICN Biomedical Inc, Santa Ana, CA, USA) крысах линии Wistar массой 250–300 г, выведенных и содержащихся в стандартных условиях вивария Института физиологии им. И. П. Павлова Российской академии наук (Коллекция лабораторных млекопитающих разной таксономической принадлежности Института физиологии им. И. П. Павлова РАН). Все эксперименты выполнены в соответствии с требованиями Комиссии по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных при Институте физиологии им. И. П. Павлова Российской академии наук (заключение № 11/9 от 03.09.2018). Животные были случайным образом разделены на две группы (экспериментальная — 8 крыс и контрольная — 5 крыс). Оперативная подготовка животных, установка электродов и излучателя в обеих группах была одинаковой, но в контрольной группе электромагнитное воздействие не производилось.

После достижения хирургического уровня наркотизации производили катетеризацию бедренных вены и артерии для введения фармакологических препаратов и мониторинга артериального давления крови с помощью полупроводникового датчика давления (MLT0670, ADInstruments Ltd., Oxford, UK) соответственно. Для подключения животного к аппарату искусственной вентиляции легких (модернизированный аппарат «ВИТА-1», Россия) выполняли трахеостомию, после чего животное помещали в стереотаксический аппарат («Медикор», Венгрия). Для экспозиции твердой мозговой оболочки в области верхнего сагиттального синуса производили левостороннюю теменную краниотомию. Раздражение твердой мозговой оболочки (ТМО) в области верхнего сагиттального синуса осуществляли с помощью накладных биполярных серебряных электродов диаметром 0,3 мм и сопротивлением около 50 кОм. Электрическую стимуляцию осуществляли одиночными прямоугольными импульсами тока силой 400–500 мкА и длительностью 0,3–0,5 мс с помощью управляемого от компьютера электро-стимулятора (Isostim A320, World Precision Instruments Inc, Sarasota, FL, USA). Контроль

и поддержание температуры тела (37–38 °С) животного осуществляли с помощью ректального термометра и нагреваемой водяным термостатом подложки соответственно. Адекватность хирургического уровня наркотизации оценивали по уровню артериального давления (70–100 мм рт. ст.). Перед переводом животного на искусственную вентиляцию легких вводили миорелаксант — пипекурония бромид (начально: 1,2 мг/кг, в/в, затем по 0,6 мг/кг, по мере необходимости; Gedeon Richter, Budapest, Hungary).

Активность нейронов спинального ядра тройничного нерва регистрировали с помощью вольфрамовых микроэлектродов с диаметром кончика 2–5 мкм и сопротивлением 8–12 МОм (World Precision Instruments Inc, Sarasota, FL, USA). Погружение микроэлектрода в ткань мозга осуществляли с помощью электронного микропогружателя с шагом 4 мкм на глубину 0,2–0,4 мм от дорсальной поверхности в области от 0 до 2,0 мм каудальнее задвижки и на расстоянии от 2,0 мм до 2,8 мм латеральнее средней линии. Регистрировали активность нейронов, отвечавших возбуждательной реакцией на электрическое и механическое раздражение (с помощью волосков Фрея) твердой мозговой оболочки в области верхнего сагиттального синуса, а также на механическое раздражение (поглаживание стеклянной палочкой) поверхности кожи лицевой части головы.

Сигнал, отводимый от микроэлектрода, подавался на усилитель DAM 80 (World Precision Instruments Inc, Sarasota, FL, USA) и после усиления и фильтрации поступал на вход аналогоцифрового преобразователя (PCI-1202H, ICPDAS, Тайвань) для ввода в компьютер, визуализации в реальном времени и сохранения на жестком диске для последующей обработки. Построение перистимульных гистограмм, управление стимуляцией твердой мозговой оболочки и отображение результатов осуществлялось в режиме реального времени с помощью программного обеспечения (Пантелеев и др. 2004), которое позволяло производить дифференциальную амплитудную дискриминацию из суммарной записи до трех спайковых последовательностей с отдельным построением гистограмм для каждой из них. Изменения частоты фоновой активности и частоты вызванных стимуляцией твердой мозговой оболочки разрядов исследованных нейронов производили по перистимульным гистограммам, накапливаемым по 20 реализациям с бином в 1 мс и с пре- и постстимульной эпохами анализа длительностью 250 мс каждая и частотой повторения 20 стимулов в минуту. При этом фоновую и вызванную актив-

ность нейронов оценивали как приведенные к одной реализации средние частоты разрядов за 250 мс до и 250 мс после электрического раздражения твердой мозговой оболочки соответственно.

Электромагнитное воздействие на кожное рецептивное поле исследованных нейронов осуществляли с помощью экспериментальной модели аппарата КВЧ-ИК (ООО «Триомед», Россия), излучатель которого площадью 0,12 см<sup>2</sup> фиксировали в области рецептивного поля. Частота излучения составляла 40 ГГц в непрерывном режиме при средней плотности мощности излучения 0,04 мВт/см<sup>2</sup>. Электромагнитное воздействие на рецептивное поле нейронов спинального ядра тройничного нерва выполняли сериями, состоящими из трех периодов длительностью 10 мин каждый с 10-минутными паузами между ними. Электрическую стимуляцию твердой мозговой оболочки производили за 5 мин до начала эксперимента, затем повторяли каждые 10 мин в течение 60 мин. Таким образом, регистрацию ответов нейронов на электрическую стимуляцию твердой мозговой оболочки производили как на фоне периодов излучения, так и во время пауз между ними. Подобная парадигма позволила оценить как собственно эффект электромагнитного воздействия, так и его возможный кумулятивный эффект на нейрональную активность спинального ядра тройничного нерва. В контрольной группе животных парадигма регистрации нейрональных реакций на электрическую стимуляцию твердой мозговой оболочки сохранялась, но электромагнитное воздействие не производилось.

Графическая и статистическая обработка данных выполнялась с применением программ Origin 7.5 (Origin Lab Corp, Northampton, MA, USA) и InStat (GraphPad Software, Inc, USA). Значимость изменений в фоновой или вызванной нейрональной активности внутри контрольной и экспериментальной групп определялась с помощью парных непараметрических тестов Фридмана и Вилкоксона. Межгрупповые сравнения по показателям фоновой или вызванной активности нейронов во временных точках, соответствующих парадигме эксперимента, осуществлялись с применением теста Манна — Уитни. Данные представлены как среднее значение ± SEM.

Для определения локализации кончика регистрирующего электрода через него пропускали постоянный ток (0,05 мА, в течение 30 с), после чего осуществляли эвтаназию животного внутривенным введением уретана в дозе не менее 3 г/кг. Стволовую часть мозга иссекали и помещали в 10% буферный раствор формалина.

На замораживающем микротоме изготавливали поперечные 40-микронные срезы, которые окрашивали тионином (Sigma Aldrich, Corp, St. Louis, MO, USA). Локализацию места отведения идентифицировали по атласу мозга крысы (Paxinos, Watson 1998).

### Результаты исследования

В ходе экспериментов была зарегистрирована фоновая и вызванная электрической стимуляцией твердой мозговой оболочки активность 63 нейронов, локализованных преимущественно в медиальной части спинального ядра тройничного нерва (рис. 1А) и имеющих кожные рецептивные поля в области ипсилатеральной поверхности вибриссной подушки и верхней губы (рис. 1В). Из них для последующего анализа были выбраны 36 нейронов, отвечавших стабильным разрядом на электрическую стимуляцию твердой мозговой оболочки и реагирующих на механическое раздражения рецептивного поля.

Средняя частота фоновых разрядов этих клеток составляла  $5,9 \pm 1,43$  имп/с ( $n = 36$ ). Электрическое раздражение твердой мозговой оболочки вызывало у исследованных нейронов реакцию в виде пачечного разряда, который состоял из 8–13 спайков со средней латентностью  $15,1 \pm 1,7$  мс ( $n = 36$ ), соответствующей активации Аδ-волокон тройничного нерва

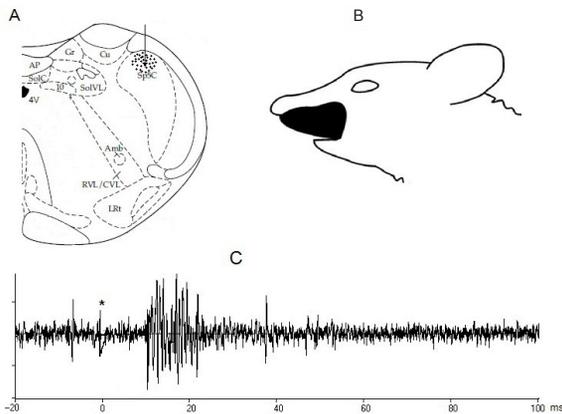


Рис. 1. Область регистрации нейронов спинального ядра тройничного нерва (sp5) на уровне –13,68 мм относительно брегмы (А) и область воздействия электромагнитного излучения (В). Типичная реакция нейрона спинального ядра тройничного нерва на электрическую стимуляцию твердой мозговой оболочки (С)

Fig. 1. Area of the recording of the spinal trigeminal nucleus (sp5) neurons at the level of –13.68 mm from the bregma (A) and area of the exposure to electromagnetic radiation (B). Typical reaction of a spinal trigeminal nucleus neuron to electrical stimulation of the dura mater (C)

(рис. 1С). При этом средняя частота разрядов достоверно увеличивалась до  $27,9 \pm 2,6$  имп/с ( $n = 36$ ,  $P < 0,0001$ , парный тест Вилкоксона).

В контрольной группе животных (5 крыс) в отсутствие воздействия электромагнитного излучения последовательное применение электрической стимуляции твердой мозговой оболочки сопровождалось тенденцией к увеличению фоновой активности и реакций нейронов, однако этот эффект не достигал статистически достоверных значений, изменяясь в пределах от  $156 \pm 51\%$  до  $202 \pm 43\%$  ( $n = 13$ ,  $P = 0,34$ ,  $Fr = 6,8$ , тест Фридмана) и от  $112 \pm 7\%$  до  $127 \pm 10,5\%$

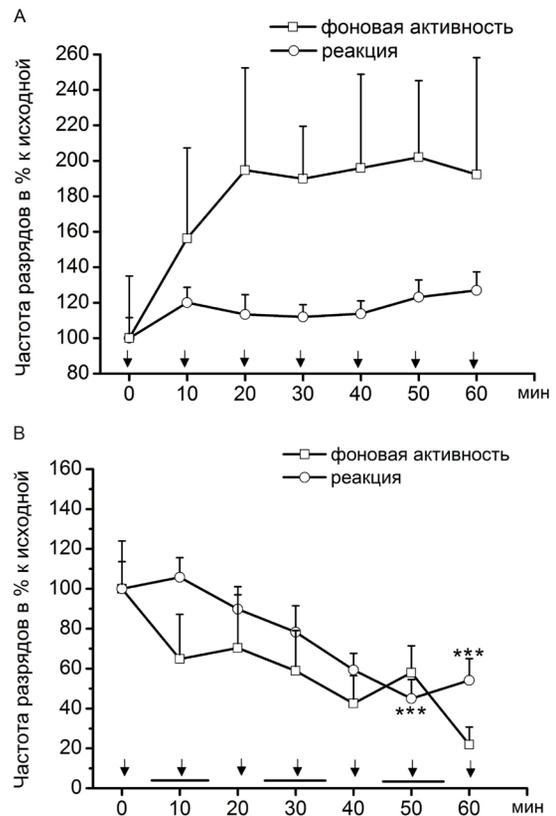


Рис. 2. Изменения фоновой и вызванной активности нейронов СЯТН в контрольной (А) и экспериментальной (В) группах крыс. Стрелки — моменты электрической стимуляции твердой мозговой оболочки, горизонтальные линии — отметки действия ЭМИ ММД, \*\*\* —  $P < 0,001$  по отношению к исходным значениям. По оси ординат — частота разрядов нейронов в % к исходному значению, по оси абсцисс — время в минутах

Fig. 2. Changes in background and evoked activity of the spinal trigeminal nucleus neurons in control (A) and experimental (B) groups of rats. Arrows: electrical stimulation of the dura matter, horizontal lines: effect of MMW, \*\*\* —  $P < 0.001$  in comparison with the initial values. Y-axis: frequency of neuronal discharges as a percentage of the initial value, X-axis: time in minutes

( $n = 15$ ,  $P = 0,19$ ,  $Fr = 8,7$ ), относительно исходных значений, соответственно (рис. 2А).

В экспериментальной группе животных (8 крыс) воздействие ЭМИ ММД сопровождалось тенденцией к снижению фоновой активности ( $n = 11$ ,  $P = 0,38$ ,  $Fr = 6,4$ , тест Фридмана), которое варьировалось от  $70,4 \pm 26,6\%$  до  $21,9 \pm 8,8\%$  относительно исходного значения. Реакции нейронов на стимуляцию твердой мозговой оболочки достоверно уменьшались ( $n = 12$ ,  $P = 0,0001$ ,  $Fr = 34,0$ , тест Фридмана). Этот эффект усиливался после каждого последовательного воздействия ЭМИ ММД, изменяясь от  $105,8 \pm 9,8\%$  до  $45,0 \pm 9,5\%$  и достигая статистически значимого уровня через 50 и 60 мин от начала эксперимента ( $P = 0,001$  и  $P = 0,0005$ ,  $n = 12$ , парный тест Вилкоксона) (рис. 2В, 3).

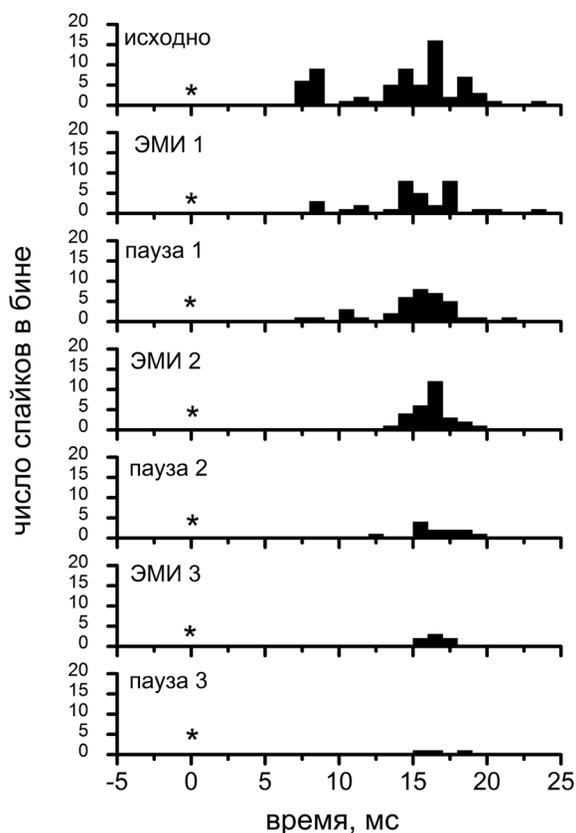


Рис. 3. Гистограммы, иллюстрирующие кумулятивное изменение ответов нейрона СЯТН на электрическую стимуляцию твердой мозговой оболочки при действии трех последовательных воздействий ЭМИ ММД на рецептивное поле данного нейрона. По осям ординат — число спайков в бине, по осям абсцисс — время в миллисекундах

Fig. 3. Histograms showing cumulative changes in responses of the spinal trigeminal nucleus neurons to electrical stimulation of the dura matter after the neuron receptive field was exposed to three consecutive MMW sessions. Y-axis: number of spikes in the bin, X-axis: time in milliseconds

Сравнение изменений фоновой частоты разрядов в контрольной и экспериментальной группах во временных точках, соответствующих парадигме эксперимента, показало, что электромагнитное излучение вызывает существенное уменьшение фоновой активности, которое нарастало к концу эксперимента, указывая на кумулятивный характер этого эффекта ( $P = 0,002$ ,  $U = 20,0$ , тест Манна — Уитни) (рис. 4). Сравнение изменений частоты разрядов в реакции нейронов на электростимуляцию твердой мозговой оболочки в контрольной и экспериментальной группах показало, что электромагнитное излучение сопровождается существенным уменьшением вызванной нейрональной активности, которое также нарастало к концу эксперимента, свидетельствуя о кумуляции действия ЭМИ ММД ( $P = 0,002$ ,  $U = 20,0$ , тест Манна — Уитни) (рис. 5).

Таким образом, на нейрофизиологической модели краниально-васкулярной боли на крысах показано, что последовательные 10-минутные воздействия непрерывного низкоинтенсивного ЭМИ ММД излучения (40 ГГц, средняя плотность мощности  $0,04 \text{ мВт/см}^2$ ) на область кожных рецептивных полей нейронов спинального ядра тройничного нерва оказывает продолжительное

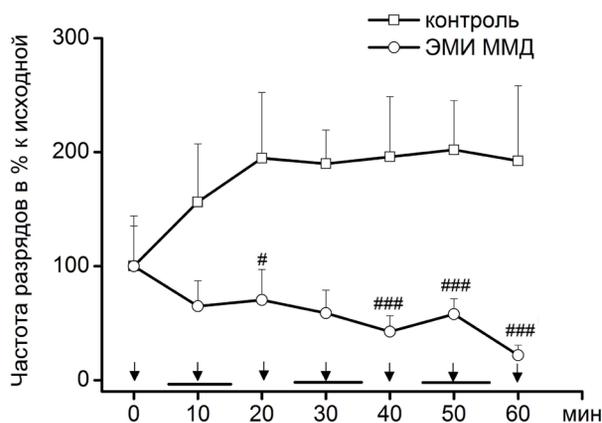


Рис. 4. Кривые, иллюстрирующие эффект ЭМИ ММД на фоновую активность нейронов СЯТН. Стрелки — моменты электрической стимуляции твердой мозговой оболочки, горизонтальные линии — отметки действия ЭМИ ММД, ### —  $P < 0,001$  по отношению к значениям в контрольной группе. По оси ординат — частота разрядов нейронов в % к исходному значению, по оси абсцисс — время в минутах

Fig. 4. Curves demonstrating the effect of MMW on background activity of the spinal trigeminal nucleus neurons. Arrows: electrical stimulation of the dura matter, horizontal lines: effect of MMW, ### —  $P < 0,001$  in comparison with the initial values. Y-axis: frequency of neuronal discharges as a percentage of the initial value, X-axis: time in minutes

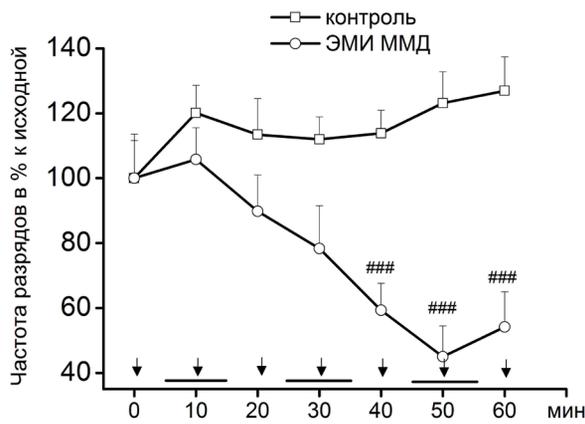


Рис. 5. Кривые, иллюстрирующие эффект ЭМИ ММД на вызванные реакции нейронов СЯТН. Стрелки — моменты электрической стимуляции твердой мозговой оболочки, горизонтальные линии — отметки действия ЭМИ ММД, ### —  $P < 0,001$  по отношению к значениям в контрольной группе. По оси ординат — частота разрядов нейронов в % к исходному значению, по оси абсцисс — время в минутах

Fig. 5. Curves showing the effect of MMW on the evoked activity of spinal trigeminal nucleus neurons. Arrows: electrical stimulation of the dura matter, horizontal lines: effect of MMW, ### —  $P < 0.001$  in comparison with the initial values. Y-axis: frequency of neuronal discharges of as a percentage of the initial value, X-axis: time in minutes

тормозное влияние на фоновую и вызванную электрическим раздражением твердой мозговой оболочки активность нейронов этого ядра. Этот эффект носит выраженный кумулятивный характер, усиливаясь после каждого последующего воздействия ЭМИ ММД и приводя в конечном счете к уменьшению поступления ноцицептивной информации от мозговых оболочек в надсегментарные структуры, связанные с обработкой болевой информации мозгом, что может рассматриваться как свидетельство в пользу потенциального антиноцицептивного действия ЭМИ ММД в отношении головной боли.

### Обсуждение

В данной работе на нейрофизиологической модели мигрени на наркотизированных крысах впервые продемонстрирован тормозный кумулятивный эффект локального воздействия непрерывного низкоинтенсивного ЭМИ ММД на фоновую и вызванную электрической стимуляцией твердой мозговой оболочки активность нейронов спинального ядра тройничного нерва. Так, показано, что в контрольной группе нейронов повторяющаяся электрическая стимуля-

ция твердой мозговой оболочки сопровождается выраженной тенденцией к градуальному увеличению фоновой и вызванной активности нейронов СЯТН, что может указывать на возможное развитие сенситизации в системе проведения ноцицептивных сигналов от краниальных структур в ЦНС. Воздействие ЭМИ ММД на рецептивную поле исследованных нейронов (экспериментальная группа крыс) сопровождалось торможением как фоновой, так и вызванной электрической стимуляцией твердой мозговой оболочки активности указанных нейронов. Предполагается, что этот эффект может отражать антиноцицептивные свойства ЭМИ ММД, которые могут быть полезны при мигрени. Хотя точные механизмы, лежащие в основе подобного эффекта воздействия ЭМИ ММД на рецептивное поле нейронов СЯТН, недостаточно ясны, можно высказать ряд предположений. Так, известно, что ЭМИ ММД характеризуется сильным поглощением в поверхностных слоях кожи (десятые доли миллиметра). Вследствие этого системные эффекты ЭМИ ММД на организм, очевидно, инициируются процессами, ограниченными верхними слоями кожных покровов (Alekseev, Ziskin 2007; Radziewsky 2008, Alekseev et al. 2008; Alekseev, Ziskin 2009; Ziskin 2013). Иными словами, эти эффекты должны быть связаны с действием ЭМИ ММД на структуры эпидермиса, например на терморцептивный аппарат кожи (Alekseev, Ziskin 2003; Alekseev et al. 2005; Shapiro et al. 2013; Zhadobov et al. 2015). Однако при используемых в наших экспериментах низких интенсивностях излучения существенные температурные изменения в коже, достаточные для активации тепловых рецепторов, маловероятны. Другими процессами, инициируемыми в коже низкоинтенсивным ЭМИ ММД, может являться прямая стимуляция свободных нервных окончаний и стимуляция иммунных клеток кожи (Misery 1997), например, клеток Лангерханса, тучных клеток и кератиноцитов в эпидермисе (Ziskin 2013). Активация иммунных клеток кожи сопровождается выделением из них цитокинов, которые, в свою очередь, косвенно могут стимулировать свободные нервные окончания. Кроме того, прямая и/или косвенная стимуляция нервных элементов кожи приводит к выделению эндогенных опиоидов на уровне первого синапса в спинном мозге, которые через кровоток могут вызывать системные эффекты в разных структурах мозга (Radziewsky et al. 2000; Ziskin 2013), в том числе и в СЯТН, где имеется высокая плотность опиоидных рецепторов, модулирующих поступление афферентной и, возможно, болевой инфор-

мации от краниальных структур (Williamson et al. 2001; Storer et al. 2003). Этим можно объяснить и куммулятивный характер эффектов ЭМИ ММД, предположительно связанный с накоплением эндогенных опиоидов в крови. В пользу этого предположения говорит также факт, что терапевтические эффекты ЭМИ ММД полностью блокируются системным введением налоксона — общего блокатора опиоидных рецепторов (Rojavin, Ziskin 1997; Radziewsky et al. 2008). Кроме того, показано, что наибольший эффект ЭМИ ММД наблюдается при воздействии на области кожи с максимальной плотностью иннервации и полностью блокируются перерезкой соответствующих кожных нервов (Radziewsky et al. 2000). В этом отношении эф-

фекты ЭМИ ММД сходны со стимуляцией точек акупунктуры (Yip et al. 2007; Ziskin 2013).

Таким образом, локальное воздействие низкоинтенсивного непрерывного ЭМИ ММД на рецептивные поля нейронов СЯТН сопровождается куммулятивным торможением фоновой активности и реакций нейронов этого ядра, вызванных электрической стимуляцией твердой мозговой оболочки, что указывает на снижение возбудимости этих нейронов, вследствие чего уменьшается поступление болевой информации в вышележащие структуры мозга. Предполагается, что эти эффекты опосредуются влиянием ЭМИ ММД на опиоид-зависимые системы тройничного нерва, участвующие в патогенезе мигрени.

## Литература

- Амелин, А. В., Игнатов, Ю. Д., Скоромец, А. А., Соколов, А. Ю. (2011) *Мигрень. Патогенез, клиника, фармакотерапия: руководство для врачей*. М.: МедПресс-Информ, 256 с.
- Бецкий, О. В., Кислов, В. В., Лебедева, Н. Н. (2004) *Миллиметровые волны и живые системы*. М.: САЙНС-ПРЕСС, 272 с.
- Джелдубаева, Э. Р., Чуюн, Е. Н. (2012) *Антиноцицептивное действие миллиметрового излучения, обзор, экспериментальные данные, обобщение результатов*. Саарбрюккен: Palmarium Academic Publishing, 168 с.
- Медведев, Д. С., Молодцова, И. Д., Янова, О. А. (2013) Нейроиммуноэндокринные аспекты влияния низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона на организм человека при различной возраст-ассоциированной патологии. *Фундаментальные исследования*, № 9–5, с. 866–870.
- Пантелеев, С. С. Соколов, А. Ю., Картус, Д. Е. и др. (2004) Response of the spinal trigeminal nucleus neurons to electric stimulation of the rat dura mater. *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*, т. 90, № 1, с. 3–10.
- Сиваченко, И. Б., Медведев, Д. С., Молодцова, И. Д. и др. (2015) Эффект электромагнитного излучения миллиметрового диапазона на экспериментальной модели мигрени. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*, т. 160, № 10, с. 420–424.
- Akerman, S., Holland, P. R., Hoffmann, J. (2013) Pearls and pitfalls in experimental in vivo models of migraine: Dural trigeminovascular nociception. *Cephalalgia*, vol. 33, no. 8, pp. 577–592. DOI: 10.1177/0333102412472071
- Akerman, S., Romero-Reyes, M., Holland, P. R. (2017) Current and novel insights into the neurophysiology of migraine and its implications for therapeutics. *Pharmacology and Therapeutics*, vol. 172, pp. 151–170. PMID: 27919795. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.12.005
- Alekseev, S. I., Ziskin, M. C. (2003) Local heating of human skin by millimeter waves: A kinetics study. *Bioelectromagnetics*, vol. 24, no. 8, pp. 571–581. DOI: 10.1002/bem.10137
- Alekseev, S. I., Ziskin, M. C. (2007) Human skin permittivity determined by millimeter wave reflection measurements. *Bioelectromagnetics*, vol. 28, no. 5, pp. 331–339. DOI: 10.1002/bem.20308
- Alekseev, S. I., Ziskin, M. C. (2009) Millimeter-wave absorption by cutaneous blood vessels: A computational study. *IEEE Transactions on biomedical engineering*, vol. 56, no. 10, pp. 2380–2388. DOI: 10.1109/TBME.2009.2024692
- Alekseev, S. I., Gordiienko, O. V., Ziskin, M. C. (2008) Reflection and penetration depth of millimeter waves in murine skin. *Bioelectromagnetics*, vol. 29, no. 5, pp. 340–344. DOI: 10.1002/bem.20401
- Alekseev, S. I., Radziewsky, A. A., Szabo, I., Ziskin, M. C. (2005) Local heating of human skin by millimeter waves: Effect of blood flow. *Bioelectromagnetics*, vol. 26, no. 6, pp. 489–501. DOI: 10.1002/bem.20118
- Burstein, R., Yamamura, H., Malick, A., et al. (1998) Chemical stimulation of the intracranial dura induces enhanced responses to facial stimulation in brain stem trigeminal neurons. *Journal of Neurophysiology*. vol. 79, no. 2, pp. 964–982. DOI: 10.1152/jn.1998.79.2.964
- Edvinsson, L., Villalón, C. M., MaassenVanDenBrink A. (2012) Basic mechanisms of migraine and its acute treatment. *Pharmacology and Therapeutics*, vol. 136, no. 3, pp. 319–333. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2012.08.011
- Erdener, S. E., Dalkara, T. (2014) Modelling headache and migraine and its pharmacological manipulation. *British Journal of Pharmacology*, vol. 171, no. 20, pp. 4575–4594. DOI: 10.1111/bph.12651
- Logani, M. K., Anga, A., Szabo, I. et al. (2002) Effect of millimeter waves on cyclophosphamide induced suppression of the immune system. *Bioelectromagnetics*, vol. 23, no. 8, pp. 614–621. DOI: 10.1002/bem.10058

- Logani, M. K., Szabo, I., Makar, V. et al. (2006) Effect of millimeterwave irradiation on tumor metastasis. *Bioelectromagnetics*, vol. 27, no. 4, pp. 258–264. DOI: 10.1002/bem.20208
- Lyubashina, O. A., Panteleev, S. S., Sokolov, A. Y. (2017) Inhibitory effect of high-frequency greater occipital nerve electrical stimulation on trigeminovascular nociceptive processing in rats. *Journal Neural Transmission (Vienna)*, vol. 124, no. 2, pp. 171–183. DOI: 10.1007/s00702-016-1626-2
- Messlinger, K. (2009) Migraine: Where and how does the pain originate? *Experimental Brain Research*, vol. 196, no. 1, pp. 179–193. DOI: 10.1007/s00221-009-1756-y
- Misery, L. (1997) Skin, immunity and the nervous system. *British Journal of Dermatology*, vol. 137, no. 6, pp. 843–850. DOI: 10.1046/j.1365-2133.1997.19762090.x
- Pakhomov, A. G., Akyel, Y., Pakhomova, O. N. et al. (1998) Current state and implications of research on biological effects of millimeter waves: A review of the literature. *Bioelectromagnetics*, vol. 19, no. 7, pp. 393–413. PMID: 9771583.
- Partyla, T., Hacker, H., Edinger, H. et al. (2017) Remote effects of electromagnetic millimeter waves on experimentally induced cold pain: A double-blinded crossover investigation in healthy volunteers. *Anesthesia and Analgesia*, vol. 124, no. 3, pp. 980–985. DOI: 10.1213/ANE.0000000000001657
- Paxinos, G., Watson C. (1998) *The rat brain in stereotaxic coordinates*. London: Academic Press, 456 p.
- Radziewsky, A. A., Rojavin, M. A., Cowan, A. et al. (2000) Hypoalgesic effect of millimeter waves in mice: Dependence on the site of exposure. *Life Sciences*, vol. 66, no. 21, pp. 2101–2111. DOI: 10.1016/s0024-3205(00)00536-1
- Radziewsky, A. A., Rojavin, M. A., Cowan, A. et al. (2001) Peripheral neural system involvement in hypoalgesic effect of electromagnetic millimeter waves. *Life Sciences*, vol. 68, no. 10, pp. 1143–1151. DOI: 10.1016/s0024-3205(00)01016-x
- Radziewsky, A. A., Gordiienko, O. V., Szabo, I. et al. (2004) Millimeter wave-induced suppression of B16 F10 melanoma growth in mice: Involvement of endogenous opioids. *Bioelectromagnetics*, vol. 25, no. 6, pp. 466–473. DOI: 10.1002/bem.20018
- Radziewsky, A. A., Gordiienko, O. V., Alekseev, S. et al. (2008) Electromagnetic millimeter wave induced hypoalgesia: Frequency dependence and involvement of endogenous opioids. *Bioelectromagnetics*, vol. 29, no. 4, pp. 284–295. DOI: 10.1002/bem.20389
- Rojavin, M. A., Radziewsky, A. A., Cowan, A., Ziskin, M. C. (2000) Pain relief caused by millimeter waves in mice: Results of cold water tail flick tests. *International Journal of Radiation. Biology*, vol. 76, no. 4, pp. 575–579. PMID: 10815639.
- Rojavin, M. A., Ziskin, M. C. (1998) Medical application of millimetre waves. *Quarterly Journal of Medicine*, vol. 91, no. 1, pp. 57–66. DOI: 10.1093/qjmed/91.1.57
- Safronova, V. G., Gabdoulkhakova, A. G., Santalov, B. F. (2002) Immunomodulating action of low intensity millimeter waves on primed neutrophils. *Bioelectromagnetics*, vol. 23, no. 8, pp. 599–606. DOI: 10.1002/bem.10056
- Shapiro, M. G., Priest, M. F., Siegel, P. H., Bezanilla, F. (2013) Thermal mechanisms of millimeter wave stimulation of excitable cells. *Biophysical Journal*, vol. 104, no. 12, pp. 2622–2628. DOI: 10.1016/j.bpj.2013.05.014
- Sokolov, A. Y., Lyubashina O. A., Panteleev S. S., Chizh, B. A. (2010) Neurophysiological markers of central sensitisation in the trigeminal pathway and their modulation by the cyclo-oxygenase inhibitor ketorolac. *Cephalalgia*, vol. 30, no. 10, pp. 1241–1249. DOI: 10.1177/0333102410365104
- Storer, R. J., Akerman, S., Goadsby, P. J. (2003) Characterization of opioid receptors that modulate nociceptive neurotransmission in the trigeminocervical complex. *British Journal of Pharmacology*, vol. 138, no. 2, pp. 317–324. DOI: 10.1038/sj.bjp.0705034
- Usichenko, T. I., Edinger, H., Gizhko, V. V. et al. (2006) Low-intensity electromagnetic millimeter waves for pain therapy. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 3, no. 2, pp. 201–207. DOI: 10.1093/ecam/nel012
- Williamson, D. J., Shephard, S. L., Cook, D. A. et al. (2001) Role of opioid receptors in neurogenic dural vasodilation and sensitization of trigeminal neurones in anaesthetized rats. *British Journal of Pharmacology*, vol. 133, no. 6, pp. 807–814. DOI: 10.1038/sj.bjp.0704136
- Yip, Y. B., Tse, H. M., Wu, K. K. (2007) An experimental study comparing the effects of combined transcutaneous acupoint electrical stimulation and electromagnetic millimeter waves for spinal pain in Hong Kong. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, vol. 13, no. 1, pp. 4–14. DOI: 10.1016/j.ctcp.2006.08.002
- Zhadobov, M., Alekseev, S. I., Drean, Y., L. et al. (2015) Millimeter waves as a source of selective heating of skin. *Bioelectromagnetics*, vol. 36, no. 6, pp. 464–475. DOI: 10.1002/bem.21929
- Ziskin, M. C. (2013) Millimeter waves: Acoustic and electromagnetic. *Bioelectromagnetics*, vol. 34, no. 1, pp. 3–14. DOI: 10.1002/bem.21750

## References

- Akerman, S., Holland, P. R., Hoffmann, J. (2013) Pearls and pitfalls in experimental in vivo models of migraine: Dural trigeminovascular nociception. *Cephalalgia*, vol. 33, no. 8, pp. 577–592. DOI: 10.1177/0333102412472071 (In English)

- Akerman, S., Romero-Reyes, M., Holland, P. R. (2017) Current and novel insights into the neurophysiology of migraine and its implications for therapeutics. *Pharmacology and Therapeutics*, vol. 172, pp. 151–170. PMID: 27919795. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.12.005 (In English)
- Alekseev, S. I., Ziskin, M. C. (2003) Local heating of human skin by millimeter waves: A kinetics study. *Bioelectromagnetics*, vol. 24, no. 8, pp. 571–581. DOI: 10.1002/bem.10137 (In English)
- Alekseev, S. I., Ziskin, M. C. (2007) Human skin permittivity determined by millimeterwave reflection measurements. *Bioelectromagnetics*, vol. 28, no. 5, pp. 331–339. DOI: 10.1002/bem.20308 (In English)
- Alekseev, S. I., Ziskin, M. C. (2009) Millimeter-wave absorption by cutaneous blood vessels: A computational study. *IEEE Transactions on biomedical engineering*, vol. 56, no. 10, pp. 2380–2388. DOI: 10.1109/TBME.2009.2024692 (In English)
- Alekseev, S. I., Gordiienko, O. V., Ziskin, M. C. (2008) Reflection and penetration depth of millimeter waves in murine skin. *Bioelectromagnetics*, vol. 29, no. 5, pp. 340–344. DOI: 10.1002/bem.20401 (In English)
- Alekseev, S. I., Radzievsky, A. A., Szabo, I., Ziskin, M. C. (2005) Local heating of human skin by millimeter waves: Effect of blood flow. *Bioelectromagnetics*, vol. 26, no. 6, pp. 489–501. DOI: 10.1002/bem.20118 (In English)
- Amelin, A. V., Ignatov, Yu. D., Skoromets, A. A., Sokolov, A. Yu. (2011) *Migren'. Patogenez, klinika, farmakoterapiya: rukovodstvo dlya vrachej [Migraine. Pathogenesis, clinic, pharmacotherapy: A guide for physicians]*. Moscow: MedPress-Inform Publ., 256 p. (In Russian)
- Betskiy, O. V., Kislov, V. V., Lebedeva, N. N. (2004) *Millimetrovye volny i zhivye sistemy [Millimeter waves and living systems]*. Moscow: SAJNS-PRESS Publ., 272 p. (In Russian)
- Burstein, R., Yamamura, H., Malick, A., et al. (1998) Chemical stimulation of the intracranial dura induces enhanced responses to facial stimulation in brain stem trigeminal neurons. *Journal of Neurophysiology*. vol. 79, no. 2, pp. 964–982. DOI: 10.1152/jn.1998.79.2.964 (In English)
- Dzheldubayeva, E. R., Chuyan, Ye. N. (2012) *Antinotsitseptivnoe dejstvie milimetrovogo izlucheniya, obzor, eksperimental'nye dannye, obobshchenie rezul'tatov [Antinociceptive effect of millimeter radiation, review, experimental data, summary of results]*. Saarbrücken: Palmarium Academic Publishing, 168 p. (In Russian)
- Edvinsson, L., Villalón, C. M., MaassenVanDenBrink A. (2012) Basic mechanisms of migraine and its acute treatment. *Pharmacology and Therapeutics*, vol. 136, no. 3, pp. 319–333. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2012.08.011 (In English)
- Erdener, S. E., Dalkara, T. (2014) Modelling headache and migraine and its pharmacological manipulation. *British Journal of Pharmacology*, vol. 171, no. 20, pp. 4575–4594. DOI: 10.1111/bph.12651 (In English)
- Logani, M. K., Anga, A., Szabo, I. et al. (2002) Effect of millimeterwaves on cyclophosphamide induced suppression of the immune system. *Bioelectromagnetics*, vol. 23, no. 8, pp. 614–621. DOI: 10.1002/bem.10058 (In English)
- Logani, M. K., Szabo, I., Makar, V. et al. (2006) Effect of millimeterwave irradiation on tumor metastasis. *Bioelectromagnetics*, vol. 27, no. 4, pp. 258–264. DOI: 10.1002/bem.20208 (In English)
- Lyubashina, O. A., Pantelev, S. S., Sokolov, A. Y. (2017) Inhibitory effect of high-frequency greater occipital nerve electrical stimulation on trigeminovascular nociceptive processing in rats. *Journal Neural Transmission (Vienna)*, vol. 124, no. 2, pp. 171–183. DOI: 10.1007/s00702-016-1626-2 (In English)
- Medvedev, D. S., Molodtsova, I. D., Yanova, O. A. (2013) Nejroimmunoendokrinnye aspekty vliyaniya nizkointensivnogo elektromagnitnogo izlucheniya millimetrovogo diapazona na organizm cheloveka pri razlichnoj vozrast-assotsirovannoj patologii [Neuroimmuno-endocrine aspects of the influence of the low-intensity electromagnetic radiation of the millimeter range on the human body with different age-related pathology]. *Fundamental'nyye issledovaniya — Fundamental Research*, № 9-5, pp. 866–870. (In Russian)
- Messlinger, K. (2009) Migraine: Where and how does the pain originate? *Experimental Brain Research*, vol. 196, no. 1, pp. 179–193. DOI: 10.1007/s00221-009-1756-y (In English)
- Misery, L. (1997) Skin, immunity and the nervous system. *British Journal of Dermatology*, vol. 137, no. 6, pp. 843–850. DOI: 10.1046/j.1365-2133.1997.19762090.x (In English)
- Pakhomov, A. G., Akyel, Y., Pakhomova, O. N. et al. (1998) Current state and implications of research on biological effects of millimeter waves: A review of the literature. *Bioelectromagnetics*, vol. 19, no. 7, pp. 393–413. PMID: 9771583. (In English)
- Pantelev, S. S., Sokolov, A. Yu., Kartus, D. E. et al. (2004) Response of the spinal trigeminal nucleus neurons to electric stimulation of the rat dura mater. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I. M. Sechenova — Russian Journal of Physiology*, vol. 90, no. 1, pp. 3–10. (In Russian)
- Partyla, T., Hacker, H., Edinger, H. et al. (2017) Remote effects of electromagnetic millimeter waves on experimentally induced cold pain: A double-blinded crossover investigation in healthy volunteers. *Anesthesia and Analgesia*, vol. 124, no. 3, pp. 980–985. DOI: 10.1213/ANE.0000000000001657 (In English)
- Paxinos, G., Watson C. (1998) *The rat brain in stereotaxic coordinates*. London: Academic Press, 456 p. (In English)
- Radzievsky, A. A., Rojavin, M. A., Cowan, A. et al. (2000) Hypoalgesic effect of millimeter waves in mice: Dependence on the site of exposure. *Life Sciences*, vol. 66, no. 21, pp. 2101–2111. DOI: 10.1016/s0024-3205(00)00536-1 (In English)
- Radzievsky, A. A., Rojavin, M. A., Cowan, A. et al. (2001) Peripheral neural system involvement in hypoalgesic effect of electromagnetic millimeter waves. *Life Sciences*, vol. 68, no. 10, pp. 1143–1151. DOI: 10.1016/s0024-3205(00)01016-x (In English)

- Radzievsky, A. A., Gordiienko, O. V., Szabo, I. et al. (2004) Millimeter wave-induced suppression of B16 F10 melanoma growth in mice: Involvement of endogenous opioids. *Bioelectromagnetics*, vol. 25, no. 6, pp. 466–473. DOI: 10.1002/bem.20018 (In English)
- Radzievsky, A. A., Gordiienko, O. V., Alekseev, S. et al. (2008) Electromagnetic millimeter wave induced hypoalgesia: Frequency dependence and involvement of endogenous opioids. *Bioelectromagnetics*, vol. 29, no. 4, pp. 284–295. DOI: 10.1002/bem.20389 (In English)
- Rojavin, M. A., Radzievsky, A. A., Cowan, A., Ziskin, M. C. (2000) Pain relief caused by millimeter waves in mice: Results of cold water tail flick tests. *International Journal of Radiation. Biology*, vol. 76, no. 4, pp. 575–579. PMID: 10815639. (In English)
- Rojavin, M. A., Ziskin, M. C. (1998) Medical application of millimetre waves. *Quarterly Journal of Medicine*, vol. 91, no. 1, pp. 57–66. DOI: 10.1093/qjmed/91.1.57 (In English)
- Safronova, V. G., Gabdoulkhakova, A. G., Santalov, B. F. (2002) Immunomodulating action of low intensity millimeter waves on primed neutrophils. *Bioelectromagnetics*, vol. 23, no. 8, pp. 599–606. DOI: 10.1002/bem.10056 (In English)
- Shapiro, M. G., Priest, M. F., Siegel, P. H., Bezanilla, F. (2013) Thermal mechanisms of millimeter wave stimulation of excitable cells. *Biophysical Journal*, vol. 104, no. 12, pp. 2622–2628. DOI: 10.1016/j.bpj.2013.05.014 (In English)
- Sivachenko, I. B., Medvedev, D. S., Molodtsova, I. D. et al. (2015) Effekt elektromagnitnogo izlucheniya millimetrovogo diapazona na eksperimental'noy modeli migreni [The effect of millimeter-wave electromagnetic radiation on an experimental model of migraine]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny — Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 160, no. 10, pp. 420–425. (In Russian)
- Sokolov, A. Y., Lyubashina O. A., Panteleev S. S., Chizh, B. A. (2010) Neurophysiological markers of central sensitisation in the trigeminal pathway and their modulation by the cyclo-oxygenase inhibitor ketorolac. *Cephalalgia*, vol. 30, no. 10, pp. 1241–1249. DOI: 10.1177/0333102410365104 (In English)
- Storer, R. J., Akerman, S., Goadsby, P. J. (2003) Characterization of opioid receptors that modulate nociceptive neurotransmission in the trigeminocervical complex. *British Journal of Pharmacology*, vol. 138, no. 2, pp. 317–324. DOI: 10.1038/sj.bjp.0705034 (In English)
- Usichenko, T. I., Edinger, H., Gizhko, V. V. et al. (2006) Low-intensity electromagnetic millimeter waves for pain therapy. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 3, no. 2, pp. 201–207. DOI: 10.1093/ecam/nel012 (In English)
- Williamson, D. J., Shephard, S. L., Cook, D. A. et al. (2001) Role of opioid receptors in neurogenic dural vasodilation and sensitization of trigeminal neurones in anaesthetized rats. *British Journal of Pharmacology*, vol. 133, no. 6, pp. 807–814. DOI: 10.1038/sj.bjp.0704136 (In English)
- Yip, Y. B., Tse, H. M., Wu, K. K. (2007) An experimental study comparing the effects of combined transcutaneous acupoint electrical stimulation and electromagnetic millimeter waves for spinal pain in Hong Kong. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, vol. 13, no. 1, pp. 4–14. DOI: 10.1016/j.ctcp.2006.08.002 (In English)
- Zhadobov, M., Alekseev, S. I., Drean, Y., L. et al. (2015) Millimeter waves as a source of selective heating of skin. *Bioelectromagnetics*, vol. 36, no. 6, pp. 464–475. DOI: 10.1002/bem.21929 (In English)
- Ziskin, M. C. (2013) Millimeter waves: Acoustic and electromagnetic. *Bioelectromagnetics*, vol. 34, no. 1, pp. 3–14. DOI: 10.1002/bem.21750 (In English)