

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012
УДК 615.847.8.03:616.853].076.9

Противосудорожное действие импульсных магнитных полей в электрошоковой модели (экспериментальное исследование)

О.В. Кистень¹, В.С. Улащик², В.В. Евстигнеев¹

¹Белорусская медицинская академия последиplomного образования, Минск; ²Институт физиологии НАН Беларуси, Минск

Для оценки и определения противоэпилептических свойств различных лекарственных препаратов либо немедикаментозных средств (физических факторов) исследователи используют программу ADDP (Antiepileptic Drug Development Program). Первый этап выявления потенциальных противоэпилептических свойств проводят на моделях первично-генерализованных судорог, вызванных электрическим (тест максимального электрошока — МЭШ) и химическим (тест антагонизма с коразолом) воздействием [6]. Тест МЭШ считается одним из золотых стандартов для скрининга антиконвульсантов, который был предложен в 40-е годы прошлого столетия и в настоящее время является наиболее используемым для оценки противосудорожного действия [9, 12, 16]. Во время проведения теста МЭШ лабораторные животные подвергаются воздействию электрическим стимулом, вызывающим у них максимальную тоническую экстензию задних конечностей (МТЭЗК), что является критерием противосудорожного действия оцениваемого препарата, тормозящего развитие припадка у 50% животных ($ЭД_{50}$ — эффективная доза) [6, 13].

Высокая корреляция между возможностью препарата тормозить возникновение судорог при МЭШ и его эффективностью купировать тонико-клонические припадки у человека делает данный тест востребованным [14, 15].

При выполнении традиционного теста МЭШ на крысах используется электрический импульс, интенсивность которого достаточна, чтобы вызвать у 100% контрольных животных максимальные тонические судороги задних конечностей, тоническое напряжение мышц туловища длительностью 10-15 с, последующее развитие стадии клонических подергиваний

в мышцах задних конечностей и туловища, после которой животное может самостоятельно принять положение сидя и начать двигаться [6, 10, 11]. Порог судорожной готовности обычно определяется методом вверх и вниз, принцип которого заключается в увеличении или уменьшении величины силы тока или напряжения стимула на 0,06 интервала при исследовании у мышей и на 0,6 интервала у крыс до появления МТЭЗК.

Данные порога МЭШ, полученные в группе из 15–20 животных, используют для вычисления значимого тока, вызывающего МТЭЗК у 50% особей, конвульсивный ток ($КТ_{50}$) или конвульсивный вольтаж ($КВ_{50}$). Для оценки эффективности действия препарата вычисляют его дозу, увеличивающую судорожный порог на 20%, применяя полулогарифмическую шкалу [17].

Таким образом, тест МЭШ является наиболее широко используемой моделью судорог, поскольку позволяет легко воспроизвести первично-генерализованный эпилептический припадок. Препараты, блокирующие судороги в электрошоковой модели, показали высокую клиническую эффективность в лечении генерализованных тонико-клонических судорог и парциальных припадков.

Цель настоящей работы — изучить закономерности противосудорожного действия импульсных магнитных полей (ИМП) с различными параметрами в электрошоковой модели судорог.

Одной из задач исследования явилась сравнительная оценка противосудорожного действия ИМП в зависимости от его модуляционных биофизических параметров на экспериментальной модели первично-генерализованных судорог, какой является электрошоковая модель.

Материалы и методы

Исследование выполнено рандомизированно на беспородных половозрелых белых крысах-самцах линии Wistar массой тела 200–300 г. Соблюдались правила проведения работ с использованием экспериментальных животных. Проведение эксперимента одобрено Комитетом по этике Белорусской медицин-

Информация для контакта: Кистень Ольга Васильевна — БелМАПО, каф. неврологии и нейрохирургии, докторант, канд. мед. наук, тел. +375(29)8748704, e-mail: kisten@tut.by; Улащик Владимир Сергеевич — НИИ физиологии, глав. науч. сотр., д-р мед. наук, проф., акад. НАН Беларуси, тел. +375(17)332-16-00; Евстигнеев Виктор Владимирович — БелМАПО, каф. неврологии и нейрохирургии, проф., д-р мед. наук, w.evst@tut.by

ской академии последипломного образования. Опытная группа ($n = 450$) была разделена на 45 подгрупп в зависимости от частоты (0,1; 0,3; 0,5; 1,0 и 10,0 Гц) и интенсивности (10, 20 и 40% от максимальной магнитной индукции (ММИ) кольцевого коила) импульсного магнитного поля, а также количества процедур ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (рТМС) (1, 3 или 10).

Транскраниальное воздействие импульсным магнитным полем проводилось после помещения меченных пикриновой кислотой крыс в специальные прозрачные контейнеры. Индуктор располагали непосредственно над головами животных. Транскраниальную магнитную стимуляцию (ТМС) выполняли в течение 5 мин импульсным магнитным полем бифазными импульсами (длительность импульса 250 мкс) с интервалом между пачками импульсов 1 с и длительностью пачки 10 с. Для рТМС использовался аппарат Нейро-МС (Россия). В целях оптимизации выполнения процедур использовалась разработанная нами установка, позволяющая фиксировать крыс и расположить индуктор таким образом, чтобы воздействие ИМП было одинаковым для каждого животного. Более того, данное устройство позволяло выполнять многократное воздействие, которое проводилось ежедневно в одно и то же время суток.

Контрольная группа состояла из 42 животных. Для выполнения электрошоковой модели предварительно было определено значение судорожного порога МЭШ, согласно стандартному дизайну исследования [12]. Значение электрического тока, после воздействия которым у всех контрольных животных развился припадок с максимальной тонической экстензией, использовалось нами как стандартное во всех группах [1–4]. Крыса фиксировалась кистью руки исследователя, электрический стимул подавался в области кпереди от ушных раковин после предварительной обработки места стимуляции физиологическим раствором. После нанесения стимула осуществлялось наблюдение за течением припадка с регистрацией длительности и структуры его стадий и фиксацией возникновения определенных феноменов («педальное» конечностями, «бег на месте», задержка развития максимальной тонической экстензии задних конечностей).

Для статистической обработки использовали алгоритмы программы Statistica 6.0 и Biostat. Результаты представлены при уровне достоверной значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Изменение структуры припадков в тесте МЭШ. Учитывая, что основным компонентом для оценки противосудорожной эффективности в МЭШ является отсутствие максимальной тонической экстензии задних конечностей у 50% животных в первую очередь анализу подвергался данный показатель (см. таблицу). Отсутствие статистически значимой максимальной тонической экстензии задних конечностей при увеличении числа процедур в различных

частотных диапазонах по сравнению с контрольной группой имеет специфические паттерны. Нами было определено наличие несколько их типов. Для частот 10 и 1 Гц – это «ступенеобразный», характеризующийся тем, что с увеличением числа процедур достоверные изменения возникают при увеличении интенсивности ИМП.

При стимуляции частотой 0,5 Гц – «зеркальный» асимметричный, когда достоверные изменения после 1-й процедуры возникают при интенсивности 40 и 20% от ММИ, после трех – отсутствуют, а после десяти сессий – при 20 и 10% от ММИ. После рТМС частотой 0,1 Гц обнаружен X-образный паттерн достоверных изменений, которые возникают после одной и десяти процедур при интенсивности 40 и 10% от ММИ, после трех сессий МТЭЗК достоверно отличается от контроля при всех значениях интенсивности.

При рТМС частотой 0,3 Гц отсутствие феномена МТЭЗК достоверно только после трех процедур при интенсивности 20% и после 10 сессий при интенсивности 40% от ММИ.

У части животных основной группы наблюдался своеобразный феномен задержки развития МТЭЗК, в то время как в контрольной группе МТЭЗК развивалась сразу после нанесения электрического стимула. После одной процедуры рТМС частотой 10 Гц интенсивностью 20% от ММИ и 0,1 Гц (10 и 20% от ММИ), после трех сессий частотой 10 Гц (10, 20 и 40% от ММИ), частотой 0,1 и 0,3 Гц при интенсивности 40% от ММИ отмечалась значимая задержка МТЭЗК ($p < 0,05$). После 10 процедур магнитной стимуляции данный феномен возник во всех используемых частотных диапазонах: 10 и 1 Гц (10% от ММИ), 0,5 Гц (40% от ММИ), 0,3 Гц (10 и 20% от ММИ), 0,1 Гц (20% от ММИ) ($p < 0,05$).

Отсутствие фазы тонических судорог зависело не только от частоты и интенсивности ИМП, но и от количества процедур. Наибольшее число эффективных режимов в отношении данного показателя получено после одной процедуры рТМС – 10 Гц (10% от ММИ), 1 Гц (20 и 10% от ММИ), 0,5 Гц (40 и 20% от ММИ) и 0,1 Гц (10% от ММИ). После трех сессий магнитной стимуляции отсутствие фазы тонических судорог было достоверным только при воздействии ИМП частотой 0,1 Гц при всех значениях интенсивности ММИ. Проведение десяти процедур оказалось эффективным в отношении редукции данной фазы судорог при стимуляции 1 Гц (20% от ММИ) и 0,1 Гц (10% от ММИ) ($p < 0,05$).

Определенное количество режимов, которые приводили к достоверной редукции тонической фазы судорог после однократного воздействия по сравнению с десятикратным, свидетельствует об активации ранних механизмов нейропластичности и возможном избирательном накопительном эффекте после десяти процедур. Достоверное отсутствие фазы генерализованных клонических судорог с потерей рефлекса переворачивания имело место при троекратной стимуляции 0,1 Гц 10% от ММИ и после десятикратной рТМС 1 Гц 20% от ММИ ($p < 0,05$).

Структура припадков в тесте МЭШ в зависимости от количества процедур ТМС

| Характеристики ИМП | % от ММИ | Отсутствие максимальной тонической экстензии задних конечностей | | | Отсутствие фазы тонических судорог | | | Отсутствие фазы клонических судорог | | |
|-----------------------------|----------|---|----------|----------|------------------------------------|---------|----------|-------------------------------------|---------|---------|
| | | количество процедур ТМС | | | | | | | | |
| | | 1 | 3 | 10 | 1 | 3 | 10 | 1 | 3 | 10 |
| 10,0 Гц (n = 30) | 40 | 1 (10) | 2 (2) | 6 (60)** | 0 (0) | 1 (10) | 3 (30) | 0 (0) | 0 (0) | 3 (30) |
| | 20 | 4 (40)* | 4 (40)* | 5 (50)** | 2 (20) | 2 (20) | 1 (10) | 0 (0) | 1 (10) | 1 (10) |
| | 10 | 6 (60)* | 5 (50)** | 2 (20) | 4 (40)* | 1 (10) | 1 (10) | 1 (10) | 0 (0) | 1 (10) |
| 1,0 Гц (n = 30) | 40 | 1 (10) | 3 (30) | 4 (40)* | 1 (10) | 1 (10) | 0 (0) | 1 (10) | 1 (10) | 0 (0) |
| | 20 | 5 (50)** | 4 (40)* | 5 (50)** | 4 (40)* | 2 (20) | 5 (50)** | 2 (20) | 1 (10) | 4 (40)* |
| | 10 | 6 (60)** | 4 (40)* | 2 (20) | 5 (50)** | 1 (10) | 0 (0) | 3 (30) | 1 (10) | 0 (0) |
| 0,5 Гц (n = 30) | 40 | 5 (50)** | 3 (30) | 1 (10) | 5 (50)** | 1 (10) | 1 (10) | 2 (20) | 1 (10) | 1 (10) |
| | 20 | 4 (40)* | 3 (30) | 4 (40)* | 4 (40)* | 3 (30) | 2 (20) | 1 (10) | 2 (20) | 2 (20) |
| | 10 | 2 (20) | 3 (30) | 5 (50)** | 1 (10) | 1 (10) | 3 (30) | 0 (0) | 1 (10) | 0 (0) |
| 0,3 Гц (n = 30) | 40 | 1 (10) | 1 (10) | 4 (40)* | 1 (10) | 0 (0) | 2 (20) | 1 (10) | 0 (0) | 0 (0) |
| | 20 | 3 (30) | 7 (70)** | 2 (20) | 2 (20) | 0 (0) | 2 (20) | 2 (20) | 0 (0) | 1 (10) |
| | 10 | 3 (30) | 3 (30) | 3 (30) | 2 (20) | 1 (10) | 1 (10) | 2 (20) | 0 (0) | 0 (0) |
| 0,1 Гц (n = 30) | 40 | 7 (70)** | 5 (50)* | 6 (60)** | 0 (0) | 4 (40)* | 2 (20) | 1 (10) | 1 (10) | 0 (0) |
| | 20 | 1 (10) | 4 (40)* | 2 (20) | 0 (0) | 4 (40)* | 0 (0) | 0 (0) | 1 (10) | 0 (0) |
| | 10 | 4 (40)* | 4 (40)* | 6 (60)** | 4 (40)* | 4 (40)* | 4 (40)* | 3 (30) | 4 (40)* | 1 (10) |
| Контрольная группа (n = 42) | | 0 (0) | | | 0 (0) | | | 0 (0) | | |

Примечание. Различия значимы в сравнении с контрольной группой (* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$); в скобках – проценты.

При анализе длительности фазы клонических судорог определялась продолжительность клонусов конечностей, представленного феноменом «педальирования». Статистическая обработка показала, что однократное воздействие всеми используемыми значениями ИМП достоверно редуцирует представленность данного феномена в основной группе по сравнению с контрольной ($p < 0,05$). Троекратная рТМС приводила к подобному эффекту во всех группах за исключением группы, в которой стимуляция проводилась частотой 10 Гц интенсивностью 10% от ММИ и 0,3 Гц интенсивностью 20 и 10% от ММИ. Аналогичный эффект зарегистрирован также в других подгруппах, где было проведено 10 процедур магнитной стимуляции, кроме режимов 10 Гц (10% от ММИ) и 0,1 Гц (20% от ММИ). Феномен «педальирования» в контрольной группе длился 16 (15–18) с. Длительность данного феномена после однократной, трехкратной и десятикратной процедуры рТМС достоверно отличалась от контроля (соответственно $p < 0,00001$, $p < 0,00005$, $p < 0,02$).

В структуре припадков в тесте МЭШ в основной группе по сравнению с контрольной наблюдался также феномен, названный нами «бег на месте», который представляет собой клонические судороги без потери рефлекса переворачивания. Наличие его отмечалось только в одной группе после однократной рТМС частотой 10 Гц интенсивностью 10% от ММИ ($p = 0,04$).

На изменение структуры первично-генерализованных судорог в тесте МЭШ наиболее эффективное

влияние оказывал режим магнитной стимуляции частотой 1 Гц интенсивностью 20% от ММИ. Полученные данные позволили утверждать об избирательном накопительном эффекте редукиции МТЭЗК, а также тонических и клонических судорог.

Длительность фазы тонических судорог (ДФТС) в контрольной группе составляла 14,19 (13,4–15,17) с. Значение этого показателя достоверно уменьшалось после одной, трех и десяти процедур только в двух режимах рТМС – 1 Гц 20% от ММИ ($p < 0,02$) и 0,1 Гц 10% от ММИ ($p < 0,019$). ИМТ способно избирательно редуцировать длительность тонических судорог в тесте МЭШ, причем линейный характер данного явления (укорочение ДФТС вне зависимости от числа процедур) наблюдается в двух режимах: 1 Гц 20% от ММИ и 0,1 Гц 10% от ММИ (рис. 1).

Длительность фазы клонических судорог с утратой рефлекса переворачивания (ДФКС1) в контрольной группе составляла 101,2 (86,7–106,4) с. Данный показатель достоверно уменьшался после одной, трех и десяти процедур во всех режимах рТМС ($p < 0,003$) без межгрупповых различий. Полученные результаты свидетельствуют о чувствительности механизмов генерации клонических судорог с утратой рефлекса переворачивания ко всем параметрам ИМП и об универсальном действии рТМС на данную фазу припадка в тесте МЭШ.

Длительность фазы клонических судорог после восстановления рефлекса переворачивания (ДФКС2) в контрольной группе составляла 30,6 (18,6–60) с.

Изменения данного показателя были детермини-

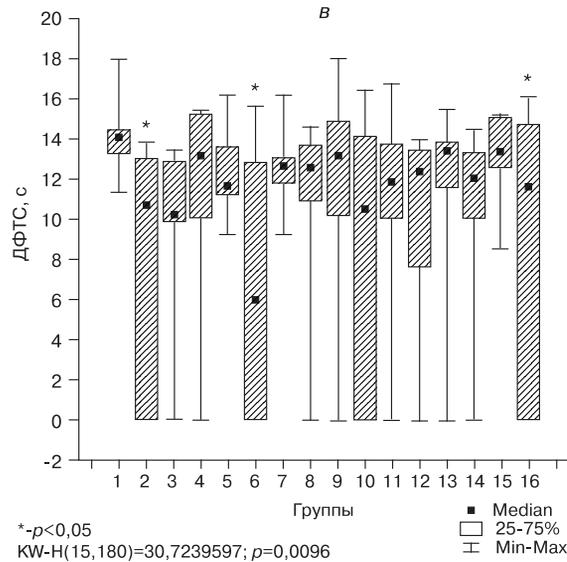
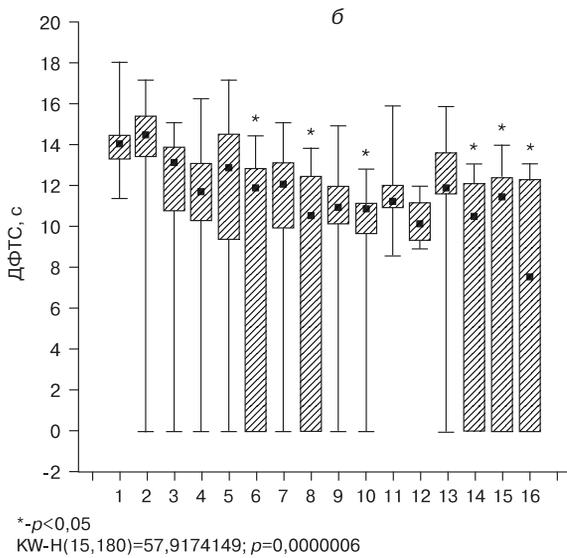
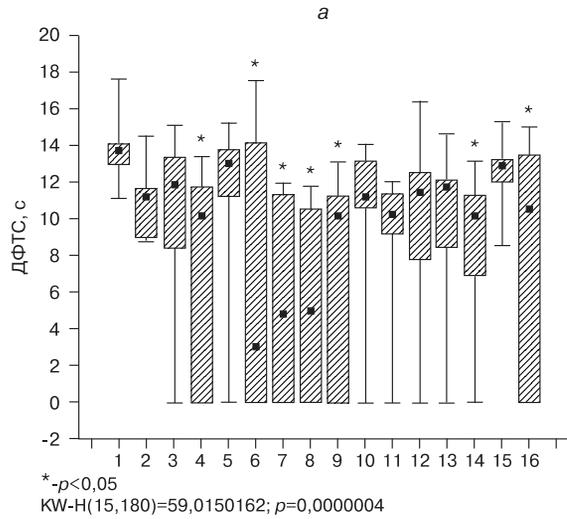


Рис. 1. ДФТС.

a – однократная рТМС; *б* – трехкратная рТМС; *в* – десятикратная рТМС. Группы: 1 – контрольная; 2 – 10 Гц 40% от ММИ; 3 – 10 Гц 20% от ММИ; 4 – 10 Гц 10% от ММИ; 5 – 1 Гц 40% от ММИ; 6 – 1 Гц 20% от ММИ; 7 – 1 Гц 10% от ММИ; 8 – 0,5 Гц 40% от ММИ; 9 – 0,5 Гц 20% от ММИ; 10 – 0,5 Гц 10% от ММИ; 11 – 0,3 Гц 40% от ММИ; 12 – 0,3 Гц 20% от ММИ; 13 – 0,3 Гц 10% от ММИ; 14 – 0,1 Гц 40% от ММИ; 15 – 0,1 Гц 20% от ММИ; 16 – 0,1 Гц 10% от ММИ.

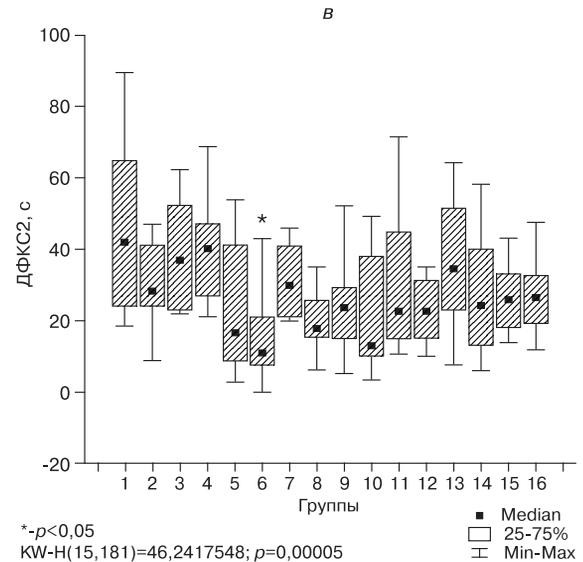
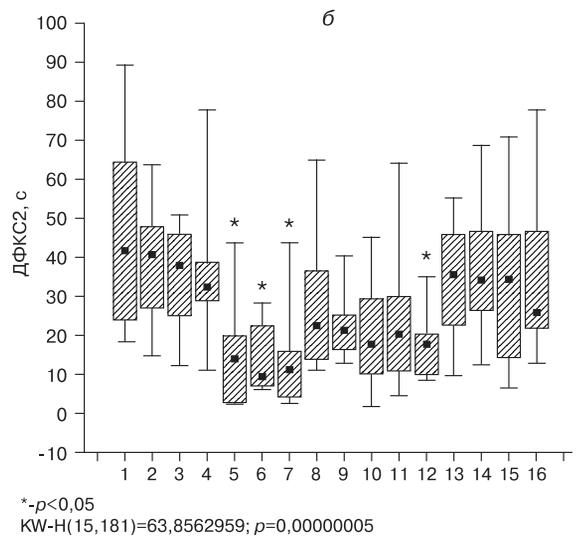
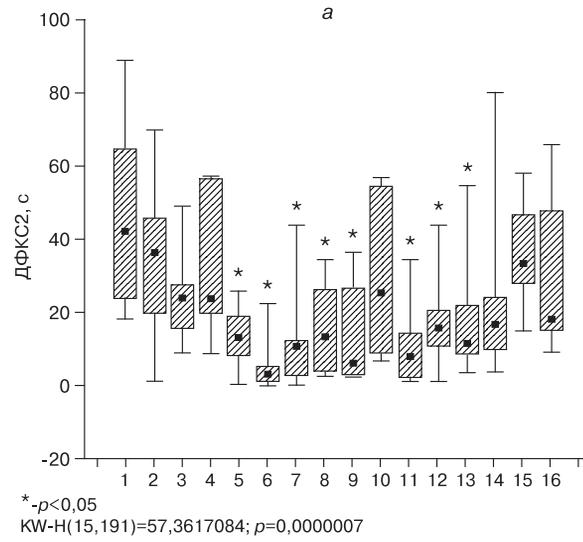


Рис. 2. ДФКС2 (после восстановления рефлекса переворачивания).

a – однократная рТМС; *б* – трехкратная рТМС; *в* – десятикратная рТМС. Группы: 1 – контрольная; 2 – 10 Гц 40% от ММИ; 3 – 10 Гц 20% от ММИ; 4 – 10 Гц 10% от ММИ; 5 – 1 Гц 40% от ММИ; 6 – 1 Гц 20% от ММИ; 7 – 1 Гц 10% от ММИ; 8 – 0,5 Гц 40% от ММИ; 9 – 0,5 Гц 20% от ММИ; 10 – 0,5 Гц 10% от ММИ; 11 – 0,3 Гц 40% от ММИ; 12 – 0,3 Гц 20% от ММИ; 13 – 0,3 Гц 10% от ММИ; 14 – 0,1 Гц 40% от ММИ; 15 – 0,1 Гц 20% от ММИ; 16 – 0,1 Гц 10% от ММИ.

рованы режимами рТМС. В случае рТМС частотой 1 Гц достоверное уменьшение ДФКС2 по сравнению с контрольной группой происходило после одной и трех процедур при всех значениях интенсивности (10, 20 и 40% от ММИ) ($p < 0,015$), а после десяти процедур — только при интенсивности 20% от ММИ ($p = 0,016$). При воздействии ИМП частотой 0,3 Гц достоверное уменьшение ДФКС2 происходило после одной сессии при любой интенсивности ИМП ($p < 0,04$), а после трех — только при 20% от ММИ ($p = 0,04$). ДФКС2 достоверно уменьшалась также после однократной стимуляции частотой 0,5 Гц интенсивностью 20 и 40% от ММИ ($p < 0,02$) (рис. 2).

Общая длительность припадка (ОДП) в контрольной группе составляла 142,1 (128–162,7) с. ТМС во всех подгруппах основной группы достоверно укорачивала ОДП после одной, трех и десяти сессий ($p < 0,02$). Межгрупповой анализ изменения данного показателя после однократного воздействия ИМП четких различий в опытных группах не выявил, в то время как трехкратное воздействие было более эффективным для сокращения времени припадка в режимах с частотами 1 Гц (40, 20 и 10% от ММИ) и 0,5 Гц (20 и 10% от ММИ) ($p < 0,05$).

Анализ динамики общей длительности припадка указывает на избирательность эффекта для рТМС частотой 1 Гц интенсивностью 20% от ММИ с проведением 10 процедур, поскольку данный режим стимуляции отличался от показателей остальных опытных подгрупп более значимым укорочением ОДП ($p < 0,05$).

Заключение

Таким образом, рТМС способна изменять структуру и продолжительность фаз эпилептического припадка в тесте МЭШ. Возникновение статистически значимого по сравнению с контрольной группой отсутствия МТЭЗК при увеличении числа процедур в различных частотных диапазонах имеет специфические паттерны.

В отношении изменения структуры первично-генерализованных судорог в тесте МЭШ наиболее эффективным является режим магнитной стимуляции частотой 1 Гц и интенсивностью 20% от ММИ, поскольку он оказывает влияние на все фазы припадка, что позволяет говорить об избирательном накопительном эффекте в отношении отсутствия МТЭЗК, отсутствия тонических и клонических судорог.

Наличие значительного количества режимов, которые приводят к достоверной редукации тонической фазы судорог после однократного воздействия по сравнению с десятикратным, свидетельствует об активации ранних механизмов нейропластичности и накопительном эффекте воздействия рТМС. ИМП способно редуцировать длительность тонических судорог в тесте МЭШ, причем линейный характер данного явления наблюдается в двух режимах: 1 Гц (20% от ММИ) и 0,1 Гц (10% от ММИ). Режим рТМС частотой 1 Гц (20% от ММИ) обеспечивает уменьшение длительности фазы клонических судорог и общей продолжительности припадка.

ТМС вызывает универсальную реакцию для всех значений частот и интенсивностей ИМП в отно-

шении редукации длительности феномена «педальирования» вне зависимости от числа процедур, что свидетельствует о чувствительности механизмов генерации клонических судорог с утратой рефлекса переворачивания ко всем параметрам ИМП и об универсальном действии рТМС на данную фазу припадка в тесте МЭШ.

Таким образом, полученные результаты экспериментальных данных обосновывают применение ТМС в клинической практике для коррекции пароксизмальной активности у пациентов, страдающих эпилепсией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кустень О. В., Евстигнеев В. В., Жухарев Ю. С. *ArsMedica*. 2010; 7(27): 80–5.
2. Кустень О. В. *ArsMedica*. 2010; 12(32): 8–12.
3. Кустень О. В. // Известия национальной академии наук Беларуси. 2011; 2: 64–9.
4. Кустень О. В. // Мед. панорама. 2011; 7: 54–8.
5. Кустень О. В. *Новости медико-биологических наук*. 2011; 4(4): 160–71.
6. Хабруев П. У. Руководство по экспериментальному доклиническому изучению новых фармакологических веществ. М.; 2005.
7. Freund T. F. *Trends Neurosci*. 2003; 28: 489–95.
8. Funke K., Benali A. *Restor. Neurol. Neurosci*. 2010; 28: 399–417.
9. Holmes G. L. *Neurology*. 2007; 69 (suppl. 3): 28–32.
10. Loscher W., Schmidt D. *Epilepsy Res*. 1988; 2: 145–81.
11. Loscher W., Wauquier A. *Epilepsy Res*. 1996; 11 (suppl.): 61–65.
12. Mares P., Kubova H. Electrical stimulation-induced models of seizures. In: Pitkanen A., Schwartzkroin P. A., Moshe S. L., eds. *Models of seizures and epilepsy*. Elsevier Academic Press; 2006: 153–9.
13. Mody I., Schwartzkroin P. A. Acute seizure models (intact animals). In: Engel J., Pedley T. A., eds. *Epilepsy: A comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997: 397–404.
14. Rataud J., Debarnot F., Mary V., Pratt J., Stutzmann J. M. *Neurosci. Lett*. 1994; 172 (1–2): 19–23.
15. Swinyard E. A., Kupferberg H. J. *Fed. Proc*. 1985; 44(10): 2629–33.
16. Toman J. E. P., Swinyard E. A., Goodman L. S. *J. Neurophysiol*. 1946; 9(3): 231–9.
17. Woodbury L. A., Davenport D. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther*. 1952; 92(1): 97–107.

Поступила 28.05.12

РЕЗЮМЕ

Ключевые слова: *ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция, противосудорожное действие, тест максимального электрошока*

В статье представлены результаты оценки противосудорожного действия ритмической транскраниальной магнитной стимуляции в тесте максимального электрошока в зависимости от значений частоты и интенсивности импульсных магнитных полей, а также количества процедур.

Kisten' O.V.¹, Ulashchik V.S.², Evstigneev V.V.¹

THE ANTICONVULSIVE ACTION OF PULSED MAGNETIC FIELDS IN THE MODEL OF ELECTRIC SHOCK (AN EXPERIMENTAL STUDY)

¹Belorussian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk; ²Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Belarus², Minsk

Key words: *rhythmical transcranial magnetic stimulation, anti-convulsive action, maximum electroshock test*

This paper reports the results of estimation of the anticonvulsive action of rhythmical transcranial magnetic stimulation obtained in the maximum electroshock test depending on the frequency and strength of pulsed magnetic fields and the number of their applications.