

РОЛЬ НЕЙРОПЕПТИДІВ У ПАТОЛОГІЇ ОРГАНІВ ТРАВНОГО ТРАКТУ НА ПРИКЛАДІ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ

Одеський державний медичний університет

Патогенез виразкової хвороби

Виразкова хвороба — загальне хронічне захворювання з циклічним перебігом, що характеризується схильністю до прогресування, супроводжується виникненням виразкового дефекту в слизовій оболонці та розвитком ускладнень, що загрожують життю.

Розвиток виразки на слизовій оболонці шлунка чи дванадцятипалої кишки характеризується розладом механізмів нервової та гуморальної регуляції, порушенням трофіки і розвитком протеолізу [1].

Значне місце в розвитку виразкової хвороби посідають порушення у нервовій системі під впливом різних патологічних факторів. Під час розвитку хвороби відбувається різка тканинна гіпоксія, зміна мікроциркуляції в слизовій оболонці, що, у свою чергу, призводить до накопичення недоокиснених продуктів жирних кислот, зміни процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). Під впливом активації ПОЛ порушуються структури мітохондріальних мембран, і це супроводжується виходом лізосомальних гідролаз, що, у свою чергу, призводить до активації катаболічних процесів. Виходячи з того, що провідним механізмом розвитку виразкової хвороби є стресова реакція, то й ушкодження клітинних мембран здійснюється за рахунок активізації вільнорадикального окиснення ліпідів [2]. Ця активізація на більш пізніх етапах характеризується різким зменшенням активності ферментів, які виконують дуже

важливу роль у системі антиоксидантного захисту клітини, — супероксиддисмутази (СОД), глутатіонпероксидази (ГПР), глутатіонредуктази (ГР), Na^+ - K^+ -АТФ-ази, а також зниженням рівня насичуваності клітини природними антиоксидантами [6].

Крім зазначеного механізму, в ушкодженні ліпідного шару мембран відіграють роль фосфоліпази А, які вивільняються з лізосом під впливом продуктів ПОЛ. Фосфоліпази, в свою чергу, спричинюють виділення з ліпідного шару мембран вільних жирних кислот, що в остаточному підсумку призводить до подальшого прогресування ПОЛ. Внаслідок різкого підвищення активності ПОЛ в мембранах знижується концентрація поліненасичених жирних кислот. В умовах, коли відбувається різке підвищення вмісту продуктів ПОЛ і фосфоліпаз, змінюється і рівень проникності мембран, а порушення в ліпідному шарі мембранних ферментів призводить до зниження функцій, пов'язаних із трансмембранним іонним рухом. Проте навіть виникнення таких тяжких порушень не призводить до загибелі організму, передусім за рахунок того, що існує стрес-лімітуюча система. Це дає можливість запобігти захворюванню в тих випадках, коли неможливо пристосуватися чи уникнути порушень. Активізація стрес-лімітуючої системи відбувається під впливом стрес-реалізуючої системи.

Численними дослідженнями доведено збільшення активності стрес-лімітуючих систем, які безпосередньо захищають

клітину та клітинні мембрани від різних ушкоджень. У першу чергу зростають можливості антиоксидантного захисту клітинних мембран, підвищується активність СОД, ГПР і ГТР. Посилення активності відбувається в результаті збільшення вмісту в мембранах поліненасичених жирних кислот і фосфоліпідів, а також різних мембранозв'язаних ферментів. Оскільки процес ПОЛ — це багатостадійний процес, то і регуляція його може проводитися на різних рівнях. Це з успіхом здійснюється антиоксидантними системами. З численних досліджень відомо, що знешкодження вільних радикалів і кінцевих продуктів ліпопероксидації відбувається на цих рівнях, тому що на етапах антиоксидантного захисту клітини спостерігається певна спеціалізація. Під час розвитку патологічного процесу відбувається збільшення активності ПОЛ, що на пізніх етапах призводить до ушкодження різних рівнів антиоксидантного захисту, яке, у свою чергу, спричинює надлишкове накопичення кінцевих продуктів ПОЛ і посилення ушкоджуючих моментів, що виявляються на мембранному рівні [3; 4].

Під час тривалого хронічного стресу система антиоксидантного захисту виконує функції основної стрес-лімітуючої системи, і обмеження її можливостей спричинює різке порушення механізмів адаптації, що, у свою чергу, призводить до зміни стрес-реакції в патологічних ланках стресорних ушкоджень. Оскільки реакція перекисного окиснення ліпідів

перебуває під контролем, крім ферментної, ще й неферментної системи захисту клітини, доцільно розглянути і цю захисну систему.

Поряд з вище зазначеними механізмами розвитку виразкової хвороби існує шлях розвитку виразки під впливом інфекційних агентів — *Helicobacter pylori*, які являють собою спіралеподібні грамнегативні бактерії. Виявляють їх у біоптатах слизової оболонки при забарвленні гематоксилином і еозинном, забарвленні за Гімзе і Браше, також можливе їхнє виявлення за допомогою електронної мікроскопії. Причинно-наслідковий зв'язок між обсіменінням шлунка *Helicobacter pylori* та виникненням виразки простежений за багатьма роботами [5–7], однак дотепер не з'ясовані деякі механізми ушкодження слизової оболонки. Під час колонізації слизової *Helicobacter pylori* відбувається посилення переміщення поліморфноядерних клітин у цю зону, внаслідок чого ушкоджується архітектоніка шлунка. Потім у процесі розвитку *Helicobacter pylori* продукуються цитотоксичні речовини, що ушкоджують міжклітинні зв'язки. Руйнуючи муцин, продукти життєдіяльності *Helicobacter pylori* знижують місцевий захист слизової оболонки, поряд з цим знижується загальний імунітет, таким чином, під впливом агресивного середовища шлункового соку відбувається розвиток виразкового дефекту [8].

Значення гормонів центрального і периферичного рівнів у патогенезі виразкової хвороби

Величезну роль у низці загальних патогенетичних механізмів розвитку патологічних процесів гастродуоденальної зони відіграють гормональні фактори [9]. Дослідження останніх років дозволили довести, що їх джерелом є не тільки ендокринні залози слизової оболонки травного тракту, а

також і структури ЦНС. Одночасно продукція гормонів, яка вважалася результатом секреції у гіпоталамусі та гіпофізі, здійснюється також клітинами шлунково-кишкового тракту. Це дозволяє стверджувати, що для системи травлення характерна складна ендокринна структура, регуляція якої відбувається в тісній взаємодії нервових і гуморальних факторів [10; 11]. Тепер уже можна нарахувати понад 40 типів клітин нейроендокринної системи, які можуть продукувати біологічно активні субстанції [10]. Ці субстанції, що мають переважно пептидну природу, — нейропептиди — виконують медіаторну, гормональну та модуляторну функції.

Необхідно зосередити увагу на регуляторній ролі гормонів гіпофізарно-наднирковозалозної, опіоїдної, гастропанкреатичної систем, яка є безумовним доказом єдності нервової та гуморальної регуляції органів травного тракту. Важливо, що за умов патології, коли виникає «злам» функціональної активності регуляторних систем, суттєві зміни відбуваються саме у пептидних регуляторних системах.

У цьому сенсі більш значним доказом безпосереднього зв'язку травного тракту і ЦНС стало виявлення в організмі людини ендокринних опіоїдних пептидів, які вперше були визначені в гіпоталамо-гіпофізарних ділянках, а потім і в органах травлення [12; 13]. Опіоїдні пептиди впливають на секрецію та метаболізм стероїдних гормонів, гормонів гіпофіза і підшлункової залози [14; 15]. Було доведено, що опіоїдні нейропептиди блокують викид катехоламінів [16]. Встановлено також зниження рівня кортизолу під впливом енкефалінів, крім того, опіоїдні пептиди відіграють активну роль у регулюванні обміну білків, ліпідів, неметаболических систем клітин [15; 17].

Виникнення виразок гастродуоденальної зони значна кількість авторів пов'язує з трива-

лим емоційним напруженням, яке спричинює дисфункцію ендокринної опіоїдної системи [18]. Одним із механізмів противиразкової дії опіоїдів є зменшення під їхнім впливом вмісту гастрину і кортикостерону в крові [19].

В організмі опіоїди утворюються в багатьох місцях: у ЦНС з периферичними нейронами, а також в ендокринній системі шлунка і кишкового тракту. Звідси виникають можливості для реалізації активності опіоїдів будь-якими шляхами: ендокринним, нейрокринним і паракринним. Мабуть, у всіх органах виявлені опіатні рецептори [14]. Таким чином, до лігандів опіатних рецепторів належать енкефаліни, здатні виконувати функції нейротрансмітерів і агентів з паракринною активністю [18; 20]. Доведено активну участь лігандів опіатних рецепторів у регулюванні функцій гастродуоденальної системи [21]. Стимульована їжею та пентагастрином секреція соляної кислоти зменшується під впливом ендокринних опіоїдів, що є дуже корисним при лікуванні виразкової хвороби, яка характеризується підвищеною шлунковою секрецією. Доведено також пригнічувальна дія опіоїдів і на панкреатичну секрецію [22].

Опіоїдним пептидам та їхнім синтетичним аналогам притаманна яскраво виражена противиразкова дія [23]. Активність опіоїдів полягає в прискоренні загоєння виразки та зниженні концентрації сироваткового гастрину. Весь спектр проведених досліджень показує, що противиразковий вплив опіоїдів пов'язаний з їхнім впливом на δ -рецептори, які також відповідають за деякі поведінкові аспекти опіоїдів. Ймовірно, що противиразкова дія опіоїдів пов'язана із впливом на центральні рівні регулювання функцій шлунково-кишкового тракту [24; 25].

Одним із головних ефектів опіоїдів є антистресорна дія.

Зокрема, вплив опіоїдів на виразковий процес пов'язаний з антистресорною дією [16; 26]. Оскільки регуляторні нейропептиди діють каскадом на всіх етапах синтезу і гідролізу, то порушення функції нейропептиду на будь-якому етапі може призвести до формування патологічних процесів [27]. Порушення функції пептидергічної системи є однією з найважливіших ланок розвитку патологічного процесу [20]. Завдяки функціональній полівалентності нейропептиди регулюють функцію мозку і формування гормональних комплексів, здійснюють зв'язок між ЦНС та імунною системою [13]. Початковий рівень нейропептидів у ЦНС і коливання їхнього вмісту під час стресу корелюють з опірністю організму до стресу, яку можна підсилити застосуванням екзогенних пептидів. У кількох дослідженнях опіоїди з успіхом застосовано для обмеження стресових порушень [28; 29].

Стрес-лімітуюча активність опіоїдних пептидів підтверджується низкою робіт [30; 31]. Синтетичний аналог лей-енкефаліну даларгін зменшує прояви тріади Сельє, нормалізує рівень глюкокортикоїдів та опіоїдів у крові, а також ендокринні реакції, що порушені при стресі [32; 33]. Даларгін зменшує ранні прояви стрес-синдрому в системі крові (лімфоеозинопенію, лімфоїдний пік у кістковому мозку), скасовує стресорну стимуляцію медулярного гемопоезу [28]. Одним із шляхів підвищення стрес-лімітуючої активності ендогенної опіоїдної системи є використання D-фенілаланіну, що зменшує руйнування енкефалінів [34].

Отже, роль опіоїдів у патогенезі та лікуванні виразкової хвороби є провідною. Виконуючи роль модулятора багатьох процесів гастроентеропанкреатичної системи, вони є дуже важливою ланкою в структурі нейрогуморальних механізмів [18; 35].

Таким чином, із розвитком виразкової хвороби тривають

значні зміни в центральній і вегетативній нервових системах. Утворення пептичної виразки відбувається під впливом місцевих факторів через розлади гіпофізарно-надниркової та опіоїдної систем.

Використання лікарських форм ліпосом у клінічній медицині

Сучасні досягнення хімії та фармакології привели до створення нових класів лікарських препаратів. Однак їх застосування в медичній практиці часто ускладнено через відносно низьку ефективність, що пов'язано з біодеградацією цих речовин при введенні в організм або із передчасним виведенням із нього.

Дані низки авторів [7; 25; 26; 35], а також результати наших попередніх досліджень [36; 37] свідчать про те, що для розробки ефективної, патогенетично обґрунтованої терапії виразкової хвороби, в патогенезі якої суттєве значення має активація процесів вільнорадикального окиснення ліпідів, до засобів лікування слід включати заходи та лікарські форми, спрямовані на зниження ліпідної пероксидації, зменшення деструктивної дії кінцевих продуктів ПОЛ, концентрації внутрішньоклітинних гідролаз і токсичних метаболітів, а саме на стабілізацію клітинних та субклітинних мембран.

Одними з найбільш перспективних препаратів у цьому напрямку є ліпосоми. Це замкнуті мембранні системи, які утворюються внаслідок молекулярного перегрупування, що триває з бішаровими пластинчастими структурами при струшуванні та обробці ультразвуковими хвилями суспензії фосфоліпідів у воді. З часу відкриття ліпідних везикул минуло вже багато років. З'явилася низка робіт, в яких доведено доцільність застосування ліпосом як носіїв лікарських препаратів при різноманітних захворюваннях, а також як моделей біологічних мембран для досліджень *in vitro*

в галузі біохімії, фармакології, фармації, імунології, біотехнології та ін. [38; 39].

Особливо перспективними вважають застосування ліпосом при хворобах, що супроводжуються порушенням фосфоліпідної структури і функцій плазматичних та субклітинних мембран. Фосфоліпіди як структурні елементи біомембран відіграють провідну роль у процесах трансмембранного обміну та дезінтоксикації, рості, диференціації та регенерації клітин. Крім того, фосфоліпіди, завдяки наявності в них ненасичених жирних кислот, використовуються в тканинах для синтезу цитозахисних простагландинів, забезпечують емульгування жирів, стабілізують холестерин та ін. Модифікуючи фосфоліпідний склад ліпосом, що вводяться в організм, можна досягти цілеспрямованого лікувального ефекту, який буде залежати від якісного складу ліпосомального препарату, дози та способу його введення.

Можливість використання ліпосом у якості носіїв лікарських засобів і біологічно активних речовин показано в низці експериментальних робіт [38; 40].

У 1990 р. було запропоновано таку класифікацію функцій ліпосом [39]:

1. Транспортна.
2. Відновна.

За останні роки встановлено, що всі 3 типи (за зарядом) ліпосом — нейтральні, негативні та позитивні — за умов їх введення до організму активно взаємодіють принаймні з 10 сироватковими протеїнами з молекулярною масою від 5 до 100 кД. В останніх випадках серед протеїнів, що з'єднуються з ліпосомами, наявні загальні компоненти сироватки — альбумін та імуноглобуліни.

Позитивно заряджені ліпосоми більш активно взаємодіють з білками, що пояснюється принципом протилежності зарядів, оскільки загальні сироваткові протеїни заряджені негативно.

Суттєвою проблемою на даний час ще залишається розробка простого та відновного методів отримання ліпосом із включеним лікарським препаратом. Більшість існуючих зараз методів дозволяють помістити в ліпосоми порівняно невелику кількість необхідних ліків, що, по-перше, підвищує вартість кінцевого продукту, а по-друге, передбачає процедуру подальшого відокремлення ліпосомальної форми препарату від вільної [41]. Нами запропоновано оригінальний метод включення у ліпосоми коректорів нейропептидів — даларгіну та сандостатину, застосування ліпосомальної форми яких є перспективним напрямком у комплексному патогенетичному лікуванні гострого панкреатиту [42].

Більшість дослідників використовують внутрішньовенний або внутрішньочеревинний шляхи введення ліпосом в організм, завдяки чому досягається максимальна швидкість їх накопичення в певних органах і плазмі крові [43]. Є також дані щодо можливості підшкірного та внутрішньоназального введення ліпосом із терапевтичною метою.

Ліпосоми, що вводяться внутрішньочеревинно, послідовно надходять до лімфатичної системи, кров'яного руслу, а потім потрапляють до фагоцитів. Їхня здатність надходити у кров є важливим доказом їхнього проникнення крізь гістогематичний бар'єр [44]. При цьому способі введення максимальна концентрація в крові спостерігається тільки через 3 год та становить 30 % від початкової концентрації препарату за умов його внутрішньовенного застосування [45].

Показано, що фосфоліпідні везикули різного хімічного складу є малотоксичними, швидко метаболізуються, їхні кінцеві продукти легко утилізуються організмом через залучення до обмінних процесів. У той же час є дані, що фосфолі-

підні ліпосом не є біологічно інертною матрицею, при введенні до організму вони сприяють розвитку численних ефектів. Фосфоліпідні, основна складова частина ліпосом, є найважливішою складовою частиною багатьох структурних утворень клітини та організму в цілому. Зміни якісного та кількісного складу фосфоліпідів біологічних мембран і структурних утворень організму можуть тривати внаслідок низки певних патологічних процесів, які відбуваються в організмі.

Ліпосоми виявляють потужну мембранопротекторну дію. Внаслідок взаємодії клітин із ліпідними везикулами суттєво модифікуються мембранні структури та змінюється функціональна активність клітин [45; 46].

За експериментальних умов доведено, що фосфатидилхолінові ліпосоми здатні замінювати дефекти ліпідного бішару мембран гепатоцитів, ураженого гепатотропними отрутами, та відновлювати його фізико-хімічні властивості [42; 46]. Взаємодія ліпосом із плазматичною мембраною відбувається за механізмом надходження зовнішнього бішару ліпосом до мембранного матриксу зі звільненням внутрішніх сфер ліпосом до цитозолу клітини, де цей фосфоліпідний матеріал може бути використаний для подальшої реконструкції ураженої плазматичної мембрани.

Описано також здатність ліпосом стабілізувати мембрани мікросом шляхом видалення з мембран окиснених форм ліпідів і відновлення фізико-хімічних властивостей ліпідного бішару [46]. Захисну дію екзогенних фосфоліпідів при ініціації ПОЛ у мембранах мікросом автори пов'язують також з їх антиоксидантною дією. З метою сповільнення процесів ПОЛ до ліпосом включали речовини з антиоксидантними властивостями (α -токоферол, карнозин, SH-глутатіон, каталазу, супероксиддисмутаза та ін.) [41].

Показано зв'язок здатності ліпосом зменшувати прояви загальних запальних ефектів — набряку і тканинної альтерації — в ділянці патологічного осередку — з їх модифікуючим впливом на мембранні клітинні структури [47]. Йдеться про можливість заміщення компонентів клітинних мембран, які уражені, за рахунок обміну ліпідами між ліпосомами та клітинами, а також злиття ліпосом із клітинною мембраною.

Були досліджені шляхи транспорту ліпосом при експериментальному локальному гнійному процесі [47]. Показано, що кількість ліпосом, які надходять до лімфатичних вузлів навіть за добу після підшкірного уведення, у 4–6 разів перевищує рівень рівномірного розподілення. Якщо фагоцитоз ліпосом здійснюється мігруючими лімфоїдними клітинами [48], то проникнення препарату до тканин гнійної рани може бути швидко здійснене як у вільному вигляді, так і у складі мігруючих лейкоцитів. У такому разі зрозумілим є більший вміст препарату в ділянці ранового некрозу, ніж у перифокальних тканинах. Зазначені дані [47] сприяли висновку про те, що транспорт ліпосом до ділянки ранового некрозу може відкрити нові можливості впливу на тканини, які не мають кровопостачання, лімфатичного дренажу, а їх накопичення в регіональних лімфовузлах створює умови для формування ефективного блоку на шляхах розповсюдження мікроорганізмів при генералізації гнійного процесу.

Використання ліпосом у медицині пов'язано ще з однією важливою їх якістю — фосфатидилхолінові ліпосоми сприяють розвитку виразного коригувального ефекту при гіпоксичних станах різної етіології [38; 42; 43; 49].

Показано, що введення ліпосом щурам за умов гострої гіпоксії знижує виразність негативної дії нестачі кисню на ор-

ганізм, підвищує ефективність оксигенації крові та позитивно впливає на метаболізм тканин. Автори пов'язують захисну дію ліпосом на легеневу тканину з їх здатністю вбудовуватися у мембрани клітин, які входять до складу аерогематичного бар'єру. Разом із виразною антигіпоксичною дією, введення ліпосом шурам з гострою осередковою пневмонією викликало нормалізацію концентрації малонового діальдегіду, лактату та рН крові, що може бути пов'язано з неспецифічним детоксикаційним ефектом фосфоліпідних везикул.

На думку авторів [50], для підвищення резистентності організму гіпоксії необхідним є дотримання 3 загальних вимог:

- 1) ліквідація лактат-ацидозу;
- 2) сповільнення процесів ПОЛ;
- 3) збільшення швидкості дифузії кисню крізь біологічні бар'єри.

Зазначену антиоксидантну дію «вільними» ліпосомами автори пояснюють:

— частково безпосереднім прямим неферментативним сповільненням ПОЛ за рахунок екзогенно уведеного фосфатидилхоліну, який має антиоксидантну дію;

— опосередкованою антиоксидантною дією ліпосом за рахунок використання надлишку НАД, який утворюється при гліколізі, для оксидазного відновлення кисню.

За цих умов можливе сповільнення одного із шляхів активації ПОЛ, а саме, участі надлишку відновників у матриксі мембран кисню. Після введення ліпосом дифузійна здатність легенів за умов усіх моделей гіпоксії, які використовувалися, також суттєво збільшилась. Так, переконливо було продемонстровано ефективність впливу ліпосом на всі етіопатогенетичні фактори тканинної гіпоксії.

Збереження цілісності структури ліпосом при їх циркуляції в організмі, особливості розпо-

ділення в органах і тканинах мають важливе значення для їх лікувального застосування. При внутрішньовенному введенні тваринам ліпосоми розподіляються в тканинах диференційовано, накопичуючись, головним чином, у печінці, селезінці; лише невелику кількість везикул виявляють в інших органах. Аналіз розповсюдження ліпідних везикул у клітинах після внутрішньовенного застосування показав, що їх значна частина виявилася в лізосомально-мітохондріальній фракції [51].

Сьогодні описано кілька способів взаємодії ліпосом із клітиною [45]. Перш за все, ліпосоми здатні адсорбуватися на клітинній поверхні: показано, що при цьому проникність лізосомальної та клітинної мембран може збільшуватися, триває контактний лізис. Другий тип взаємодії — ендцитоз. На місці контакту з ліпосомою плазматична мембрана втягується, потім її кінці, зливаючись, утворюють ендцитозну краплю. Ці краплі всередині клітини зливаються з ліпосомами, де після руйнування фосфоліпідної мембрани їх вміст потрапляє у цитоплазму. Третій тип взаємодії — це злиття ліпосом із клітинною мембраною, що відбувається доволі рідко. Четвертий механізм взаємодії пов'язаний зі здатністю близько розташованих мембран обмінюватися індивідуальними фосфоліпідними молекулами [52].

Відомо, що ліпосоми можуть запобігати розвитку однієї із загальних ланок запального процесу — набряку м'яких тканин у патологічному осередку [47]. В основі антиексудативних властивостей ліпосом лежать процеси модифікації клітинних утворень. Оскільки після підшкірного введення ліпосоми елімінуються з депо до ділянки ураження переважно лімфогенним шляхом, суттєве значення в описаному ефекті має вплив ліпосом на ендотелій і м'язову

оболонку лімфатичних судин, що сприяє прискоренню лімфоток з даного регіону.

Зменшення ступеня гіпергідратації тканин у ділянці патологічного процесу і, внаслідок цього, запобігання виразній тканинній ішемії є загальним фактором, що сповільнює розвиток вторинного ранового некрозу. Іншим механізмом сприятливої дії ліпосом на перебіг запального процесу, на думку авторів, є їхня антибактеріальна дія [47].

Цілою серією досліджень [43; 49; 50] встановлено антигіпоксичну та антиоксидантну дію ліпосом. Уведення у кровеносне русло ліпосом поліпшує постачання організму киснем, знижує ступінь тканинної гіпоксії, головним чином, за рахунок поліпшення умов для дифузії кисню через біологічні бар'єри, інгібування вільнорадикального окиснення, зменшення накопичення в тканинах недоокиснених продуктів обміну (молочна кислота) і продуктів ПОЛ (малоновий діальдегід, дієнові кон'югати).

Відзначено, що ступінь прояву антигіпоксичного й антиоксидантного ефектів ліпосом не корелює з їхнім розподілом в організмі. Антигіпоксична дія ліпосом обумовлена стабілізацією і реактивацією цитохрому Р-450 при перекисному окисненні ліпідів. Антиоксидантний ефект ліпосом можна пояснити прямим неферментативним інгібуванням ПОЛ за рахунок екзогенно уведеного фосфатидилхоліну, що має антиоксидантні властивості, а також опосередкованим впливом за рахунок використання надлишку НАД, який утворюється під час гліколізу для оксидазного відновлення кисню [50]. Зроблено висновок, що використання ліпосом може бути ефективним для профілактики і лікування вторинної тканинної гіпоксії [43; 50].

Антиоксидантний і репараційний ефекти ліпосом значно підсилюються за рахунок вклю-

чення до їхнього складу антиоксидантів: карнозину, токоферолу, SH-глутатіону [53].

У літературі дискутується питання щодо протизапальних ефектів ліпосом. Зокрема, для вивчення протизапальної дії використовували стероїдні гормони, укладені в ліпосоми. Позитивний вплив пов'язували з уповільненням утилізації препаратів із місця введення і можливістю внутрішньоклітинної доставки ліків. Купірування пероксидації ліпідів під дією ліпосом і заміщення ліпосомальними ліпідами дефектів клітинних мембран можуть бути патогенетично обґрунтованими факторами при впливі на осередок запалення [46; 50]. Як згадувалося вище, ліпосоми можуть запобігати набряканню м'яких тканин у зоні патологічного осередку [54], і основою антиексудативних властивостей при цьому автори вважають процеси модифікації мембранних клітинних структур. Зменшення ступеня деструкції тканин під дією ліпосом пояснюється заміщенням ушкоджених компонентів клітинних мембран за рахунок обміну ліпідів між ліпосомами і клітинами, а також злиттям ліпосом із клітинною мембраною.

Іншим можливим механізмом зменшення вторинного некрозу може бути антибактеріальний ефект ліпосом — пригнічення росту умовно-патогенної мікрофлори (золотистий стафілокок, кишкова паличка).

Таким чином, ліпосоми мають виражений потужний мембранопротекторний, антигіпоксичний, антиоксидантний, детоксикаційний та енергозберігаючий ефекти, що, безумовно, приваблює дослідників щодо вивчення можливості їх застосування для патогенетичної корекції гомеостатичних порушень, які виникають при різних гострих патологічних процесах у черевній порожнині. Стосовно подальших завдань, то перед нами постають питання

щодо з'ясування ефектів і механізмів дії ліпосомальних форм деяких високоактивних біологічних субстанцій, а саме коректорів нейропептидів. У разі отримання позитивних експериментальних доказів ефективності ліпосомальних форм зазначених препаратів доцільним буде їх клінічне тестування як складова частина комплексного патогенетичного лікування виразкової хвороби.

З моменту їх відкриття ліпосоми з об'єкта суто лабораторних досліджень як модель біологічних мембран перетворилися на об'єкт широких медичних і біологічних досліджень, що становлять значний практичний інтерес. Свідченням цього є численні статті та монографії, велика кількість міжнародних конференцій, присвячених використанню ліпосом як носіїв лікарських засобів. На фармацевтичному ринку з'явилися перші ліпосомальні препарати клінічного призначення.

В останні роки вченим і технологам удалося вирішити багато проблем, пов'язаних з одержанням ліпосом, їх стандартизацією за розмірами, виробництвом стерильних ліпосомальних препаратів, їх збереженням у вигляді суспензії чи ліофілізованої форми.

Ліпосоми є перспективною формою для створення лікарських засобів різного спрямування. Ліпосоми, навантажені лікарським засобом, взаємодіють з мембранами клітини і зв'язуючись з ними, передають клітині лікарський препарат. Є доволі експериментальних даних з ефективного використання ліпосомальних лікарських форм при лікуванні різних інфекцій. Так, ліпосомальні препарати сурми при лейшманіозі були в сотні разів ефективніші за вільний препарат [55]. Відомі дані про посилення ефективності ліпосомальної форми стрептоміцину при туберкульозі [56]. Аджювантну властивість ліпосом успішно використовували при лікуванні інших інфекцій,

уводячи ліпополісахарид разом з антигеном при чумі, інтерферон — при генітальному герпесі, анатоксин — при синьогнійній інфекції [57–59]. При внутрішньовенному введенні ліпосоми здебільшого поглинаються клітинами ретикулоендотеліальної системи печінки, селезінки, легень і моноцитами крові [60]. Це відкриває великі можливості в лікуванні захворювань печінки й інших органів і клітин PEC. Є дані про успішне лікування пацієнтів із хворобою Гоше, в якому використовували фермент глюкоцереброзидазу, включену в ліпосоми. Це дозволило їй проникнути усередину ліпосом печінкових клітин [61].

Стосовно ретикулоендотеліальної системи використання ліпосом для доставки лікарських засобів доцільно при зараженні вірусами, що уражають макрофаги, а також вірусами, інфекційність яких пригнічується цитотоксичними і цитолітичними речовинами.

У літературі наявні дані про використання лікарських ліпосомальних форм (хіміотерапевтичні препарати, антибіотики) для лікування пухлин, що сприяє зниженню небажаних побічних дій, про одержання препаратів пролонгованої дії, а також для стимуляції процесів імунного захисту з допомогою імуномодуляторів та імуностимуляторів [62]. Отримано обнадійливі дані про успішне застосування ліпосомального екзогенного інсуліну при експериментальному діабеті у щурів. Пероральне введення ліпосомального інсуліну приводило до значного зниження глікемії [63]. Поряд зі зниженням гіперглікемії спостерігалася нормалізація простагландинів, адреналіну [64].

Ліпосомальні препарати можна з успіхом використовувати для цілеспрямованого транспорту вітамінів, гормонів, рентгеноконтрастних речовин, місцевих анестетиків для пролонгування регіональної анестезії.

тезії, для індикації функціонального стану системи фагоцитів [59; 64–67]. Ліпосомальні лікарські форми можуть бути використані для виведення токсичних металів і радіонуклідів з організму тварин і людини [68].

Обговорюються питання використання ліпосом як контейнерів для перенесення генетичного матеріалу до різних органів і тканин організму. Для ефективного використання ліпосом як носіїв лікарських препаратів необхідна специфічна спорідненість їх певним органам чи клітинам-мішеням. З цією метою останнім часом використовують антитіла, фіксовані на поверхні ліпосомальної мембрани. Це так звані імуноліпосоми. Характерною рисою імуноліпосом є щільність фіксації антитіл на мембрані та збереження ними своєї специфічності до антигену [69].

Таким чином, вдалим є застосування ліпосом і ліпосомальних форм аналогів нейропептидів у нашій лабораторії за умов модельної патології запальних процесів в органах черевної порожнини [70–72]. Слід також наголосити на тому, що використання ліпосом є надзвичайно важливим напрямком у медицині, який відкриває нові можливості терапії різних захворювань. Зусиллями експериментаторів і клініцистів постійно вдосконалюються методи одержання ліпосом і включення у них різних лікарських препаратів. Ліпосомальна терапія — це терапія майбутнього, яка з успіхом застосовуватиметься при різних патологічних станах.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бурмистров С. О. Роль свободнорадикальных реакций в действии на центральную нервную систему // *Вопр. мед. химии.* — 1993. — № 6. — С. 2-5.
 2. Lipid peroxidation products and antioxidants in human disease / F. J. Romero, F. Bosch-Morell, M. J. Romero et al. // *Environ. Health Perspect.* — 1998. — Vol. 106, Suppl. 5. — P. 1229-1234.
 3. Эседов Э. М., Мамаев С. Н. Характеристика перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у больных язвенной болезнью // *Терапевт. архив.* — 1998. — Т. 70, № 2. — С. 32-35.
 4. Richardson P., Hawkey C. J., Stack W. A. Proton pump inhibitors: Pharmacology and rationale for use in gastrointestinal disorders // *Drugs.* — 1999. — Vol. 56. — P. 307-335.
 5. Минушкин О. Н., Васильева Н. Ю., Кудрявцева Л. В. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, ассоциированная с *Helicobacter pylori*, выявленная впервые // *Терапевт. архив.* — 1998. — Т. 70, № 1. — С. 37-41.
 6. Островский И. М. Роль хеликобактериоза в поражении желудка и двенадцатиперстной кишки // *Там же.* — № 2. — С. 73-76.
 7. Эседов Э. М., Мурадова В. Р., Мамаев С. Н. Роль ферментной антиоксидантной системы и инфекции *Helicobacter pylori* в патогенезе язвенной болезни и их влияния на эффективность лечения // *Там же.* — 1999. — Т. 71, № 2. — С. 19-22.
 8. Роль *campylobacter pyloridis* в этиологии и патогенезе язвенной болезни / А. С. Логинов, Н. Ю. Лорие, А. А. Ильченко, О. С. Радбиль // *Там же.* — 1988. — № 11. — С. 141-144.
 9. Forsell H. Gastric mucosal defence mechanisms // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1988. — Vol. 23, N 155 (Suppl.). — P. 22-28.
 10. Балаболкин М. И. Гормональная функция желудочно-кишечного тракта // *Терапевт. архив.* — 1987. — № 7. — С. 135-138.
 11. Райхлин Н. Т. АПУД-система: структура, функция, патология // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* — 1997. — Т. 7, № 3. — С. 34-36.
 12. Ашмарин И. П. Регуляторные пептиды сильного и быстрого действия // *Патол. физиол.* — 1988. — № 3. — С. 3-8.
 13. Громов Л. А. Нейропептиды. — К.: Здоров'я, 1992. — 248 с.
 14. Гарднер Дж., Йенсен Р. Т. Характеристика рецепторов к пептидам желудочно-кишечного тракта // *Физиология и патофизиология желудочно-кишечного тракта.* — М.: Медицина, 1989. — С. 16-32.
 15. Гомазков О. А., Григорьянц О. О. Регуляция биосинтеза энкефалинов: Биохимические и биологические эффекты // *Успехи совр. биол.* — 1989. — Т. 108, вып. 1. — С. 109-123.
 16. Опиоидные пептиды и нейрогуморальные реакции при стрессе и адаптации / Ю. Б. Лишманов, Л. В. Маслова, А. Н. Цирин, Ж. В. Трофинова // *Патол. физиол.* — 1987. — № 6. — С. 51-53.
 17. Изменение концентрации соматотропина, циклических нуклеотидов и состояние белкового обмена в мозге и сердце при стрессе, а также не-
- крозе миокарда, воспроизведенном после перенесенного стресса / В. С. Якушев, В. И. Курипка, Л. Е. Белоконь и др. // *Вопр. мед. химии.* — 1990. — Т. 36, № 1. — С. 19-23.
18. Смагин В. Г., Виноградов В. А., Иванников И. А. Лиганды опиатных рецепторов. — М.: Медицина, 1983. — 271 с.
 19. Синтетический пептидный препарат даларгин в лечении язвенной болезни / В. Г. Смагин, В. А. Виноградов, С. А. Булгаков и др. // *Терапевт. архив.* — 1987. — № 2. — С. 44-48.
 20. Klimes I. Hormony a regulance peptidy gastrointestinalneho traktu // *Cs. Physiol.* — 1989. — Vol. 38, N 3. — P. 241-258.
 21. Schusdziarra V., Weigert N. Somatostatin and opioid sceretin and VIP — protectoren der mucosa? // *Z. Gastroenter.* — 1987. — Vol. 25, N 3 (Suppl.). — P. 36-63.
 22. Смагин В. Г., Зверков И. В., Виноградов В. А. Современные представления о неоднородности язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // *Терапевт. архив.* — 1988. — № 2. — С. 134-141.
 23. Mohamed A. E., Segal I. Analgesics and gastric ulcers // *Afr. Med. J.* — 1990. — Vol. 77, N 3. — P. 135-137.
 24. Burks I. F., Fox D. A., Hirling L. D. Regulation of gastrointestinal function by multiply opioid receptors // *Regul. Peptides.* — 1986. — Vol. 15, N 2. — P. 169.
 25. Мансуров Х. Х. Некоторые новые подходы к лечению больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // *Клин. мед.* — 1990. — Т. 68. — С. 79-82.
 26. Levine B. A. Pathophysiology and mechanism of stress ulcer injury // *Pharmacotherapy.* — 1987. — Vol. 7, N 6. — Pt. 2. — P. 90-94.
 27. Мицук В. Г., Нейко С. М. Энтероинсулярні гормони при хронічному гастриті з секреторною недостатністю // *Лікар. справа.* — 1995. — № 1-2. — С. 59-61.
 28. Гольдберг Е. Д., Дыгай А. М., Захарова О. Ю. Роль опиоидных пептидов в регуляции гемопоэза. — Томск: Изд-во Томского ун-та, 1990. — 135 с.
 29. Динзбург А. Л., Гирков А. М., Гиркова С. К. Стресс-протективный эффект нейропептидов у обезьян // *Патол. физиол. эксперим. тер.* — 1995. — № 1. — С. 19-21.
 30. Опиоидные пептиды в динамике физиологического и «патологического» стресса / Ю. Б. Лишманов, Л. Н. Маслов, Л. В. Маслова, Н. Г. Кривоногов // *Там же.* — 1990. — № 4. — С. 7-9.
 31. Суркина И. Д., Головачев А. И., Зозуля А. А. Взаимосвязь адаптационных способностей организма с характером реакции опиоидной системы на

- стрессорную физическую нагрузку // Бюл. эксперим. биол. мед. — 1996. — Т. 122, № 8. — С. 135-138.
32. Дворцин Г. Ф., Шаталов В. Н. Антистрессорный эффект даларгина при иммобилизационном стрессе у крыс // Там же. — 1991. — Т. 111, № 6. — С. 617-619.
33. Нормализующее влияние даларгина на уровень глюкокортикоидов и опиоидов в крови мышей линии СВА и С57Б1/6 в условиях foot-shock-стресса / М. Р. Шурина, С. Ф. Пшенички, М. С. Соловьева и др. // Там же. — № 12. — С. 617-619.
34. Повышение устойчивости к эмоциональному стрессу с помощью D-фенилаланина / Е. А. Юматов, Е. И. Сарычев, И. И. Козловский и др. // Журн. высшей нервной д-ти. — 1991. — Т. 41, № 1. — С. 156-16.
35. Дегтярева И. И., Харченко Н. В. Язвенная болезнь. Современные аспекты диагностики и лечения. — К.: Здоров'я, 1995. — 334 с.
36. Демидов С. М. Патогенетическое обоснование применения корректоров нейропептидов в комплексном лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у работников морского транспорта: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Одесса, 1994. — 18 с.
37. Горбинський А. А. Гормональні механізми розвитку експериментальної виразкової хвороби у щурів та їх корекція ліподалом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Одеса, 2002. — 18 с.
38. Сыновец О. А. Применение липосом в лечении перитонита: Дис. ... канд. мед. наук. — Одесса, 1994. — 150 с.
39. Швец В. И., Краснополянский Ю. М. Липиды в лекарственных препаратах // Вестн. АМН СССР. — 1990. — № 6. — С. 8-19.
40. Барсуков Л. И. Новые подходы к конструированию липосом биомедицинского назначения // Тез. докл. — VI Симп. по биохимии липидов. — СПб., 1995. — С. 19.
41. Використання ліпосом у клінічній медицині / М. М. Корда, С. В. Бродін, Я. С. Стравський, Я. Й. Крижанівський // Ліки. — 1997. — № 5. — С. 67-71.
42. Спосіб отримання ліпосомальної форми аналогів нейропептидів / В. М. Запорожан, В. М. Демидов, М. П. Кульбіда та ін. — Патент України № 30214.
43. Колесникова С. В. Влияние липосом на состояние процессов перекисного окисления липидов и активность антиоксидантной системы в сердце, печени и почках на субклеточном уровне при синдроме длительного раздавливания: Дис. ... канд. мед. наук. — Донецк, 1995. — 165 с.
44. Sagawa H., Tazuma S., Kajiyama G. Protection against hydrophobic bile salt-induced cell membrane damage by liposomes and hydrophilic bile salts // Amer. J. Physiol. — 1993. — Vol. 264, Suppl. 5. — P. 835-839.
45. Марголис Л. Б., Бергельсон Л. Д. Липосомы и их взаимодействие с клетками. — М.: Наука, 1986. — 240 с.
46. Бородин Е. В., Арчаков А. И. Стабилизация и реактивация цитохрома Р-450 фосфатадилхолином при перекисном окислении липидов // Биол. мембраны. — 1987. — Т. 4, № 7. — С. 719-728.
47. Применение взвеси липосом при экспериментальном локальном гнойном процессе / Т. И. Шраер, В. М. Крейнс, Н. В. Голубчикова и др. // Хирургия. — 1988. — № 4. — С. 30-34.
48. Rooijen N. van Liposome mediated modulation of macrophage functions // Adv. Exp. Med. Biol. — 1994. — Vol. 355, N 1. — P. 69-74.
49. Середенко М. М., Назаренко А. И., Кукоба Т. В. Вплив ліпосом на стан тканинного дихання у тварин при гострій гіпоксичній гіпоксії // Физиол. журнал. — 1993. — Т. 39, № 4. — С. 100-103.
50. Биологический эффект липосом при гипоксических состояниях различной этиологии / А. В. Стефанов, В. П. Пожаров, Т. Д. Миняйло и др. // Вестник АМН СССР. — 1990. — № 6. — С. 44-47.
51. Liposome encapsulation prolongs alfentanil spinal analgesia and alters systemic redistribution in the rat / С. М. Bernards, Т. J. Luger, А. В. Malmberg et al. // Anesthesiology. — 1992. — Vol. 77, N 3. — P. 529-535.
52. Tan L. S. Liposomes as antigen vehicles to increase immunogenicity: effects of variation of structural characteristics // Ann. Acad. Med. Singapore. — 1991. — Vol. 20, N 1. — P. 78-83.
53. Добрынина О. В., Шакинина С. З., Арчаков А. И. Репарация плазматической мембраны гепатоцитов с помощью фосфатадилхолиновых липосом // Бюл. эксперим. биол. — 1990. — № 7. — С. 94-96.
54. Противовоспалительные эффекты липосом / В. М. Крайнс, В. Н. Мельникова, Я. М. Марголин и др. // Вестн. АМН СССР. — 1990. — № 6. — С. 44-47.
55. Alving C. R., Steck E. A., Charman W. L. Therapy of leishmaniasis: superior efficacies of liposome-encapsulated drugs // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. — 1978. — Vol. 75. — P. 2949-2953.
56. Экспериментальное изучение липосомального препарата стрептомицина при туберкулезе / В. А. Владимировский, Г. А. Ладыгина, Р. М. Петюшенко и др. // Липосомы: применение в биологии и в медицине. — М.: Медицина, 1985. — С. 77-82.
57. Закревский В. И., Плеханова Н. Г. Изучение протективных свойств антигенсодержащих липосом различного липидного состава при чуме // Вестн. АМН СССР. — 1990. — № 8. — С. 41-43.
58. Лечение липосомальным интерфероном экспериментального генитального герпеса / В. Р. Мельников, Г. Д. Кобринский, Н. Д. Львов и др. // Там же. — С. 35-37.
59. Иммуногенные свойства липосомальной формы анатоксина синегнойной палочки / В. В. Минухин, Н. С. Бродина, А. Я. Цыганенко и др. // Там же. — С. 44-46.
60. Влияние липосомальной формы триомбаста на состав липидов крови и органов у экспериментальных животных / О. А. Розенберг, Н. Л. Шимановский, Е. Н. Минеева и др. // Бюл. эксперим. биол. мед. — 1990. — № 10. — С. 393-395.
61. Gregoriadis G. Liposomes in therapeutic and preventive medicine: the development of the drug-carrier concept // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1978. — Vol. 308. — P. 343-370.
62. Попова Н. А., Николин В. П., Каледин В. И. Профилактика метастазов опухолей в регионарные лимфоузлы с помощью липосом // Бюл. эксперим. биол. мед. — 1999. — Т. 127, № 4. — С. 450-451.
63. Гипергликемический эффект инсулина, включенного в липосомы, при оральном введении животным с различными типами экспериментального диабета / А. В. Стефанов, В. К. Лишко, А. В. Шевченко и др. // Укр. биохим. журнал. — 1986. — Т. 58, № 2. — С. 58-64.
64. Ануховская Л. И., Хрестовая Н. Л., Антоненко Л. В. Метаболизм витамина D₃, введенного в липосомах, в печени крыс // Там же. — 1991. — Т. 63, № 5. — С. 89-94.
65. Исаев Э. И. Функциональная роль липидов мембран в механизмах реализации эффектов гормонов: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Ташкент, 1985. — 36 с.
66. Некоторые аспекты использования липосом для «депонирования» нейротропных препаратов / А. Ю. Бурт, Ф. М. Ленковский, Л. М. Сухонощенко и др. // Бюл. эксперим. биол. мед. — 1991. — № 311. — С. 497-499.
67. Rooijen N. van Liposome mediated modulation of macrophage functions // Adv. Exp. Med. Biol. — 1994. — Vol. 335, N 1. — P. 69-74.
68. Музы Г. И., Куликов В. И. Липосомальная форма поликарбонатов хелатирующих агентов для выведения токсичных металлов из организма // Вестн. АМН СССР. — 1990. — № 8. — С. 30-32.
69. Чернявский В. А., Зибрин С. В., Лебедев А. Д. Получение и характеристика липосом, несущих на своей поверхности антитела к интерферону // Журн. микробиол. эпидемиол. имму-

нобиол. — 1991. — № 6. — С. 65-68.

70. *Перспективи застосування коректорів нейропептидів при лікуванні перитоніту* / В. М. Демидов, Клементьєв, О. А. Синовець, А. А. Торбинський // Одес. мед. журнал. — 1998. — № 2. — С. 14-16.

71. Демидов В. М., Синовець О. А. Перспективы использования аналогов нейропептидов в комплексном консервативном лечении хронического панкреатита // Наук. вісн. Ужгород. ун-ту. Серія «Медицина». — 1999. — Вип. № 10. — С. 66-67.

72. *Експериментальне обґрунтування лікування гострого експериментального панкреатиту шляхом застосування ліпосомальних форм коректорів нейропептидів* / В. М. Демидов, О. Г. Попов, О. А. Синовець та ін. // Одес. мед. журнал. — 2000. — № 3. — С. 13-16.

УДК 577.352.24

В. М. Демидов

РОЛЬ НЕЙРОПЕПТИДІВ У ПАТОЛОГІЇ ОРГАНІВ ТРАВНОГО ТРАКТУ НА ПРИКЛАДІ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ

Подано огляд даних літератури та власних досліджень, у якому акцент зроблено на ключовій ролі нейропептидів у патології органів черевної порожнини на прикладі виразкової хвороби. Наведено дані про значні нейрогуморальні зміни, які є підґрунтям розвитку виразкової хвороби. Разом з тим, застосування аналогів опіоїдних пептидів, які пригнічують секреторну активність шлунка, сприяє розвитку значного коригувального впливу на перебіг патологічного процесу. Зроблено висновок про доцільність експериментального застосування ліпосомальних форм аналогів нейропептидів за умов інших патологічних станів, що характеризуються ураженням органів черевної порожнини.

Ключові слова: виразкова хвороба, даларгін, сандостатин, ліпосомальні форми, запальні процеси.

UDC 577.352.24

V. M. Demidov

THE ROLE OF NEUROPEPTIDES IN THE ALIMENTARY TRACT ORGANS PATHOLOGY USING ULCER AS EXAMPLE

The literature and original data are given in which attention is stressed on the key role of neuropeptides in the abdominal cavity organs pathology using ulcer as example. The author presents the information about significant neurohumoral changes which are the basis of the ulcer development. Besides, the usage of opioid peptide analogs which at the least could decrease the gastric juice secretion leads to the correcting influence on the pathologic process manifestation. The author concludes about the perspectives of the neuropeptides' liposomal forms using in conditions of the other pathological conditions connected with the abdominal cavity organs alteration.

Key words: ulcer, dalargin, sandostatin, liposomal forms, inflammative processes.

УДК 577.35:537

Л. С. Годлевский, *д-р мед. наук, проф.*

ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ФАКТОРОВ ФИЗИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ НА АКТИВНОСТЬ МОЗГА

Одесский государственный медицинский университет

Необходимость исследования влияния факторов физической природы на деятельность ЦНС и головного мозга может объясняться тем фактом, что нервная ткань так или иначе становится мишенью их действия в естественных условиях. Данная проблема приобретает большую актуальность в связи с растущим «электромагнитным загрязнением» окружающей среды [1; 3; 7; 12; 13]. Также известна зависимость циклической деятельности нейронных образований от геомагнитного фона, детерминируемого солнечной активностью [2; 15].

Показано, что слабые электромагнитные поля (ЭМП) из-

меняют метаболическую активность в нейронах с высокой функциональной активностью [1; 3; 13]. По-видимому, подобные эффекты реализуются посредством модуляции функциональных свойств нейрональных мембран [1; 15].

Лебедева Н. Н. и соавторы [12] показали, что воздействие ЭМП миллиметрового диапазона (КВЧ) широкого спектра интенсивностей (0, 2 ... 1000 мВт/см²) на мозг животных вызывает увеличение представленности веретенообразной биоэлектрической активности, что показывает индукцию активности синхронизирующих систем мозга. Кроме того, от-

мечалась периодически возникающая (в момент включения и выключения, а также последствия) десинхронизация ЭЭГ. Характерным, по мнению авторов, является также развитие эпилептиформной активности.

Большинство факторов физической природы в историческом плане первоначально исследовались в связи с их периферическими эффектами. Это утверждение справедливо для локальной гипертермии, воздействия излучением КВЧ-диапазона, лазерного излучения, переменного магнитного поля (ПемП) и др. Для каждого из указанных факторов в последующем были обнаружены свое-