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., Сыновец О. А. Перспективы использования аналогов нейропептидов в комплексном консервативном лечении хронического панкреатита // Наук. вісн. Ужгород. унту. Серія «Медицина». — 1999. — Вип. № 10. — С. 66-67.

72. *Експериментальне* обгрунтування 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 підгрунтям 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 шиклической деятельности нейрональных 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 последействия) 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-

образные и весьма важные эффекты, свидетельствующие о значительном компоненте центральных механизмов в реализации их действия [4; 7; 10; 19; 20].

Наиболее примечательной является история использования импульсного магнитного поля высокой интенсивности как раздражителя структур головного мозга, которая сегодня известна как транскраниальная мозговая стимуляция (ТМС). Вначале данный метод, ввиду высокой интенсивности стимулов (до 2,0 Тл), применялся для индукции токов в периферических нервных стволах, но вскоре были осуществлены исследования эффективности данного метода для картирования двигательных и речевых зон головного мозга, диагностики сохранности двигательных кортикоспинальных путей [22].

Исследование центральных эффектов ТМС показало ее антидепрессивное действие [21], проявляющееся в том числе и у пациентов, страдающих большой депрессией, не поддающейся фармакологической коррекции. При этом одним из возможных побочных эффектов ТМС является формирование судорожного синдрома, хотя данное осложнение не имеет четкого обоснования в плане механизмов развития — наряду с его формированием имеются сообщения о том, что ТМС оказывает противосудорожное действие [21; 22]. В работе [22] указывается, что высокочастотная ТМС, осуществляемая на зону левой дорсолатерально-префронтальной коры и проводимая в качестве дополнительного лечебного мероприятия при фармакорезистивной форме депрессии, сопровождается развитием комплексных парциальных судорог, развивающихся с фронтальных участков мозга. В исследовании наблюдали женщин, у которых регуляция возбудимости структур мозга имеет сложный характер, осуществляемый в

том числе и за счет стероидных гормонов, метаболитов прогестерона, имеющих способность воспроизводить спайк-волновую активность в структурах мозга, характерную для абсансной формы эпилепсии. Авторы отмечают также, что возможным механизмом формирования подобного судорожного синдрома является действие антидепрессантов, модулирующих обмен норадреналина.

В работе [21] исследовано влияние ТМС, применяемой на область теменно-височных отделов черепа крысы на судороги, провоцируемые с помощью электрошока. Авторы применили методику воздействия дважды в день ТМС интенсивностью 2, 5 Тл в течение 4 с и частотой воздействия 20 Гц. Были изучены эффекты в двух группах животных на протяжении 16 дней. На 11, 17 и 21-й дни (5 сут после последней ТМС) проводили электрошоковое раздражение. Было установлено, что на 11-е сутки проведения ТМС не отмечалось влияния на судорожные проявления, однако, на 17-е сутки имело место снижение судорожных реакций как по числу животных с судорогами, так и по длительности судорожных проявлений. На 21-е сутки противосудорожное действие ТМС исчезало. Таким образом, согласно мнению авторов, ТМС оказывает эффекты, сходные с воздействием самого электрошока на судорожные пороги, и данные эффекты являются кратковременными.

Нейрональные основы кратко- и долговременных эффектов ТМС на ткань мозга остаются неясными. В исследовании [19] показано, что вызванная путем ЭС перфорантных путей активность нейрональных популяций гиппокампа крыс под влиянием ТМС существенным образом изменяется. При этом использовались одиночные миллисекундные импульсы магнитного поля с инговатим температированием поля с ингорамента поля

тенсивностью 2, 2 Тл (при максимальной интенсивности тока расчет величины для расстояния 1-1, 5 см от центра катушки показал, что максимальная напряженность электрического поля составила 660 В/м). Применялись частоты стимуляции 1, 10 и 25 Гц с таким расчетом, чтобы общая продолжительность воздействия составила 2 с. При этом отмечено, что однократная ТМС обеспечивает эффект усиления популяционного ответа, снижение ответа в условиях применения фенфлурамина — препарата, вызывающего увеличенное высвобождение серотонина. В то же время ежедневные ТМС (по 2 с однократно), применявшиеся на протяжении недели (хроническая ТМС), обеспечивали увеличение амплитуды потенциалов в тесте парной стимуляции, что свидетельствовало о нарушении механизмов возвратного тормозного контроля пирамидных нейронов, а также снижало эффекты агониста бета-адренорецепторов изопротеренола, который в контрольной группе вызывал увеличение популяционно-пикового ответа.

В проведенных нами исследованиях [6] установлено, что ТМС низкой частоты (2/с, длительность — 10 с) и относительно низкой индукции магнитного поля (на пике импульса — 0, 1 Тл) предотвращала генерализованные клонико-тонические припадки, сокращала длительность эпилептиформной активности (ЭпА), вызываемой тестирующей киндлинговой электростимуляцией (ЭС) миндалины у крыс линии Вистар, до $(32,3\pm4,7)$ с, в контроле - (58,7±6,0) c, P<0,05. Исследования общей мощности ЭЭГ в течение ЭпА показало ее незначительное снижение во всех структурах мозга под влиянием ТМС (на 10 % в сравнении с ложной ТМС) в начальном периоде развития активности (первые 16 с). В периоде окон-

№ 1 2003

чания ЭпА (последние 16 с) подобные различия сохранялись в гиппокампе, затылочной и фронтальной зонах коры. Анализ динамики различных частотных диапазонов ЭЭГ в различных структурах мозга показал, что снижение в этот период показателя мощности в наибольшей степени отмечается в отношении тета-, бета- и гамма-ритмов, в то время как мощность дельта-ритма возрастает [6]. Таким образом, механизмы ТМС-индуцированного противоэпилептического эффекта могут быть связаны с активацией механизмов дельтаритмогенеза, а также частично – за счет реализации дисфасилитационного механизма путем угнетения активности пейсмекера альфа-ритма [6].

В проведенных нами исследованиях установлено, что через 24 ч с момента проведения ТМС (100 импульсов, 0,1 Тл) у интактных крыс-самцов линии Вистар регистрируется редукция горизонтальной и вертикальной двигательной активности, выраженность которой соответствует эффектам диазепама, наблюдавшимся через 20 мин с момента внутрибрюшинного применения в дозе 0,5 мг/кг. Аналогичное введение диазепама (0,5 мг/кг) после предварительной ТМС обеспечивало более выраженную, чем при раздельных воздействиях, редукцию вертикальных стоек животных и снижало число исследований отверстий в полу «открытого поля». Показатели теста «открытого поля» после введения диазепама (0, 5 мг/кг, внутрибрюшинно), произведенного через 2 ч с момента ТМС (100 импульсов, 0,1 Тл) не отличались от таковых, наблюдаемых при раздельном применении диазепама и ТМС.

Таким образом, полученные результаты показали, что ТМС по ряду параметров обеспечивает усиление действия диазепама в отношении исследова-

тельской двигательной активности крыс в тесте «открытого поля». Причем, данный эффект усиления действия препарата отмечается через 24 ч с момента воздействия и отсутствует в течение раннего постстимуляционного периода.

В то же время, следует отметить, что ранее было установлено усиление сомногенного действия тиопентала, которое отмечалось в раннем послестимуляционном периоде (0,5-2 ч)после осуществления воздействия пятьюдесятью импульсами [11]. При этом тиопенталиндуцированный сон наиболее выраженным образом усиливался на 30-й минуте, а не через 2 ч, в то время как двигательная активность животных через 2 ч с момента воздействия была снижена в большей степени, чем через 30 мин, и не была связана с миорелаксацией.

Данная динамика эффектов может объясняться тем, что в раннем послестимуляционном периоде под влиянием ТМС осуществляется активирование системы ГАМК-ергической медиации мозга за счет высвобождения запасов ГАМК, которая играет важную роль в реализации действия тиопентала. В этот временной интервал отмечается развитие противоэпилептических эффектов ТМС [22]. В то же время, отсроченные эффекты ТМС могут быть связаны с пластическими изменениями на уровне рецепторных систем или метаболизма отдельных медиаторов [19]. Причем, в ряде случаев отмечается формирование эффектов, связанных с недостаточностью ГАМК-ергических тормозных механизмов [19].

Представляет интерес тот факт, что ТМС не вызывает миорелаксации, характерной для действия диазепама [11], что может свидетельствовать о специфических механизмах влияния ТМС на бензодиазепин-ГАМК-рецепторный комплекс.

Рассматривая механизмы осуществления биологических эффектов вихревых магнитных полей, следует отметить, что А. А. Яшин [18] установил принципиальный факт значения направления движения вихревого магнитного поля для возникновения биологического эффекта. Автор указывает, что активность пепсина в организме человека увеличивается при правостороннем направлении и уменьшается — при левостороннем направлении вихревой магнитной компоненты. Данный эффект объясняется фундаментальным отличием устройства биологических объектов от объектов неживой природы, а именно — превалированием левовращающих мономеров. Обращает на себя внимание тот факт, что данные эффекты также могут иметь значение и для разработки проблемы асимметрии функций мозга.

Значительный интерес представляют эффекты транскраниального применения лазерного излучения низкой интенсивности инфракрасного диапазона (ЛИНИ) на поведение животных. Известна способность данного излучения проникать в ткани на значительную глубину, индуцировать активность металлосодержащих ферментов, модулировать процессы перекисного окисления липидов [10; 16], имеющих важное значение в деятельности головного мозга. В последнее время [9] обсуждается возможный фотоакцептор действия ЛИНИ компонент дыхательной цепи — цитохром-с-оксидаза. В качестве первичных механизмов воздействия света на молекулы фотоакцепторов обсуждаются: ускорение переноса электронов в дыхательной цепи благодаря изменению в редокс-свойствах ее компонентов в результате фотовозбуждения, уменьшение количества NO, связанного в каталитическом центре цитохром-с-оксидазы, локализованный преходящий нагрев абсорбирующих хромофоров, увеличение концентрации супероксидного аниона вследствие активации дыхательной цепи, генерация синглетного кислорода. В качестве вторичных реакций на облучение рассматриваются окислительный стресс и экстрасинтез АТФ.

Нами в условиях острого эксперимента на крысах линии Вистар установлено, что влияние ЛИНИ (длина волны — 680 нм, мощность — 5 м**В**т, длительность воздействия -10 мин, общая площадь излучения — 5 мм²) на головной мозг сопровождается уменьшением длительности активного бодрствования, увеличением фазы медленноволнового и парадоксального сна [5]. Кроме того, отмечалось сокращение периода засыпания и возникновения фазы парадоксального сна. Анализ полученных результатов с помощью дисперсионного метода показал значительное влияние ЛИНИ на исследуемые показатели, за исключением фазы пассивного бодрствования.

Представляет интерес тот факт, что ЛИНИ восстанавливает нарушенные в связи с резерпин-индуцированной деструкцией катехоламинергической системы показателей парадоксального сна у животных. Высказано предположение о том, что дозированное воздействие способствует восстановлению нарушенного в связи с развитием патологических процессов парадоксального сна — универсального антистрессорного механизма мозга [17].

Существенно новым направлением, которое сегодня предложено для разработки, является сочетанное применение нескольких (чаще двух) факторов физической природы. Известны положительные эффекты магнитолазерных влияний, в основе которых лежит более значительное перемещение высоко-энергетических частиц, «нака-

чиваемых» лазером, с чем связывают пролонгирование эффектов лазерного воздействия. В определенном смысле сочетание напоминает феномены, наблюдаемые при ЭПР или ЯМР, когда индукция постоянного магнитного поля и определенная частота радиоволн эффективно выявляют в среде атомы/молекулы определенных характеристик. Привлекательность подобного сочетания объясняется возможностью воздействовать на определенные молекулярные группировки в условиях заболевания.

Е. Е. Фесенко [14] показал, что слабые комбинированные магнитные поля (постоянное поле — 25–130 мкТл; переменное поле — 0,01-0,2 мкТл, диапазон эффективных частот переменной компоненты — 1-10 Гц) существенно ускоряют процессы гидролиза ряда белков и пептидов (ангиотензин 1, А- и Б-цепи инсулина быка и др.). Установлено, что: 1) эффект передается через предварительно обработанный магнитными полями растворитель; 2) эффект проявляется в присутствии ряда ингибиторов протеаз и ферментов-инактиваторов перекисей (каталазы и пероксидазы хрена с субстратом), что указывает на непричастность соответствующих ферментативных систем к развитию наблюдаемых эффектов. Автором было показано, что воздействие очень слабых МП с переменной компонентой порядка десятков нанотесла и постоянного МП, сравнимого по величине с геомагнитным полем, в условиях, соответствующих «циклотронному резонансу» для ионных форм молекул ряда аминокислот, приводит к существенному снижению устойчивости ДНК хроматина к ДНК-азе [14].

Можно полагать, что эффект ускорения спонтанного гидролиза белков при воздействии слабых МП является принципиально важным в оцен-

ке их биологической активности, а также может оказаться существенным для исследований структуры белков. Учитывая, что нейропептиды играют исключительную регулирующую роль, инициируют практически все нейроэндокринные процессы [17], данные закономерности представляются весьма важными.

Таким образом, анализ литературных данных и результатов собственных исследований свидетельствует о высокой степени восприимчивости структур нервной системы к действию ЭМП. Мало исследованы такие аспекты, как участие нейромедиаторных систем в развитии эффектов ЭМП, изменение реактивности структур мозга в отношении фармпрепаратов, модулирующих функциональное состояние соответствующих нейромедиаторных систем мозга. Вместе с тем, данное направление создает принципиальную возможность снижения дозировок нейротропных препаратов, уменьшая их побочное действие [6; 11].

Важным преимуществом воздействия физических факторов является локальный характер влияния. С помощью неинвазивного воздействия можно добиться активирования строго локализованной структуры мозга. При этом, по сути, создается возможность, например, картирования образований мозга относительно их способности к поддержанию или ограничению перекисных механизмов. Так, локальная ЭС мозжечка обеспечивает повышение антиоксидантного потенциала тиол-дисульфидной системы как в крови животных, так и в ткани мозга [8], что позволяет отнести данную структуру к «антиоксидантной системе» мозга.

Можно полагать, что неинвазивная транскраниальная активация структур мозжечка представляется весьма перспективной в качестве купирова-

№ 1 2003 107

ния процессов, в том числе старения, в основе которых лежат усиленные перекисные процессы.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Афромеев В. И., Хадарцев А. А., Яшин А. А. Биофизика полей и излучений и биоинформатика // Основы физико-биологической и технической реализации управляющих воздействий высокочастотными электромагнитными полями в медицине: Под ред. А. А. Яшина. Тула: ТГУ, НИИ НМТ, 1999. 508 с.
- 2. Владимирский Б. М., Темурьяни Н. А. Влияние солнечной активности на биосферу-ноосферу. М.: Изд-во МНЭПУ, 2000. 374 с.
- 3. *Магнитное* поле как мощный фактор внешнего воздействия на биологические объекты / Воробьева Т. И., Солтанов В. В., Чумак Н. Г. и др. // Вестн. новых мед. технологий. 2000. Т. VII, № 3–4. С. 21-22.
- 4. Влияние электромагнитного поля низкой интенсивности на генераторы возбуждения в коре головного мозга / Л. С. Годлевский, В. Н. Низов, В. Н. Запорожан, Т. Б. Реброва // В сб.: «Применение КВЧ-излучения низкой интенсивности в биологии и медицине». VII Всесоюзный семинар, Москва, Звенигород, 13–15 ноября 1989. С. 58.
- 5. Зміни циклу неспання-спання за умов впливу на головний мозок щурів низькоінтенсивного лазерного випроміновання / Л. С. Годлевський, О. М. Мацко, О. В. Мандель та ін. // Одес. мед. журнал. 2000. № 2. С. 15-17.
- 6. Влияние транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) на эпилеп-

- тиформную активность у крыс с электростимуляционным киндлингом / Л. С. Годлевский, Е. М. Барняк, А. М. Мацко и др. // Нейрофизиология. 2001. Т. 33, № 2. С. 129-133.
- 7. Девятков Н. Д., Голант М. Б., Бецкий О. В. Миллиметровые волны и их роль в процессах жизнедеятельности. М.: Радио и связь, 1991. 168 с.
- 8. Жилінська А. В., Костюшов В. В., Годлевский Л. С. Антиоксидантні механізми здійснення ефектів електростимуляції кори мозочка // Вісн. мор. медицини. 2001. № 1. С. 110-112.
- 9. *Кару Т. И.* Клеточные механизмы низкоинтенсивной лазерной терапии // Успехи совр. биологии. 2001. Т. 121, № 1. С. 110-120.
- 10. *Козель А. И., Попов Г. К.* Механизм действия лазерного облучения на тканевом и клеточном уровнях // Вестн. РАМН. 2000. № 2. С. 41-43.
- 11. Нейротропное действие электромагнитного поля большой интенсивности / В. И. Кресюн, Л. С. Годлевский, П. Б. Антоненко, В. В. Годован // Современные аспекты лечения эпилепсии: Тез. конф. Одесса. 2001. С. 21-22.
- 12. Влияние электромагнитного поля мобильного телефона на биоэлектрическую активность мозга человека / Н. Н. Лебедева, А. В. Сулимов, О. П. Сулимова и др. // Биомед. радиоэлектроника. 1998. № 4. С. 3-12.
- 13. Мартынюк В. С., Мартынюк С. Б. Влияние экологически значимого переменного магнитного поля на метаболические параметры в головном мозге животных // Биофизика. 2001. Т. 46, Вып. 5. С. 910-914.
 - 14. Фесенко Е. Е. Гидролиз ряда

- пептидов и белков в слабых комбинированных постоянном и низкочастотном переменном магнитных полях // Биофизика. 2001. Т. 46, Вып. 2. С. 235-240.
- 15. Холодов Ю. А., Лебедева Н. П. Реакции нервной системы человека на электромагнитные поля. М.: Наука, 1992. 135 с.
- 16. Чичук Т. В., Страшкевич И. А., Клебанов Г. И. Свободнорадикальные механизмы стимулирующего действия низкоинтенсивного лазерного излучения // Вестн. РАМН. 1999. № 2. С. 27-32.
- 17. Шандра А. А., Годлевский Л. С., Брусенцов А. И. Киндлинг и эпилептическая активность. Одесса, 1999. 270 с.
- 18. Яшин А. А. Электромагнитное облучение живого организма с учетом характеристик киральности («киральный резонанс») // Вестн. новых мед. технологий. 2000. Т. VII, № 3–4. С. 17.
- 19. Ebert U., Ziemann U. Altered seizure susceptibility after high-frequency transcranial magnetic stimulation in rats // Neurosci. Lett. 1999. Vol. 273, N 1. P. 155-158.
- 20. Neuronal responses to low-intensity electromagnetic fields at 900 Mhz. BEMS / P. Semm, S. Marhold, K. P. Dombek et al. // Abstract Book. Eiteenth Annual Meeting. Canada. June 9–14. 1996. P. 29-32.
- 21. Tergau F. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation imroves intractable epilepsy // Lancet. 1999. Vol. 353, N 6. P. 2209.
- 22. Transcranial magnetic stimulation: its current role in epilepsy research / U. Ziemann, B. J. Steinhoff, F. Tergau, W. Paulus // Epilepsy Res. 1998. Vol. 30, N 1. P. 11-30.

УДК 577.35:537

Л. С. Годлевский

ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ФАКТОРОВ ФИЗИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ НА АКТИВНОСТЬ МОЗГА

В обзоре собственных и литературных данных автор обосновывает необходимость исследования транскраниального воздействия физическими факторами (импульсные магнитные, ЭМ-поля) на образования мозга с целью разработки неинвазивного локального метода активации нейрональных образований, модуляции чувствительности нейрональных популяций к действию нейромедиаторов и фармакологических препаратов. Обосновывается целесообразность использования сочетанного влияния физических факторов на ткань головного мозга.

Ключевые слова: головной мозг, электромагнитные волны, транскраниальная магнитная стимуляция.

UDC 577.35:537

L. S. Godlevsky

THE INFLUENCE OF SOME FACTORS OF PHYSICAL NATURE UPON BRAIN ACTIVITY

In the review of the literature data and of his own researches the author grounds the necessity of the investigations of transcranial influences by physical factors (impulse magnetic stimuli, electro-magnetic fields) upon the brain structures with the aim of working out the noninvasive local activation of neuronal mass, modulation of the sensibility of neuronal populations to neuromediators and pharmacological drugs. The rationality of combined usage of physical factors upon brain tissue activity is substantiated.

Key words: brain, electromagnetic waves, transcranial magnetic stimulation.