

ні дослідження. На нашу думку, такими можуть бути дослідження біофізичних властивостей мембран кардіоміоцитів, впливу на відповідні іонні канали тощо.

ЛІТЕРАТУРА

1. Годован В. В., Кресюн Н. В. Вивчення протиаритмічних властивостей БАР — похідних дифосфонатів германію. Повідомлення 1. // Одес. мед. журнал. — 2005. — № 6. — С. 22-25.

2. *Observation on models used for the evaluation of antiarrhythmic drugs* / T. Baum, K. K. Eckfeld, A. T. Shropshire et al. // *Archives of International Pharmacodynamics*. — 1971. — Vol. 193. — P. 149-170.

3. *Johansson B., Ljung B. Sympathetic control of rhythmically active vascular smooth muscle as studies by nerve-muscle preparation of portal vein* // *Acta physiol. Scand.* — 1967. — Vol. 70, N 2. — P. 299-311.

4. *Hellstrand P., Johansson B., Norberg K. Mechanical, electrical and*

biochemical effects of hypoxia and substrate removal on spontaneously active vascular smooth muscle // *Acta physiol. Scand.* — 1977. — Vol. 100, N 1. — P. 69-83.

5. *Arner A. Energy turnover and mechanical properties of smooth muscle* // *Acta physiol. Scand.* — 1982. — Suppl. 505. — P. 62.

6. *Pegram B. L. The portal vein as a model for resistance vessels. Vascular neuroeffector mechanisms.* — N. Y.: Raven, 1980. — P. 231.

УДК 577.3

А. П. Енглезі

ВПЛИВ МАГНІТНИХ ПОЛІВ НА ІОННИЙ БАЛАНС ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ УШКОДЖЕННІ

НДІ ТО Донецького державного медичного університету,
Донецький національний університет

Останнім часом у нейробіології збільшується інтерес до слабких низькочастотних змінних магнітних полів (ЗМП) як терапевтичного засобу. Це зумовлено кількома причинами. Застосування ЗМП є неінвазивним засобом, а отже, не завдає додаткової травми, як, наприклад, вживлення електродів при електростимуляції. Воно не викликає больових відчуттів і його дію можна локалізувати в обмеженій ділянці та за обсягом. Основними методами магнітної стимуляції в нейробіології є транскраніальна магнітна стимуляція (ТМС) і магнітосудорожна терапія (МСТ). Ефект ТМС ґрунтується на здатності електричних сигналів різної частоти спричинювати тривалу депресію або потенціацію нейронів [1]. Це робить ТМС досить привабливим методом для корегування динамічних перебудов, механізмів навчання та

пам'яті, для зміцнення активності в альтернативні нейронні сітки.

Разом із тим змінні магнітні поля меншої напруженості, ніж застосовувані в ТМС (близько 1,5 кЕ), мають біологічні ефекти, які можуть виявитися корисними в боротьбі з розвитком патологічних процесів при ушкодженні головного мозку, коли порушується водно-електролітний обмін. Вторинні патологічні процеси при черепно-мозкових травмах (ЧМТ) полягають у зростанні концентрації кальцію, тромбоксанів, простагландинів тощо [2; 3]. У зв'язку з цим, одним із найважливіших напрямків пошуку засобів зниження тяжкості патології в травмованій нервовій тканині є розробка методів корегування концентрації кальцію в ній. Ця обставина зумовлює наш інтерес до електричних і електромагнітних полів (ЕП та ЕМП), оскільки їх пер-

винну дію на біосистеми пов'язують із впливом на транспорт кальцію та інших іонів через клітинні мембрани.

Теоретичні та експериментальні передумови застосування низькочастотної магнітної стимуляції при травмах нервової тканини

Вплив змінних електромагнітних полів на проникність мембран клітин досліджено як теоретично, так й експериментально. У [4] на стандартній математичній моделі мембрани показано, що зовнішнє змінне електричне поле може викликати зміну провідності іонних каналів, але тільки в тому разі, якщо частота прикладеного поля є близькою до деякої власної частоти. В інших теоретичних роботах [5; 6] дослідили зміну швидкості потоку кальцію через мембранні канали великих сферичних і



втягнених клітин при експозиції в змінних електричному та магнітному полі. Показано, що порогові величини полів з частотою 50 Гц лежать у межах одиниць—десятьків ерстед. Оригінальний механізм впливу ЗМП на іонну проникність клітинних мембран запропонований у [7]. Показано, що за певних співвідношень між частотою й амплітудою зовнішнього ЗМП може відбуватися параметричне збільшення амплітуди коливань іонів і, відповідно, іонної проникності. У працях В. В. Ледньова (наприклад, [8]) запропоновано формули для визначення амплітуд і частот постійного та змінного магнітних полів, що відповідають магнітному параметричному резонансу іонів, зв'язаних з білками, наприклад кальмодуліном.

Деякою мірою теоретичні прогнози підтверджуються експериментальними дослідженнями, але тим же часом можуть й заперечувати їх. Так, використовуючи "patch clamp"-техніку, японські автори [9] дослідили дифузію іонів кальцію через окремих іонний канал при дії комбінованих постійного та змінного магнітного полів, настроєних на параметричний резонанс кальцію в кальмодуліні згідно з теоретичною моделлю [8]. Однак під час експерименту не вдалося зафіксувати будь-які зміни, хоча сумнівів у справності й високій чутливості техніки не було. У роботі інших авторів [10] досліджено вплив імпульсного електромагнітного поля (ЕМП) з частотою 50 Гц та індукцією 3 мТл на динаміку кальцію в клітинах астроцитом людини. Попереднє хімічне (фосфор (1,2 мкМ) або кофеїн (20 мМ)) uszkodження клітин призводило до неабиякого збільшення внутрішньоклітинної концентрації кальцію. Після впливу полем концентрація основного кальцію в клітинах зростає, при сумісній дії з кофеїном спостерігали анало-

гічний ефект. Після попереднього uszkodження клітин тільки фосфором або фосфором разом із кофеїном дія ЕМП призводила до зменшення внутрішньоклітинної концентрації кальцію. Для оцінки впливу ЕМП на мембрану, клітини, uszkodжені фосфором, поміщали у вільний від кальцію розчин на час, за який поза полем концентрація кальцію всередині клітини не змінюється. Експеримент проведено без і при додаванні кофеїну. Виявлено зниження внутрішньоклітинної концентрації кальцію. При цьому ЕМП не мало впливу на клітинну проліферацію або загибель клітин, що залишалися незмінними після експозиції.

У роботі [11] вивчали вплив ЗМП 60 Гц на зміну внутрішньоклітинного рівня кальцію у хроматинних клітинах бичачих надниркових залоз. Спостереження за станом кальцію проводили методом флуоресценції на клітинах з уведеним кальцієвим індикатором fluo-4 у період експозиції у магнітному полі з індукцією 0,01; 0,1; 1,0; 1,4; 2,0 мТл. При порівнянні кількості та типів переміщення кальцію в досліді й контрольних групах вірогідних різниць не відзначено. У перший з восьми днів культивування виявлено вірогідну різницю кількості відповідей клітин на додавання антагоніста нікотинхолінергічних рецепторів — диметилфенілпіперазину — між дослідними групами (1 і 2 мТл), а також між ними та обома контрольними. Вірогідні різниці за кількістю відповідей на додавання KCl у деполяризуючій концентрації не виявлено. Отже, кальцій у бичачих хроматинних клітинах надниркових залоз виявився не сприйнятливим до дії поля, проте нікотинові рецептори плазматичної мембрани можуть відчувати його вплив.

У роботі [12] виявлено вплив КМП ($H_0=27-37$ мкТл; $H_A=13-114$ мкТл і $f=7-72$ Гц) на транспорт кальцію з використанням

високоочищених везикулярних мембран. На підставі результатів експериментів стверджується, що при певному поєднанні постійне й змінне поля прямо впливають на мембранний білок у кальцієвому каналі мембрани. Автори [13] встановили, що експозиція в ЗМП 50 Гц 50 мкТл і статичному МП (57 і 15 мкТл вертикальна й горизонтальна складові відповідно) призводить до стійкого збільшення внутрішньоклітинної концентрації кальцію в пітуїтарних клітинах щурів: з початкового рівня (185 ± 4) нМ до (326 ± 41) нМ. При цьому 29 % від усіх клітин мали концентрацію більше 300 нМ і були ідентифіковані як лакотропи. Зростання концентрації кальцію для більшості клітин відбувалося за рахунок його дифузії через електрозалежні дигідропіридин-чутливі кальцієві канали, інгібовані PN 200-110. У додаткових експериментах показано, що варіації кальцієвого балансу лакотропів були пов'язані з погіршенням деяких мітохондріальних процесів. У [14] відзначено зменшення осциляції кальцію в людських лейкоцитних Т-клітинах під впливом ЗМП з частотою 50 Гц і $10\cdot 10^{-3}$ Гц. У [15] показано, що калієвий канал є сприйнятливим до взаємодії ЗМП з $f=50$ Гц різної напруженості.

Авторами [16] досліджено вплив електричного поля (60 Гц, 6 або 60 мкВ/см², експозиція 30 хв або 24 год) на рівень кальцію в цитозолі спленоцитів, стимульованих конканаваліном-А або фітохемаглютиніном. Загибель клітин знизилася на 2 %. Вплив лише ЕП 6 мкВ/см² не спричинив зміни рівня кальцію, але при поєднанні із лецитином дії спостерігалася значне збільшення рівня цитозольного кальцію в клітинах. Іншими авторами [17] отримано схожі результати — комбіновані магнітні поля, що формально відповідають кальцій-іонному резонансу, не



мали самостійного ефекту зміни цитозольної кальцієвої концентрації. Однак ефект з'являється в присутності сірки.

Помітний вплив ЗМП має на водно-сольовий обмін у мишей [18; 19]. В умовах дії поля (6,5 Гц і 8 Гц, ~60 Е) змінюється низка пов'язаних із властивостями мембран показників функціональної активності клітин крові людини й тварин — статистично значуще збільшується концентрація малонового діальдегіду, знижуються осмотична резистентність еритроцитів і вихід білка до інкубаційного середовища. Пригнічується фагоцитарна активність лейкоцитів [20; 21]. Відомо, що змінні ($f=1,5-50$ Гц) магнітне поле (60 Е) й електричні струми (10 мА) змінюють проникність клітинних мембран рослин для іонів важких металів [22–25].

У світлі вищесказаного цікавими є висновки авторів [26]: на основі результатів досліджень (ІЧ-спектроскопії) стани мембранних білкових структур при впливі ЗМП (50 Гц, 41,7–43,6 мТл) встановлено, що магнітне поле має зворотний вплив на згин N-H зв'язку й розтягуючі коливання C-N зв'язку в пептидних ланцюгах, а також змінює вторинну структуру в білках клітинних мембран. Отже, дослідження можливості застосування низько-частотних ЗМП з метою корегування іонного балансу в нервовій тканині видаються досить перспективними.

Катіонний баланс головного мозку при експериментальній ЧМТ та експозиції в ЗМП

Перед обговоренням результатів впливу ЗМП на травмовану нервову тканину розглянемо характер змін іонного балансу при ушкодженні головного мозку (5-та доба експериментальної ЧМТ) у мишей [27–30]. Зазначимо, що при травмі відбуваються неабиякі

різноспрямовані зміни концентрації іонів магнію та кальцію. Одночасно нервова тканина не позбувається й не накопичує іонів натрію та калію, незмінним є й загальний вміст основних катіонів (Mg^{2+} , Ca^{2+} , K^+ , Na^+). При збільшенні $[Ca^{2+}]$ така сталість зумовлена компенсованим зниженням його природного антагоніста [2] у клітині — $[Mg^{2+}]$. Як наслідок, у травмованому мозку відбуваються зміни деяких співвідношень іонів, наприклад, фізіологічно важливого $[Mg^{2+}]/[Ca^{2+}]$, а також їхньої частки в сумарному вмісті основних іонів.

З аналізованих показників для нас найважливішими є ті, що відображають вміст магнію, а особливо кальцію, оскільки саме Ca^{2+} більшою мірою визначає розвиток патологічних процесів при ушкодженні головного мозку [2; 3]. Однак через відсутність точного теоретичного опису механізму впливу полів на молекулярні процеси клітини й однозначних експериментальних даних необхідно встановити дослідним шляхом найбільш ефективні параметри для застосування в магнітотерапії травмованого мозку.

Згідно з моделлю Вівера [5; 6], для полів із частотою близько 50 Гц біологічно ефективні напруженості визначаються розмірами та формою клітини й мають порядок одиниць–десятків ерстед. Крім того, не слід відкидати можливої ефективності полів із частотами, що трохи відрізняються від 50 або 60 Гц, наприклад, частотами геомагнітних мікропульсацій, резонансу Шумана та ін., поширених у біосфері, і які, без сумніву, несуть інформаційні функції при взаємодії з біосистемами. Виходячи з цього, нами було досліджено ефект ЗМП (30 Е) у діапазоні 1,5–50 Гц при впливі протягом 5 діб (по 30 хв/добу) на інтактних і травмованих тваринах. Спрямованість ефекту практично в усіх випадках вияви-

лася однаковою. Реакція інтактної нервової тканини на ЕМП виражається зміною середніх показників іонного балансу на десятки відсотків від контрольних величин і для деяких показників при певних частотах сягає 100 %. У першу чергу, це стосується співвідношення $[Mg^{2+}]/[Ca^{2+}]$. Натрій і калій, як і за ЧМТ, виявилися практично незмінними. Найменший ефект у цьому експерименті мало ЕМП з частотою 8 Гц, за всіма показниками вірогідних різниць від контрольних даних немає.

Цікаво, що при частотах понад 8 Гц ефект (зростання $[Mg^{2+}]$ або зниження $[Ca^{2+}]$) збільшується. Лінійна залежність від частоти (близько 50 Гц) передбачається теоретичними [5; 6] моделями. Суттєвим є також те, що процеси зростання $[Mg^{2+}]$ та зниження $[Ca^{2+}]$ знаходяться в протифазі — коефіцієнт лінійної кореляції Пірсона $r < -0,8$. Максимальну ефективність мають частоти 1,5 Гц і від 16 до 50 Гц. Однак при 32 Гц варіація вмісту магнію є вищою, ніж при решті частот. Характер частотних залежностей концентрацій іонів калію та натрію в цілому відповідають залежностям для двовалентних катіонів, що, напевно, відображає скоординованість процесів транспорту різних іонів під впливом поля.

Висновки

1. Основні порушення катіонного балансу у головному мозку мишей при експериментальній ЧМТ полягають у зниженні вмісту в ній іонів магнію та збільшенні вмісту іонів кальцію.

2. Експозиція (5 діб по 30 хв на добу) мишей з інтактним головним мозком у змінних магнітних полях (30 Е) з частотами від 1,5 до 50 Гц приводить до збільшення співвідношення $[Mg^{2+}]/[Ca^{2+}]$.

3. Вплив ЗМП на мишей із травмованим мозком також призводить до зниження маг-



ній-кальцієвого співвідношення при частотах 1,5 Гц і від 16 до 50 Гц.

Висловлюємо подяку доценту кафедри біофізики Нецветову Максиму Вікторовичу за спільну роботу при підготовці статті.

ЛІТЕРАТУРА

1. Джордж М. Чудеса магнитотерапии // В мире науки. — 2003. — № 12. — С. 39-49.
2. Гусев Е. И., Скворцова В. И. Ишемия головного мозга. — М.: Медицина, 2001. — 324 с.
3. Черний В. И. и др. Диагностика и лечение отека и набухания головного мозга. — К.: Здоров'я, 1997. — 16 с.
4. Маркевич М. И., Сельков Е. Е. Математическая модель резонансного усиления внешних воздействий на мембрану // Биофизика. — 1986. — Т. 31, вып. 4. — С. 662-666.
5. Weaver James C. et al. Theoretical Limits on the Threshold for the Response of Long Cells to Weak Extremely Low Frequency Electric Fields Due to ionic and Molecular Flux Rectification // Biophys. J. — 1998. — Vol. 75. — P. 2251-2254.
6. Weaver J. C., Astumian R. D. The response of cells to very weak electric fields: the thermal noise limit // Science. — 1990. — Vol. 247. — P. 459-462.
7. Потапенко Т. П., Кучко А. Н., Хиженок П. К. К механизму влияния переменных магнитных полей на ионную проницаемость клеточных мембран // Вісник Донец. ун-ту. — 2000. — Вип. 1. — С. 66-71.
8. Леднев В. В. Биоэффекты слабых комбинированных постоянных и переменных магнитных полей // Биофизика. — 1996. — Т. 41, вып. 1. — С. 224-231.
9. Effect of magnetic field exposure on calcium channel currents using patch clamp technique / Mayumi Obo, Shiro Konishi, Yoshihisa Otaka, Satoshi Kitamura // Bioelectromagnetics. — 2002. — Vol. 23. — P. 306-314.
10. Pessina G. P. et al. Pulsed electromagnetic fields affect the intracellular calcium concentrations in human astrocytoma cells // Bioelectromagnetics. — 2001. — Vol. 22. — P. 503-510.
11. Craviso G. L. et al. Intracellular calcium activity in isolated bovine adrenal chromaffin cells in the presence and absence of 60 Hz magnetic fields // Bioelectromagnetics. — 2002. — Vol. 23. — P. 557-567.
12. Koch C. L. M. Baureus et al. Interaction between weak low frequency magnetic fields and cell membranes // Bioelectromagnetics. — 2003. — Vol. 24. — P. 395-402.
13. Barbier E. et al. Stimulation of Ca²⁺ influx in rat pituitary cells under exposure to a 50 Hz magnetic field // Bioelectromagnetics. — 1996. — Vol. 17. — P. 303-311.
14. Galvanovskis J. et al. Cytoplasmic Ca²⁺ oscillations in human leukemia T-cells are reduced by 50 Hz magnetic fields // Bioelectromagnetics. — 1999. — Vol. 20. — P. 269-276.
15. Ottaviani E. et al. 50 Hz magnetic fields of varying flux intensity affect cell shape changes in invertebrate immunocytes: The role of potassium ion channels // Bioelectromagnetics. — 2002. — Vol. 23. — P. 292-297.
16. HaraKawa Sh. et al. 60 Hz electric field upregulates cytosolic Ca²⁺ level in mouse splenocytes stimulated by lectin // Bioelectromagnetics. — 2004. — Vol. 25. — P. 204-210.
17. Reinbold K. A., Pollack S. R. Serum plays a critical role in modulating [Ca²⁺]_c of primary culture bone cells exposed to weak ion-resonance magnetic fields // Bioelectromagnetics. — 1997. — Vol. 18. — P. 203-214.
18. Влияние переменного магнитного поля на течение гнойного воспалительного процесса и водно-солевой обмен у мышей / П. К. Хиженок, М. В. Нецветов, В. В. Соболев и др. // Электронная обработка материалов. — 2001. — № 4. — С. 83-86.
19. Нецветов М. В., Хиженок П. К. Эколого-биологическая модель влияния переменных магнитных полей на выживание мышей в лимитирующих условиях // Экологія та ноосферологія. — 2002. — Т. 11, № 1-2. — С. 52-58.
20. Хиженок П. К., Зинкович И. И., Нецветов М. В. Магнитоактивность клеток крови человека и животных // Электронная обработка материалов. — 2001. — № 1. — С. 50-56.
21. Хиженок П. К., Нецветов М. В. К клеточному механизму реализации некоторых биологических эффектов солнечной активности и переменных магнитных полей // Проблемы экологии и охраны природы техногенного региона. — Донецк: ДонНУ, 2002. — Вып. 2. — С. 239-243.
22. Хиженок П. К., Александрова Н. В., Нецветов М. В. Проницаемость мембран клеток семян растений для ионов тяжелых металлов в условиях действия переменных магнитных полей // Доп. НАН України. — 1999. — № 8. — С. 166-169.
23. Изменение проницаемости клеток семян ячменя для отрицательных органических ионов в зависимости от частоты действующего переменного магнитного поля / П. К. Хиженок, М. В. Нецветов, Т. П. Кисляк и др. // Там же. — 2001. — № 3. — С. 179-180.
24. Влияние низко- и сверхнизко-частотных переменных магнитных полей на ионную проницаемость клеточных мембран / П. К. Хиженок, Н. В. Добрица, М. В. Нецветов и др. // Там же. — № 4. — С. 161-164.
25. Ионофоретическая активность низко- и сверхнизко-частотных электрических токов / П. К. Хиженок, А. В. Кузик, М. В. Нецветов и др. // Там же. — № 5. — С. 165-167.
26. Ikehara T. et al. Effects of ELF magnetic field on membrane protein structure of living HeLa cells studied by Fourier transform infrared spectroscopy // Bioelectromagnetics. — 2003. — Vol. 24. — P. 457-464.
27. Влияние низко- и сверхнизко-частотных магнитных полей на ионный обмен и патоморфологию нервной ткани головного мозга при открытой проникающей черепно-мозговой травме / А. П. Энглези, П. К. Хиженок, Ю. Д. Титов и др. // Вісник проблем біології і медицини. — 2002. — Вип. 2. — С. 86-93.
28. Влияние низко- и сверхнизко-частотных магнитных полей и электрических токов на ионный обмен открытой проникающей черепно-мозговой травмы / А. П. Энглези, П. К. Хиженок, М. В. Нецветов и др. // Электронная обработка материалов. — 2002. — № 6. — С. 54-59.
29. Энглези А. П., Хиженок П. К., Нецветов М. В. Состояние ионного баланса очагов экспериментальной деструкции головного мозга под действием переменных магнитных полей низкой частоты // Арх. клин. и эксп. медицины. — 2003. — Т. 12, № 2. — С. 16.
30. Применение физических факторов для уменьшения процессов эксайтотоксичности в очагах травматической деструкции головного мозга / А. П. Энглези, П. К. Хиженок, М. В. Нецветов и др. // Матеріали 3-го з'їзду нейрохірургів України. Алушта, Крим. 23-25 вересня 2003 р. — К., 2003. — С. 79.

