

УДК 577.3:612.014.423-426:62-503.55

В.А. Пестряев

### ПРИНЦИПЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СЛАБЫХ ИМПУЛЬСОВ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ПОЛЯ ДЛЯ ТЕСТИРОВАНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И ЕГО НАПРАВЛЕННОЙ КОРРЕКЦИИ

Уральская государственная медицинская академия

Главными задачами исследований реакций центральной нервной системы (ЦНС) на действие электромагнитных полей (ЭМП) является изучение возможности их использования для тестирования и коррекции ее функционального состояния (ФС). Однако биологическое действие слабых ЭМП носит неспецифический характер, а приспособительные изменения на действие такого фактора зависят не только от параметров воздействующих ЭМП, но и от исходного (перед воздействием) ФС ЦНС. Достижение эффекта управления в такой ситуации требует периодического отслеживания изменения ФС ЦНС или параметров, характеризующих эти изменения, а также выбора моментов времени включения воздействия и параметров воздействия, увеличивающих вероятности возникновения требуемых изменений. Т.е. эта задача является кибернетической по своей сущности и требует предвидения реакции системы на воздействие. Только такое вероятностное предвидение открывает путь использования слабых ЭМП как для тестирования ФС ЦНС, так и для его направленной коррекции. Выявление вероятности изменения ФС ЦНС или параметров, его характеризующих, связанное с влиянием ЭМП с определенными параметрами, наиболее оптимально осуществляется в автоматизированных экспериментах, когда существует режим «биологической обратной связи» между текущим значением исследуемого параметра в определенные моменты времени и включением воздействия. Действие биологически значимого раздражителя в такой ситуации приводит к изменению функционирования биологической системы в соответствии с навязанными «правилами игры», что легко выявляется при статистическом сравнении выборок, показывающих вероятности изменения данного ФС (или параметров его характеризующих) при воздействиях и без них.

Для выявления биологических эффектов действия ЭМП на ЦНС чаще всего используется исследование возникающих изменений суммарной биоэлектрической активности головного мозга, регистрируемых в виде электроэнцефалограммы (ЭЭГ) или электрокортикограммы (ЭКоГ). При действии переменных и импульсных ЭМП (ИЭМП), искажающих сигнал ЭЭГ, приходится осуществлять оцифровку сигнала ЭЭГ (регистрацию) после действия поля с некоторой задержкой во времени, нивелирующей наводку. Оптимальные условия подобной регистрации могут быть также осуществлены только в автоматизированных экспериментах.

В случаях использования ИЭМП одним из главных биотропных параметров является частота

следования импульсов (ЧСИ). Значимость этого параметра для получения биологических эффектов хорошо выявляется в тех случаях, когда форма импульса неизменна, а длительность импульсов значительно меньше интервалов между ними, что позволяет регулировать ЧСИ без изменения их формы. С другой стороны, в этом случае возникает возможность регулирования интервала повторения импульсов в зависимости от изменения модулируемого сигнала, что в технических системах принято называть динамической частотно-импульсной модуляцией (ДЧИМ) [8]. Интерес к этому типу модуляции определяется еще и тем, что он используется для передачи информации в самой ЦНС. В простейшем случае этот режим осуществляется за счет синхронизации появления импульса с определенным (задаваемым выше среднего) мгновенным значением сигнала ЭКоГ (или ЭЭГ) и задания времени задержки оцифровки сигнала после появления импульса, необходимого для нивелирования возникающей наводки и определяющего минимальный период между воздействующими импульсами. Интервал между импульсами ЭМП зависит при этом от изменения во времени сигнала ЭКоГ (ЭЭГ), а период между воздействующими импульсами, соответствующий времени задержки, в отличие от режима с фиксированной ЧСИ (ФЧСИ), возникает не на всех последовательностях воздействий. Формирование сигнала ЭЭГ зависит от корреляции межнейронной электрической активности. Существование этой корреляции определяет и уровень сигнала ЭЭГ (ЭКоГ) и уровень корреляции между ЭЭГ и импульсной активностью отдельных клеток коры [2], при этом наиболее значимая связь отмечается во время преобладания процессов синхронизации ЭЭГ (т.е. медленноволновой активности). С этих позиций, синхронизация воздействующего импульса ЭМП с пороговым мгновенным значением оцифровываемого сигнала ЭКоГ, используемая для управления последовательностью во времени импульсов ЭМП, является одним из способов повышения корреляции воздействующих импульсов с собственной биоэлектрической активностью мозга.

Проведенные автором ранее [4, 5] исследования в автоматизированных экспериментах, отвечающие необходимым в этих случаях условиям регистрации, показали эффективность воздействий (длительностью 5 мин, 2 мин, 1 мин, 30 с) слабых (Н: 170-210 А/м; В: 214-265 мТ) импульсных (1 мс) ЭМП на изменение интегральных характеристик спектров (распределений гармоник) ЭКоГ, зависящих как от функционального состояния (ФС) ЦНС перед воздействием, так и от режимов воздействия. В этих исследованиях использовались как режимы воздействия с ФЧСИ ЭМП, так и с ДЧИМ, когда в качестве модулируемого сигнала использовалась ЭКоГ. При этом воздействия ЭМП с ДЧИМ оказались более эффективными.

Изменения использованных в упомянутых экспериментах интегральных характеристик состояния спектра ЭКоГ зависели от перераспределения вклада в него всех составляющих его гармоник. Но изменения биоэлектрической активности ЦНС при действии ИЭМП – это реакции сложной системы на воздействие, повторяющееся (или могущее повториться) через определенный интервал времени. Если при этом су-

ществуют временные зависимости действия ИЭМП на состояние отдельных биоэлектрических генераторов, то возникает вопрос о том, что они должны проявляться в статистически значимых закономерностях изменения вклада в спектр ЭКоГ (ЭЭГ) той гармоники, частота которой соответствует временному периоду между импульсами воздействующих ЭМП.

Эти рассуждения легли в основу постановки экспериментов с использованием алгоритмов включения воздействий ИЭМП, зависящих от вклада в спектр ЭКоГ (ЭЭГ) отдельно взятой «управляемой» гармоники, частота которой соответствовала временному периоду (минимальному временному периоду в случае ДЧИМ) между импульсами ЭМП [6,7].

Оцифровка сигнала ЭКоГ (ЭЭГ) в этих исследованиях составляла 128 отсчетов в с, а эпоха анализа – 2 с. После быстрого преобразования Фурье анализируемого сигнала выделялся ряд из 32 гармоник от 0,5 до 16 Гц с шагом в 0,5 Гц, а из последнего выделялись: амплитуда выбранной для управления гармоники (АУГ), максимальные гармоники  $\delta$ -,  $\theta$ - и  $\alpha$ - ритмов и их амплитуды, а также вычислялись средние значения амплитуд гармоник ритмов (САГР). Для нивелирования изменений амплитуд гармоник, связанных с изменениями среднего квадратического отклонения сигнала ЭКоГ в последовательном ряду измерений, анализу подвергались не значения амплитуд гармоник, а отношения амплитуды исследуемой («управляемой») гармоники к среднему значению амплитуды гармоник соответствующего ритма (АУГ/САГР), характеризующие вклад гармоники в спектр ритма. Для контроля использовалась динамика изменений показателей ЭКоГ (ЭЭГ), регистрируемая перед каждым экспериментом через временные промежутки, соответствующие времени осуществляемых в экспериментах воздействий (10 с).

Использовались два алгоритма (стратегии) включения воздействий: в первом случае, когда целью воздействия было уменьшение вклада гармоники в спектр ритма, включение воздействия после анализа сигнала ЭКоГ осуществлялось, если амплитуда управляемой гармоники была выше средней амплитуды ритма (т.е. соотношение АУГ/САГР > 1); во втором случае, когда целью воздействия было увеличение вклада гармоники в спектр ритма, включение осуществлялось, если амплитуда управляемой гармоники была ниже САГР (т.е. соотношение АУГ/САГР < 1).

В хронических экспериментах на белых крысах было осуществлено 989 10-ти секундных воздействий импульсами (1 мс) ЭМП (170 А/м) с интервалами между импульсами 142-250 мс. В экспериментах использовались как животные, находящиеся в обычном спокойном состоянии, так и животные, у которых перед воздействиями ИЭМП изменялось ФС ЦНС введением препаратов, усиливающих процессы синхронизации и вызывающих преобладание медленных ритмов в ЭКоГ.

У животных, находящихся в обычном спокойном состоянии, воздействия ИЭМП с ФЧСИ не вызывали статистически значимых изменений относительно контроля в поведении «управляемой» гармоники в спектре ЭКоГ. Перекрестное отношение шансов с

контролем оставалось близким к 1. Воздействия ИЭМП с ДЧИМ, наоборот, вызывали существенное изменение отношения шансов. При стратегии включения воздействий, направленной на увеличение вклада управляемой гармоники в спектр ЭКоГ, перекрестное отношение шансов равнялось 1,7, а при стратегии, направленной на уменьшение вклада «управляемой» гармоники – 2,27. Т.е. шансы уменьшения вклада «управляемой» гармоники в спектр ритма ЭКоГ возрастали при включении воздействия с ДЧИМ более чем в два раза по сравнению с контролем, и эффект становился достоверным ( $p < 0,005$ ;  $\chi^2$ -критерий).

Изменения ФС нейронов ЦНС с помощью препаратов приводили к изменениям характера биоэлектрических реакций на действие ИЭМП, зависящим от уровня возбудимости нейронов.

Для усиления процессов возбуждения и облегчения межнейронной (синаптической) передачи нервных импульсов применялось внутривентрикулярное введение подпороговых (140-150 мг/кг и 190 мг/кг) судорожных доз аналептика – кордиамина (пороговая судорожная доза – 201 мг/кг, а токсичная – 225 мг/кг [3]), при которых через 3-5 мин после введения препарата происходит сдвиг преобладающих частот ЭКоГ в сторону медленных ритмов.

При повышенной возбудимости на фоне подпороговых судорожных доз кордиамина (140-150 мг/кг) режим коротких (10 с) воздействий ИЭМП с ФЧСИ, в норме не вызывающий заметных по отношению к контролю изменений, был эффективен ( $p < 0,01$ ) для уменьшения вклада «управляемой» гармоники в спектр ритма, т.е. оказывал такой же по направленности эффект, какой в нормальной ситуации – ИЭМП с ДЧИМ, а шансы уменьшения вклада в спектр ритма ЭКоГ «управляемой» гармоники при включении воздействий ИЭМП с ФЧСИ возрастали в 2,87 раза по отношению к контролю.

Воздействия ИЭМП с ДЧИМ, в отличие от нормальной ситуации, не были эффективны для уменьшения вклада управляемой гармоники в спектр ритма. Наоборот, достоверные ( $p < 0,001$ ) изменения наблюдались в экспериментах, в которых целью воздействия было увеличение вклада гармоники в спектр ритма (перекрестное отношение шансов – 2,71), при этом не только увеличивалось соотношение АУГ/САГР, но и наблюдалось «навязывание» ритма, когда амплитуда управляемой гармоники становилась максимальной в пределах ритма и оставалась таковой на нескольких последовательных интервалах съема информации, проводимых уже без воздействия. В дополнительных экспериментах на фоне более высокой дозы кордиамина (190 мг/кг) воздействия ИЭМП с ДЧИМ интервалом в 10 с не вызывали столь выраженного эффекта, но он восстановился ( $p < 0,005$ ) при уменьшении интервалов воздействия, производимых с таким расчетом, чтобы за время воздействия проходило лишь 10-12 импульсов ЭМП. Т.е. более выраженная возбудимость (большая доза кордиамина) требовала применения меньшего количества импульсов воздействия, являющегося в этом случае своеобразным «пусковым» фактором для выявления данного эффекта.

В другой части экспериментов для обеспечения преобладания в ЦНС процессов торможения (при котором также происходит доминирование медленных ритмов, но за счет других механизмов) вводились большие дозы (1-1,5 мг/кг) транквилизатора – реланиума (сибазона). Последний, помимо ярко выраженного седативного эффекта, еще и повышает порог судорог (т.е. оказывает на ФС нейронов ЦНС влияние, противоположное действию аналептиков). При этом достоверные влияния воздействий (10 с) наблюдались лишь при стратегии их включения, направленной на увеличение вклада «управляемой» гармонике в спектр ритма ЭКоГ, причем независимо от режима воздействующих ИЭМП, как при режиме ЭМП с ДЧИМ ( $p < 0,01$ ), так и при ИЭМП с ФЧСИ ( $p < 0,05$ ).

Полученные закономерности свидетельствуют о том, что выраженность влияния ИЭМП на изменение ФС нейронов ЦНС определяется уровнем корреляции их электрической активности во времени по отношению к последовательности воздействующих импульсов, а направленность возникающих адаптивных изменений и их динамика во времени во многом определяется исходным ФС нейронов ЦНС.

Исследования на добровольцах с регистрацией ЭЭГ подтвердили общий характер суммарных биоэлектрических реакций на короткие воздействия ИЭМП, полученный на животных.

В 50 исследованиях на 6 испытуемых изучалась зависимость изменения вкладов в спектр ЭЭГ гармоник (5 и 7 Гц), соответствующих минимальным при ДЧИМ периодам времени задержки 200 и 142 мс между короткими (1 мс) импульсами (170 А/м) ЭМП. Во время исследований (5 мин) автоматическое включение воздействий на каждый последующий интервал из 10 с, как и в предыдущих исследованиях, осуществлялось при соответствии одному из 2-х решающих правил: первое – если соотношение АУГ/САГР  $> 1$ ; второе – при соотношении АУГ/САГР  $< 1$ . Контролем служила динамика характеристик ЭЭГ-сигнала (эпоха анализа 2 с) в течение 5 мин до воздействий, регистрируемая через интервалы времени 10 с. Достоверное ( $p < 0,01$ ) влияние на изменение «управляемой» гармонике, направленное на уменьшение ее вклада в спектр ритма, было получено, как и у животных, находившихся в обычном спокойном состоянии, только при первом режиме включения воздействий. Перекрестное отношение шансов с контролем составило 2,05.

В исследованиях на испытуемых была выявлена и некоторая «частотная специфичность» действия ИЭМП. Во втором режиме включения воздействий, когда не было достоверного влияния на изменение вклада «управляемой» гармонике в спектр 0-ритма, наблюдались более значительные изменения соотношений вкладов  $\delta$ -,  $\theta$ -,  $\alpha$ -,  $\sigma$ -ритмов в спектр мощности ЭЭГ, выраженность которых зависела от периода минимального времени задержки между импульсами. Наибольшие изменения наблюдались при периоде задержки 142 мс, т.е. тогда, когда ЧСИ на отдельных временных интервалах воздействия приближалась к 7 Гц. И только при этом режиме воздействий у всех испытуемых всегда возникали изменения вегетативных показателей, связанных с состоянием сердечно-

сосудистой системы, проявляющиеся в снижении среднего артериального давления ( $p < 0,01$ ). Выраженность снижения среднего артериального давления зависела от исходных показателей. Снижение было минимальным при исходно нормальных показателях и значительно более выраженным (15-20 мм Hg) при повышенных, «гипертонических» показателях. Помимо «частотной специфичности», на примере этого эффекта снова была показана значимость временного аспекта воздействия. Тот факт, что подобного эффекта действия ИЭМП не было при первом варианте включения воздействий, происходящих при значительном присутствии гармонике 7 Гц в спектре ЭЭГ, позволяет сделать вывод о том, что данный эффект действия ИЭМП на структуры ЦНС, оказывающие влияние на ФС нейронов сосудодвигательного центра, проявляется, прежде всего, в те моменты времени, когда в спектре ЭЭГ нет существенной гармонической составляющей 7 Гц.

Таким образом, проведенные исследования показали, что временные аспекты воздействий ИЭМП, касающиеся как управления последовательностью импульсов во время воздействия, так и управления включением воздействий, имеют принципиальное значение для проявления и выраженности биологического эффекта, особенно при кратковременных воздействиях. Показана перспективность использования при воздействиях ИЭМП на ЦНС технологий, основанных на принципах адаптивного биоуправления.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гутман А.М. Биофизика внеклеточных токов мозга. – М.: Наука, 1980. – 154с.
2. Жадин М.И. Биофизические механизмы формирования электроэнцефалограммы. – Л.: Наука, 1971. – 319с.
3. Колла В.Э., Сыропятов Б.Я. Дозы лекарственных веществ и химических соединений для лабораторных животных. – М.: Медицина, 1998. – 263с.
4. Пестряев В.А. Управляемое воздействие импульсного электромагнитного поля на центральную нервную систему // Биофизика. – 1994. – Т. 39. – Вып. 3. – С.515-518.
5. Пестряев В.А. Автоматизированные исследования реакций центральной нервной системы на действие низкоинтенсивных импульсов электромагнитного поля // Вестник УГМА. – 1997. – Вып. 3. – С.13-16.
6. Пестряев В.А. Применения обратной связи в исследованиях биоэлектрических реакций центральной нервной системы на действие низкоинтенсивных импульсных электромагнитных полей // Второй Международный Конгресс «Слабые и сверхслабые поля и излучения в биологии и медицине», Санкт-Петербург, 3-7.07.2000. – СПб, 2000. – С.184-185.
7. Пестряев В.А. Изменения динамики суммарной биоэлектрической активности головного мозга при коротких воздействиях низкоинтенсивных импульсных электромагнитных полей // XVIII съезд физиологического общества им. И.П. Павлова. – Казань, 2001. – С.188.

8. Попков Ю.С., Ашимов А.А., Асаубаев К.Ш. Статистическая теория автоматических систем с динамической частотно-импульсной модуляцией. – М.: Наука, 1988. – 256с.
9. Флейс Дж. Статистические методы для изучения таблиц долей и пропорций. – М.: Финансы и статистика, 1989. – 319с.

А.А. Реутов

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВЛИЯНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ФАКТОРОВ НА ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ У ЗРЕЛЫХ И СТАРЫХ ЖИВОТНЫХ С ЧАСТИЧНОЙ ГЕПАТЭКТОМИЕЙ

Уральская государственная медицинская академия

В процессе постнатального развития в печени увеличивается число полиплоидных клеток и снижается митотическая активность гепатоцитов, свидетельствуя о снижении регенерационного потенциала последних в процессе старения животного [7].

Для репаративной регенерирующей печени в условиях кратковременного воздействия экстремальных факторов также характерно снижение митотической активности при одновременном возрастании внутриклеточных восстановительных процессов [9]. Восстановление ткани печени требует адекватной клеточной пролиферации, координированной по времени с протеолизом элементов матрикса. Различные авторы предлагают разнообразные пути активации деятельности гепатоцитов печени: продигозан, билирубин [1], этилендибромид [14], пентоксил [5], инозина [16], аспартат калия [3], теофиллин [4, 15]. Разнообразные средства, предложенные на основе экспериментальных исследований для лечения заболеваний печени, в большинстве случаев не находят внедрения в практическую медицину, вследствие наличия большого разрыва между фармакологическим эффектом исследуемого препарата в клинике и эксперименте.

#### Цель исследования

Изучить полезные эффекты комплекса «давно» используемых в клинике препаратов (рибоксин, эуфиллин, панангин) на организм зрелых и старых животных при частичной гепатэктомии и оценить их эффективность в послеоперационном периоде.

#### Материалы и методы

Экспериментальное исследование проведено на старых и зрелых животных – белых линейных крысах линии «Вистар», вес которых составил  $410 \pm 27.6$  и  $305 \pm 15.3$  г, возраст – 1.8-2 и 1-1.2 года соответственно. Все животные содержались в виварии и получали стандартный корм с витаминными и минеральными добавками. Экспериментальным животным проводили частичную гепатэктомию 75% (ЧГЭ) массы печени [13]. На одну операцию тратилось от 15 до 20 мин. Все оперативные вмешательства производились с 8 до 10 часов. Комплекс метаболически активных факторов – рибоксин (40 мг/кг), эуфиллин (25 мг/кг), панангин (200 мг/кг) [2, 6, 8, 10] вводили медленно, последовательно, в хвостовую вену животных, с 20 до 21 часа, используя специальную фиксирующую клетку

для животных данного вида, через 11,5-12 часов после ЧГЭ или любого другого экспериментального воздействия. Введение одного препарата занимало около 5 мин. Забой животных производился под эфирным рауш-наркозом с 8 до 9 часов.

В ходе эксперимента определялись: функциональная активность печени, количественное определение нуклеиновых кислот, производился морфологический анализ ткани печени; с помощью радиоизотопных методов определялась активность синтеза белка и нуклеиновых кислот в печени, показатели биохимического и общего анализа крови.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Согласно данным эксперимента (табл.1), восстановление массы печени после ЧГЭ было одинаковым у обеих групп зрелых животных, несмотря на то, что постэкспериментальный отёк ткани печени у животных с МАФ был на 11% меньше, о чём свидетельствует большее значение коэффициента обводнения печени у них (табл.1). Более выраженное снижение количества эритроцитов периферической крови у животных под воздействием МАФ свидетельствует о наличии анемического влияния МАФ на ЧГЭ в организме зрелых животных (табл.2). Значительное повышение количества лейкоцитов крови под воздействием МАФ показывает развитие более выраженного воспалительного процесса в организме зрелых животных. Меньшее (близкое к норме) значение ЩФ крови у животных, подверженных воздействию МАФ (табл.2), по-видимому свидетельствует об отсутствии повреждений гепатоцитов у них. Трансаминазная активность крови под воздействием МАФ у зрелых животных снижалась, приближаясь к нормальным значениям, о чём свидетельствует меньшее значение АЛАТ и АСАТ крови у них, причём коэффициент де Ритиса был  $>1$  (N). Дезинтоксикационная функция печени у ЧГЭ животных под влиянием МАФ не изменялась (табл.1). Уровень АСАТ печени под влиянием МАФ снижался, причём соотношение трансаминаз печени (АСАТ/АЛАТ) было  $<1$  (N). Под влиянием МАФ у ЧГЭ животных происходила более значительная активация белоксинтетической функции печени, об этом свидетельствует повышение общего белка печени на 48% и более значительное повышение показателя белкового синтеза в печени у ЧГЭ животных с МАФ (табл.1). Значительное повышение количества РНК и ДНК печени под воздействием МАФ, при низкой активности синтеза нуклеиновых кислот в печени, не является показателем повышения регенераторной функции печени у зрелых ЧГЭ животных (табл.1).

Таким образом, воздействие МАФ после ЧГЭ у зрелых животных вызывает уменьшение постэкспериментального отёка ткани печени на 11%, приводит к уменьшению повреждения гепатоцитов, к большей активации белоксинтетической функции печени и увеличению общего белка печени на 48%, к нормализации трансаминазной активности крови (при нормальном соотношении трансаминаз), но вызывает более выраженную эритропению крови, более выраженный воспалительный процесс в организме и снижение АСАТ печени (при нормальном соотношении трансаминаз).