

УДК 591.147:594:613.168

РОЛЬ АДРЕНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В МЕХАНИЗМАХ ИЗМЕНЕНИЯ НОЦИЦЕПЦИИ МОЛЛЮСКОВ ПРИ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОМ ЭКРАНИРОВАНИИ

Темурьянц Н. А.¹, Туманянц К. Н.¹, Чуйан Е. Н.¹, Костюк А. С.², Ярмолюк Н. С.¹

¹Таврическая академия (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Россия

²Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, Киев, Украина
E-mail: timur328@gmail.com

Установлена роль адренергической системы в механизмах изменения ноцицептивной чувствительности наземных моллюсков *Helix albens* в условиях умеренного электромагнитного экранирования. Показано, что при ежедневном введении моллюскам блокатора β -адренорецепторов анаприлина (пропранолола) в дозе 5 мг/кг на фоне слабо выраженного и непродолжительного гипералгетического эффекта электромагнитного экранирования отмечается усиление его антиноцицептивного действия при уменьшении скорости нормализации параметров ноцицепции.

Ключевые слова: адренергическая система, β -адреноблокатор, анаприлин, электромагнитное экранирование, ноцицепция, моллюски.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема чувствительности и устойчивости биологических объектов к действию факторов различной природы остается актуальной в современной экологической физиологии и биофизике, о чем свидетельствуют многочисленные исследования по изучению механизмов действия электромагнитных полей (ЭМП) различной интенсивности.

Так, установлено, что ЭМП обладают высокой физиологической активностью, повышают неспецифическую резистентность, изменяют временную организацию животных и человека. Ответную реакцию организмов на действие электромагнитных факторов оценивают по изменению показателей нервной, эндокринной и иммунной систем. Однако наиболее воспроизводимые и стойкие результаты получены при исследовании ноцицепции [1, 2].

В настоящее время особый интерес представляет изучение физиологического действия ослабленного ЭМП, достигаемого применением экранирующих объемов, в связи с широким его распространением [3]. Однако фундаментальные исследования, посвященные изучению механизмов действия этого физического фактора, проводятся недостаточно.

В связи с изложенным целью данного исследования является изучение роли адренергической системы в изменении ноцицепции в условиях электромагнитного экранирования (ЭМЭ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При изучении влияния любого фактора всегда остро стоит вопрос о выборе объекта исследования. Этот выбор зачастую затруднен, так как в Европейской Конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (1986), сформулированы принципы использования животных в экспериментах, подчеркнута необходимость поощрять научные исследования с целью «разработки способов и методов, которые могут предоставить информацию, аналогичную той, которая может быть получена в результате процедур, причиняющих боль, страдание» [4].

Одним из таких способов являются эксперименты на беспозвоночных животных, в частности, на моллюсках. Эти животные используются в многочисленных экспериментах, в которых изучена феноменология, закономерности, механизмы действия различных факторов [5–7].

В связи с вышеизложенным для достижения поставленной цели нами были проведены исследования на наземных брюхоногих моллюсках *Helix albescens*. В эксперименте использовались половозрелые животные, одинаковые по массе и размерам, которых содержали в светонепроницаемых стеклянных террариумах в условиях постоянного температурного режима (22 ± 2 °C), высокой влажности и избытка пищи.

Ослабление фонового ЭМП достигалось применением экранирующей камеры, изготовленной из двухслойного железа «Динамо», характеристики и свойства которой описаны нами ранее [8].

В помещении лаборатории и в экранирующей камере также измерялся естественный радиационный фон с помощью радиометра β - γ -излучения РКС-20.03 «Припять». Величина фона составила 10–15 мкР/ч, что соответствует норме. Различий естественного радиационного фона в лаборатории и в экранирующей камере не выявлено [9].

Освещенность внутри и вне камеры, а также внутри террариумов измерялась с помощью люксметра ТКЛ-ПКМ (модель 63). Внутри них освещенность колебалась от 0,1 до 0,2 лк, внутри экранирующей камеры и в лаборатории, где содержались животные контрольной группы, была такого же уровня, а в лаборатории, в которой проводили тестирование, колебалась от 480 до 500 лк.

О состоянии ноцицептивной чувствительности животных судили по порогу (П) и латентному периоду (ЛП) реакции избегания (РИ) в тесте «горячая пластинка» [10].

Для выяснения роли адренергической системы в изменении параметров ноцицепции моллюсков использовали способ ее выключения с помощью блокатора адренорецепторов, для чего применяли анаприлин (пропранолол) ((RS)-1-изопропиламино-3-(1-нафтокси)-2-пропанола гидрохлорид). Анаприлин является β -блокатором действующим как на β 1- так и β 2-адренорецепторы (неизбирательного действия), проявляет мембраностабилизирующее действие. Этот препарат характеризуется низкой биодоступностью (количество активного вещества, которое всасывается из места введения из лекарственной формы, достигая системного

кровотока, откуда оно поступит к месту действия и даст свой эффект) всего 10–30% [11], периодом полувыведения 3–5 часов [12].

Было проведено три серии повторных экспериментов. В каждой серии животных делили на две равноценные группы. Животные первой (контрольной) группы находились в стандартных лабораторных условиях. Особей второй группы содержали в условиях ЭМЭ по 21 часу в сутки.

В каждой из описанных групп животные были разделены на три подгруппы: животные первой подгруппы оставались интактными (контроль), животным второй подгруппы вводили анаприлин в дозе 5 мг/кг, а животным третьей подгруппы – эквивалентный объем физиологического раствора (0,6% раствора NaCl). Каждая подгруппа состояла из 20 моллюсков. Анаприлин вводили животным в переднюю долю нижней поверхности подошвы до экспериментального воздействия.

Животных второй группы извлекали из камеры на три часа с 11⁰⁰ до 14⁰⁰ ч для измерения параметров ноцицепции, которые проводили у каждого животного ежедневно в течение 18 дней на свету (до нормализации параметров ноцицепции), и уборки террариумов. У животных первой группы измерения проведены с 8⁰⁰ до 11⁰⁰ ч. Таким образом, животные находились в условиях свет : темнота 3 : 21 ч.

Действие ЭМЭ на параметры ноцицепции оценивалось по коэффициенту его эффективности (КЭ). Этот коэффициент учитывает изменения измеряемого параметра по отношению к данным контрольной группы, дающий более полное представление о происходящих перестройках, широко используется в магнитобиологических исследованиях [5]. Отрицательные значения этого коэффициента свидетельствуют о развитии состояния относительной гипералгезии (ЛП меньше, чем в группе контроля), а положительные – о развитии антиноцицептивного эффекта.

Эффект влияния блокатора на параметры ноцицепции оценивался по его коэффициенту эффективности, отрицательные значения которого расценивались как усиление состояния гипералгезии.

Все исследования были проведены под контролем комиссии по биоэтике КФУ имени В. И. Вернадского, измерения исследуемых показателей осуществлялись с соблюдением принципов двойного слепого эксперимента.

Для статистической обработки данных использовали пакет специализированных программ «MedStat». Вычисляли среднее значение и ошибку среднего ($M \pm S.E.$). Для оценки достоверности различий исследуемых показателей применялся однофакторный дисперсионный анализ. Сравнение средних величин различных показателей проводили по t-критерию Стьюдента, целесообразность применения которого была показана проверкой полученных данных на закон нормального распределения. Различия между группами считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования подтверждают полученные нами ранее данные [8] о том, что при многодневном умеренном ЭМЭ у моллюсков *Helix albescens* развиваются трехфазные изменения показателей РИ термического

стимула: начальная фаза гипералгезии сменяется антиноцицептивным эффектом с дальнейшей нормализацией параметров ноцицепции (рис. 1). Эти данные еще раз свидетельствуют о том, что эффект изменения ноцицепции в условиях экранирования ЭМП достаточно легко и устойчиво воспроизводим.

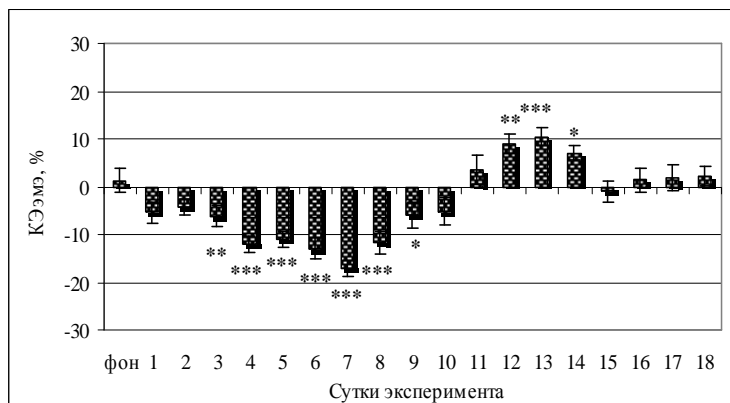


Рис. 1. Динамика коэффициента эффективности (%) электромагнитного экранирования у моллюсков *Helix albescens*.

Примечание: * – различия достоверны между данными КЭмэ и значениями контрольной группы моллюсков: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

Для выяснения ее роли в изменениях ноцицепции у моллюсков, обусловленных многодневным действием ослабленного ЭМП, были проведены эксперименты с применением неселективного блокатора β -адренергических рецепторов анаприлина.

Результаты проведенных экспериментов свидетельствуют о том, что П у интактных животных, которым вводился физиологический раствор, колебался в течение всех сроков наблюдения от $30,82 \pm 0,20^\circ\text{C}$ до $30,45 \pm 0,25^\circ\text{C}$, а ЛП – от $9,80 \pm 0,29$ с до $10,56 \pm 0,22$ с, и эти данные практически не отличались от таковых у интактных животных, что позволяет сделать вывод о том, что ни болевое раздражение, обусловленное инъекцией, ни введение препарата (0,6 % раствор NaCl) не влияют на изменения показателей ноцицепции моллюсков.

Ежедневная инъекция анаприлина животным контрольной группы на протяжении всего эксперимента приводит к разнонаправленным изменениям в различные дни исследования показателей ноцицептивной чувствительности моллюсков относительно животных, которым вводился физиологический раствор в эквивалентном объеме. Однако эти изменения во все сроки наблюдения были недостоверны.

Анализ динамики КЭмэ показал, что у моллюсков, которым вводился физиологический раствор, так же как у интактных животных, ЭМЭ вызывает ярко выраженные изменения ноцицепции у моллюсков, носящие трехфазный характер.

При введении физиологического раствора наблюдались следующие изменения ноцицепции у моллюсков *H. albescens*: в первую стадию гипералгезии отмечены отрицательные значения КЭ с первого по десятый день, что характеризует

повышенную чувствительность животного к термостимуляции. Максимальное снижение КЭмэ+фр зарегистрированы на седьмой день наблюдения (-17,51 %, $p_1 < 0,001$), что отражает увеличение чувствительности к ноцицептивному стимулу. Гипералгетическая фаза с одиннадцатого для исследования сменялась развитием антиноцицептивного эффекта, о чем свидетельствовало достоверное увеличение КЭмэ+фр до значения равного 10,45 % ($p_1 < 0,001$). С 15 по 18 сутки наблюдения показатель находился на уровне исходных значений.

Ежедневное введение блокатора β -адренергических рецепторов моллюскам, пребывающим в экранирующей камере, приводило к изменениям параметров ноцицептивной чувствительности. Начиная с первых по восьмые сутки эксперимента, КЭмэ+анаприлин незначительно снижался, достигая минимального значения на четвертые сутки наблюдений ($-8,28 \pm 2,36$ % ($p < 0,01$)) (рис. 2). Следовательно, стадия гипералгезии при инъекции анаприлина в условиях экранирования была на два дня менее продолжительна, и КЭмэ в 2 раза меньше, по сравнению с данными группы животных, подвергнутых ЭМЭ и дополнительному введению физиологического раствора.

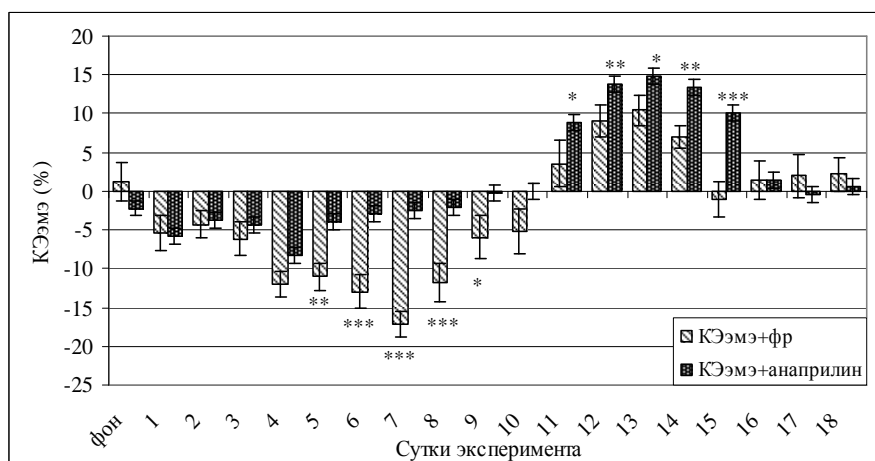


Рис. 2. Динамика коэффициентов эффективности (%) электромагнитного экранирования у моллюсков при ежедневном введении анаприлина (КЭмэ+анаприлин) и физиологического раствора (КЭмэ+фр).

Примечание: * – различия достоверны между группами: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

Уменьшение продолжительности болевой реакции на фоне введения анаприлина было продемонстрировано и в исследованиях Э. Р. Джелдубаевой (2007) на крысах в формалиновом тесте [13].

С 11 по 15 сутки исследования наблюдалось резкое возрастание КЭ с максимальным значением на 14 день наблюдения (КЭмэ+анаприлин=14,82 %), когда он превышал таковой у группы животных при введении физиологического раствора на 30 % ($p_1 < 0,05$), что свидетельствовало о развитии антиноцицептивного

эффекта. После 15 суток КЭмэ+анаприлин становился менее выраженным и к концу эксперимента приближался к нулю.

Таким образом, при блокировании адренергической системы анаприлином у моллюсков в условиях экранирования фаза гипералгезии была менее выражена и непродолжительна, антиноцицептивный эффект проявлялся сильнее по сравнению с группой животных, которые подвергались влиянию экранирования на фоне введения физиологического раствора. Эти данные подтверждают участие адренергической системы в механизмах изменения ноцицептивной чувствительности в условиях действия умеренного ЭМЭ, при этом ее роль на разных этапах действия ЭМИ неодинакова.

Полученные нами данные о способности β -адреноблокатора изменять ноцицептивную чувствительность согласуются и существенно дополняют имеющиеся литературные сведения. Так, в исследованиях Larry F. Chu et al. (2012) [14] было установлено, что внутривенная инъекция 15 нг/мл пропранолола (анаприлина) 10 добровольцам предотвращает развитие гипералгезии, вызванной ремифентанилом (3 нг/кг). В работах Yu-Wen Chen et al. (2012) по изучению кожного обезболивающего эффекта пропранолола у крыс в сравнении с местной анестезией, вызванной лидокаином, обнаружено, что на обезболивающих дозах (LD25, LD50, LD75) пропранолол ($1,7 \text{ мкмоль кг}^{-1}$) оказывал более мощное и длительное кожное обезболивание у животных, чем лидокаин ($25,8 \text{ мкмоль кг}^{-1}$) ($P < 0,01$). А при совместном введении допамина и пропранолола проявлялся синергический эффект на инфилтративную кожную алгезию у крыс [15].

Кроме того, доказано, что антиноцицептивный эффект неселективных антагонистов β -адренергических рецепторов (пропранолол, бупранолол) может быть различным. Так, при моделировании боли у мышей в формалиновом тесте обнаружено, что S-энантиомеры оказались существенно более мощными, чем R-энантиомеры, причем S-бупранолол превосходит по своему антиноцицептивному эффекту, обладал меньшими побочными эффектами, чем пропранолол или связанные с ним энантиомеры. В отличие от пропранолола, S-бупранолол обладает высоким конкурентным антагонистическим профилем к $\beta_1/\beta_2/\beta_3$ -адренорецепторам, осуществляя уникальную блокаду β_3 -адренорецепторов [16].

Антиноцицептивный эффект анаприлина, вероятно, связан с его способностью полностью снимать ингибирование катехол-о-метилтрансферазы (СОМТ), фермента, стимулирующего распад катехоламинов как в ЦНС, так и на периферии [17].

Экспериментально установлено, что механическое и тепловое воздействие повышает уровень норадреналина/адреналина, активирует β_2 - и β_3 -адренорецепторы, снижает активность СОМТ [18], и, как следствие, приводит к повышению уровня восприятия боли. При стимуляции β_2 - или косвенно β_3 -адренергических рецепторов болевая чувствительность увеличивается за счет синтеза провоспалительных молекул, в том числе оксида азота и цитокинов [19–22]. NO осуществляет свой механизм развития боли через несколько механизмов, включающих стимуляцию цГМФ с последующим увеличением активности Ca^{2+} -зависимых K^+ -каналов и, следовательно, ноцицепторов. NO также может усиливать боль за счет цАМФ-опосредованного производства простагландинов [23, 24].

Показано также, что NO модулирует эффекты опиоидов, на это указывает тот факт, что опиоидная анальгезия усиливается ингибитором NO-синтетазы, L-NAME, и уменьшается при введении NO-релизинг агентов или предшественников NO [25]. У моллюсков *Seraea* ингибиторы NO-синтетазы уменьшают, а NO-релизинг агенты усиливают ингибирующий эффект 30-минутного воздействия ЭМП на опиоидную анальгезию, возможно, за счет увеличения уровня и/или изменения связи с G-белком [6].

Рядом авторов установлена связь между СОМТ-зависимой болевой чувствительностью и μ -опиоидными ответами, которая осуществляется через стимуляцию β 2-адренергических рецепторов [17, 26]. Это доказывает функциональную роль β 2-адренорецепторов в развитии опиоид-индуцированной гипералгезии, характеризующейся повышенной чувствительностью к вредным стимулам и хронической опиоидной зависимостью [27, 28].

Кроме того, системное β 2- и β 3-адренозависимое ингибирование СОМТ приводит к увеличению уровня циркулирующих в плазме фактора некроза опухоли, IL-1, и IL-6 у крыс [17] и, как следствие, к увеличению чувствительности к боли.

Также была обнаружена тесная связь между адренергической системой и мелатонином [29]. Установлено, что свое антиноцицептивное действие мелатонин реализуется в первую очередь благодаря активации MT1 и MT2 рецепторов на спинальном и супраспинальном уровнях, а также опосредованно через взаимодействие с α 1- и α 2-адренергическими, серотонинергическими, опиоидными и другими рецепторами [29, 30]. Поэтому обнаруженные нами изменения активности адренергической системы у моллюсков в условиях экранирования могут быть объяснены с позиции мелатониновой теории действия электромагнитных факторов, разработанной в экспериментах на позвоночных животных и наблюдениях на человеке. Очевидно, что в изменении ноцицепции при ЭМЭ принимают участие и другие нейрохимические системы, поэтому дальнейшие исследования позволят установить роль каждой из них.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами результаты исследования не только существенно дополняют имеющиеся литературные сведения, но и доказывают роль адренергической системы в механизме изменения ноцицептивной чувствительности моллюсков, обусловленной умеренным экранированием.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 15-04-06054 (проект «Феноменология и механизмы действия слабых электромагнитных факторов: ослабленного электромагнитного поля Земли и низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высокой частоты»).

Работа выполнена при финансовой поддержке в рамках базовой части государственного задания № 2015/701 Минобрнауки России в сфере научной деятельности темы «Обоснование применения оздоровительно-превентивных технологий на основе действия низкоинтенсивных факторов различной природы».

Список литературы

1. Pain perception and electromagnetic fields / C. Del Seppia, S. Ghione, P. Luschi [et al.] // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. – 2007. – Vol. 31. – P. 619–642.
2. Prato F. S. Non-thermal extremely low frequency magnetic field effects on opioid related behaviors: Snails to humans, mechanisms to therapy / F. S. Prato. – *Bioelectromagnetics* – 2015. – Vol. 36 (5). – P. 333–348.
3. Григорьев Ю. Г. Реакции организма в ослабленном геомагнитном поле / Ю. Г. Григорьев // *Радиационная биология. Радиоэкология*. – 1995. – Т. 35, Вып. 1. – С. 3–18.
4. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS № 123). It concluded in Strasbourg March 18, 1986 Ch. III, Art. 6. Access: base.garant.ru/4090914.
5. Prato F. S. Extremely low frequency magnetic fields can either increase or decrease analgesia in the land snail depending on field and light conditions / F. S. Prato, M. Kavaliers, A. W. Thomas // *Bioelectromagnetics*. – 2000. – Vol. 21. – P. 287–301.
6. Kavaliers M. Light-dependent effects of magnetic fields on nitric oxide activation in the land snail / M. Kavaliers, F. S. Prato // *Neuroreport*. – 1999. – Vol. 10. – P. 1–5.
7. The terrestrial Gastropoda *Megalobulimus abbreviatus* as a useful model for nociceptive experiments. Effects of morphine and naloxone on thermal avoidance behavior / M. Achaval, M. A. P. Penha, A. Swarowsky [et al.] // *Brazilian J. Medical and Biological Research*. – 2005. – Vol. 38, Is.1. – P.73–80.
8. Темурьянц Н. А. Участие мелатонина в изменении ноцицепции моллюсков и мышей при длительном электромагнитном экранировании / Н. А. Темурьянц, А. С. Костюк, К. Н. Туманянц // *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*. – 2013. – Т. 99, № 11. – С. 1333–1341.
9. Метод получения крайне слабых постоянного магнитного и электрического полей и хорошо воспроизводимого комбинированного магнитного поля для биологических исследований / Н. И. Богатина, Н. В. Шейкина, В. С. Мартынюк [и др.] // *Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского. Серия «Биология. Химия»*. – 2010. – Т. 23, № 2. – С. 54–65.
10. Патент № 48094 Украины МПК51 А 01 К 61/00 / Темурьянц Н. А., Вишневыский В. Г., Костюк А. С., Макеев В. Б. № U 200908538. Заявл.: 13.08.2009 г. Оpubл.: 10.03.2010 г. Бюл. № 5.
11. Видаль Л. Н. Vidal. Лекарственные препараты в России / Видаль Л. Н. – М.: Медицина, 2002. – 640 с.
12. Штрыголь С. Ю. Бета-адреноблокаторы: фармакологические свойства и клиническое применение / С. Ю. Штрыголь // *Провизор*. – 2003. – № 13. – С. 56–59.
13. Джелдубаева Э. Р. Антиноцицептивное действие низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высокой частоты : автореф. дисс. на соискание науч. степени канд. биол. наук: спец. 03.00.13. «Физиология человека и животных» / Э. Р. Джелдубаева. – Симферополь, 2007. – 20 с.
14. Modulation of remifentanyl-induced postinfusion hyperalgesia by the b-blocker propranolol in humans / L. F. Chu, T. Cun, L. K. Ngai [et al.] // *Pain*. – 2012. – Vol. 153. – P. 974–981.
15. Propranolol elicits cutaneous analgesia against skin nociceptive stimuli in rats / Yu-Wen Chen, Chin-Chen Chu, Yu-Chung Chen, Ching-Hsia Hung // *Neuroscience Letters*. – 2012. – Vol. 524, Is. 2. – P. 129–132.
16. Differences in the antinociceptive effects and binding properties of propranolol and bupranolol enantiomers / L. J. Martin, M. H. Piltonen, J. Gauthier [et al.] // *The Journal of Pain*. – 2015. – Vol. 16, No 12. – P. 1321-1333.
17. Catechol-O-methyltransferase inhibition increases pain sensitivity through activation of both β_2 - and β_3 -adrenergic receptors / A. G. Nackley-Neely, K. S. Tan, K. Fecho [et al.] // *Pain*. – 2007. – Vol. 128 (3). – P. 199–208.
18. Hartung J. E. β_2 - and β_3 -adrenergic receptors drive COMT-dependent pain by increasing production of nitric oxide and cytokines / J. E. Hartung, B. P. Ciszek, A. G. Nackley // *Pain*. – 2014. – Vol. 155 (7). – P. 1346–1355.

19. Nitric oxide (NO) primarily accounts for endothelium dependent component of β -adrenoceptor-activated smooth muscle relaxation of mouse aorta in response to isoprenaline / Y. Akimoto, T. Horinouchi, M. Shibano [et al.] // *J. Smooth Muscle Res.* – 2002. – Vol. 38 (4, 5). – P. 87–99.
20. Nitric oxide production from rat adipocytes is modulated by β 3-adrenergic receptor agonists and is involved in a cyclic AMP-dependent lipolysis in adipocytes / N. K. Canova, D. Lincova, E. Kmonickova [et al.] // *Nitric Oxide.* – 2006. – Vol. 14 (3). – P. 200–211.
21. β 2-adrenergic receptor activation stimulates pro-inflammatory cytokine production in macrophages via PKA- and NF κ B-independent mechanisms / K. S. Tan, A. G. Nackley, K. Satterfield [et al.] // *Cell Signal.* – 2007. – Vol. 19 (2). – P. 251–260.
22. Signaling pathways mediating β 3-adrenergic receptor-induced production of interleukin-6 in adipocytes / I. E. Tchivileva, K. S. Tan, M. Gambarian [et al.] // *Mol. Immunol.* – 2009. – Vol. 46 (11-12). – P. 2256–2266.
23. Aley K. O. Nitric oxide signaling in pain and nociceptor sensitization in the rat / K. O. Aley, G. McCarter, J. D. Levine // *J. Neurosci.* – 1998. – Vol. 18 (17). – P. 7008–7014.
24. Boehning D. Novel neural modulators / D. Boehning, S. H. Snyder // *Annu Rev Neurosci.* – 2003. – Vol. 26. – P. 105–131.
25. Inhibition of nitric oxide synthase enhance antinociception mediated by mu, delta and kappa opioid receptors in acute and prolonged pain in the rat spinal cord / H. Machelska, D. Labuz, R. Przewlocki [et al.] // *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* – 1997. – Vol. 282. – P. 977–984.
26. COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor / J. K. Zubieta, M. M. Heitzeg, Y. R. Smith [et al.] // *Science.* – 2003. – Vol. 299. – P. 1240–1243.
27. A Genetic Analysis of Opioid-induced Hyperalgesia in Mice / D. Liang, G. Liao, J. Wang [et al.] // *Anesthesiology.* – 2006. – Vol. 104 (5). – P. 1054–1062.
28. Nackley A. G. Perspectives on the genetic basis of opioid-induced hyperalgesia / A. G. Nackley, W. Maixner, L. Diatchenko // *Anesthesiology.* – 2006. – Vol. 104 (5). – P. 909–910.
29. Melatonin in antinociception: its therapeutic applications / V. Srinivasan, E. C. Lauterbach, K. Y. Ho [et al.] // *Curr Neuropharmacol.* – 2012. – Vol. 10 (2). – P. 167–178.
30. Melatonin: a hormone that modulates pain / M. Ambriz-Tututi, Hi Rocha-Gonzalez, S. L. Cruz [et al.] // *Life Sci.* – 2009. – Vol. 84 (15–16). – P. 489–498.

ROLE OF ADRENERGIC SYSTEM IN MECHANISMS OF CHANGES OF NOCICEPTION IN SNAILS UNDER THE ELECTROMAGNETIC SHIELDING

Temuryants N. A.¹, Tumanyants K. N.¹, Chuyan E. N.¹, Kostyuk A. S.², Yarmolyuk N. S.¹

¹*Crimean Federal V.I. Vernadsky University, Simferopol, Russian Federation*

²*Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kiev, Ukraine*

E-mail: timur328@gmail.com

Results of the conducted research were showed that multi-day electromagnetic shielding causes three-phase changes in nociception of snails *Helix albescens*: an initial phase of hyperalgesia is replaced of the antinociceptive effect with a further normalization of the parameters of nociception.

For clarify of the role of adrenergic system in the mechanisms of changes of nociception in snails under the influence of electromagnetic shielding was used a way of its switching off by means of a β -adrenoceptors blocker – anaprilin (propranolol).

This preparation (5 mg/kg) entered an animal into a forward share of the bottom surface of a sole before experimental influence. Control snails were injected with an equivalent volume of saline solution (0,6 % NaCl solution).

Adrenergic system takes an active role in the mechanisms of change in thermal nociceptive sensitivity in snails *Helix albescens* in a weakening of the geomagnetic field.

Daily injections of β -adrenoceptors blocker (anaprilin (propranolol)) in animal before inserting them into the shielding chamber led to three-phase changes of nociception, however against the background of mild and short hyperalgesia of electromagnetic shielding noted strengthening of its antinociceptive effect by reducing the speed of the normalization of the parameters of nociception. Thus, it is concluded that adrenergic receptors participate in mechanisms of action of electromagnetic shielding.

Keywords: adrenergic system, β -adrenergic receptor blocker, anaprilin (propranolol), electromagnetic shielding, nociception, snails.

References

1. Del Seppia C., Ghione S., Luschi P., Ossenkopp K.-P., Choleris E., Kavaliers M. Pain perception and electromagnetic fields, *Neuroscience and Biobehavioral Review*, **31**, 619 (2007).
2. Prato F. S. Non-thermal extremely low frequency magnetic field effects on opioid related behaviors: Snails to humans, mechanisms to therapy, *Bioelectromagnetics*, **36** (5), 333 (2015).
3. Grigoriev Yu. G., Reactions of the organism in a weakened geomagnetic field, *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya*, **35**, 1, 3 (1995).
4. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS № 123). It concluded in Strasbourg March 18, 1986 Ch. III, Art. 6. Access: base.garant.ru/4090914.
5. Prato F. S., Kavaliers M., Thomas A. W. Extremely low frequency magnetic fields can either increase or decrease analgesia in the land snail depending on field and light condition, *Bioelectromagnetics*, **21**, 287 (2000).
6. Kavaliers M., Prato F. S. Light-dependent effects of magnetic fields on nitric oxide activation in the land snail, *Neuroreport*, **10**, 1 (1999).
7. Achaval M., Penha M. A. P., Swarowsky A., Rigon P., Xavier L. L., Viola G. G., Zancan D. M. The terrestrial Gastropoda *Megalobulimus abbreviatus* as a useful model for nociceptive experiments. Effects of morphine and naloxone on thermal avoidance behaviour, *Brazilian J. Medical and Biological Research*, **38**, 1, 73 (2005).
8. Temuryants N. A., Kostyuk A. S., Tumanyants K. N. Participating of melatonina in the change of nociceptii shellfishes and mise at the protracted electromagnetic screening, *Russian physiological magazine the name of I.M. Sechenova*, **99**, 11, 1333 (2013).
9. Bogatina N. I., Sheykina N. V., Martynuk V. S., Temuryants N. A., Pavlyukov D. V., Method of obtaining extremely weak static magnetic and electric fields and well reproducible combined magnetic field for biological research, *Uchenyye zapiski Tavricheskogo natsional'nogo universiteta im. V.I. Vernadskogo. Seriya «Biologiya. Khimiya»*, **23** (2), 54 (2010).
10. No. 48094 Ukraine, MPK51 A 01 K 61/00. Pristriy reestratsii parametriv bolovoï chutlivosti terrestrial molyuskiv / Temur'yants N. A., Vishnevsky V. G., Kostyuk O. S., Makeev V. B.; zayavnik that patentovlasnik Tavriysky natsionalny universitet IM. V. I. Vernadskogo. – № U 200908538; appl. 13.08.2009; publ. 10.03.2010, Bull. №5.
11. Vidal L. N. *Vidal. Drugs in Russia*, 640 p. (Medicine, Moscow, 2002).
12. Shtrygol S. Y. Beta-blockers: pharmacological properties and clinical application, *Pharmacist*, **13**, 56 (2003).
13. Dzheldubaeva E. R. Antinociceptive effect of low-intensity electromagnetic radiation of extremely high frequency: Abstract. diss. on competition of a scientific. PhD degree. biol. Sciences: spec. 03.00.13. "Human and animal physiology", 20 p. (Simferopol, 2007).
14. Chu L. F., Cun T., Ngai L. K., Kim J. E., Zamora A. K., Young C. A., Angst M. S., Clark D. J. Modulation of remifentanyl-induced postinfusion hyperalgesia by the b-blocker propranolol in humans, *Pain*, **153**, 974 (2012).
15. Chen Y.-W., Chu C.-C., Chen Y.-C., Hung C.-H. Propranolol elicits cutaneous analgesia against skin nociceptive stimuli in rats, *Neuroscience Letters*, **524** (2), 129 (2012).

16. Martin L. J., Piltonen M. H., Gauthier J., Convertino M., Acland E. L., Dokholyan N. V., Mogil J. S., Diatchenko L., Maixner W. Differences in the antinociceptive effects and binding properties of propranolol and bupranolol enantiomers, *The Journal of Pain*, **16** (12), 1321 (2015).
17. Nackley-Neely A. G., Tan K. S., Fecho K., Flood P. M., Diatchenko L., Maixner W. Catechol-O-methyltransferase inhibition increases pain sensitivity through activation of both β 2- and β 3-adrenergic receptors, *Pain*, **128** (3), 199 (2007).
18. Hartung J. E., Ciszek B. P., Nackley A. G. β 2- and β 3-adrenergic receptors drive COMT-dependent pain by increasing production of nitric oxide and cytokines, *Pain*, **155** (7), 1346 (2014).
19. Akimoto Y., Horinouchi T., Shibano M., Matsushita M., Yamashita Y., Okamoto T., Yamaki F., Tanaka Y., Koike K. Nitric oxide (NO) primarily accounts for endothelium dependent component of Badrenoceptor-activated smooth muscle relaxation of mouse aorta in response to isoprenaline, *J. Smooth Muscle Res.*, **38** (4,5), 87 (2002).
20. Canova N. K., Lincova D., Kmonickova E., Kameníková L., Farghali H. Nitric oxide production from rat adipocytes is modulated by β 3-adrenergic receptor agonists and is involved in a cyclic AMP-dependent lipolysis in adipocytes, *Nitric Oxide*, **14** (3), 200 (2006).
21. Tan K. S., Nackley A. G., Satterfield K., Maixner W., Diatchenko L., Flood P. M. β 2-adrenergic receptor activation stimulates pro-inflammatory cytokine production in macrophages via PKA- and NFkappaB-independent mechanisms, *Cell Signal*, **19** (2), 251 (2007).
22. Tchivileva I. E., Tan K. S., Gambarian M., Nackley A. G., Medvedev A. V., Romanov S., Flood P. M., Maixner W., Makarov S. S., Diatchenko L. Signaling pathways mediating β 3-adrenergic receptorinduced production of interleukin-6 in adipocyte, *Mol. Immunol.*, **46** (11-12), 2256 (2009).
23. Aley K. O., McCarter G., Levine J. D. Nitric oxide signaling in pain and nociceptor sensitization in the rat, *J. Neurosci.*, **18** (17), 7008 (1998).
24. Boehning D., Snyder S. H. Novel neural modulators, *Annu Rev Neurosci.*, **26**, 105 (2003).
25. Machelska H., Labuz D., Przewlocki R., Przewlocka B. Inhibition of nitric oxide synthase enhance antinociception mediated by mu, delta and kappa opioid receptors in acute and prolonged pain in the rat spinal cord / *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **282**, 977 (1997).
26. Zubieta J. K., Heitzeg M. M., Smith Y. R., Bueller J. A., Xu K., Xu Y., Koeppe R. A., Stohler C. S., Goldman D. COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor, *Science*, **299**, 1240 (2003).
27. Liang D. Y., Liao G., Wang J., Usuka J., Guo Y., Peltz G., Clark J. D. A genetic analysis of opioid-induced hyperalgesia in mice, *Anesthesiology*, **104** (5), 1054 (2006).
28. Nackley A. G., Maixner W., Diatchenko L. Perspectives on the genetic basis of opioid-induced hyperalgesia, *Anesthesiology*, **104** (5), 909 (2006).
29. Srinivasan V., Lauterbach E. C., Ho K. Y., Acuña-Castroviejo D., Zakaria R., Brzezinski A., Melatonin in antinociception: its therapeutic applications, *Curr Neuropharmacol.*, **10** (2), 167 (2012).
30. Ambriz-Tututi M., Rocha-Gonzalez Hi, Cruz S. L., Granados-Soto V., Melatonin: a hormone that modulates pain, *Life Sci.*, **84** (15-16), 489 (2009).