

УДК 612.014.42:594.38

**БЛОКАДА ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ НАЛОКСОНОМ
У МОЛЛЮСКОВ *HELIX ALBESCENS* МОДИФИЦИРУЕТ ИНФРАДИАННУЮ
РИТМИКУ НОЦИЦЕПЦИИ ПРИ УМЕРЕННОМ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОМ
ЭКРАНИРОВАНИИ**

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

¹*Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского, Симферополь,
Республика Крым, Россия*

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

Обнаружено, что блокирование опиоидных рецепторов налоксоном у интактных животных приводит к изменениям инфрадианной ритмики ноцицепции, заключающимся в уменьшении числа выявляемых периодов, сдвигах фаз в отдельных периодах. Умеренное ЭМЭ, при котором ослабляются переменная и постоянная компоненты геомагнитного поля, а также ПеМП частотой 8 Гц индукцией 50 нТл у моллюсков с блокированием опиоидных рецепторов вызывают возрастание числа выявляемых периодов в спектрах, значительные амплитудно-фазовые сдвиги. Эти изменения более выражены при ЭМЭ, чем при действии ПеМП частотой 8 Гц.

Делается вывод о важной роли опиоидной системы в изменении инфрадианной ритмики ноцицепции при электромагнитных воздействиях.

Ключевые слова: электромагнитное экранирование, переменное магнитное поле, крайне низкие частоты, моллюски, инфрадианная ритмика, ноцицепция, налоксон, опиоидные рецепторы.

ВВЕДЕНИЕ

Развивающаяся в настоящее время концепция биологического действия микродоз [1, 2] оказалась плодотворной для доказательства экологической роли электромагнитных полей (ЭМП) естественного происхождения, что показано в разнообразных экспериментах с их активным воздействием на животных [3–7]. Важное значение для развития этих представлений имеет и исследование эффектов ослабленного геомагнитного поля (ГМП), достигаемого электромагнитным экранированием (ЭМЭ). Интерес к таким исследованиям возрос и в связи с развитием концепции биологического действия комбинированных магнитных полей (МП) и изучением резонансных механизмов их действия [8]. Кроме фундаментального значения, такие исследования имеют и прикладную значимость, т. к. ослабление ГМП различной степени довольно распространено, но слабо изучено [9].

Показано, что важное экологическое значение имеет такой компонент ГМП как переменные магнитные поля (ПеМП) крайне низкой частоты (КНЧ). Их интенсивность максимальна по сравнению с интенсивностью полей других

частотных полос как в спокойные периоды, так и особенно во время геомагнитных возмущений, когда его интенсивность может возрастать в 10–1000 раз [10]. Важной составляющей природного электромагнитного фона этого диапазона являются колебания на основной частоте ионосферного волновода 8 Гц, а также разнообразные геомагнитные пульсации магнитосферного и ионосферного происхождения [11, 12]. Изменения параметров ПеМП этого диапазона широко используются в биосфере для передачи разнообразной информации [3].

Обычно реакции организма на действие электромагнитных факторов оцениваются по изменению показателей системы крови, центральной нервной, сердечно-сосудистой систем и т.д. Однако наиболее воспроизводимые и стойкие результаты получены при исследовании ноцицепции [13–15]. Показано также, что при действии слабых электромагнитных факторов изменяется временная организация биологических систем. Ранее нами было обнаружено, что при ЭМЭ и при действии ПеМП 8 Гц развивается десинхронизация, определенный по изменению параметров инфрадианной ритмики (ИР) ноцицепции [14].

Но, несмотря на важность временной организации для функционирования биологических систем, многие аспекты их ритмических изменений изучены совершенно не достаточно. В частности, недостаточно исследованы физиологические механизмы генерации и регуляции ИР. Этот аспект актуальной проблемы хронобиологии рассмотрен лишь в единичных исследованиях [16–18].

Известно, что в регуляции ноцицепции важную роль играют антиноцицептивные системы. В 1993 году А. Н. Frey [19] впервые высказал предположение о том, что в реакции организма на действие ЭМП вовлечена и опиоидная система. Ее важная роль в изменении ноцицепции при ЭМЭ и действии ПеМП КНЧ показана нами ранее [20, 21]. Однако ее участие в изменении ИР ноцицепции при таких воздействиях не изучено. Учитывая однотипные изменения этой системы при ЭМЭ и действии ПеМП КНЧ [20, 21], была поставлена задача сравнить модификацию ИР ноцицепции при блокаде опиоидных рецепторов не только при ЭМЭ, но и при действии ПеМП частотой 8 Гц. В связи с изложенным целью исследования явилось исследование участия опиоидной системы в изменении ИР ноцицепции при ЭМЭ и действии ПеМП частотой 8 Гц.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проведены на наземных моллюсках *H. albescens* с соблюдением принципов биоэтики в соответствии с международными принципами Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или других научных целей (Directive 2010/63/EU, Страсбург, 2010) [22], под контролем комиссии по биоэтике КФУ им. В. И. Вернадского.

Устройство и свойства экранирующей камеры описаны нами ранее [14, 20, 21]. В этой камере достигалось ослабление вертикальной составляющей ГМП в 4.4 раз, горизонтальной – в 20 раз. Внутри камеры для частот выше 170 Гц и в области частот от 2×10^{-3} до 0.2 Гц уровень спектральной плотности магнитного шума – ниже 10 нТл/Гц^{0.5}. Коэффициент экранирования камеры на частотах 50 и 150 Гц – порядка трех. На частотах больше 1 МГц имеет место практически полное

экранирование. Методика измерений интенсивности ЭМП различных диапазонов описана ранее [14, 20, 21]. Таким образом, в нашем исследовании применялось экранирование, умеренно ослабляющее как постоянную, так и переменную компоненты ГМП.

В нашем исследовании использовалось ПеМП частотой 8 Гц и индукцией 50 нТл. Величину магнитной индукции выбирали с таким расчетом, чтобы она была значительно выше интенсивности ПеМП естественного происхождения на данной частоте. Это позволило уменьшить эффекты неконтролируемых электромагнитных воздействий, а вследствие широкого «амплитудного окна» на этой частоте распространить сделанные выводы на достаточно широкий диапазон интенсивностей ПеМП [3]. Кроме того, учитывалось, что для такой интенсивности поля физиологические эффекты надежно воспроизводятся.

ПеМП создавалось кольцами Гельмгольца диаметром 1 м, с неравномерностью поля в зоне расположения животных менее 5 %. Источником сверхнизкочастотного тока синусоидальной формы служил генератор ГРМ-3. Контроль за протеканием тока через кольца осуществлялся непрерывно с помощью миллиамперметра М2020 и осциллографа Н-303. Оценка всех составляющих погрешностей амплитуды позволила поддерживать амплитуду и частоту ПеМП с точностью не ниже 3.5 % от их номинального значения.

Отобранных моллюсков делили на 3 группы: контрольные животные (I группа), моллюски, подвергавшиеся действию ЭМЭ (II группа) и ПеМП частотой 8 Гц (III группа).

Животные I группы (контроль) находились за пределами камеры в той же комнате. Животные II группы содержались в экранирующей камере по 22 часа в сутки в течение 21 суток. Моллюски III группы подвергались действию ПеМП частотой 8 Гц ежедневно в течение 21 суток с 8 до 11 ч утра за пределами камеры.

Животные каждой выделенной группы были разделены на 2 равноценные подгруппы: А и Б. Моллюскам подгруппы А вводился физиологический раствор (ФР), животным подгруппы Б – налоксон (Н). Животные каждой подгруппы, состоящей из 20 особей, помещались в отдельные стеклянные террариумы.

Налоксон вводили в дозе 5 мг/кг в переднюю долю нижней поверхности подошвы животного [23], моллюскам подгруппы А вводился эквивалентный объем (0,6 мл) ФР в одно и то же время за 15 мин. до экспериментального воздействия.

Для животных контрольной и экспериментальных групп соблюдались одинаковые режимы температуры ($22\pm 2^\circ\text{C}$), влажности, шума, освещенности. Освещенность вне камеры и внутри ее, 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 моллюски контрольной группы, была такого же уровня, а в лаборатории, в которой проводили тестирование, колебалась от 480 до 500 лк.

Животные II группы извлекались из камеры ежедневно на 2 часа с 11 до 13 час. для измерения параметров ноцицепции, которые проводили у каждого животного в течение 21 суток в лаборатории. У моллюсков I и III групп измерения проводились с 9 до 11 ч. Таким образом, животные находились в условиях свет: темнота 2 : 22 ч.

О состоянии ноцицептивной чувствительности животных судили по порогу (П) и латентному периоду (ЛП) реакции избегания в тесте «горячая пластинка». Особенность пластинки, изготовленной из стекла, – в том, что на ее нижнюю поверхность методом распыления в вакууме нанесен нитрид титана (защищено патентом Украины на изобретение) [24]. Все измерения проведены с соблюдением принципов двойного слепого эксперимента.

Для статистической обработки данных использовали пакет специализированных программ «MedStat». Ежедневно вычисляли среднее значение ЛП и П животных каждой обследуемой подгруппы, ошибку средней. Математическую обработку коротких временных рядов физиологических данных проводили с помощью косинор-анализа [25, 26], который основан на модели временного ряда как аддитивной смеси полезного сигнала и шума, где сигнал имеет форму косинусоиды с определенными параметрами. Для животных каждой группы были получены данные, характеризующие точность вписывания для каждого из периодов в диапазоне от 2,2 до 21 суток с шагом 0,2 суток.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Косинор-анализ данных измерения ЛП и П у интактных моллюсков выявил следующие периоды в их динамике: $\approx 2^d,4(2,2-2,4)$; $\approx 3^d,7(3,5-3,8)$; $\approx 6^d,4(5,5-6,4)$ и $\approx 9^d,0(8,5-9,1)$. Амплитуды выделенных ритмов колебались от 0,041 до 0,060 усл.ед., с увеличением длины периода их амплитуды возрастали. Доминирующим периодом являлся период $\approx 9^d,0$ (табл. 1). Сравнение фаз выделенных периодов П и ЛП реакции избегания термического стимула выявил практически полное их совпадение.

Анализ результатов исследования ИР ноцицептивной реакции моллюсков, которым ежедневно вводился ФР, не выявил различий с данными интактных животных. Таким образом, болевое раздражение, вызванное инъекцией, а также введение 0,6 мл ФР не влияло на ритмические изменения ноцицепции.

Иной результат получен у животных, которым вводили Н (табл. 1). В этом случае выявлено укорочение спектра периодов инфранианного диапазона, который состоял из 3 периодов, а не из 4, как у животных, которым вводился ФР. Не выявлялся самый длинный период $\approx 9^d,0$. Кроме того, регистрировался сдвиг фаз в периоде $6^d,4$. Таким образом, блокирование опиоидной системы у интактных моллюсков приводит к изменению спектра, что может свидетельствовать об участии опиоидной системы в формировании организации ИР ноцицепции.

Следствием пребывания моллюсков, которым вводился ФР в экранирующей камере, явилось изменение структуры спектров мощности П и ЛП ноцицептивной реакции (табл. 1). В этих спектрах не выявлялось ряда периодов: $\approx 3^d,7$; $\approx 6^d,4$; $\approx 9^d,0$, характерных для спектров интактных животных. Однако выявлялись периоды длительностью $\approx 4^d,5$ и $\approx 7^d,5$, не обнаруживаемые в спектрах интактных моллюсков. Кроме того, ЭМЭ приводило к уменьшению числа выявляемых периодов. Эти данные указывают на то, что ЭМЭ вызывает развитие десинхроноза.

Таблица 1.

Данные косинор-анализа ЛП ноцицептивной реакции интактных моллюсков *H. albescens* и животных с блокированной налоксоном опиоидной системой, находящихся в условиях ЭМЭ.

| Параметры ритма | Группы животных | | | |
|---------------------|-----------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| | Контроль+фр | ЭМЭ+н | ЭМЭ+фр | Контроль+н |
| | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Период (сутки) | 2,42 | 2,25 | 2,20 | 2,42 |
| Амплитуда (усл.ед.) | 0,041±0,004 | 0,054±0,007 P _{1,2} <0,05 | 0,045±0,05 | 0,039±0,04 P _{2,4} <0,05 |
| Фаза (радианы) | 1,470±0,137 | 1,041±0,043 | 1,120±0,014 P _{2,3} <0,05 | 1,356±0,229 P _{2,4} <0,01 |
| Период (сутки) | 3,76 | 3,46 | --- | 3,46 |
| Амплитуда (усл.ед.) | 0,041±0,004 | 0,058±0,005 P _{1,2} <0,01 | --- | 0,038±0,004 P _{2,4} <0,05 |
| Фаза (радианы) | 2,522±0,826 | 2,419±0,158 | --- | 2,280±0,195 |
| Период (сутки) | --- | 4,41 | 4,50 | --- |
| Амплитуда (усл.ед.) | --- | 0,049±0,007 | 0,057±0,008 | --- |
| Фаза (радианы) | --- | 2,944±0,043 | 2,484±0,323 | --- |
| Период (сутки) | 6,40 | 5,57 | --- | 6,40 |
| Амплитуда (усл.ед.) | 0,049±0,006 | 0,087±0,009 P _{1,2} <0,01 | --- | 0,062±0,008 P _{2,4} <0,01 |
| Фаза (радианы) | 2,306±0,201 | 3,797±0,918 P _{1,2} <0,01 | --- | 3,654±0,641 P _{1,4} <0,01 |
| Период (сутки) | --- | --- | 7,53 | --- |
| Амплитуда (усл.ед.) | --- | --- | 0,073±0,08 | --- |
| Фаза (радианы) | --- | --- | 4,007±0,162 | --- |
| Период (сутки) | 9,14 | 8,00 | --- | --- |
| Амплитуда (усл.ед.) | 0,060±0,006 | 0,113±0,013 P _{1,2} <0,05 | --- | --- |
| Фаза (радианы) | 2,523±0,234 | 6,394±0,708 P _{1,2} <0,01 | --- | --- |

Примечание:

P₁₋₄ – достоверность различий между группами 1–4.

Такое явление обнаружено не только в условиях искусственного ослабления ГМП, но и в природных экранах – пещерах. В этих работах десинхронизм был верифицирован по характерным изменениям ритмики циркадианного диапазона. Такое явление зарегистрировано не только у волонтеров, но и позвоночных животных. Нами при умеренном экранировании верифицирован десинхронизм у планарий *Dugesia tigrina* на основе изменений ритмики инфрадианного диапазона [27] их скорости движения.

Блокирование опиоидных рецепторов налоксоном у моллюсков, помещенных в условия ЭМЭ, приводило к гораздо менее выраженным изменениям ИР по

сравнению с интактными животными, которым вводился ФР. В этом случае имело место противоположное явление – увеличение числа выявляемых периодов в спектре: появлялся период $4^d,41$, как у животных, находившихся в условиях ЭМЭ, которым вводился ФР. Но если структура спектра ИР ноцицепции животных, которым вводился Н, претерпевала гораздо меньшее изменение, то амплитудно-фазные сдвиги были выражены гораздо больше: амплитуды всех выделенных ритмов возрастали, а в период $\approx 8^d,0$ зарегистрирован резкий сдвиг фаз (табл. 1).

Таким образом, ЭМЭ при блокировании опиоидных рецепторов Н приводило к менее выраженным изменениям ИР ноцицепции моллюсков по сравнению с интактными животными, которым вводился ФР, однако по сравнению с контрольными животными, которым вводился Н, спектры становились более насыщенными, регистрировались значительные амплитудные и фазовые сдвиги.

Как показали проведенные исследования, ПеМП 8 Гц также изменяло ИР животных, которым вводился ФР. Оно вызывало перестройку выделенных спектров. Вместо периода продолжительностью $6^d,4$, присутствующего в спектрах животных контрольной группы, появился период $4^d,4$. Кроме того, имело место возрастание амплитуды периода $3^d,8$, а также сдвиг фаз в самом коротком ($2^d,42$) и длинном ($8^d,53$) периодах (табл. 2). Таким образом, ПеМП 8 Гц, так же, как и ЭМЭ, приводило к развитию десинхроноза, который был, однако, менее выражен, чем при экранировании. Эти результаты совпадают с нашими более ранними исследованиями с активным воздействием на животных ПеМП частотой 8 Гц индукцией 50 нТл, в которых показано их влияние на циркадианную и инфрадианную ритмику ряда показателей функционального состояния различных физиологических систем у позвоночных и беспозвоночных [14, 25, 27].

У моллюсков, которым вводился Н, по сравнению с интактными моллюсками, которым вводился ФР, ПеМП 8 Гц вызывало появление нового периода $4^d,5$, в результате чего число периодов в спектре возрастало до 5. Кроме того, фиксировались сдвиги фаз во всех совпадающих периодах.

По сравнению с контрольными животными, которым вводился Н, блокирование опиоидных рецепторов у моллюсков, подвергавшихся действию ПеМП, приводило к возрастанию числа выявленных периодов в спектре ($4^d,5$ и $8^d,0$), а также амплитудно-фазным сдвигам.

Таким образом, воздействие на животных низкоинтенсивных факторов – умеренного ЭМЭ и низкоинтенсивного ПеМП 8 Гц – вызывает одинаковые изменения ИР, приводит к развитию десинхроноза, более выраженного при ЭМЭ. Блокирование опиоидных рецепторов Н значительно модифицирует изменения ИР при электромагнитных воздействиях: как при ЭМЭ, так и при действии ПеМП 8 Гц число выявленных периодов по сравнению с интактными животными возрастает на 2, кроме того, фиксируются амплитудно-фазные сдвиги.

Таблица 2.

Данные косинор-анализа ЛП ноцицептивной реакции избегания термического стимула интактными моллюсками *H. albescens* и животными с блокированием опиоидных рецепторов Н при действии ПеМП КНЧ

| Параметры ритма | Группы животных | | | |
|---------------------|-----------------|---------------------------------------|---|---|
| | Контроль+фр | Контроль+н | ПеМП+фр | ПеМП+н |
| | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Период (сутки) | 2,42 | 2,42 | 2,42 | 2,46 |
| Амплитуда (усл.ед.) | 0,042±0,004 | 0,039±0,004 | 0,041±0,007 | 0,040±0,004 |
| Фаза (радианы) | 1,470±0,137 | 1,356±0,229 | 2,103±0,215 P _{1,3} <0,05 | 3,123±0,203 P _{1,4} <0,01 P _{2,4} <0,01 P _{3,4} <0,01 |
| Период (сутки) | 3,76 | 3,46 | 3,88 | 3,88 |
| Амплитуда (усл.ед.) | 0,041±0,004 | 0,038±0,004 | 0,058±0,005 P _{1,3} <0,05 P _{2,3} <0,05 | 0,051±0,005 P _{2,4} <0,05 |
| Фаза (радианы) | 2,522±0,826 | 2,280±0,195 | 2,089±0,030 | 4,280±0,167 P _{1,4} <0,01 P _{2,4} <0,01 P _{3,4} <0,01 |
| Период (сутки) | --- | --- | 4,41 | 4,57 |
| Амплитуда (усл.ед.) | --- | --- | 0,053±0,005 | 0,044±0,005 |
| Фаза (радианы) | --- | --- | 4,142±0,865 | 4,770±0,804 |
| Период (сутки) | 6,4 | 6,4 | --- | 5,57 |
| Амплитуда (усл.ед.) | 0,049±0,006 | 0,062±0,008 P _{1,2} <0,05 | --- | 0,047±0,006 P _{2,4} <0,05 |
| Фаза (радианы) | 2,306±0,201 | 3,654±0,641 P _{1,2} <0,01 | --- | 4,685±0,714 P _{1,4} <0,01 P _{2,4} <0,01 |
| Период (сутки) | 9,14 | --- | 8,53 | 8,00 |
| Амплитуда (усл.ед.) | 0,060±0,006 | --- | 0,360±0,007 | 0,079±0,006 P _{3,4} <0,01 |
| Фаза (радианы) | 2,523±0,234 | --- | 3,953±0,048 P _{1,3} <0,01 | 4,017±0,084 P _{1,4} <0,01 |

Примечание:

P₁₋₄ – достоверность различий между группами 1–4.

В настоящее время установлено, что ведущую роль во временной организации биологических систем играет мелатонин (М) [28]. М – эволюционно древняя молекула обнаруженная практически у всех организмов, населяющих планету [29], он обладает высокой физиологической активностью.

Его синтез всегда происходит в темноте, благодаря темновой постсинаптической активации β-адренорецепторов пинеалоцитов [30]. Поэтому его

концентрация ночью всегда выше (достигает 70%), чем днем [31], что дает основание называть его ночным гормоном. В условиях свет:темнота = 12:12 акрофаза в содержании СТ, М и активности ферментов, принимающих участие в его синтезе, обнаруживается в середине темновой фазы. Такой динамике синтеза М соответствует циркадианная ритмика активности физиологических систем. Поэтому суточный ритм синтеза М сравнивается с часами. Кроме того, продолжительность повышения уровня М пропорциональна длительности темновой фазы сезонного светового цикла. Самый высокий уровень М обнаружен у многих животных и человека в октябре – марте, самый низкий – в апреле – сентябре, т. е. ритм синтеза М является для биологических систем не только часами, но и календарем [31].

В настоящее время установлено, что ритм синтеза М участвует в организации и ИР физиологических систем [32]. Д. Г. Губин (1988) [33] обнаружил околонедельный ритм содержания М в слюне человека, ранее описанный у ряда позвоночных. Существенно и то обстоятельство, что эпифиз ответственен за организацию ритмов с более короткими периодами, в частности, ритмов минутного и секундного диапазонов [34]. Эти данные позволяют рассматривать ритм синтеза М как центральный водитель биологических ритмов [28].

Циркулирующий М реализует свое действие через М1 и М2 рецепторы, которые локализованы на мембранах клеток практически всех органов и тканей, благодаря чему он играет важную роль как межклеточный нейроэндокринный регулятор и участвует в регуляции разнообразных физиологических эффектов [35, 36].

Была обнаружена тесная взаимосвязь между М и опиоидной системой [37]. Так, М стимулирует синтез в различных структурах мозга β -эндорфина, а введение агонистов опиоидных рецепторов увеличивает уровень М в эпифизе крыс. Но решающее значение в развитии мелатонининдуцированной анальгезии играет активация им опиоидных рецепторов [38, 39].

Их блокада Н изменяет не только активность опиоидной системы, но и ее ритмическую организацию. Именно с этим, по-видимому, связано изменение ИР ноцицепции у интактных животных, которым вводился Н. При блокаде опиоидных рецепторов следует ожидать и изменения ритмики других диапазонов, что должно являться предметом дальнейших исследований.

В настоящее время накапливается все больше сведений об участии М в механизмах биологического действия электромагнитных факторов. Анализ литературных данных свидетельствует о том, что ЭМП различных параметров вызывают принципиально одинаковые изменения: нивелирование ночного накопления М в эпифизе – основном месте его синтеза, изменение ритмики его секреции [40, 41].

Ранее нами была обнаружено [20, 21], что при действии ЭМЭ и ПеМП наблюдаются фазные изменения активности опиоидной системы, определяемые по влиянию Н на параметры реакции избегания термического стимула. Показано также участие М в изменении ноцицепции моллюсков и мышей при умеренном ЭМЭ [42].

В условиях блокады опиоидных рецепторов при электромагнитных воздействиях, изменяющих ритмику секреции М, модифицируется временная

организация процессов, контролируемых опиоидной системой. Умеренное ЭМЭ, при котором ослабляются переменная и постоянная компоненты ГМП, а также ПемП частотой 8 Гц индукцией 50 нТл у моллюсков с блокированием опиоидных рецепторов вызывают возрастание числа выявляемых периодов в спектрах, значительные амплитудно-фазовые сдвиги. Эти изменения более выражены при ЭМЭ, чем при действии ПемП частотой 8 Гц. Таким образом, опиоидная система играет важную роль в организации изменения ИР ноцицепции при электромагнитных воздействиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для подтверждения этих выводов должны быть исследованы изменения ритмики других диапазонов при электромагнитных воздействиях с блокадой опиоидных рецепторов, изучены эффекты электромагнитных факторов других параметров, а также изменения ритмики других физиологических систем при таких воздействиях.

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. Бурлакова Е. Б. Сверхслабые воздействия химических соединений и физических факторов на биологические системы / Е. Б. Бурлакова, А. А. Кондратов, Е. Л. Мальцева // Биофизика. – 2004. – Т. 49, № 4. – С. 551–564.
2. Галль Л. В мире сверхслабых. Нелинейная квантовая биоэнергетика: новый взгляд на природу жизни / Л. Галль – СПб.: изд-во СПбГПУ, 2009. – 317 с., 2010. – 716 с.
3. Темурьянц Н. А. Сверхнизкочастотные электромагнитные сигналы в биологическом мире / Н. А. Темурьянц, Б. М. Владимирский, О. Г. Тишкин – Киев: Наук. думка, 1992. – 187 с.
4. An experimental study of the biological effects of geomagnetic disturbances: The impact of a typical geomagnetic storm and its constituents on plants and animals / V. V. Krylov, N. V. Ushakova, Y. G. Izyumov [et. al.] // J. of Atmospheric and Solar-Terrestrial Physics. – 2014. – Vol. 110–111. – P. 28–36.
5. Effects on rats of low intensity and frequency electromagnetic field stimulation on thoracic spinal neurons receiving noxious cardiac and esophageal inputs / C. Qin, J.M. Evans, W.S. Yamanashi [et. al.] // Neuromodulation. – 2005. – Vol. 8. – P. 79.
6. Мартынюк В. С. Влияние экологически значимого переменного магнитного поля на метаболические параметры головного мозга животных / В. С. Мартынюк, С. Б. Мартынюк // Биофизика. – 2001. – Т. 46, № 5. – С. 910–914.
7. Rosenspire A. J. Pulsed DC electric fields couple to natural NAD(P)H Oscillations in HT- 1080 fibrosarcoma cells / A. J. Rosenspire, A. L. Kindzelskii, H. R. Petty // J. of Cell Science. – 2001. – Vol. 114, No 8. – P.1515–1520.
8. Леднев В. В. Биоэффекты слабых комбинированных постоянных и переменных магнитных полей / В. В. Леднев // Биофизика. – 1996. – Т. 41, Вып. 1. – С. 224–231.

9. Григорьев Ю. Г. Реакция организма в ослабленном геомагнитном поле. Эффект магнитной депривации / Ю. Г. Григорьев // Радиационная биология. Радиоэкология. – 1995. – Т. 35, № 1. – С. 3–18.
10. Polk G. Resonances of ears ionosphere cavity – extremely low frequency reception at Kingston / G. Polk, F. Fitchen, W. O. Schumann // Radio Propagation. – 1962. – Vol.3, Is. 66. – P. 313.
11. Schumann W. O. Über die dämpfung der electromagnetischen Eigenwingungen des Systems Erde-Luft-Ionosphäre / W. O. Schumann // Naturwissenschaft. – 1982. – Vol.7. – P. 250–254.
12. Cherry N. Schumann resonances, a plausible biophysical mechanism for the human health effects of solar/geomagnetic activity / N. Cherry // Natural Hazards. – 2002. – Vol. 26. – P. 279–331.
13. Exposure to a hypogeomagnetic field or to oscillating magnetic fields similarly reduce stress-induced analgesia in C57 male mice / C. Del Seppia, P. Luschi, S. Ghione [et al.] // Life Sci. – 2000. – Vol. 66, Is. 14. – P. 1299–1306.
14. Эффекты слабых электромагнитных воздействий у беспозвоночных животных (регенерация планарий, ноцицепция моллюсков) / Н. А. Темурьянц, Е. Н. Чуян, А. С. Костюк [и др.] – Симферополь: ДИАИПИ. – 2012. – 303 с.
15. Daily repeated magnetic field shielding induces analgesia in CD-1 mice / F. S. Prato, J. A. Robertson, D. Desjardins [et al.] // Bioelectromagnetics. – 2005. – Vol. 26. – P.109–117.
16. Период инфраничных ритмов интенсивности физиологических процессов в организме человека / Н.Н. Шабатура, В. Г. Ткачук, В. А. Федько [и др.] // Физиол. журн. УССР. – 1987. – Т. 33, № 2. – С. 10–16.
17. Шабатура Н. Н. Механизм происхождения инфраничных биологических ритмов / Н. Н. Шабатура // Успехи физиол. наук. – 1989. – Т. 20, №3. – С. 83–103.
18. Halberg F. Organisms as circadian systems; temporal analysis of their physiologic and pathologic responses; including injury and death / F. Halberg // Symp. med. aspects stress milit. climate. – Wash. (D. C.). – 1993. – P. 1–36.
19. Frey A. H. Electromagnetic field intractions with biological systems / A. H. Frey // FASEB J. – 1993. – Vol. 274. – P. 272–281.
20. Темурьянц Н. А. Роль опиоидной системы в модуляции термоноцицептивной чувствительности моллюсков при действии слабых электромагнитных факторов / Н. А. Темурьянц, А. С. Костюк // Нейрофизиология. – 2011. – Т. 43, № 5. – С. 432–441.
21. Темурьянц Н. А. Воздействие переменного магнитного поля крайне низкой частоты на активность опиоидной системы моллюсков, находящихся в условиях длительного электромагнитного экранирования / Н. А. Темурьянц, А. С. Костюк // Геофизические процессы и биосфера. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 42–52.
22. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS № 123). Заключена в г. Страсбурге 18 марта 1986 г. Гл. III, ст. 6. Режим доступа: base.garant.ru/4090914.
23. 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.
24. Патент № 48094 Украины МПК51 А 01 К 61/00 / Темурьянц Н. А., Вишневецкий В. Г., Костюк А. С., Макеев В. Б. № U 200908538. Заявл.: 13.08.2009 г. Опубл.: 10.03.2010 г. Бюл. № 5.
25. Мартынюк В. С. Биологические ритмы и электромагнитные поля среды обитания / В. С. Мартынюк, Б. М. Владимирский, Н. А. Темурьянц // Геофизические процессы и биосфера. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 5–23.
26. Емельянов И. П. Формы колебания в биоритмологии / И. П. Емельянов – Новосибирск: Наука. – 1976. – 127 с.
27. Ярмолук Н. С. Реакции планарий *Dugesia tigrina* на действие электромагнитных факторов (биоритмологический анализ) / Н. С. Ярмолук, Н. А. Темурьянц // Монография. [Saarbrücken: LAP Lambert Academic Publishing.]. – 2012. – 169 с.
28. Erren T. C. Melatonin: a universal time messenger / T. C. Erren, R. J. Reiter // Neuro Endocrinol Lett. – 2015. – Vol. 36, Is. 3. – P. 187–192.
29. Fundamental issues related to the origin of melatonin and melatonin isomers during evolution: relation to their biological functions / D.-X. Tan, X. Zheng, J. Kong, C. Lucien // Int. J. Mol. Sci. – 2014. – Vol. 15, Is. 9. – P. 15858–15890.

30. Reif J. S. The effects of exposure to magnetic fields on melatonin in humans / J. S. Reif, J. B. Burch // 2nd World Congr. For Electricity and Magnetism in Biol. And Med.: Abstract book. – Bologna, Italy. – 1997. – P. 11.
31. Reiter R. J. The melatonin rhythm: both a clock and a calendar / R. J. Reiter // *Experientia*. – 1993. – Vol. 49, Is. 8. – P. 654–664.
32. Темур`янц Н. А. Роль епіфіза в організації інфрадіанної ритміки фізіологічних систем / Н. А. Темур`янц, О. В. Шехоткин // *Нейрофізіологія*. – 1999. – Т. 31, № 2. – С. 157–161.
33. Губин Д. Г. Молекулярные механизмы циркадианных ритмов и принципы развития десинхроноза / Д. Г. Губин // *Успехи физиологических наук*. – 2013. – Т. 44, № 4. – С. 65–87.
34. Арушанян Э. Б. Модуляторные свойства эпифизарного мелатонина / Э. Б. Арушанян, Л. Г. Арушанян // *Проблемы эндокринологии*. – 1991. – Т. 37, № 3. – С. 65–68.
35. Karasek M. Melatonin in humans / M. Karasek, K. Winczyk // *Journal of physiology and pharmacology*. – 2006. – Vol. 57, Is. 5. – P. 19–39.
36. Melatonin receptors. In the IUPHAR compendium of receptor characterization and classification / M. L. Dubocovich, D. P. Cardinali, P. Delagrange [et al.] // 2nd edition, IUPHAR Media, London, UK. – 2000. – P. 270–277.
37. Melatonin in antinociception: its therapeutic applications / V. Srinivasan, E. C. Lauterbach, K. Y. Ho [et al.] // *Curr. Neuropharmacol.* – 2012. – Vol. 10, Is. 2. – P. 167–178.
38. Chuchuen U. The stimulatory effect of mu- and delta-opioid receptors on bovine pinealocyte melatonin synthesis / U. Chuchuen, M. Ebadi, P. Govitrapong // *J. of Pineal Research*. – 2004. – Vol. 37, Is. 4. – P. 223–229.
39. Involvement of the pineal gland and melatonin in murine analgesia / M. L. Lakin, C. H. Miller, M. L. Stott [et al.] // *Life Sciences*. – 1981. – Vol. 29, Is. 24. – P. 2543–2551.
40. Influence of Electric, Magnetic, and Electromagnetic Fields on the Circadian System: Current Stage of Knowledge / B. Lewczuk, G. Redlarski, A. Żak, Ziółkowska N., Przybylska-Gornowicz B., Krawczuk M. [et al.] // *BioMed Research International*. – 2014. – Vol. 2014. – P. 13.
41. Touitou Y. The effects of extremely low-frequency magnetic fields on melatonin and cortisol, two marker rhythms of the circadian system / Y. Touitou, B. Selmaoui // *Dialogues in Clinical Neuroscience*. – 2012. – Vol. 14, Is. 4. – P. 381–399.
42. 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.

NALOXONE BLOCK OF OPIOID RECEPTORS IN MOLLUSCA *HELIX ALBESCENS* MODIFIES INFRADIAN RHYTHMICITY OF NOCICEPTION UNDER MODERATE ELECTROMAGNETIC SHIELDING

Temuryants N. A.¹, Chuyan E. N.¹, Tumanyants K. 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

We found that a block of opioid receptors by naloxone in intact animals produces changes in the infradian rhythmicity of nociception. These changes are manifested in the decrease in the number of perceivable periods and in phase shifts in some periods that can be found. In those animals whose opioid receptors are blocked, moderate electromagnetic shielding (which leads to a decrease in the temporary and permanent components of the geomagnetic field), as well as 8Hz, 50nTl variable magnetic field (VMF) lead to an increase in the number of periods that could be seen in the spectra and produce

considerable amplitude-phase shifts. These changes are greater when the animals are under the conditions of electromagnetic shielding, than they are exposed to VMF.

We conclude that the opioid system plays an important role in the mediation of infradian rhythmicity of nociception of animals exposed to electromagnetism.

Keywords: electromagnetic factor, snails, infradian rhythmicity, nociception, naloxone, opioid receptors.

References

1. Burlakova E. B., Kondratov A. A., Mal'ceva E. L. Superweak affecting of compounds and physical factors biological systems, *Biophysics*, **49**, 4, 551 (2004).
2. Gall' of L. In the world of superweak. Nonlinear quantum bioenergetics: new look to nature of life, SPb.: izd-vo SPbGPU, 317 (2009), 716 (2010).
3. Temuryants N. A., Vladimirovsky B. M., Tishkin O. G. *ELF electromagnetic signals in the biological world*. 187 pp. (Kiev: Science. Dumka, 1992)
4. Krylov V. V., Ushakova N. V., Izyumov Y. G., Kuz'mina V. V., Morozov A. A., Osipova E. A., Zotov O. D., Klain B. I., Kantserova N. P., Lysenko L. A., Nemova N. N., Znobisheva A. V. An experimental study of the biological effects of geomagnetic disturbances: The impact of a typical geomagnetic storm and its constituents on plants and animals, *J. of Atmospheric and Solar-Terrestrial Physics*, **110**, 28 (2014).
5. Qin C., Evans J. M., Yamanashi W. S., Sherlang B. I., Foreman R. D. Effects on rats of low intensity and frequency electromagnetic field stimulation on thoracic spinal neurons receiving noxious cardiac and esophageal inputs, *Neuromodulation*, **8**, 79 (2005).
6. Martynyuk V. S., Martynyuk S. B. Influence ecologically of the meaningful variable magnetic field on the metabolic parameters of cerebrum of zoons, *Biophysics*, **46**, 5, 910 (2001).
7. Rosenspire A. J., Kindzelskii A. L., Petty H. R. Pulsed DC electric fields couple to natural NAD(P)H Oscillations in HT- 1080 fibrosarcoma cells, *J. of Cell Science*, **114**, 8, 1515 (2001).
8. Lednyov V. V., Bioeffects of weak combined fixed and variable magnetic fields, *Biophysics*, **41**, 1, 224 (1996).
9. Grigoriev Yu. G., Reactions of the organism in a weakened geomagnetic field, *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya*, **35**, 1, 3 (1995).
10. Polk G., Fitchen F., Schumann W. O., Resonances of ears ionosphere cavity – extremely low frequency reception at Kingston, *Radio Propagation*, **3**, 66, 313 (1962).
11. Schumann W. O. Über die dämpfung der electromagnetischen Eigenwingungen des Systems Erde-Luft-Ionosphäre, *Naturwissenschaft*, **7**, 250 (1982).
12. Cherry N. Schumann resonances, a plausible biophysical mechanism for the human health effects of solar/geomagnetic activity, *Natural Hazards*, **26**, 279 (2002).
13. Del Seppia C., Luschi P., Ghione S., Crosio E., Choleris E., Papi F., Exposure to a hypogeomagnetic field or to oscillating magnetic fields similarly reduce stress-induced analgesia in C57 male mice, *Life Sci*, **66**, 14, 1299 (2000).
14. Temuryants N. A., Chuyan E. N., Kostyuk A. S., Tumanyants K. N., Demtsun N. A., Yarmolyuk N. S., Effects of weak electromagnetic factors on the invertebrates (regeneration of planaria, nociception of snails), Monograph, (Simferopol, 2012).
15. Prato F. S., Robertson J. A., Desjardins D., Hensel J., Thomas A. W., Daily repeated magnetic field shielding induces analgesia in CD-1 mice, *Bioelectromagnetics*, **26**, 109, (2005).
16. Shabaturo N. N., Tkachuk V. G., Fed'ko V. A., Palienco S. B. A period of infradiannykh rhythms of intensity of physiological processes is in the organism of man, *Fiziol. zhurn. UKRAINE*, **33**, 2, 10 (1987).
17. Shabaturo N. N. The mechanism of the origin of biological rhythms infradian, *Advances Fiziol. Sciences*, **20**, 3, 83 (1989).
18. Halberg F. Organisms as circadian systems; temporal analysis of their physiologic and pathologic responses; including injury and death, Symp. med. aspects stress milit. *Climate, Wash.* (D. C.), 1 (1993).
19. Frey A. H., Electromagnetic field interactions with biological systems, *FASEB J.* **7**, 2, 272, (1993).
20. Temuryants N. A., Kostyuk A. S. Role of opioid system in the modulation thermonociceptive sensitivity in snails under the action of weak electromagnetic factors, *Neurophysiology*, **43** (5), 432 (2011).

21. Temuryants N. A., Kostyuk A. S. Affecting of the variable magnetic field of uttery LF activity of the opioidnoy system of shellfishes, being in the conditions of the protracted electromagnetic screening, *Geophysical processes and biosphere*, **14**, 1, 42 (2015).
22. 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.
23. Achaval M., Penha M. A. P., Swarowsky A. [et al.] 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).
24. No. 48094 Ukraine, МРК51 А 01 К 61/00. Pristriy reestratsii parametriv bolovoї 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.
25. Martynyuk V. S., Vladimirskiy B. M., Temur'yants N. A. Biological rhythms and electromagnetic fields of environment of dwelling, *Geophysical processes and biosphere*, **5**, 1, 5 (2006).
26. Emelyanov I. P. Waveforms in biorhythmology, 127 p (Nauka, Novosibirsk, 1976).
27. Yarmolyuk N. S., Temuryants N. A. *Reactions planarian Dugesia tigrina on the effect of electromagnetic factors (biorythmological analysis)*, 169 p. (Monograph. Saarbrücken: LAP Lambert Academic Publishing, 2012).
28. Erren T. C., Reiter R. J. Melatonin: a universal time messenger, *Neuro Endocrinol Lett.*, **36**, 3, 187 (2015).
29. Tan D. X., Zheng X., Kong J., Manchester L. C., Hardeland R., Kim S. J., Xu X., Reiter R. J., Fundamental issues related to the origin of melatonin and melatonin isomers during evolution: relation to their biological functions, *Int J Mol Sci.*, **15**, 15858 (2014).
30. Reif J. S. The effects of exposure to magnetic fields on melatonin in humans, 2nd World Congr. For Electricity and Magnetism in Biol. And Med.: Abstract book, Bologna, Italy, 11, (1997).
31. Reiter R. J. The melatonin rhythm: both a clock and a calendar, *Experientia*, **49**, 8, 654 (1993).
32. Temur'yants N. A., Shekhotkin A. V. A role of epifiza in organization of infradiannoy ritmiki of the physiology systems, *Neyrofiziologiya*, **31**, 2, 157 (1999).
33. Gubin D. G. Molecular mechanisms of cirkadiannykh rhythms and principles of development of desinkronoza, *Successes of physiological sciences*, **44**, 4, 65 (2013).
34. Arushanyan E. B., Arushanyan L. G. Keyer properties of epiphyseal melatonina, *Problems of endocrinology*, **37**, 3, 65 (1991).
35. Karasek M., Winczyk K. Melatonin in humans, *J. of physiology and pharmacology*, **57**, 5, 19 (2006).
36. Dubocovich M. L. Cardinali D. P., Delagrang P. [et al.] Melatonin receptors. In the IUPHAR compendium of receptor characterization and classification, 2nd edition, IUPHAR Media, London, UK, 270 (2000).
37. Srinivasan V., Lauterbach E. C., Ho K. Y., Acuna-Castroviego D., Zakaria R., Brzezinsky A. Melatonin in antinociception: its therapeutic applications, *Curr. Neuropharmacol*, **10**, 12, 167 (2012).
38. Chuchuen U., Ebadi M., Govitrapong P., The stimulatory effect of mu- and delta-opioid receptors on bovine pinealocyte melatonin synthesis, *Journal of Pineal Research*, **37**, 4, 223 (2004).
39. Lakin M. L., Miller C. H., Stott M.L., Winters W. D., Involvement of the pineal gland and melatonin in murine analgesia, *Life Sci*, **29**, 24, 2543 (1981).
40. Lewczuk B., Redlarski G., Żak A., Ziółkowska N., Przybylska-Gornowicz B., Krawczuk M. Influence of Electric, Magnetic, and Electromagnetic Fields on the Circadian System: Current Stage of Knowledge, *BioMed Research International*, **2014**, 13 (2014).
41. Touitou Y., Selmaoui B. The effects of extremely low-frequency magnetic fields on melatonin and cortisol, two marker rhythms of the circadian system, *Dialogues in Clinical Neuroscience*, **14**, 4, 381 (2012).
42. Temuryants N. A., Kostyuk A. S., Tumanyants K. N. Participating of melatonina in the change of nocicepcii shellfishes and mise at the protracted electromagnetic screening, Russian physiological magazine the name of I.M. Sechenova, 99, 11, 1333 (2013).

Поступила в редакцию 01.12.2015 г.