

УДК 591.185:615.849.11

## РОЛЬ ДОФАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ В МЕХАНИЗМАХ ИЗМЕНЕНИЯ НОЦИЦЕПЦИИ ПРИ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОМ ЭКРАНИРОВАНИИ

Темурьянц Н.А., Костюк А.С., Туманянц К.Н., Ярмолюк Н.С.

Таврический национальный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь, Украина  
E-mail: alexkostyuk@mail.ru

Обнаружено, что многодневное электромагнитное экранирование вызывает трехфазные изменения ноцицепции моллюсков: начальная фаза гипералгезии сменяется антиноцицептивным эффектом с дальнейшей нормализацией параметров ноцицепции. Установлена роль дофаминовых рецепторов в механизмах изменения термонотицептивной чувствительности моллюсков *Helix albescens* в условиях электромагнитного экранирования. Ежедневное введение моллюскам блокатора D2-дофаминовых рецепторов галоперидола в дозе 1,25 мг/кг приводит к более раннему развитию гипералгетического эффекта электромагнитного экранирования, усилению антиноцицептивного действия фактора. Делается вывод о том, что дофаминовые рецепторы участвуют в механизмах действия электромагнитного экранирования.

**Ключевые слова:** дофаминовые рецепторы, галоперидол, электромагнитное экранирование, ноцицепция, моллюски.

### ВВЕДЕНИЕ

Исследование феноменологии и механизмов действия низкоинтенсивных электромагнитных факторов является актуальной задачей биофизики. Особое внимание привлекает изучение биологических эффектов электромагнитного экранирования (ЭМЭ), которое широко распространено [1, 2], но плохо изучено.

Ранее нами были описаны фазные перестройки ноцицепции моллюсков *Helix albescens* в этих условиях [3], а также показана важная роль опиоидной системы [4] и мелатонина (МТ) [5] в механизмах ее изменений. Известно, что важную роль в изменении ноцицепции при различных воздействиях играют и другие антиноцицептивные системы, и, в частности, дофаминергическая [6, 7]. Однако ее роль в механизмах биологического действия ЭМЭ не исследована. В связи с изложенным целью настоящего исследования явилось изучение роли дофаминовых рецепторов в механизмах изменения ноцицепции при ЭМЭ.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения цели исследования проведены эксперименты на наземных моллюсках *Helix albescens*. Все процедуры на животных проводили в соответствии с Европейской Конвенцией (1986) под контролем комиссии по биоэтике Таврического национального университета имени В.И. Вернадского.

В эксперименте использовались половозрелые животные, одинаковые по массе и размерам. Животных содержали в светонепроницаемых стеклянных террариумах при постоянной температуре ( $22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ), высокой влажности и избытке пищи.

Ослабление фонового электромагнитных полей (ЭМП) достигалось применением экранирующей камеры, которая представляет собой комнату размером  $2 \times 3 \times 2$  м, изготовленную из железа «Динамо». Коэффициент экранирования  $V_{\text{ДС}}$ , измеренный с помощью феррозондового магнитометра, составляет для вертикальной составляющей 4,4, для горизонтальной – около 20. Измерялась также спектральная плотность магнитного шума как в области ультранизких (от  $2 \times 10^{-4}$  Гц до 0,2 Гц), так и в области частот от 15 Гц до 100 кГц. В области сверхнизких частот измерения производились с помощью феррозондового магнитометра в паре со спектроанализатором, в области радиочастот – индукционным методом. Внутри камеры для частот выше 170 Гц и в области частот от  $2 \times 10^{-3}$  до 0,2 Гц уровень спектральной плотности магнитного шума ниже  $10 \text{ нТл/Гц}^{0.5}$ . Коэффициент экранирования камеры на частотах 50 и 150 Гц порядка трех. На частотах больше 1 МГц имеет место практически полное экранирование. Кроме того, в помещении лаборатории и в экранирующей камере измерялся естественный радиационный фон с помощью радиометра  $\beta$ - $\gamma$ -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 [8].

Таким образом, в нашем исследовании имело место ослабление как постоянной, так и переменной компонент магнитного поля Земли, в отличие от значительных (100 и более раз) уменьшения таковых, применяемого в подавляющем большинстве исследований [2, 9, 10].

В камере соблюдались затемненные условия. Температура в ней во время экспозиции колебалась в пределах  $22$ - $23^{\circ}\text{C}$ .

О состоянии термонотицептивной чувствительности животных судили по порогу и латентному периоду (ЛП) реакции избегания (РИ) в тесте «горячая пластинка» [11].

Для выяснения роли дофаминергической системы в механизмах изменения ноцицепции моллюсков *Helix albescens* использовали способ ее выключения с помощью блокатора дофаминовых D2-рецепторов, для чего применяли галоперидол (4-[4-(4-Хлорфенил)-4-гидрокси-1-пиперидинил]-1-(4-фторфенил)-1-бутанон). Этот препарат блокирует постсинаптические дофаминовые D2-рецепторы. Дофаминовые рецепторы обнаружены у моллюсков в периферических тканях, где они контролируют различные физиологические процессы [12-14]. Интенсивно распределяется в ткани, т.к. легко проходит гистогематические барьеры, в том числе гематоэнцефалический. Биодоступность данного препарата составляет 60-70 %. Галоперидол на 90% связывается с белками плазмы, 10% представляют собой свободную фракцию.

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 галоперидол в дозе 1,25 мг/кг, а животным третьей подгруппы – эквивалентный объем физиологического раствора (0,6% раствора NaCl). Каждая подгруппа состояла из 20 моллюсков. Галоперидол вводили животным в переднюю долю нижней поверхности подошвы за час до экспериментального воздействия.

Животных второй группы извлекали из камеры на три часа с 11<sup>00</sup> до 14<sup>00</sup> 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 8<sup>00</sup> до 11<sup>00</sup> ч. Таким образом, животные находились в условиях свет : темнота 3 : 21 ч.

Действие ЭМЭ на параметры термоноцицепции оценивалось по коэффициенту его эффективности (КЭ). Этот коэффициент, учитывающий изменения измеряемого параметра по отношению к данным контрольной группы, дает более полное представление о происходящих перестройках, он широко используется в магнитобиологических исследованиях [15-17]. Отрицательные значения этого коэффициента свидетельствуют о развитии состояния относительной гипералгезии (ЛП меньше, чем в группе контроля), а положительные – о состоянии гипоалгезии.

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

Статистическую обработку и анализ материала проводили с помощью параметрических статистических методов, возможность применения которых была показана проверкой полученных данных на закон нормального распределения. Для оценки достоверности наблюдаемых изменений использовали *t*-критерий Стьюдента. Оценивалась достоверность различий показателей термоноцицептивной чувствительности между группами ( $p_1$ ), а также между исходными значениями и данными, полученными в каждом дне эксперимента в пределах групп ( $p_2$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов исследования эффекта ЭМЭ на ноцицепцию моллюсков *Helix albescens* показал, что они полностью совпадают с полученными нами ранее исследованиями [3], а именно: при многодневном ЭМЭ развиваются трехфазные изменения поведенческих показателей РИ термического стимула – начальная фаза гипералгезии сменяется антиноцицептивным эффектом с дальнейшей нормализацией параметров ноцицепции. Эти данные еще раз свидетельствуют о том, что изменения ноцицепции при ЭМЭ являются хорошо воспроизводимым феноменом.

Введение физиологического раствора интактным моллюскам не изменяло параметров ноцицепции, тогда как при введении галоперидола отмечалась тенденция к снижению ЛП РИ термического стимула.

Введение физиологического раствора моллюскам, находившимся в условиях ЭМЭ, не изменяло параметров ноцицепции, а именно: начальная гипералгетическая фаза сменялась гипоалгетическим эффектом с последующей нормализацией параметров ноцицепции (рис. 1). Статистически достоверных различий в динамике и выраженности изменений по сравнению с данными, полученными при экранировании интактных животных, не наблюдалось.

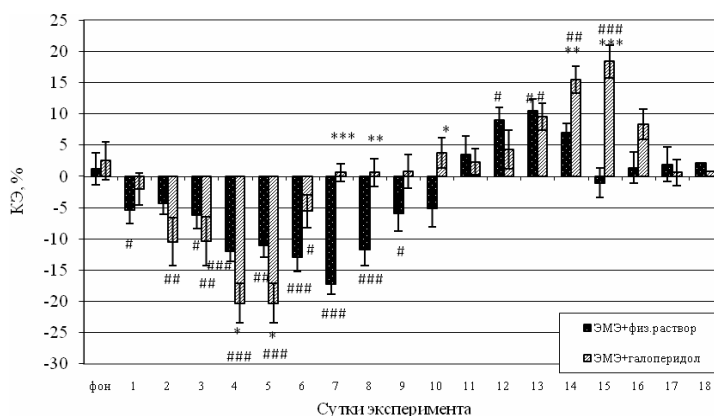


Рис. 1. Динамика ( $\bar{x} \pm S\bar{x}$ ) коэффициентов эффективности (%) электромагнитного экранирования у моллюсков при ежедневном введении галоперидола (КЭЭмэ+галоперидол) и физиологического раствора (КЭЭмэ+фр).

Примечание: \* – различия достоверны между группами: \* –  $p_1 < 0,05$ ; \*\* –  $p_1 < 0,01$ ; \*\*\* –  $p_1 < 0,001$ . # – различия достоверны между исходными значениями и данными, полученными в каждом дне эксперимента в пределах групп: # –  $p_2 < 0,05$ ; ## –  $p_2 < 0,01$ ; ### –  $p_2 < 0,001$ .

Ежедневные инъекции животным блокатора дофаминовых D2-рецепторов перед их помещением в экранирующую камеру также приводили к трехфазным изменениям ноцицепции, однако продолжительность фаз, и выраженность изменений ноцицепции существенно отмечались от таковых, регистрируемых у контрольных животных. Так, гипералгетический эффект ЭМЭ развивался несколько раньше, чем у животных контрольной группы, он был менее продолжительным (двое суток), по сравнению с данными контрольной группы (пять-шесть суток), но значения максимальных отклонений КЭЭмэ+галоперидол не отличались от КЭЭмэ+физ.раствор (рис. 2).

Восстановление значений КЭ комбинированного действия экранирования и галоперидола регистрировалось уже на седьмые сутки, т.е. раньше на четверо суток, чем у животных, находившихся в условиях ЭМЭ без введения блокатора дофаминовых D2-рецепторов.

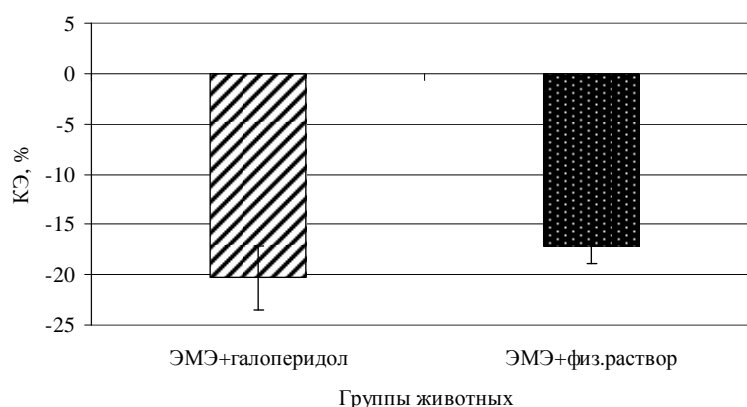


Рис. 2. Минимальные значения ( $\bar{x} \pm S\bar{x}$ ) коэффициентов эффективности (%) электромагнитного экранирования у моллюсков при ежедневном введении галоперидола (ЭМЭ+галоперидол) и физиологического раствора (ЭМЭ+физ.раствор) в стадию гипералгезии.

Таким образом, галоперидол значительно уменьшал продолжительность фазы гипералгезии, вызванной экранированием.

КЭ галоперидола в этот период колебался от -22% до -17%, что свидетельствует о снижении активности дофаминергической системы (рис. 3), что и обуславливает увеличение чувствительности моллюсков к термическому стимулу.

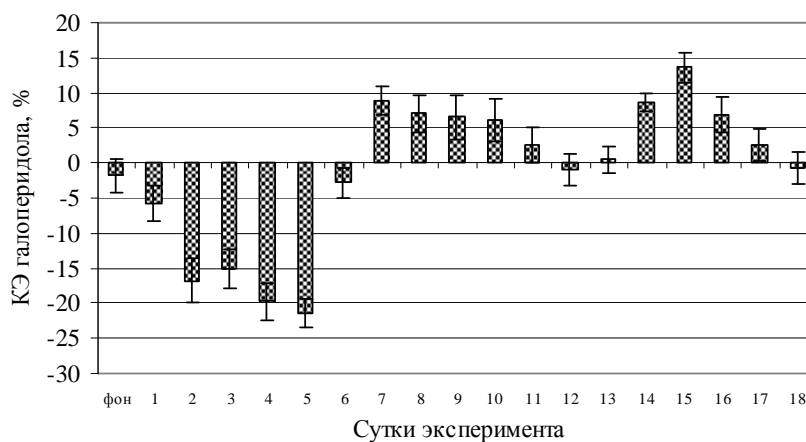


Рис. 3. Динамика ( $\bar{x} \pm S\bar{x}$ ) коэффициента эффективности (%) галоперидола (КЭ галоперидола) у моллюсков при их электромагнитном экранировании.

Следствием укорочения фазы гипералгезии явилось более раннее начало фазы антиноцицепции, в начале которой в течение трех суток регистрировались близкие к нулю значения КЭЭмэ+галоперидол. Таким образом, в этот период галоперидол

полностью ликвидирует изменения ноцицепции под влиянием ЭМЭ, т.е. они могут быть полностью дофаминобусловленными. В дальнейшие сроки наблюдения под влиянием галоперидола антиноцицептивный эффект возрастает и на 14-15 сутки превышает таковой, зарегистрированный у животных, находящихся в ЭМЭ без введения блокатора, в 2-8 раз ( $p_1 < 0,01$ ). Различий в динамике и скорости восстановления параметров ноцицепции после экспериментальных воздействий у животных двух групп не обнаружено.

Таким образом, галоперидол вызывает более раннее развитие гипералгетического эффекта, продолжительность которого уменьшается, а также усиление антиноцицептивного эффекта.

Следовательно, дофаминовые рецепторы участвуют в изменении ноцицепции при ЭМЭ.

Полученные результаты могут быть объяснены с позиции мелатониновой теории действия электромагнитных факторов, разработанной в экспериментах на позвоночных и наблюдениях на человеке. Однако, учитывая высокий уровень мелатонина у моллюсков [18, 19], а также обнаруженные нами однотипные изменения ноцицепции у позвоночных и беспозвоночных [5] при ЭМЭ, правомерно распространить ее и на беспозвоночных.

Анализ литературных данных свидетельствует о том, что ЭМП различных параметров при непродолжительных, однократных воздействиях вызывают принципиально одинаковые изменения – нивелирование ночного накопления мелатонина (МТ) в эпифизе – основном месте его синтеза [20, 21], а также уменьшение концентрации в сыворотке крови [22, 23] и экскреции с мочой и со слюной метаболитов МТ [24-26].

Уменьшение его содержания ведет к снижению экспрессии МТ1 и МТ2 рецепторов, которые локализованы на мембранах клеток практически всех тканей [20], вследствие чего наблюдаются многочисленные физиологические эффекты электромагнитных факторов. В частности, увеличивается чувствительность к термическому стимулу, что проявляется в развитии гипералгезии. Этот эффект реализуется не только благодаря снижению экспрессии мелатониновых рецепторов МТ1 и МТ2 на спинальном и супраспинальном уровнях [27], но и опосредованно через снижение взаимодействия с другими рецепторами (опиоидными, бензодиазепиновыми,  $\alpha 1$ - и  $\alpha 2$ -адренергическими, дофаминергическими, серотонинергическими и др.) [27, 28]. Таким образом, при начальном угнетении секреции МТ электромагнитными факторами снижается активность опиоидной, адренергической и др. антиноцицептивных систем, с рецепторами которых взаимодействует МТ.

При продолжающемся действии электромагнитного фактора продукция МТ постепенно возрастает. Действительно, Е.Н. Чуян (2004) обнаружено увеличение содержания МТ в крови интактных животных на 36%, а у крыс с ограниченной подвижностью – на 145% на девятые сутки воздействия электромагнитными факторами [29]. Это приводит к активации МТ1 и МТ2 рецепторов на спинальном и супраспинальном уровнях [27], а также опиоидных, адренергических и других рецепторов и как следствие к развитию антиноцицептивного эффекта.

Ранее нами было обнаружено, что экзогенный МТ нивелирует экранообусловленную гипералгезию у моллюсков, вызывает более ранний и более выраженный антиноцицептивный эффект [5]. Также было показано, что с фазными изменениями секреции МТ взаимосвязаны фазные изменения и опиоидной системы при таких воздействиях: I фаза заключается в торможении ее активности, в силу чего прогрессирует гипералгезия, далее ее активность возрастает (II фаза), результатом чего является полное нивелирование антиноцицептивного эффекта ЭМЭ налоксоном. Прогрессирующее уменьшение активности опиоидной системы, регистрируемое на последующих этапах, связано с развитием ее толерантности, в силу чего она редуцирует антиноцицептивный эффект.

Динамике МТ частично соответствует и активность дофаминергической системы: снижение его уровня ведет не к снижению активности дофаминергической системы, а к ее более раннему развитию. Увеличение же секреции МТ, благодаря увеличению экспрессии мелатониновых рецепторов, усиливает его взаимодействие с D2-дофаминовыми рецепторами, возрастает роль дофаминергических механизмов и развитию антиноцицептивного эффекта. Участие дофаминовых рецепторов в антиноцицептивном действии МТ было показано в ряде исследований [30-32]. Причем такой эффект обнаружен как в экспериментах на животных, так и в клинических наблюдениях на различных моделях боли (формалиновый тест, боль при воспалении, нейропатическая боль и т.д.).

Следовательно, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что влияние ЭМЭ на изменения ноцицепции может осуществляться через D2-дофаминовые рецепторы.

Таким образом, изменение ноцицепции на разных этапах воздействия ЭМЭ обеспечивается различными антиноцицептивными системами. Фаза гипералгезии связана, в основном, с торможением активности опиоидной системы, антиноцицептивный эффект на первых этапах его развития обусловлен как опиоидной, так и дофаминергической системами. В последующие сроки антиноцицепции, в связи с развитием толерантности опиоидной системы, основное значение приобретает дофаминергическая и, возможно, другие системы. Роль других антиноцицептивных систем в этом процессе должны быть изучены в последующих исследованиях.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

1. В механизмах изменения ноцицепции моллюсков при ЭМЭ важную роль играют дофаминовые рецепторы.
2. Изменения ноцицепции на разных этапах воздействия ЭМЭ обеспечивается различными антиноцицептивными системами: фаза гипералгезии связана, в основном, с торможением активности опиоидной системы, антиноцицептивный эффект на первых этапах его развития обусловлен как опиоидной, так и дофаминергической системами. В последующие сроки антиноцицепции, в связи с развитием толерантности опиоидной системы, основное значение приобретает дофаминергическая и, возможно, другие системы.

Список литературы

1. Григорьев Ю.Г. Реакции организма в ослабленном геомагнитном поле / Ю.Г. Григорьев // Радиационная биология. Радиозекология. – 1995. – Т. 35 (1). – С. 3–18.
2. Mo W.-C. A biological perspective of the hypomagnetic field: from definition towards mechanism / W.-C. Mo, Y. Liu, R.-Q. He // Progress in biochemistry and biophysics. – 2012. – Vol. 39, Is. 9. – P. 835–842.
3. Костюк А.С. Ноцицепция моллюсков *Helix albescens* в экране (электромагнитное экранирование) / А.С.Костюк, Н.А.Темурьянц. – Saarbrücken (Germany) : LAP Lambert Academic Publishing, 2012. – 181 с.
4. 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.
5. 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.
6. The role of dopamine receptors in ventrolateral orbital cortex-evoked anti-nociception in a rat model of neuropathic pain / Y.H. Dang, Y. Zhao, B. Xing [et al.] // Neuroscience. – 2010. – Vol. 169 (4). – P. 1872–1880.
7. Dopamine receptors in the anterior insular cortex modulate long-term nociception in the rat / U. Coffeen, A. López-Avila, J.M. Ortega-Legaspi [et al.] // Eur J Pain. – 2008. – Vol. 12 (5). – P. 535–543.
8. 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 (64), №2. – С. 54–65.
9. Дубров А.П. Геомагнитное поле и жизнь / Дубров А.П. – Л.: Гидрометеиздат, 1974. – 175 с.
10. Asashima M. Magnetic shielding induces early developmental abnormalities in the newt, *Cynops pyrrhogaster* / M. Asashima, K. Shimada, C.J. Pfeiffer // Bioelectromagnetics. – 1991. – Vol. 12, Is. 4. – P. 215–224.
11. Патент 48094 Україна, МПК51 А 01 К 61/00. Пристрій реєстрації параметрів больової чутливості наземних моллюсків / Темур'янц Н.А., Вишневський В.Г., Костюк О.С., Макеєв В.Б.; заявник та патентовласник Таврійський національний університет ім. В.І. Вернадського. – № U 200908538; заявл. 13.08.2009; опубл. 10.03.2010, Бюл. №5.
12. Gies A. Serotonin and dopamine as regulators of adenylate cyclase and relaxation in a smooth muscle of the mussel *Mytilus edulis*. / A. Gies // Comp. Biochem. Physiol.. – 1986. – Vol. 84. – P. 61–66.
13. The organization of serotonin-, dopamine-, and FMRFamide-containing neuronal elements and their possible role in the regulation of spontaneous contraction of the gastrointestinal tract in the snail *Helix pomatia* / L. Hernadi, L. Erdelyi, L. Hiripi, K. Elekes // J. Neurocytol.. – 1998. – Vol. 27. – P. 761–775.
14. Dopamine and serotonin receptors mediating contractions of the snail, *helix pomatia*, salivary duct / T. Kissa, L. Hiripia, N. Pappa, K. Elekes // Neuroscience. – 2003. – Vol. 116, Is. 3. – P. 775–790.
15. Биоэффекты слабых переменных магнитных полей и биологически предвестники землетрясений / В.В. Леднев, Н.А. Белова, З.Е. Рождественская, Х.Г. Тирас // Геофизические процессы и биосфера. – 2003. – Т. 2 (1). – С. 3–11.
16. Влияние крайне слабых переменных магнитных полей на регенерацию планарий и гравитационную реакцию растений / Н.А. Белова, А.М. Ермаков, А.В. Знобищева [и др.] // Биофизика. – 2010. – Т. 55, вып. 4. – С. 704–709.
17. 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. 2. – P. 287–301.
18. Abran D. Melatonin Activity Rhythms in Eyes and Cerebral Ganglia of *Aplysia Californica* / D. Abran, M. Antil, A. Ali // Gen. & Comp. Endocrinol. – 1994. – Vol. 96 (2). – P. 215–222.
19. Melatonin and 5-methoxytryptophol (5-ML) in nervous and/or neurosensory structures of a gastropod mollusc (*Helix aspersa maxima*): synthesis and diurnal rhythms / A. Blanc, B. Vivien-Roels, P. Pévet [et al.] // Gen Comp Endocrinol. – 2003. – Vol. 131 (2). – P. 168–175.



20. Reiter R.J. Melatonin: clinical relevance / R.J. Reiter // Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. – 2003. – Vol. 17. – P. 276–285.
21. Rosen L.A. A 0,5 G, 60 Hz magnetic field suppresses melatonin production in pinealocytes / L.A. Rosen, I. Barber, B. Lyle Daniel // Bioelectromagnetics. – 1998. – Vol. 19 (2). – P. 123–127.
22. Effects of exposure to a circularly polarized 50-Hz magnetic field on plasma and pineal melatonin levels in rats / M. Kato, K. Honma, T. Shigemitsu, Y. Shiga // Bioelectromagnetics. – 1993. – Vol. 4 (2). – P. 97–106.
23. Changes in human plasma melatonin profiles in response to 50 Hz magnetic field exposure / A.W. Wood, S.M. Armstrong, M.L. Sait [et al.] // J. Pineal Res. – 1998. – Vol. 25 (2). – P. 116–127.
24. Cellular telephone use and excretion of a urinary melatonin metabolite / J.B. Burch, J.S. Reif, C.A. Pitrat [et al.] // Research in Biological effects of electric and magnetic fields from the generation, delivery and use of electricity: Abstract book. – San Diego, CA. – 1997. – P. 52.
25. Nocturnal 6-hydroxymelatonin sulfate excretion in female workers exposed to magnetic fields / J. Juutilainen, R.G. Stevens, L.E. Anderson [et al.] // J. Pineal Res. – 2000. – Vol. 28 (2). – P. 97–104.
26. Pflugger D.H. Effects of exposure to 16.7 Hz magnetic fields on urinary 6-hydroxymelatonin sulfate excretion of Swiss railway workers / D.H. Pflugger, C.E. Minder // J. Pineal Res. – 1996. – Vol. 21. – P. 91–100.
27. 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.
28. Melatonin: a hormone that modulates pain / M. Ambriz-Tututi, H. Rocha-Gonzalez, S.L. Cruz, V. Granados-Soto // Life Sci. – 2009. – Vol. 84 (15–16). – P. 489–498.
29. Чуян Е.Н. Изменение содержания мелатонина в крови крыс под влиянием низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высокой частоты / Е.Н. Чуян // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология. Химия». – 2004. – Т. 17 (56), №1. – С. 99–107.
30. Mechanisms involved in the antinociception caused by melatonin in mice / M. Mantovani, M.P. Kaster, R. Pertile [et al.] // J Pineal Res. – 2006. – Vol. 41 (4). – P. 382–389.
31. Evaluation of the role of melatonin in formalin-induced pain response in mice / M. Ray, P.K. Mediratta, P. Mahajan, K.K. Sharma // Indian J Med Sci. – 2004. – Vol. 58 (3). – P. 122–130.
32. Potential use of melatonergic drugs in analgesia: mechanisms of action / V. Srinivasan, S.R. Pandi-Perumal, D.W. Spence [et al.] // Brain Res Bull. – 2010. – Vol. 16, 81(4-5). – P. 362–371.

**Темур'яниц Н.А. Роль дофамінових рецепторів у механізмах зміни ноціцепції при електромагнітному екрануванні / Н.А. Темур'яниц, О.С. Костюк, К.М. Туманянц, Н.С. Ярмолюк // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Биология, химия”. – 2014. – Т. 27 (66), № 1. – С. 186–196.**

Виявлено, що багатоденне електромагнітне екранування викликає трьохфазні зміни ноціцепції моллюсків: початкова фаза гіпералгезії змінюється антиноціцептивним ефектом з подальшою нормалізацією параметрів ноціцепції. Встановлено роль дофамінових рецепторів у механізмах зміни термоноціцептивної чутливості моллюсків *Helix albescens* в умовах електромагнітного екранування. Щоденне введення моллюскам блокатора D2-дофамінових рецепторів галоперидолу в дозі 1,25 мг/кг призводить до більш раннього розвитку гіпералгетического ефекту електромагнітного екранування, посиленню антиноціцептивної дії фактора. Робиться висновок про те, що дофамінові рецептори беруть участь у механізмах дії електромагнітного екранування.

**Ключові слова:** дофамінові рецептори, галоперидол, електромагнітне екранування, ноціцепція, моллюски.

ROLE OF DOPAMINE RECEPTORS IN MECHANISMS OF CHANGES OF NOCICEPTION UNDER THE ELECTROMAGNETIC SHIELDING

*Temuryants N.A., Kostyuk A.S., Tumanyants K.N., Yarmolyuk N.S.*

*Taurida National V.I. Vernadsky University, Simferopol, Crimea, Ukraine*

*E-mail: alexkostyuk@mail.ru*

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

For clarify of the role of dopaminergic system in the mechanisms of nociception changes in snails under the influence of electromagnetic shielding method was used a way of its switching off by means of a blocker dopamine D2-receptors to what applied a haloperidol. This preparation entered an animal into a forward share of the bottom surface of a sole for an hour before experimental influence.

Daily injections of blocker dopamine D2-receptors in animal before inserting them into the shielding chamber led to three-phase changes of nociception, however the hyperalgetic effect of electromagnetic shielding developed slightly earlier, than at animals of control group, and it was less long (two days). In addition, strengthening of antinociceptive action of an electromagnetic factor at introduction of haloperidol (by 2-8 times) is noted. Thus, it is concluded that dopamine receptors participate in mechanisms of action of electromagnetic shielding.

**Key words:** dopamine receptors, haloperidol, electromagnetic shielding, nociception, snails.

References

1. Grigoriev Yu.G., Reactions of the organism in a weakened geomagnetic field, *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya*, **35** (1), 3 (1995).
2. Mo W.C., Liu Y., He R.Q., A biological perspective of the hypomagnetic field: From definition towards mechanism, *Prog Biochem Biophys.*, **39**, 835 (2012).
3. Kostyuk A.S., Temuryants N.A., Nociception in snails *Helix albescens* in the shield (electromagnetic shielding) (Saarbrücken (Germany), LAP Lambert Academic Publishing, 2012).
4. 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).
5. Temuryants N.A., Kostyuk A.S., Tumanyants K.N., Involvement of melatonin in changing nociception in snails and mice with prolonged electromagnetic shielding, *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova RAN*, **99** (11), 1333 (2013).
6. Dang Y.H., Zhao Y., Xing B., Zhao X.J., Huo F.Q., Tang J.S., Qu C.L., Chen T., The role of dopamine receptors in ventrolateral orbital cortex-evoked anti-nociception in a rat model of neuropathic pain, *Neuroscience*, **169** (4), 1872 (2010).
7. Coffeen U., López-Avila A., Ortega-Legaspi J.M., del Angel R., López-Muñoz F.J., Pellicer F., Dopamine receptors in the anterior insular cortex modulate long-term nociception in the rat, *Eur J Pain*, **12** (5), 535 (2008).
8. 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).
9. Dubrov A.P., Geomagnetic Field and Life: A short essay on geomagnitobiology (L., Gidrometeoizdat, 1974).
10. Asashima M., Shimada K., Pfeiffer C.J., Magnetic shielding induces early developmental abnormalities in the newt, *Cynops pyrrhogaster*, *Bioelectromagnetics*, **12** (4), 215 (1991).
11. Patent 48094 Ukraine, MPK51 A 01 K 61/00. The device to registration parameters of pain sensitivity in land snails / Temuryants N.A., Vishnevsky V.G., Kostyuk A.S., Makeev V.B.; заявник that

- patentovlasnik Tavriysky natsionalny universitet IM. BI: Vernadskogo. - № U 200908538; appl. 13.08.2009, publ. 10.03.2010, Bull. Number 5.
12. Gies A., Serotonin and dopamine as regulators of adenylate cyclase and relaxation in a smooth muscle of the mussel *Mytilus edulis.*, *Comp. Biochem. Physiol.*, **84**, 61 (1986).
  13. Hernadi L., Erdelyi L., Hiripi L., Elekes K., The organization of serotonin-, dopamine-, and FMRFamide-containing neuronal elements and their possible role in the regulation of spontaneous contraction of the gastrointestinal tract in the snail *Helix pomatia*, *J. Neurocytol.*, **27**, 761 (1998).
  14. Kissa T., Hiripia L., Pappa N., Elekes K., Dopamine and serotonin receptors mediating contractions of the snail, *helix pomatia*, salivary duct, *Neuroscience*, **116** (3), 775 (2003).
  15. Lednyov V.V., Belov H.A., Christmas Z.E., Tiras H.G., Bioeffects of weak alternating magnetic fields and biological precursors of earthquakes, *Geofizicheskiye protsessy i biosfera*, **2** (1), 3 (2003).
  16. Belova N.A., Ermakov A.M., Znobischeva A.V., Srebnitsky L.K., Lednyov V.V., Influence of extremely weak variables magnetic fields on regeneration in planaria and gravity reaction in plants, *Biofizika*, **55** (4), 704 (2010).
  17. 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 conditions, *Bioelectromagnetics*, **2**, 287 (2000).
  18. Abran D., Anctil M., Ali A., Melatonin Activity Rhythms in Eyes and Cerebral Ganglia of *Aplysia Californica*, *Gen. & Comp. Endocrinol.*, **96** (2), 215 (1994).
  19. Blanc A., Vivien-Roels B., Pévet P., Attia J., Buisson B., Melatonin and 5-methoxytryptophol (5-ML) in nervous and/or neurosensory structures of a gastropod mollusc (*Helix aspersa maxima*): synthesis and diurnal rhythms, *Gen Comp Endocrinol.*, **131** (2), 168 (2003).
  20. Reiter R.J., Melatonin: clinical relevance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.*, **17**, 276 (2003).
  21. Rosen L.A., Barber I., Lyle Daniel B., A 0,5 G, 60 Hz magnetic field suppresses melatonin production in pinealocytes, *Bioelectromagnetics*, **19** (2), 123 (1998).
  22. Kato M., Honma K., Shigemitsu T., Shiga Y., Effects of exposure to a circularly polarized 50-Hz magnetic field on plasma and pineal melatonin levels in rats, *Bioelectromagnetics*, **4** (2), 97 (1993).
  23. Wood A.W., Armstrong S.M., Sait M.L., Devine L., Martin M.J., Changes in human plasma melatonin profiles in response to 50 Hz magnetic field exposure, *J. Pineal Res.*, **25** (2), 116 (1998).
  24. Burch J.B., Reif J.S., Pitrat C.A., Keefe, T.J., Yost, M.G., Cellular telephone use and excretion of a urinary melatonin metabolite, Research in Biological effects of electric and magnetic fields from the generation, delivery and use of electricity: Abstract book, 52 (1997).
  25. Juutilainen J., Stevens R.G., Anderson L.E., Hansen N.H., Kilpeläinen M., Kumlin T., Laitinen J.T., Sobel E., Wilson B.W., Nocturnal 6-hydroxymelatonin sulfate excretion in female workers exposed to magnetic fields., *J. Pineal Res.*, **28** (2), 97 (2000).
  26. Pfluger D.H., Minder C.E., Effects of exposure to 16.7 Hz magnetic fields on urinary 6-hydroxymelatonin sulfate excretion of Swiss railway workers, *J. Pineal Res.*, **21**, 91 (1996).
  27. 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).
  28. 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).
  29. Chuyan E.N., Change of melatonin in the blood of rats under the influence of low-intensity electromagnetic radiation of extremely high frequency, *Uchenyye zapiski Tavricheskogo natsional'nogo universiteta im. V.I. Vernadskogo. Seriya «Biologiya. Khimiya»* **17** (56), 1, 99 (2004).
  30. Mantovani M., Kaster M.P., Pertile R., Calixto J.B., Rodrigues A.L., Santos A.R., Mechanisms involved in the antinociception caused by melatonin in mice, *J Pineal Res.*, **41** (4), 382 (2006).
  31. Ray M., Mediratta P.K., Mahajan P., Sharma K.K., Evaluation of the role of melatonin in formalin-induced pain response in mice, *Indian J Med Sci.*, **58** (3), 122 (2004).
  32. Srinivasan V., Pandi-Perumal S.R., Spence D.W., Moscovitch A., Trakht I., Brown G.M., Cardinali D.P., Potential use of melatonergic drugs in analgesia: mechanisms of action, *Brain Res Bull.*, **16**, 81(4-5), 362 (2010).

Поступила в редакцию 25.01.2014 г.