

УДК 612.014.42./019:591.112.1:599.323.4

## УЧАСТИЕ МЕЛАТОНИНА В ИЗМЕНЕНИИ НОЦИЦЕПЦИИ МЫШЕЙ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОМ ЭКРАНИРОВАНИИ

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

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

Многодневное электромагнитное экранирование вызывает трехфазные изменения ноцицепции у мышей: начальная фаза гипералгезии сменяется антиноцицептивным эффектом с дальнейшей нормализацией параметров ноцицепции. Ежедневное введение животным мелатонина нивелирует экранообусловленную гипералгезию, вызывает более ранний и более выраженный антиноцицептивный эффект. Такие изменения связаны, по-видимому, с начальным угнетением электромагнитным экранированием секреции мелатонина, что обуславливает развитие гипералгезии. В дальнейшем секреция мелатонина возрастает, что проявляется в росте антиноцицептивного эффекта.

**Ключевые слова:** электромагнитное экранирование, мелатонин, ноцицепция, мыши.

### ВВЕДЕНИЕ

Актуальной проблемой современной экологической физиологии является исследование эффектов электромагнитных излучений (ЭМИ) искусственного и естественного происхождения. Получены убедительные доказательства того, что ЭМИ любой области спектра играют определенную роль в эволюции биосферы и обязательно принимают участие в процессах жизнедеятельности [1-6]. Для развития этих представлений необходимо изучение эффектов электромагнитных факторов при их низких интенсивностях.

В связи с этим важное значение приобретают исследования эффектов ослабленного поля, достигаемого электромагнитным экранированием (ЭМЭ), которое широко распространено в естественных и производственных условиях, однако его феноменология, а также физико-химические и физиологические механизмы действия изучены совершенно не достаточно.

Важная роль в реализации физиологических эффектов факторов электромагнитной природы принадлежит эволюционно древним регулирующим системам, таким как опиоиды и мелатонин, обнаруженным у представителей всех таксономических групп беспозвоночных [7-10].

Оказалось, что электромагнитные факторы модулируют разнообразные физиологические процессы, в регуляции которых принимают участие эти нейрогормоны [11]. К таким процессам относится и ноцицепция.

Роль опиоидов в изменении ноцицепции при длительном ЭМЭ нами исследована ранее [12]. Однако участие мелатонина в ее изменениях при этом

воздействии не изучена. В связи с изложенным целью исследования явилось изучение роли мелатонина в изменениях ноцицепции при длительном ЭМЭ.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения цели исследования проведены эксперименты на лабораторных беспородных мышах. Все процедуры на животных проводили в соответствии с Европейской Конвенцией [13] под контролем комиссии по биоэтике Таврического национального университета имени В.И. Вернадского.

В экспериментах использовались половозрелые лабораторные мыши-самцы весом  $10 \pm 2$  г, полученные из питомника Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского.

Ослабление фонового электромагнитного поля (ЭМП) достигалось применением экранирующей камеры размером  $2 \times 3 \times 2$  м, изготовленной из двухслойного железа «Динамо». Коэффициент экранирования  $V_{DC}$ , измеренный с помощью феррозондового магнитометра, составляет для вертикальной составляющей 4,375, для горизонтальной – 20. Измерялась также спектральная плотность магнитного шума в камере как в области ультранизких (от  $2 \times 10^{-4}$  Гц до 0,2 Гц), так и в области радиочастот (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. В области частот от 150 Гц до 100 кГц происходит слабое экранирование, тогда как на частотах больше 1 МГц имело место полное экранирование.

Таким образом, в нашем исследовании имело место умеренное ослабление как постоянной, так и переменной компонент магнитного поля Земли, в отличие от значительных (100 и более раз) уменьшении таковых, применяемого в подавляющем большинстве исследований [14-16].

В камере соблюдались затемненные условия. Температура в ней во время экспозиции колебалась в пределах 22-23°C.

О состоянии термоноцицептивной чувствительности животных судили по латентному периоду реакции избегания в тесте «горячая пластинка». В экспериментах на мышах использовалась металлическая пластинка, нагреваемая электрическим током до 45°C. Мышь помещали на пластинку и с помощью секундомера регистрировали латентный период – время, через которое появлялись первые болевые реакции (отдергивание и лизание конечностей) [17]. В этом тесте животному предъявляли по три попытки (через три минуты друг за другом), затем вычисляли среднее арифметическое из трех измерений.

Для реализации поставленной цели было проведено по четыре серии экспериментов на мышах. В каждой серии животных делили на две равноценные группы. Животные первой (контрольной) группы находились в стандартных лабораторных условиях. Особей второй группы ежедневно подвергали действию ослабленного магнитного поля (электромагнитного экранирования) по 23 часа в

сутки. Во время экранирования мыши второй группы интактные животные находились в затемненных условиях.

В каждой из описанных групп животные были разделены на три подгруппы: животные первой подгруппы оставались интактными (контроль), животным второй подгруппы вводили мелатонин (Sigma Chemical Co., St Louis, MO, USA): – внутривенно в дозе 3 мг/кг, мышам третьей подгруппы вводился эквивалентный объем физиологического раствора. Каждая подгруппа состояла из 10 мышей.

Животных второй и третьей подгрупп извлекали из камеры на один час с 10<sup>00</sup> до 11<sup>00</sup> ч. для измерения параметров ноцицепции, уборки клеток. Таким образом, животные находились в условиях свет : темнота 1:23 ч.

Регистрацию показателей реакции избегания проводили у каждого животного ежедневно на свету до нормализации параметров ноцицепции (10 суток).

Действие ЭМЭ на параметры термоноцицепции оценивалось по коэффициенту его эффективности (КЭ) [18]:

$$KЭ_{эмэ} = \frac{(ЛП_{эмэ} - ЛП_{к}) \pm (\sigma_{эмэ} + \sigma_{к})}{(ЛП_{к} \pm \sigma_{к})} \cdot 100\% ,$$

где КЭ<sub>эмэ</sub> – коэффициент эффективности ЭМЭ, ЛП<sub>эмэ</sub> – значение латентного периода в группе животных, подвергнутых ЭМЭ, ЛП<sub>к</sub> – значение латентного периода в контрольной группе животных,  $\sigma_{эмэ}$  и  $\sigma_{к}$  – среднеквадратические отклонения измерений в опыте и контроле соответственно.

Отрицательные значения этого коэффициента свидетельствуют о развитии состояния относительной гипералгезии (значения латентного периода меньше, чем в группе контроля), а положительные – о состоянии гипоалгезии.

Влияние мелатонина на параметры ноцицепции животных оценивалось по коэффициенту его эффективности (КЭ<sub>мт</sub>):

$$KЭ_{мт} = \frac{(ЛП(эмэ + мт) - ЛП(эмэ + фр)) \pm (\delta(эмэ + мт) + \delta(эмэ + фр))}{(ЛП(эмэ + фр) \pm \delta(эмэ + фр))} \cdot 100\%$$

где КЭ<sub>мт</sub> – коэффициент эффективности мелатонина, ЛП<sub>эмэ+мт</sub> – значение латентного периода у животных, подвергнутых влиянию ЭМЭ и введению мелатонина, ЛП<sub>эмэ+фр</sub> – значение латентного периода у животных, подвергнутых влиянию ЭМЭ на фоне введения физиологического раствора,  $\delta_{эмэ+мт}$  и  $\delta_{эмэ+фр}$  – среднеквадратические отклонения измерений в соответствующих группах.

Отрицательные значения этого коэффициента свидетельствуют об ингибировании активности мелатонина, а положительные – об его активации.

Статистическую обработку и анализ материала проводили с помощью параметрических статистических методов, возможность применения которых была показана проверкой полученных данных на закон нормального распределения. Вычисляли средние значения исследуемых величин и ошибку средних. 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 каждый день эксперимента в пределах групп ( $p_2$ ). Расчеты и графическое оформление полученных в работе данных проводились с применением программы «Microsoft Excel» и программного пакета «STATISTICA – 6.0» [19,20].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что ЭМЭ вызывает трехфазные изменения ноцицепции у мышей. В течение первых-вторых суток эксперимента латентный период реакции избегания животных не изменяется (рис. 1).

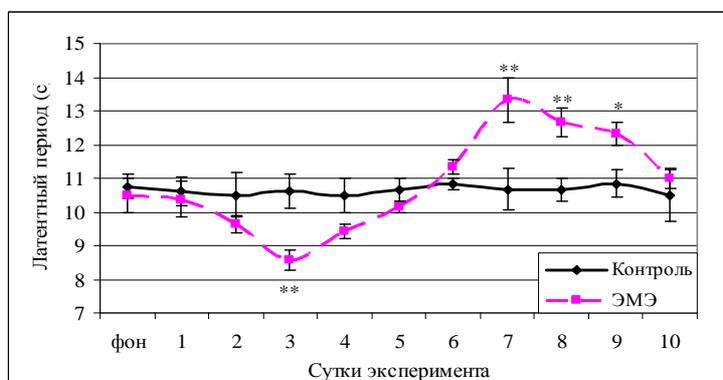


Рис. 1. Динамика ( $\bar{x} \pm S \bar{x}$ ) латентного периода (с) интактной группы мышей и животных, находившихся в условиях электромагнитного экранирования.

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

На третьи сутки эксперимента у мышей регистрируется прогрессивное нарастание гипералгезии, о чем свидетельствует снижение КЭмЭ до  $-19,37 \pm 2,2\%$  ( $p_2 < 0,001$ ). Вторая фаза изменений термоноцицептивной чувствительности при ЭМЭ заключается в развитии антиноцицептивного эффекта, который достигал максимума на седьмые-восьмые сутки эксперимента ( $K_{ЭмЭ} = 25,08 \pm 1,69\%$  ( $p_2 < 0,001$ )). В течение третьей стадии (девятые-десятые сутки) антиноцицептивный эффект ЭМЭ у мышей постепенно снижался, достигая исходного уровня данных.

Фазные изменения термоноцицептивной чувствительности обнаружены при пребывании животных в  $\mu$ -боксе, ослабляющем переменное магнитное поле (ПеМП) частотой 0-100 Гц в 125 раз, а постоянное – до 1 мТл [21].

Del Seppia et al. (2000) [22] показали, что значительное ЭМЭ снижает стрессиндуцированную анальгезию, а E. Choleris et al. (2002) [23] изучили зависимость изменений ноцицепции от степени ослабления геомагнитного поля.

Как показали проведенные исследования, в изменении ноцицепции при ЭМЭ важную роль играет мелатонин.

Если введение физиологического раствора интактным мышам не вызывает изменений параметров ноцицепции, то при введении мелатонина регистрируется некоторое повышение латентного периода реакции избегания термического стимула, что совпадает с данными о том, что экзогенный мелатонин вызывает антиноцицептивное действие [24].

Введение мелатонина мышам, находящимся в условиях экранирования, приводит к модификации экраноиндуцированных изменений ноцицепции. Эта модификация заключается в нивелировании гипералгетической фазы, о чем свидетельствуют низкие значения КЭмэ+мт, зарегистрированные у мышей в течение первых четырех дней (рис. 2, А).

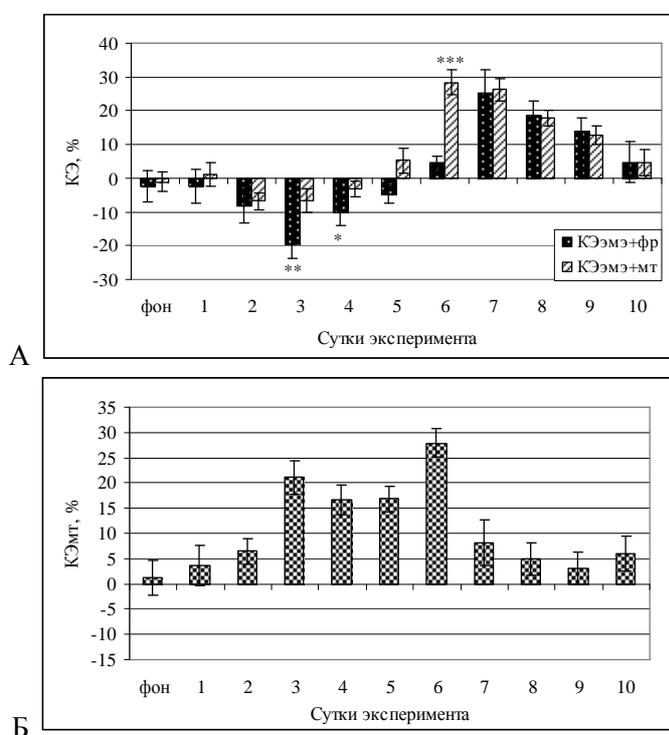


Рис. 2. Динамика ( $\bar{x} \pm S\bar{x}$ ) коэффициентов эффективности (%) электромагнитного экранирования (А) у мышей при ежедневном введении мелатонина (КЭмэ+мт) и физиологического раствора (КЭмэ+фр) и коэффициента эффективности (%) мелатонина (КЭ<sub>мт</sub>) у мышей (Б).

Примечание: \* – различия достоверны между группами: \* – ( $p_1 < 0,05$ ), \*\* – ( $p_1 < 0,01$ ), \*\*\* – ( $p_1 < 0,001$ ).

Антиноцицептивная фаза при введении мелатонина развивалась раньше, она была более выражена и продолжительна, чем при введении физиологического раствора (рис. 2, А).

Таким образом, мелатонин значительно модифицирует изменения ноцицепции мышей при ЭМЭ. Эта модификация заключается в нивелировании гипералгетического эффекта и возрастании антиноцицептивного. Такие изменения, по-видимому, обусловлены фазными изменениями активности мелатонина под влиянием электромагнитного фактора. Близкие к нулю значения КЭмт (рис. 2, Б), обнаруженные у мышей в первый период воздействия ЭМЭ, могут быть связаны со снижением синтеза мелатонина. В последующие сроки его активность прогрессивно нарастает, что и обуславливает сначала нивелирование гипералгетического эффекта экранирования. В более поздние сроки усиление антиноцицептивного эффекта, по-видимому, обусловлено увеличением секреции мелатонина. Третья фаза – новое снижение эффективности мелатонина, вероятно, связана с новым снижением его секреции.

Такая динамика соответствует мелатониновой теории действия электромагнитных факторов, разработанной в экспериментах на позвоночных и наблюдениях на человеке.

Анализ литературных данных свидетельствует о том, что ЭМП различных параметров вызывают принципиально одинаковые изменения – нивелирование ночного накопления мелатонина в эпифизе – основном месте его синтеза [25, 26]. Угнетение секреции мелатонина сопровождается снижением активности ферментов, катализирующих его биосинтез (серотонин-N-ацетилтрансферазы и гидроксииндол-О-метилтрансферазы) [27], а также увеличением в ночное время концентрации серотонина. О снижении секреции мелатонина под влиянием ЭМП свидетельствуют также данные об уменьшении его концентрации в сыворотке крови [28-30] и экскреции с мочой и со слюной его метаболитов [31-33].

Однако показано, что ПемП оказывает действие и на эпифизэктомированных животных [34]. По-видимому, возможность такого действия обусловлена изменением секреции мелатонина в компонентах APUD-системы, в которых у человека вырабатывается около 20% мелатонина [35]. Показано, что функциональная активность различных элементов APUD-системы меняется при действии низкоинтенсивных ЭМИ. Так, обнаружено, изменение дегрануляции тучных клеток при действии ЭМП различных параметров [36, 37], снижение на 22% активности гидроксииндол-О-метилтрансферазы в сетчатке перепелов [38] и изолированной сетчатке цыплят [39] при действии ослабленного на 50% кольцами Гельмгольца геомагнитного поля.

Так как различные элементы APUD-системы оказываются чувствительными к действию электромагнитных факторов, справедливо заключение о том, что APUD-система, включая эпифиз, участвует в реализации магнитобиологических воздействий [36]. Выделяющийся из апудоцитов мелатонин действует паракринным путем, возбуждая нервные терминалы.

Кроме того, мелатонин может поступать в циркуляцию, следствием чего является увеличение его концентрации в сыворотке крови на последующих стадиях

действия электромагнитных факторов. Так, Е.Н. Чуян (2004) [40] обнаружено увеличение содержания мелатонина в крови интактных животных на 36%, а у крыс с ограниченной подвижностью на 145% на девятые сутки воздействия ЭМИ крайне высокой частоты.

Циркулирующий мелатонин реализует свое действие через MT1 и MT2 рецепторы, которые локализованы на мембранах клеток практически всех органов и тканей [41], благодаря чему он играет важную роль как межклеточный нейроэндокринный регулятор и участвует в регуляции разнообразных физиологических эффектов [25, 41-43]. Поэтому изменением его секреции могут быть объяснены многочисленные физиологические эффекты электромагнитных факторов [44], в частности, его антиноцицептивное действие. Это действие реализуется в первую очередь благодаря активации MT1 и MT2 рецепторов на спинальном и супраспинальном уровнях [45], а также опосредованно через взаимодействие с бензодиазепиновыми,  $\alpha 1$ - и  $\alpha 2$ -адренергическими, серотонинергическими, холинергическими и другими рецепторами [45, 46].

Была обнаружена также тесная взаимосвязь между мелатонином и опиоидной системой. Так, мелатонин стимулирует синтез в различных структурах мозга  $\beta$ -эндорфина [47], а введение агонистов опиоидных рецепторов увеличивает уровень мелатонина в эпифизе крыс [48]. Но решающее значение в развитии мелатонининдуцированной анальгезии играет активация им опиоидных рецепторов [24].

Ранее нами было обнаружено [12], что при действии ЭМЭ наблюдаются фазные изменения активности опиоидной системы, определяемые по влиянию налоксона на параметры реакции избегания термического стимула: I фаза – торможение ее активности, в силу чего прогрессирует гипералгезия, далее ее активация (II фаза), результатом чего является полное нивелирование антиноцицептивного эффекта электромагнитного экранирования, III стадия – прогрессирующее уменьшение активности опиоидной системы, в силу чего она редуцирует антиноцицептивный эффект. В этот период антиноцицептивный эффект электромагнитных факторов лишь частично обеспечивается опиоидами. Полученные результаты согласуются также с данными F.S. Prato et al. (2005) [21], которые обнаружили, что выраженность анальгетического эффекта экранирования на пятый сутки эксперимента тождественна таковой, вызванной морфином (5 мг/кг), и эта анальгезия уменьшается, но не исчезает под влиянием налоксона.

Такая динамика активности опиоидной системы соответствует таковой мелатонина.

При начальном угнетении секреции мелатонина электромагнитными факторами снижается активность опиоидной системы, т.к. уменьшается продукция  $\beta$ -эндорфина, чувствительность опиоидных рецепторов, результатом чего является развитие гипералгезии. Дополнительное введение животным мелатонина аннулирует или снижает действие электромагнитного фактора, следствием чего является приближение исследуемых параметров ноцицепции к уровню данных контрольных животных.

Из литературных данных известно, что введение мелатонина при состояниях, сопровождающихся снижением его синтеза, успешно используется для антиноцицепции [45], коррекции десинхронозов [49], а также для угнетения канцерогенеза, неблагоприятных последствий нарушений светового режима [50,51], метеопатических реакций [52] и т.д.

Во II фазе, когда продукция мелатонина усиливается, активируются M1 и M2 рецепторы, а также опиоидная и другие антиноцицептивные системы, что и обуславливает развитие антиноцицептивного эффекта.

Таким образом, в изменении ноцицепции при ЭМЭ важную роль играет мелатонин. Его роль в этих изменениях на различных этапах длительного действия ЭМЭ неодинакова. По-видимому, наиболее важен его вклад в изменении ноцицепции на самых первых этапах действия электромагнитных факторов, обуславливающих снижение его секреции. Очевидно, в реализации соответствующих эффектов участвуют и другие нейрохимические системы, вовлеченные в контроль ноцицепции.

Дальнейшие исследования позволят конкретизировать степень участия каждой из таких систем в модуляции ноцицепции под влиянием электромагнитных факторов.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Длительное умеренное электромагнитное экранирование вызывает трехфазные изменения ноцицепции у мышей.
2. Дополнительное введение мелатонина мышам значительно модифицирует изменения ноцицепции при экранировании. Эта модификация заключается в нивелировании гипералгетического эффекта и возрастании антиноцицептивного.

#### Список литературы

1. Александров В.В. Экологическая роль электромагнетизма / В.В. Александров – Спб.: изд-во СПбГПУ, 2010. – 716 с.
2. Бинги В.Н. Магнитобиология: эксперименты и модели / В.Н. Бинги – М.: Милта, 2000. – 592 с.
3. Пресман А.С. Электромагнитные поля и живая природа / А.С. Пресман – Москва: Наука, 1968. – 288 с.
4. Темуриянц Н.А. Сверхнизкочастотные электромагнитные сигналы в биологическом мире / Н.А. Темуриянц, Б.М. Владимирский, О.Г. Тишкин – Киев: Наук. думка, 1992. – 188 с.
5. Холодов Ю.А. Организм и магнитные поля / Ю.А. Холодов // Успехи физиол. наук. – 1982. – Т. 13, №2. – С.48–67.
6. Lin James C. Electromagnetic Fields in Biological Systems (Biological Effects of Electromagnetics) / C. James Lin // CRC Press: 2012. - 458 p.
7. Abran D. Melatonin Activity Rhythms in Eyes and Cerebral Ganglia of *Aplysia californica* / D. Abran, M. Anciau, A. Ali // Gen. & Comp. Endocrinol. – 1994. – Vol. 96, Is. 2. – P. 215–222.
8. Hardeland R. Non-vertebrate melatonin / R. Hardeland, B. Poeggeler // J. Pineal Res. – 2003. – Vol. 34:C. 233–241.
9. Itoh M. Circadian rhythms of melatonin-synthesizing enzyme activities and melatonin levels in planarians / M. Itoh, T. Shinzawa, Y. Sumi // Brain Research. – 1999. – Vol. 830, Is. 1. – P. 165–173.
10. Photoperiodic modulation of cephalic melatonin in planarians / M. Morita, F. Hall, J.B. Best [et al.] // J. Exp. Zool. 1987. – Vol. 241. – P. 383–388.

11. Frey A.H. Electromagnetic field interactions with biological systems / A.H. Frey // *FASEB J.* – 1993. – Vol. 7, Is. 2. – P. 272–281.
12. Темурьянц Н.А. Роль опиоидной системы в модуляции термонцицептивной чувствительности моллюсков при действии слабых электромагнитных факторов / Н.А. Темурьянц, А.С. Костюк // *Нейрофизиология.* – 2011. – Т.43, № 5. – С. 432–441.
13. Европейская Конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях – Страсбург, 18 марта 1986 г., глава III, статья 6.
14. Дубров А.П. Геомагнитное поле и жизнь / Дубров А.П. – Л.: Гидрометеиздат, 1974. – 175 с.
15. 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.
16. Mo Wei-Chuan A biological perspective of the hypomagnetic field: from definition towards mechanism / Wei-Chuan Mo, Ying Liu, Rong-Qiao He // *Progress in biochemistry and biophysics.* – 2012. – Vol. 39, Is. 9. – P. 835 – 842.
17. Василенко А.М. Корреляция болевой чувствительности и гуморального иммунного ответа у мышей при термораздвожении / А.М. Василенко, О.Г. Яновский, О.В. Коптелов // *Бюлл. exper. Мед.* – 1995. – № 4. – С. 405-408.
18. 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.
19. Боровиков В. *Statistica. Искусство анализа данных на компьютере: Для профессионалов. 2-е изд.* / В. Боровиков – СПб.: Питер, 2003. – 688 с.
20. Лапач С.Н. *Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel* / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич – К.: Модмон, 2000. – 319 с.
21. 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.
22. 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.
23. Shielding, but not zeroing of the ambient magnetic field reduces stress-induced analgesia in mice / E. Choleris, Seppia Del, A.W. Thomas [et al.] // *Proceedings. Biological sciences. The Royal Society.* – 2002. – Vol. 269. – P. 193–201.
24. 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.
25. Reiter R.J. Melatonin: clinical relevance / R.J. Reiter // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* – 2003. – Vol. 17. – P. 276-285.
26. 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, Is. 2. – P. 123–127.
27. Selmaoui B. Sinusoidal 50 Hz magnetic fields depress rat pineal NAT activity and serum melatonin: role of duration and intensity of exposure / B. Selmaoui, Y. Touitou // *Life Sci.* – 1995. – Vol. 57. – P. 1351–1358.
28. 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 [et al.] // *Bioelectromagnetics.* – 1993. – Vol. 4, Is. 2. – P. 97–106.
29. Effects of weak alternating magnetic fields on nocturnal melatonin production and mammary carcinogenesis in rats / W. Loscher, U. Wahnschaffe, M. Mevissen [et al.] // *Oncology.* – 1994. – Vol. 51. – P. 288–295.
30. Changes in human plasma melatonin profiles in response to 50 Hz magnetic field expose / A.W. Wood, S.M. Armstrong, M.L. Sait [et al.] // *J. Pineal Res.* – 1998. – Vol. 25, Is. 2. – P. 116–127.
31. 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 / J.B. Burch, J.S. Reif, C.A. Pitrat [et al.] // *Abstract book.* – San Diego, CA, Nov, 9-13. – 1997. – P. 52.
32. 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, Is. 2. – P. 97–104.
33. Pfluger D.H. Effects of exposure to 16.7 Hz magnetic fields on urinary 6-hydroxymelatonin sulfate excretion of Swiss railway workers / D.H. Pfluger, C.E. Minder // *J. Pineal Res.* – 1996. – Vol. 21. – P. 91–100.
34. Темурьянц Н.А. Магниточувствительность эпифиза / Н.А. Темурьянц, А.В. Шехоткин, В.А. Насилевич // *Биофизика.* – 1998. – Т. 43. – № 5. – С. 761–765.

35. Экстрапинеальный мелатонин: место и роль в нейроэндокринной регуляции гомеостаза / И.М. Кветной, Н.Т. Райхлин, В.В. Южаков [и др.] // Бюлл. эксперимент. биологии и медицины. – 1999. – Т. 127, № 4. – С. 364–370.
36. Темурьянц Н.А. Роль некоторых компонентов диффузной нейроэндокринной системы в реализации магнитобиологических воздействий / Н.А. Темурьянц, А.В. Шехоткин, В.С. Мартынюк // Биофизика. – 2001. – Т. 46, вып. 5. – С. 901–904.
37. Gangi S. A Theoretical model based upon mast cells and histamine to explain the recently proclaimed sensitivity to electric and/or magnetic fields in humans / S. Gangi, O. Johansson // Medical Hypothesis. – 2000. – Vol. 54. – P. 663–671.
38. Cremer–Bartels G. Influence of low magnetic–field–strength variations on the retina and pineal gland of quail and humans / G. Cremer–Bartels, K. Krause, H.J. Kuchle // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 1983. – Vol. 220, Is. 5. – P. 248–252.
39. Magnetic field of the earth as additional zeitgeber for endogenous rhythms? / G. Cremer-Bartels, K. Krause, G. Mitoškas [et al.] // Naturwissenschaften. – 1984. – Vol. 71, Is.11. – P. 567–574.
40. 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.
41. Karasek M. Melatonin in humans / M. Karasek, K. Winczyk // J. of Physiology and Pharmacology. – 2006. – Vol. 57, Is. 5. – P. 19–39.
42. Арушанян Э.Б. Модуляторные свойства эпифизарного мелатонина / Э.Б. Арушанян, Л.Г. Арушанян // Проблемы эндокринологии. – 1991. – Т. 37, № 3. – С. 65–68.
43. Мелатонин в норме и патологии / Ф.И. Комаров, С.И. Раппопорт, Н.К. Малиновская [и др.] – М. Медпрактика, 2004. – 308 с.
44. Темурьянц Н.А. Изменение инфранианной ритмики некоторых физиологических процессов, контролируемых эпифизом, у эпифизэктомированных крыс при действии переменного магнитного поля сверхнизкой частоты / Н.А. Темурьянц, А.В. Шехоткин, В.А. Насилевич // Биофизика. – 1998. – Т.43, № 4. – С.594–599.
45. 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.
46. Melatonin: a hormone that modulates pain / M. Ambriz–Tututi, Hi Rocha–Gonzalez, S.L. Cruz [et al.] // Life Sci. – 2009. – Vol. 84, Is. 15–16. – P. 489–498.
47. Effect of melatonin on release of endogenous opioid peptides in rat periaqueductal gray / C.X. Yu, G.C. Wu, S.F. Xu [et al.] // Sheng Li Xue Bao. – 2000. – Vol. 52, Is. 3. – P. 207–210.
48. Chuchuen U. The stimulatory effect of mu- and delta-opioid receptors on bovine pinealocyte melatonin synthesis / U. Chuchuen, M. Ebadi, P. Govitrapong // Journal of Pineal Research. – 2004. – Vol. 37, Is.4. – P. 223–229.
49. Samuels C.H. Jet lag and travel fatigue: a comprehensive management plan for sport medicine physicians and high-performance support teams / C.H. Samuels // Clin J. Sport Med. – 2012. – Vol. 22, Is. 3. – P. 268.
50. Световой режим, мелатонин и риск развития рака / В.Н. Анисимов, И.А. Виноградова, А.В. Букалев [и др.] // Вопросы онкологии. – 2006. – Т. 52, №5. – С. 491–498.
51. Анисимов В.Н. Эпифиз, мелатонин, старение / В.Н. Анисимов // Хронобиология и хрономедицина. Руководство. М.: ООО Медицинское информационное агенство. – 2012. – С. 284–332.
52. Эффективность мелаксена как адаптогена для профилактики и лечения метеочувствительности больных артериальной гипертензией и ишемической болезни сердца / Р.М. Заславская, Э.А. Щербань, М.М. Тейблом [и др.] // Хронобиология и хрономедицина. Руководство. М.: ООО Медицинское информационное агенство. – 2012. – С. 379–387.

Темур'янц Н.А. Участь мелатоніну в зміні ноціцепції мишей при тривалому електромагнітному екрануванні / Н.А. Темур'янц, О.С. Костюк, К.М. Туманянц // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2013. – Т. 26 (65), № 2. – С. 178-188.

Багатоденне електромагнітне екранування викликає трьохфазні зміни ноціцепції у мишей: початкова фаза гіпералгезії змінюється антиноціцептивним ефектом з подальшою нормалізацією параметрів ноціцепції. Щоденне введення тваринам мелатоніну нівелює екраноіндуковану гіпералгезію, викликає більш ранній і більш виражений антиноціцептивного ефект. Такі зміни пов'язані, мабуть, з початковим пригніченням електромагнітним екрануванням секреції мелатоніну, що обумовлює розвиток гіпералгезії. Надалі секреція мелатоніну зростає, що проявляється у зростанні антиноціцептивного ефекту.

**Ключові слова:** електромагнітне екранування, мелатонін, ноціцепція, миші.

Temuryants N.A. Melatonin is involved in change of nociception of mice under long-term electromagnetic shielding / N.A. Temuryants, A.S. Kostyuk, K.N. Tumanyants // Scientific Notes of Taurida V.Vernadsky National University. – Series: Biology, chemistry. – 2013. – Vol. 26 (65), No. 2. – P. 178-188.

Long-term electromagnetic shielding causes three-phase changes in nociception of mice: an initial phase of the antinociceptive effect of hyperalgesia is replaced with a further normalization of the parameters of nociception. Daily injections of melatonin in animals eliminates shielding-induced hyperalgesia causes an earlier and more pronounced antinociceptive effect. Such changes are due, apparently, with the initial depression of melatonin secretion under the influence of the electromagnetic shielding, which leads to the development of hyperalgesia. In the future, the secretion of melatonin increases, that is shown in the growth of antinociceptive effect.

**Keywords:** electromagnetic shielding, melatonin, nociception, mice.

*Поступила в редакцію 16.05.2013 г.*