

УДК 591.133.11/471.24: 615.849.11

РОЛЬ ОПИОИДНОЙ СИСТЕМЫ НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ МОДИФИКАЦИИ ЭКРАНООБУСЛОВЛЕННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ НОЦИЦЕПЦИИ НАЗЕМНЫХ МОЛЛЮСКОВ СЛАБЫМ ПЕМП СНЧ

Темурьянц Н.А., Костюк А.С.

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

Показано, что в механизмах модификации экранообусловленных изменений ноцицепции моллюсков слабым переменным магнитным полем частотой 8 Гц индукцией 50 нТл важную роль играет опиоидная система. Ее активность при действии электромагнитных факторов различных параметров изменяется фазно: первоначальное снижение активности опиоидной системы сменяется последующим ее возрастанием. Дополнительное воздействие на моллюсков с измененной экранированием ноцицепцией переменного магнитного поля 8 Гц блокирует угнетение опиоидной системы на первые-третьи сутки экранирования, вызывает более раннюю и продолжительную опиоидобусловленность экраноиндуцированной анальгезии, а также предотвращает развитие толерантности опиоидной системы.

Ключевые слова: опиоидная система, переменное магнитное поле сверхнизкой частоты, электромагнитное экранирование, ноцицептивная чувствительности, моллюски *Helix albescens*.

ВВЕДЕНИЕ

Ранее нами были показаны фазные изменения ноцицептивной чувствительности моллюсков *Helix albescens* при действии ослабленного электромагнитного поля (ЭМП), достигаемого электромагнитным экранированием (ЭМЭ), а также слабых переменных магнитных полей (ПемП) сверхнизкочастотного диапазона (СНЧ) [1]. Однако механизмы изменения ноцицептивной чувствительности под влиянием этих факторов не изучены.

В 1993 г. А.Н. Frey впервые высказал предположение о том, что в реакцию организма на действие электромагнитных факторов вовлечена опиоидная система, которая является древней сигнальной системой [2]. В дальнейшем были получены многочисленные экспериментальные данные, подтверждающие это предположение. Оказалось, что электромагнитные факторы модулируют разнообразные физиологические процессы, в регуляции которых принимает участие эта система. Например, под влиянием ЭМП различных параметров изменяется ориентация (хоминг) у голубей [3], пространственное обучение у грызунов [4], ноцицепция [3, 5, 6].

Достаточно подробно изучены изменения ноцицептивной чувствительности и роль опиоидов в этом процессе в экспериментах на животных [7], а также в клинических наблюдениях [8–10] при действии низкоинтенсивных электромагнитных излучений (ЭМИ) крайне высокой частоты (КВЧ).

Однако роль опиоидной системы в изменениях ноцицептивной чувствительности, обусловленных многодневным действием ослабленного ЭМП, а также способности ПеМП СНЧ корригировать данные изменения, не исследованы. В связи с этим задачей настоящего исследования явилось изучение параметров ноцицептивной чувствительности у моллюсков *Helix albescens* под влиянием данных факторов в условиях блокирования опиоидных рецепторов налоксоном.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на наземных брюхоногих моллюсках *Helix albescens*, широко распространенных на территории Крымского полуострова и применяемых в экспериментах для выявления биологической активности разнообразных экологических факторов. Сбор моллюсков производился в поле, вдали от предприятий, линий электропередач. В эксперименте использовались половозрелые животные, одинаковые по массе и размерам.

У моллюсков, также как и у представителей практически всех таксономических групп беспозвоночных, обнаружены опиоидные пептиды. Сравнительные данные указывают на то, что наиболее консервативной и древней функцией опиоидов является контроль за адекватным уровнем защитных реакций. У моллюсков многие функции опиоидов, в том числе и способность вызывать аналгезию, сходны с таковыми у позвоночных и человека [11].

Ослабление фонового ЭМП достигалось применением экранирующей камеры размером 2×3×2 м, изготовленной из двухслойного железа «Динамо». Ее экранирующие свойства определяли путем измерения спектральной плотности МП в диапазоне частот от 10^{-4} до 10^5 Гц. В области инфранизких и низких частот (0–100 Гц) измерения проводили с помощью феррозондового магнитометра, чувствительностью 1 нТл, точность измерения составляла $\pm 3\%$. В области более высоких частот (10^2 – 10^5 Гц) измерения проводили с помощью измерительной катушки и селективного усилителя У2-8. Внутри камеры для частот от 10^{-4} до 30 Гц коэффициент экранирования магнитного поля (МП) находится в пределах трех–четырех, на промышленной частоте 50 Гц и кратных гармониках 150 и 250 Гц – около трех. На частотах свыше 1 МГц наблюдалось незначительное ослабление.

Коэффициент экранирования постоянной компоненты МП составил по вертикальной составляющей – 4,4 раза, по горизонтальной – 20 раз. В камере соблюдались затемненные условия.

Температура в камере во время экспозиции колебалась в пределах $22 \pm 1,5^\circ\text{C}$.

В настоящем исследовании выбор параметров воздействующего ПеМП осуществлялся на основе оценки их физиологической и геофизической значимости. Как известно, выбранная частота 8 Гц является фундаментальной частотой ионосферного волновода [12], а, кроме того, близка к частоте некоторых биоритмов [13]. Величину магнитной индукции (50 нТл) выбирали с таким учетом, чтоб она была значительно выше напряженности естественного ПеМП на данной частоте. Это позволило уменьшить эффекты неконтролируемых электромагнитных воздействий. Одновременно учитывали, что для такой интенсивности поля физиологические эффекты надежно воспроизводятся [14].

Большое значение имеет также режим воздействия фактора, физиологическая эффективность которого возрастает, если он действует дискретно. Такой прерывистый режим воздействия широко используется в практике направленного формирования устойчивости организма к различным воздействиям [15]. В нашем исследовании применяли многократные ежедневные трехчасовые экспозиции ПеМП, именно такова средняя продолжительность геомагнитных возмущений на данной частоте [16].

ПеМП создавалось кольцами Гельмгольца диаметром 1 м, на которые подавался ток от низкочастотного генератора ГРМ-3. Для контроля гармонического колебания использовался одноканальный лучевой осциллограф С1-114/1.

Все исследования были проведены с соблюдением принципов двойного слепого эксперимента.

О состоянии ноцицептивной чувствительности животных судили по порогу (П) и латентному периоду (ЛП) реакции избегания (РИ) в тесте «горячая пластинка». Подробное описание экспериментальной установки для определения параметров ноцицептивной чувствительности, используемой в настоящем исследовании, представлено в наших предыдущих работах [17, 18].

Регистрацию показателей РИ проводили у каждого животного ежедневно после очередного воздействия электромагнитного фактора в интервале 11:00–12:00 ч в течение 21 дня.

Эффект воздействия электромагнитных факторов на параметры ноцицептивной чувствительности оценивался по коэффициенту его эффективности (КЭ) ($KЭ_{эмэ}$, $KЭ_{пемп+эмэ}$) [19]. Каждое из измеряемых значений КЭ как в опыте ($Kэ$), так и в контроле ($Kк$) являлось результатом усреднения данных измерения на 20 животных:

$$KЭ = \frac{(Kэ - Kк) \pm (\sigmaэ + \sigmaк)}{(Kк \pm \sigmaк)} \cdot 100\%,$$

где КЭ – коэффициент модуляции, $Kэ$ – значение ЛП в соответствующей экспериментальной группе, $Kк$ – значение ЛП в контрольной группе животных, $\sigmaэ$ и $\sigmaк$ – среднеквадратические отклонения измерений в опыте и контроле соответственно.

Отрицательные значения этого коэффициента свидетельствовали о развитии состояния относительной гипералгезии (значения П и ЛП меньше, чем в группе контроля), а положительные – о состоянии гипоалгезии.

В каждой серии опытов животных делили на четыре равноценные группы по 40 особей в каждой. Моллюски первой (контрольной) группы находились в стандартных лабораторных условиях при температуре воздуха $22 \pm 2^\circ\text{C}$, высокой влажности и продолжительности фаз свет-темнота (L:D) 1:23 ч. Животных второй группы подвергали действию ослабленного МП 23 часа в сутки на протяжении 21 дня. Моллюски третьей группы ежедневно подвергались трехчасовому воздействию ПеМП частотой 8 Гц. Четвертую группу составили животные, на которых одновременно действовали ослабленным магнитным полем и ПеМП СНЧ 23 часа в

сутки (ПеМП+ЭМЭ). Во время экранирования моллюсков второй и четвертой групп остальные группы животных находились в затемненных условиях.

В каждой из описанных групп моллюски были разделены на две подгруппы по 20 особей в каждой: животным одной подгруппы в переднюю долю нижней поверхности подошвы вводился антагонист опиоидных рецепторов налоксон в дозе 5мг/кг веса животного, второй – эквивалентный объем физиологического раствора (0,6% раствора NaCl).

Налоксон вводился в одно и тоже время за 15 минут до экспериментального воздействия.

Данный препарат является (-)N-Аллил-14-оксинордигидроморфинон, или (-)-17-аллил-4,5-эпокси 3,14-дигидроксиморфинан-6-он гидрохлорида дигидратом, принадлежащим к группе неселективных блокаторов всех субтипов опиоидных рецепторов, устраняет центральное и периферическое действие опиоидов, включая эндогенные эндорфины, проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры. После парентерального введения налоксон быстро распределяется по организму, период его полувыведения во взрослом организме составляет от 30 до 81 минуты (в среднем 64 ± 12 минуты) [20].

Эффект влияния налоксона на параметры ноцицептивной чувствительности при различных экспериментальных воздействиях оценивался по коэффициенту эффективности ($KЭ_n$). Каждое из измеряемых значений $KЭ_n$ как в опыте ($Kэ$), так и в контроле при введении физиологического раствора ($Kфр$) являлось результатом усреднения данных измерения на 20 животных:

$$KЭ_n = \frac{(Kэ - Kфр) \pm (\sigmaэ + \sigmaфр)}{(Kфр \pm \sigmaфр)} \cdot 100\%,$$

где $KЭ_n$ – коэффициент эффективности налоксона, $Kэ$ – значение ЛП соответствующей экспериментальной группе при дополнительном введении налоксона, $Kфр$ – значение ЛП в контрольной группе животных при введении физиологического раствора, $\sigmaэ$ и $\sigmaфр$ – среднеквадратические отклонения измерений в опыте и контроле соответственно.

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 среднего. Для оценки достоверности наблюдаемых изменений использовали *t*-критерий Стьюдента. Оценивалась достоверность различий показателей ноцицептивной чувствительности между группами (p_1), а также между исходными значениями и данными, полученными в каждом дне 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» [21, 22].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных нами экспериментальных данных выявил трехфазные изменения параметров ноцицепции у моллюсков *Helix albescens* при действии электромагнитных факторов: увеличение чувствительности к термостимуляции (I фаза гипералгезии) сменялось развитием гипоалгетического эффекта (II фаза) и далее возвращением показателей, характеризующих ноцицепцию, к исходному уровню данных (III фаза).

Ежедневная инъекция налоксона интактным животным в течение 21-суточного эксперимента в различные дни исследования вызывает тенденцию к разнонаправленным изменениям показателей ноцицептивной чувствительности. Значение П в среднем составило $30,52 \pm 0,02^\circ\text{C}$, ЛП – $9,89 \pm 0,02$ с.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что у моллюсков, подвергнутых действию электромагнитных факторов, введение физиологического раствора не изменяло динамику и степень изменения изучаемых показателей.

Блокада опиоидных рецепторов налоксоном у моллюсков в условиях ЭМЭ изменяла параметры ноцицептивной чувствительности. Начиная со вторых по пятые сутки эксперимента, $KЭ_{ЭМЭ+Н}$ резко снижался, достигая минимального значения на пятые сутки наблюдений ($-28,51 \pm 2,08\%$ ($p_2 < 0,001$)) (рис. 1, Б), что более чем в 2 раза меньше, чем в группе животных, подвергнутых ЭМЭ при введении физиологического раствора (рис. 1, А).

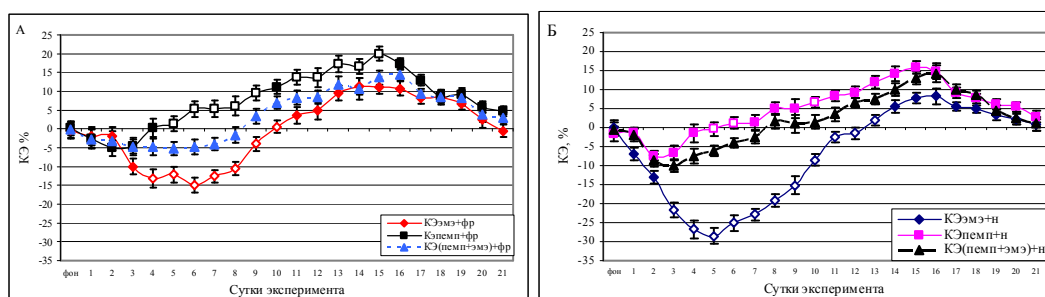


Рис. 1. Динамика ($\bar{x} \pm S\bar{x}$) коэффициентов эффективности (%) ЭМЭ, ПеМП и их комбинации: А – при предварительном введении физиологического раствора и Б – при инъекции налоксона.

Примечание: заштрихованные точки – различия достоверны между КЭ у моллюсков при изолированном действии ПеМП и ЭМЭ относительно комбинированного действия электромагнитных факторов.

Затем наблюдалось постепенное возрастание $KЭ_{ЭМЭ+Н}$ до 10 суток эксперимента, когда он достигал исходного уровня. То есть в течение этого периода гипералгетический эффект экранирования снижался, как в сравнении с контрольной группой животных, так и с моллюсками, которым вводили физиологический раствор.

Анализ динамики $KЭ_n$ показал, что в этот период имеет место снижение активности опиоидов, что может быть одной из причин гипералгезии.

На 11-12 сутки налоксон ликвидирует изменения ноцицептивной чувствительности, обусловленные ЭМЭ, то есть в эти сроки изменения изучаемых параметров полностью опиоидобусловлены, а на 13-15 сутки снижение ноцицептивной чувствительности налоксоном под влиянием ЭМЭ уменьшалось с увеличением сроков наблюдения до 16 суток. В этот период $KЭ_n$ увеличивался с -6% на 14 сутки до -0,5% на 20 сутки ($p < 0,01$) (рис. 2), что свидетельствует о развитии толерантности опиоидной системы.

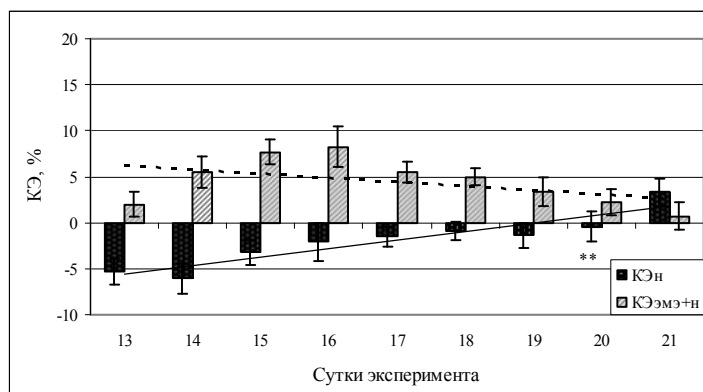


Рис. 2. Экспоненциальная модель динамики ($\bar{x} \pm S\bar{x}$) коэффициентов эффективности (%) налоксона ($KЭ_n$) и экранирования при предварительном введении налоксона ($KЭ_{ЭМЭ+n}$) на 13-21 сутки наблюдения.

Примечание: ** – различия $KЭ_n$ достоверны на 20 сутки относительно 14 дня ($p < 0,01$).

Полученные нами результаты свидетельствуют о фазных изменений активности опиоидной системы при длительном ЭМЭ.

F.S. Prato et al. (2005) [23] только на пятый день экранирования обнаружили, что степень его анальгетического эффекта тождественна морфинообусловленной анальгезии (5 мг/кг), и эта анальгезия уменьшается, но не аннулируется, налоксоном. Таким образом, авторы обнаружили влияние налоксона только в один срок (пятое сутки) экранирования и убедились, что он частично опиоидобусловлен. Наши результаты значительно дополняют литературные данные.

У животных, которым перед каждым действием сверхнизкочастотного ПеМП вводили неселективный блокатор опиоидных рецепторов налоксон, также отмечены фазные изменения ноцицептивной чувствительности.

Инъекция налоксона животным перед каждым воздействием ПеМП в течение первых-третьих суток опыта приводила к тенденции увеличения гипералгезии, о чем свидетельствует снижения $KЭ_{пемп+n}$ до $-7,47 \pm 1,26\%$ ($p > 0,05$) (рис. 1, Б), чем у интактных моллюсков и животных, которым вводился физиологический раствор ($KЭ_{пемп+фр} = -4,86 \pm 2,12\%$) (рис. 1, А).

В эту стадию зарегистрированы близкие к нулю $KЭ_n$, т.е. эта тенденция была связана с низкой активностью опиоидной системы.

С увеличением продолжительности воздействия ПеМП характер изменения ноцицептивной чувствительности под влиянием налоксона менялся. На четвертые-восьмые сутки исследования налоксон нивелировал гипоалгетический эффект ПеМП ($KЭ_{\text{пемп+н}} = -0,36 \pm 1,87\%$), т.е. в данные сроки наблюдения этот эффект обеспечивается исключительно опиоидами. Начиная с девярых суток наблюдения, гипоалгетический эффект ПеМП СНЧ под влиянием налоксона начинает только редуцироваться, но не аннулировать. $KЭ_n$ приобретает отрицательные значения (рис. 3). С увеличением сроков наблюдения, когда $KЭ_{\text{пемп+н}}$ возрастал, отмечается и тенденция к возрастанию $KЭ_n$, т.е. роль опиоидов в гипоалгетическом эффекте постепенно снижается.

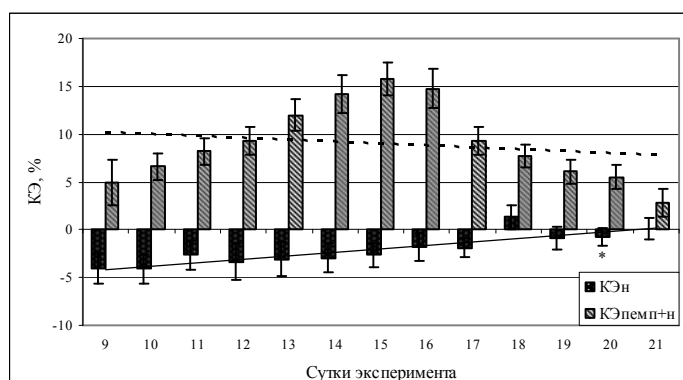


Рис. 3. Экспоненциальная модель динамики ($\bar{x} \pm S\bar{x}$) коэффициентов эффективности (%) налоксона ($KЭ_n$) и ПеМП при предварительном введении налоксона ($KЭ_{\text{пемп+н}}$) на 9-21 сутки наблюдения.

Примечание: * – различия $KЭ_n$ достоверны на 20 сутки относительно 10 дня наблюдения ($p < 0,05$).

После 15 воздействий $KЭ_n$ становился менее выражен и приближался к нулю, тогда как $KЭ_{\text{пемп+н}}$ возрастал до 15 суток, а затем также снижался, но к концу эксперимента не достигал исходного уровня. Таким образом, при воздействии ПеМП изменения активности опиоидной системы носили фазный характер. В стадию гипералгезии ее активность несколько снижалась. На четвертые-восьмые сутки ПеМП-индуцированная гипоалгезия отменялась, то есть была полностью опиоидобусловленной. Начиная с девярых суток наблюдения, гипоалгетический эффект только редуцировался, но не аннулировался. Таким образом, роль опиоидов в снижении гипоалгезии уменьшается. В конце эксперимента (17-21 сутки), когда $KЭ_n$ приближается к нулю, опиоиды не участвуют в развитии гипоалгетического эффекта ПеМП СНЧ.

Следовательно, степень снижения антиноцицептивного эффекта ПеМП СНЧ налоксоном с девярых суток эксперимента существенно зависит от продолжительности воздействия: с увеличением числа воздействий ПеМП СНЧ

налуксон оказывает все менее выраженное действие. Такое явление было обнаружено A.W. Thomas et al. (1997) при изучении роли налуксона, а также специфических блокаторов опиоидных рецепторов в антиноцицептивном действии импульсного магнитного поля у моллюсков *Cerpeae nemoralis* [24]. Этот феномен, по-видимому, связан с развитием толерантности опиоидной системы к действию ЭМП.

Согласно нашим данным, ПеМП СНЧ вызывает менее выраженную толерантность опиоидной системы, чем ЭМЭ.

Такие же изменения гипоалгетического эффекта под влиянием налуксона обнаружены и при действии ЭМИ КВЧ [25].

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что слабое ПеМП индукцией 50 нТл значительно снижает выраженность гипералгетического эффекта ЭМЭ.

Гипералгетический эффект, вызванный введением налуксона, был максимально выражен на третьи сутки эксперимента, когда $KЭ_{(пемп+эмэ)+н}$ составил $-10,05 \pm 1,69\%$ ($p_2 < 0,001$), тогда как при ЭМЭ гипералгезия была выражена в 2,8 раза сильнее и развивалась на двое суток позже. В последующие сутки (четвертые-одиннадцатые) гипералгезия при комбинированном действии факторов была выражена еще меньше: $KЭ_{(пемп+эмэ)+н}$ колебался от $-7,58 \pm 1,99\%$ до $-2,49 \pm 1,81\%$. Следовательно, дополнительное воздействие ПеМП частотой 8 Гц на моллюсков, находящихся в условиях ЭМЭ, блокирует угнетение опиоидной системы, что проявляется в уменьшении чувствительности животных к термостимуляции.

В первые-четвертые сутки наблюдается снижение $KЭ_n$. В течение пятых-седьмых суток $KЭ_n$ приобретал положительный знак, а на восьмые-одиннадцатые сутки развивающийся антиноцицептивный эффект комбинированного действия ЭМЭ и ПеМП СНЧ нивелировался Н, т.е. был полностью опиоидобусловлен. Следовательно, полная опиоидобусловленность антиноцицептивного эффекта у моллюсков, подвергнутых действию ПеМП внутри экранирующей камеры, развивалась на четыре раньше и была на один день продолжительнее, чем при изолированном влиянии ЭМЭ (11-13 сутки).

Начиная с 12 суток, гипоалгетический эффект совместного влияния электромагнитных факторов прогрессивно снижался, но не ликвидировался. В эти сроки регистрировалось снижение $KЭ_n$, т.е. гипоалгезия лишь частично опиоидобусловлена. Однако с увеличением сроков воздействия опиоидобусловленность не изменялась ($KЭ_n$ колебался в пределах от $-1,75\%$ до $-1,59\%$ (рис. 4)), что, по-видимому, связано с тем, что под влиянием комбинированного действия электромагнитных факторов толерантность опиоидной системы не развивалась.

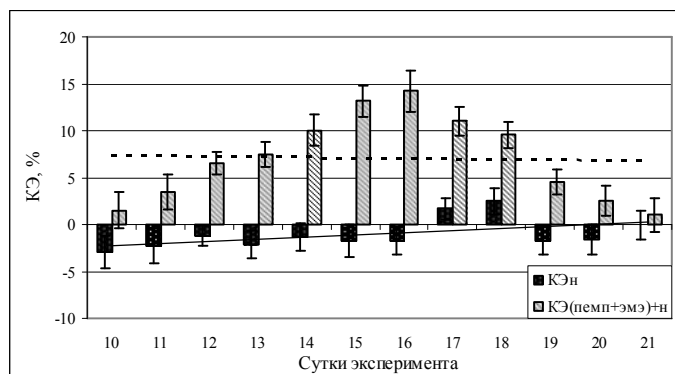


Рис. 4. Экспоненциальная модель динамики ($\bar{x} \pm S\bar{x}$) коэффициентов эффективности (%) налоксона ($K_{Эн}$) и комбинированного действия ЭМЭ и ПеМП при предварительном введении налоксона ($K_{Э(пемп+эмэ)+н}$) на 10-21 сутки наблюдения.

Следовательно, дополнительное воздействие на животных, находящихся в условиях ЭМЭ, ПеМП частотой 8 Гц индукцией 50 нТл значительно блокирует угнетение опиоидной системы на первые-третьи сутки экранирования, вызывает увеличение продолжительности полной опиоидобусловленности экраноиндуцированной анальгезии, а также предотвращает развитие толерантности опиоидной системы.

Результаты проведенного исследования показали, что изменения ноцицептивной чувствительности моллюсков под влиянием слабого ЭМЭ и низкочастотного ПеМП связаны с изменениями функционирования опиоидергической системы, причем роль таких изменений на различных стадиях действия электромагнитных факторов неодинакова.

Таким образом, в антиноцицептивном действии электромагнитных факторов важную роль играет опиоидная система, активность которой на разных этапах действия ЭМП неодинакова. По-видимому, в реализации этого эффекта участвуют и другие системы, обеспечивающие ноцицепцию. На ранних стадиях ведущую роль играет мелатонин, который способен модулировать боль [26] и активировать опиоидные рецепторы [27]. В последующие сроки действия электромагнитных факторов секреция мелатонина возрастает, благодаря чему он включает опиоидную систему в развитие антиноцицептивного эффекта. Дальнейшие исследования позволят конкретизировать участие каждой из систем в обеспечении антиноцицептивного действия электромагнитных факторов низкой интенсивности.

ВЫВОДЫ

1. Изменения активности опиоидной системы при многократном действии электромагнитных факторов носят фазный характер.
2. Переменное магнитное поле частотой 8 Гц индукцией 50 нТл модифицирует активность опиоидной системы, измененную слабым электромагнитным экранированием: блокирует угнетение ее активности в первые три суток

экранирования, вызывает более раннюю и продолжительную опиоидобусловленность экраноиндуцированной аналгезии, а также предотвращает развитие толерантности опиоидной системы.

Список литературы

1. Темурьянц Н.А. Динамика и инфранианная ритмика температурной/болевой чувствительности моллюска *Helix* в условиях воздействия электромагнитных полей / Н.А. Темурьянц, А.С. Костюк, К.Н. Туманянц // *Нейрофизиология / Neurophysiology*. – 2010. – Т. 42, № 4. – С. 329–339.
2. Frey A.H. Electromagnetic field interactions with biological systems / A.H. Frey // *FASEBJ*. – 1993. – Vol. 274. – P. 272–281.
3. Exposure to oscillating magnetic fields influences sensitivity to electrical stimuli, I: experiments on pigeons / C. Del Seppia, S. Ghione, P. Luschi [et al.] // *Bioelectromagnetics*. – 1995. – Vol. 16. – P. 290–294.
4. Lai H. Spatial learning deficit in the rat after exposure to a 60 Hz magnetic field / H. Lai // *Bioelectromagnetics*. – 1996. – Vol. 17, No. 6. – P. 494–496.
5. Kavaliers M. Magnetic fields differentially inhibit mu, delta, kappa and sigma opiate-induced analgesia in mice / M. Kavaliers, K.P. Ossenkopp // *Peptides*. – 1986b. – Vol. 7. – P. 449–453.
6. Electromagnetic millimeter wave induced hypoalgesia: frequency dependence and involvement of endogenous opioids / A.A. Radziewsky, O.V. Gordienko, S. Alekseev [et al.] // *Bioelectromagnetics*. – 2008. – Vol. 29. – P. 284–295.
7. Е Чуян Е.Н. Механизмы антиноцицептивного действия низкоинтенсивного миллиметрового излучения / Е.Н. Чуян, Э.Р. Джелдубаева // Монография, Симферополь: «ДИАЙПИ», 2006. – 508 с.
8. Теппоне М.В. Крайне высокочастотная (КВЧ)-терапия в онкологии / М.В. Теппоне, Р.С. Авакяна // *Миллиметровые волны в биологии и медицине*. – 2003. – № 1 (29). – С. 3–19.
9. Кузьменко В.М. Роль мікрохвильової резонансної терапії в комплексному лікуванні хворих на церебральний атеросклероз / В.М. Кузьменко // *Лікувальна справа*. – 1998. – № 7. – С. 146–148.
10. Usichenko T.I. Treatment of chronic pain with millimetre wave therapy (MWT) in patients with diffuse connective tissue diseases: a pilot case series study / T.I. Usichenko, H.F. Herget // *Eur. J. Pain*. – 2003. – Vol. 7. – P. 289–294.
11. Дьяконова В.Е. Роль опиоидных пептидов в поведении беспозвоночных / В.Е. Дьяконова // *Журн. эволюц. биохим. и физиологии*. – 2001. – Т. 37, № 4. – С. 253–261.
12. Schumann W.O. Über die Dämpfung der electromagnetischen Eigenwingungen des Systems Erde-Luft-Ionosphäre / W.O. Schumann // *Naturwissenschaft*. – 1982. – Vol. 7a. – P. 250–254.
13. Ашофф Ю. Биологические ритмы / Ашофф Ю. – М.: Мир, 1984. – Т. 1. – 176 с.
14. Сидякин В.Г. Влияние глобальных экологических факторов на нервную систему / Сидякин В.Г. – Киев.: Наукова думка, 1986. – 160 с.
15. Слоним А.Д. Учение о физиологической адаптации / А.Д. Слоним // *Экологическая физиология животных*. – Л.: Наука, 1979. – С. 79–183
16. 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(66). – P. 313.
17. Вишневский В.Г. Установка для определения параметров болевой чувствительности наземных моллюсков / В.Г. Вишневский, А.С. Костюк, Н.А. Темурьянц // *Физика живого*. – 2009. – Т. 17(2). – С. 174–178.
18. 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., Макеев В. Б.; заявник та патентовласник Таврійський національний університет ім. В.І. Вернадського. – № U 200908538; заявл. 13.08.2009; опубл. 10.03.2010, Бюл. №5.
19. 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.
20. Martin W.R. Naloxone / W.R. Martin // *Ann. Intern. Med*. – 1976. – Vol. 85 (6). – P. 765–768.
21. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. – К.: Модмон, 2000. – 319 с.

22. Боровиков В. Statistica. Искусство анализа данных на компьютере: Для профессионалов. 2-е изд. / Боровиков В. – СПб.: Питер, 2003. – 688 с.
23. Daily Repeated magnetic field shielding induce analgesia in CD-1 mice / F.S. Prato, J.A. Robertson, D. Desjardins [et al.] // Bioelectromagnetics. – 2005. – Vol. 26. – P. 109–117.
24. Pulsed magnetic field induced analgesia in the land snail, *Cepaea nemoralis*, and the effects of m, d, and k opioid receptor agonists/ antagonists / A.W. Thomas, M. Kavaliers, F.S. Prato [et al.] // Peptides. – 1997b. – Vol. 18. – P. 703–709.
25. Роль опиоидной системы в реакциях моллюсков *Helix albescens* на действие низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высокой частоты / Н.А. Темурьянц, Е.Н. Чуян, К.Н. Туманянц [и др.] // Миллиметровые волны в биологии и медицине. – 2010. – Т. 4. – С. 44–59.
26. Melatonin: a hormone that modulates pain / M. Ambriz-Tututi, Hi Rocha-Gonzalez, S.L. Cruz [et al.] // Life Sci. – 2009. – Vol. 84, I. 15-16. – P. 489–498.
27. Melatonin enhances antinociceptive effects of delta-, but not mu-opioid agonist in mice / S.R. Li, T. Wang, R. Wang [et al.] // Brain Res. – 2005. – Vol. 1043, I. 1-2. – P. 132–138.

Темур'янц Н.А. Роль опіоїдної системи на різних етапах модифікації екранозумовлених змін ноціцепції наземних молюсків слабким ЗМП ННЧ / Н.А. Темур'янц, О.С. Костюк // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2012. – Т. 25 (64), № 1. – С. 203-213.

Показано, що в механізмах модифікації екранозумовлених змін ноціцепції молюсків слабким змінним магнітним полем частотою 8 Гц індукцією 50 нТл важливу роль відіграє опіоїдна система. Її активність при дії електромагнітних чинників різних параметрів змінюється фазно: початкове зниження активності опіоїдної системи змінюється наступним її зростанням. Додатковий вплив на молюсків зі зміненою екрануванням ноціцепції змінного магнітного поля 8 Гц блокує пригнічення опіоїдної системи на першу-третю добу екранування, викликає більш ранню і тривалу опіоїдзумовленість екраноіндукованої аналгезії, а також запобігає розвитку толерантності опіоїдної системи.

Ключові слова: опіоїдна система, змінне магнітне поле наднизької частоти, електромагнітне екранування, ноціцептивна чутливість, молюски *Helix albescens*.

Temuryants N.A. The role of opioid system at different stages modification shielding-induced changes in nociception of land snails weak extra-low frequency alternating magnetic field / N.A. Temuryants, A.S. Kostyuk // Scientific Notes of Taurida V.I. Vernadsky National University. – Series: Biology, chemistry. – 2012. – Vol. 25 (64), No 1. – P. 203-213.

It has been shown that modifications in the mechanisms of shielding-induced changes in nociception of snails weak extra-low frequency alternating magnetic field frequency of 8 Hz, 50 nT plays an important role opioid system. Its activity under the influence of electromagnetic parameters of various factors, changes phase: an initial decrease in the activity of opioid systems followed by its subsequent increase. Additional impact alternating magnetic field of 8 Hz shielding-induced changes in nociception of snails blocks opioid inhibition of the first-third day of the shielding, causes an earlier and longer conditioning shielding-induced analgesia, and prevents the development of opioid tolerance of the system.

Keywords: opioid system, alternating magnetic field, extra-low frequency, electromagnetic shielding, nociceptive sensitivity, snails *Helix albescens*.

Поступила в редакцію 24.02.2012 г.