

УДК 612.014.42

ИЗМЕНЕНИЕ БОЛЕВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ КРЫС ПРИ ДЕЙСТВИИ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО МИЛЛИМЕТРОВОГО ИЗЛУЧЕНИЯ И ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ЭКРАНИРОВАНИЯ

© 2020 г. Е.Н. Чуян, Э.Р. Джелдубаева, Н.С. Трибрат

*Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского,
295007, Республика Крым, Симферополь, просп. Вернадского, 4*

E-mail: delviza@mail.ru

Поступила в редакцию 29.11.2019 г.

После доработки 10.02.2020 г.

Принята к публикации 16.02.2020 г.

Исследовано изменение болевой чувствительности крыс при изолированном и комбинированном действии низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона (7.1 мм, 0.1 мВт/см²; локализация – затылочно-воротниковая область, экспозиция 30 мин, продолжительность – 21 сутки) и умеренного электромагнитного экранирования (коэффициент экранирования постоянной компоненты магнитного поля по вертикальной составляющей – 4.4 раза, по горизонтальной – 20 раз; экспозиция 22 ч/сутки, продолжительность – 21 сутки). Оценку болевой чувствительности животных проводили с использованием комплекса алгометрических тестов – «горячая пластина», «отдергивания хвоста», «алгезиметр–щипцы», – которые позволяют рассмотреть проведение болевого импульса на разных уровнях регуляции. Показаны алгологические эффекты изолированного и комбинированного воздействия низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового и умеренного электромагнитного экранирования. При комбинированном воздействии данных физических факторов показана способность низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона оказывать антиноцицептивное действие и модулирующий эффект при гипералгезии, вызванной экранированием. В то же время экранирование уменьшает выраженность антиноцицептивного действия электромагнитного излучения миллиметрового диапазона.

Ключевые слова: болевая чувствительность, электромагнитное излучение миллиметрового диапазона, экранирование.

DOI: 10.31857/S0006302920030205

Большинство абиотических факторов среды имеет электромагнитную природу, а любая область спектра электромагнитных излучений (ЭМИ) играет определенную роль в эволюции живой природы и обязательно принимает участие в процессах жизнедеятельности [1]. Для подтверждения этих данных важное значение имеют сведения о высокой чувствительности биологических систем к слабым ЭМИ даже нано- и пикотесловых интенсивностей [2–4]. Однако закономерности электромагнитных воздействий

при низких интенсивностях воздействующих факторов практически не изучены.

Среди электромагнитных факторов низкой интенсивности в настоящее время широко исследуется биологическое действие ЭМИ миллиметрового диапазона (ЭМИ ММ), которые, не вызывая структурных изменений в организме, полностью поглощаясь в коже, сопровождаются выраженными биологическими ответами [5–11]. В связи с доказанной биологической эффективностью ЭМИ ММ широко применяются в медицинской практике с целью коррекции расстройств различного генеза [12, 13]. Однако многие вопросы, связанные с механизмом действия низкоинтенсивного ЭМИ ММ диапазона на биологические объекты, остаются открытыми.

Развитию концепции экологической роли ЭМИ естественного происхождения должны

Сокращения: ЭМИ – электромагнитные излучения, ЭМИ ММ – электромагнитные излучения миллиметрового диапазона, ЭМЭ – электромагнитное экранирование, ЛПБРтох – латентный период болевой реакции в тесте отведения хвоста, Гтащ – болевой порог механической болевой чувствительности, ЛПБРтгп – латентный период болевой реакции в тесте «горячая пластина».

способствовать не только разнообразные эксперименты с активным их воздействием, но и исследования эффектов депривации. Между тем эксперименты с электромагнитным экранированием (ЭМЭ) проводятся в основном при значительных ослаблениях как статического, так и переменного магнитных полей различных диапазонов [14–16], тогда как эффекты слабого ЭМЭ не изучены. Вопрос о биологической роли ослабленных ЭМИ является актуальным, поскольку они широко распространены, что оказывает неблагоприятное действие на все элементы биосферы. Исследование эффектов ЭМЭ привлекает внимание ученых различного профиля. Это связано как с необходимостью решения ряда фундаментальных проблем, в частности, доказательства важной экологической роли геомагнитного поля, выяснения факторов, ответственных за эффекты экранирования, так и с решением прикладных задач, заключающихся в выяснении неблагоприятных последствий пребывания в таких условиях, а также их предупреждения и коррекции.

В реальных условиях редко наблюдается изолированное действие одного какого-то фактора, как правило, имеет место комбинированное воздействие различных факторов, суммарный эффект воздействия которых может быть различным. Кроме того, при комбинированном действии этих факторов, реакции биологических систем на действие этих систем значительно модифицируются.

Таким образом, для решения актуальных проблем современной физиологии и биофизики, касающихся изучения биологического действия микродоз ЭМИ, необходимо выявление механизмов действия комбинированных магнитных полей, модификации эффектов сверхслабых факторов, что позволит экспериментально доказать способность слабых ЭМИ влиять на функции организма и решить фундаментальную научную задачу — сформулировать непротиворечивую общую концепцию механизма действия слабых электромагнитных факторов на организм.

В связи с этим целью данной работы явилось выявление эффектов модификации болевой чувствительности у крыс с помощью низкоинтенсивного миллиметрового излучения и электромагнитного экранирования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальная часть работы выполнена в Центре коллективного пользования научным оборудованием «Экспериментальная физиология и биофизика» кафедры физиологии человека и животных и биофизики Таврической академии Крымского федерального университета им. В.И.

Вернадского на 120 взрослых лабораторных крыс-самцов линии Вистар (Питомник лабораторных животных «Рапполово», Рапполово Всеволожского района Ленинградской области) со средним уровнем двигательной активности и низким уровнем эмоциональности. Для определения уровня двигательной активности и эмоциональности животных использовали специализированную рабочую станцию размером 45 × 45 см с прозрачными полипропиленовыми стенками высотой 20 см, представляющую собой актиметр (IR Actimeter, Pan Lab Harvard Apparatus, Испания) с двумя инфракрасными рамками, выполняющими роль датчиков движений. Для управления рабочей станцией и сбора данных использовали программное обеспечение Actitrack 2.0 (Pan Lab Harvard Apparatus, Испания).

Животных, участвующих в эксперименте, содержали в стандартных условиях вивария при температуре 18–22°C на подстиле «Рехофикс МК 2000» (на основе початков кукурузы) с естественным двенадцатичасовым свето-темновым циклом, свободным доступом к воде (ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур») и полноценному гранулированному корму (ГОСТ Р-50258-92).

Ввиду того, что регуляция болевой чувствительности обеспечивается интегративным комплексом механизмов, имеющих избирательную, динамически изменяющуюся нейрохимическую и нейроморфологическую структуру, которая определяется видом действующего фактора, объективную оценку болевой чувствительности целесообразно получить, используя комплекс алгометрических тестов.

В тесте «tail-flick» (тест «отдергивания хвоста») оценивали перцептуальный компонент боли. Основным показателем данного теста служил латентный период болевой реакции отведения хвоста (ЛПБРтох) в ответ на светотермальное раздражение, который определяли по времени проявления реакции отдергивания хвоста. Измерения проводили на приборе LE7106 Tail-flick Meter (Pan Lab Panlab Harvard Apparatus, Испания). На хвост каждой крысы, сидящей в фиксаторе, осуществляли три предъявления свето-термального раздражителя с последующим расчетом среднего значения ЛПБРтох в секундах для каждого животного. Данный тест основан на спинальном флексорном рефлексе, возникающем в ответ на локальное воздействие на хвост высокой температуры, и позволяет судить о болевой чувствительности животных преимущественно на спинальном уровне [17–19].

Тест «алгезиметр—щипцы» (тест Рэндалла-Селитто) на экспериментальной установке BIO-RP-

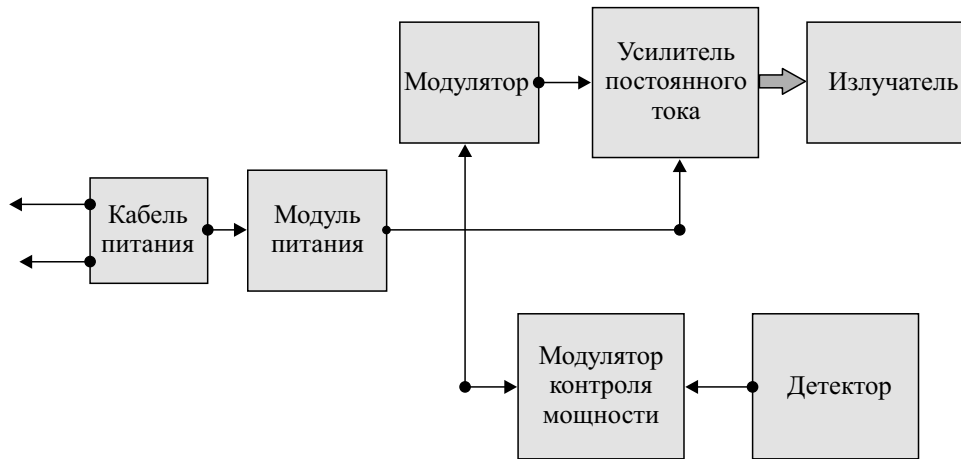


Рис. 1. Электрическая схема аппарата «РАМЕД ЭКСПЕРТ-01».

R Rodent pincher – analgesia meter (Bioseb, Франция) отображает приложенную силу в граммах (Fтащ) – болевой порог механической болевой чувствительности, при котором происходит ответная реакция животного на постепенно увеличивающееся по силе сдавливание хвоста щипцами [19]. Осуществляли по три механических сжатия щипцами хвоста каждой крысы, сидящей в фиксаторе, с последующим расчетом среднего значения болевого порога в граммах для каждого животного.

В тесте «hot plate» (тест «горячая пластина») на экспериментальной установке Cold and hot plate СНР (Bioseb, Франция) регистрировали латентный период болевой реакции (ЛПБРтгп) животного, который определяли по значению времени проявления реакции отдергивания и лизания конечностей и/или вокализации (в секундах). Тест

позволяет судить о болевой чувствительности животных на супраспинальном уровне [19, 20].

Были проведены три серии экспериментов с применением вышеперечисленных тестов. В каждой серии экспериментов животных разделяли на четыре группы по десять особей в каждой. Первая группа животных представляла собой биологический контроль и находилась в стандартных лабораторных условиях. Вторую экспериментальную группу крыс подвергали воздействию низкоинтенсивного ЭМИ ММ с помощью аппарата «РАМЕД-ЭКСПЕРТ – 01» (Центр радиофизических методов диагностики и терапии «РАМЕД» Института технической механики НАНУ, г. Днепропетровск, регистрационное свидетельство № 783/99 от 14.07.14, выданное КНМТ МОЗ Украины о праве на применение в медицинской практике в Украине), применяя длину волны 7.1 мм (частота излучения – 42.3 ГГц) и плотность потока мощности – 0.1 мВт/см². Для воздействия миллиметрового излучения экспериментальных животных фиксировали в прозрачном пенале из оргстекла. Длину и ширину камеры регулировали в зависимости от размеров крысы. Излучатель подводили к облучаемой области животного через отверстие в пенале, соответствующее размеру излучателя, и пластырем плотно фиксировали на затылочно-воротниковой области, т.е. осуществляли облучение контактным способом. Схема устройства и облучения животных приведена на рис. 1 и 2. Воздействие осуществляли с экспозицией по 30 мин на затылочно-воротниковую область [10], ежедневно в течение 21 суток наблюдения.

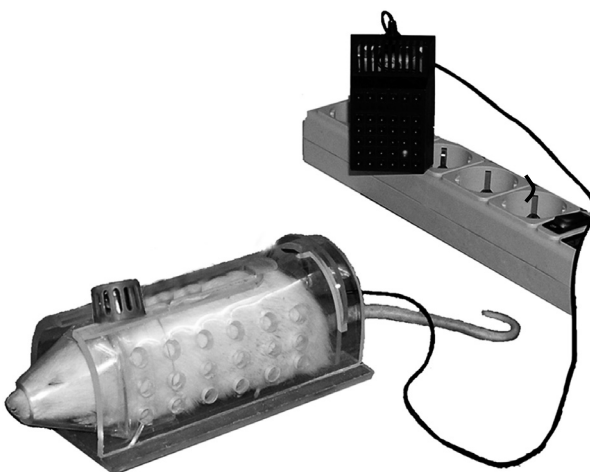


Рис. 2. Экспериментальное воздействие низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона на животных.

Третья группа животных (ЭМЭ-группа) находилась в течение 21 суток по 23 ч/сутки в камере, экранирующей влияния фоновых магнитных полей. Экранирующая камера размером 2 × 3 × 2 м была

Зависимость коэффициента экранирования камеры от частоты переменного магнитного поля

f , Гц	S_B	f , Гц	S_B	f , Гц	S_B	f , Гц	S_B
16	3,7	50	2,5	95	3,8	160	1,0
20	2,4	51	2,3	100	2,9	200	1,0
25	1,9	70	2,4	102	2,8	250	1,0
30	2,6	75	2,8	105	2,8	255	1,8
35	2,3	80	2,5	125	2,2	350	0,9
40	2,7	85	2,4	130	1,6	400	1,1
45	2,4	90	2,7	152	1,4	500	1,0

Примечание. S_B – коэффициент экранирования камеры, f – частота переменного магнитного поля. Камера была изготовлена из двухслойного железа марки «Динамо».

изготовлена из двухслойного железа марки «Динамо».

Измерение коэффициента экранирования камеры, связанного с ослаблением магнитного поля (S_B), ввиду небольшой величины S_B было проведено экспериментальным путем.

Для этого осуществляли измерение величины магнитного поля вне камеры и внутри нее. Измерения проводили как с помощью феррозондового магнитометра, так и с помощью индукционной катушки. Коэффициент экранирования магнитного поля на частоте f вычисляли как отношение значения магнитной индукции вне камеры на значение магнитной индукции внутри нее (таблица).

Для измерения в области низких частот (от 10^{-4} Гц до 100 Гц) использовали однокомпонентный и двухкомпонентный феррозондовые магнитометры, позволяющие одновременно производить измерение двух взаимно перпендикулярных проекций вектора магнитного поля. Порог чувствительности магнитометров составляет 1 нТл по каждой компоненте, точность измерения $\pm 3\%$.

Измерения гипомангнитного поля в области высоких частот (от 15 Гц до 100 кГц) проводили в лаборатории в экранирующей камере с помощью измерительной катушки со следующими характеристиками: 500 витков, внутренний диаметр 10 см, внешний – 10.6 см, совместно с селективным усилителем У2-8. Коэффициент экранирования постоянной составляющей магнитного поля, измеренный с помощью феррозондового магнитометра, составлял по вертикальной составляющей 4.375, по горизонтальной составляющей – 20.0.

Измеряли также как в области ультранизких частот, так и в области радиочастот спектральную плотность магнитного шума в экранирующей камере (рис. 3).

Четвертую группу животных подвергали комбинированному действию низкоинтенсивного миллиметрового излучения и электромагнитного экранирования (ЭМЭ+ММ) в течение 21 суток, аналогично животным второй и третьей групп соответственно.

Для оценки модифицирующего действия слабого ЭМЭ среды на воздействие миллиметрового излучения использовали коэффициент модификации:

$$KM_{ЭМЭ} = \frac{H_{ЭМЭ+ММ} - H_{ММ}}{H_{ММ}}, \quad KM_{ММ} = \frac{H_{ЭМЭ+ММ} - H_{ЭМЭ}}{H_{ЭМЭ}}$$

где KM – коэффициент модификации, H – показатели ноцицепции при воздействии слабого ЭМЭ и низкоинтенсивного ЭМИ ММ диапазона соответственно. Коэффициент модификации равен нулю, если модифицирующее влияние изучаемого фактора отсутствует.

Полученные данные подвергали статистической обработке. Достоверность различий средних величин независимых выборок между экспери-

ментальными группами оценивали с помощью непараметрического критерия Краскелла–Уоллиса. Для статистического анализа результатов исследования использовали программу Statistica 10.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Как показали результаты исследования, при регистрации фоновых значений болевой чувствитель-

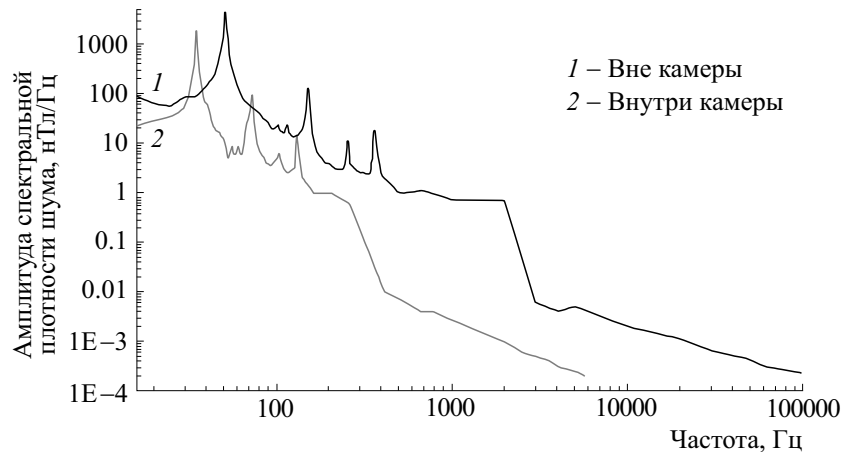


Рис. 3. Зависимость спектральной плотности магнитного шума вне камеры и внутри камеры от частоты в области частот от 15 Гц до 100 кГц.

ности межгрупповые различия у крыс не были обнаружены. Показатели ноцицепции в контрольной группе животных на протяжении 21 суток наблюдения изменялись незначительно и составили в среднем в тесте «hot plate» 3.48 ± 0.20 с, в тесте «tail-flick» — 4.00 ± 0.23 с, в тесте «алгезиметр—щипцы» — 353.96 ± 64.31 г.

У животных второй группы, подвергнутых воздействию низкоинтенсивного ЭМИ ММ, на протяжении наблюдаемого периода отмечалось значительное повышение уровня антиноцицепции по сравнению с соответствующими значениями, зарегистрированными у крыс контрольной группы, что свидетельствует о развитии выраженной гипоалгезии при воздействии низкоинтенсивного физического фактора.

Так, в тесте «hot plate» у крыс выявлен выраженный анальгетический эффект, выразившийся в увеличении ЛПБР_{тп} относительно контроля в течение всего периода наблюдения, что свидетельствует, согласно работам [19, 20], об участии супраспинальных механизмов в регуляции болевой чувствительности. Так, его максимальный прирост был зарегистрирован на седьмые и одиннадцатые сутки воздействия данного физического фактора и составил 53.93% ($p < 0.01$) и 81.92% ($p < 0.005$) соответственно в сравнении со значениями этого показателя, зарегистрированными в контрольной группе животных (рис. 4а).

В тесте «tail-flick», являющимся термической моделью острой боли [17–19], также был выявлен выраженный анальгетический эффект. Наиболее высокие показатели ЛПБР_{тох} были зарегистрированы на первые, седьмые и пятнадцатые сутки воздействия миллиметрового излучения — отмечалось увеличение на 30,56% ($p < 0,05$), на 37,94% ($p < 0.05$) и на 38,54 % ($p < 0.05$) соответственно,

относительно значений у животных, зарегистрированных в контроле (рис. 4б). Это свидетельствует об участии перцептуального компонента и спинального механизма в регуляции болевой чувствительности под влиянием миллиметровых волн.

В тесте Рэндалла-Селитто (тест «алгезиметр—щипцы»), служащем для определения порогов механической болевой чувствительности [19], регистрировался ответ на болевое механическое воздействие и отмечалась аналогичная динамика показателей болевой чувствительности, как и в других алгометрических тестах при воздействии миллиметровых волн. Максимальное увеличение *F*тащ было зарегистрировано на одиннадцатые сутки эксперимента (на 68.75%, $p < 0.005$) относительно значений соответствующих показателей, зарегистрированных у животных контрольной группы (рис. 4в).

Таким образом, по данным различных моделей острой боли низкоинтенсивное миллиметровое излучение проявляет анальгезирующее действие, что согласуется с нашими предыдущими исследованиями [10] и дополняют их тем, что антиноцицептивный эффект ЭМИ ММ проявляется в условиях многократного воздействия в течение 21-х суток.

У животных третьей группы, находившихся в условиях длительного ЭМЭ, в отличие от животных, ежедневно подвергавшихся воздействию ММ-излучения, отмечались фазные изменения уровня болевой чувствительности в разных алгометрических тестах.

Так, в тестах «tail-flick», «hot plate» и «алгезиметр—щипцы» с первых по седьмые сутки экранирования отмечалось снижение показателей болевой чувствительности относительно соответ-

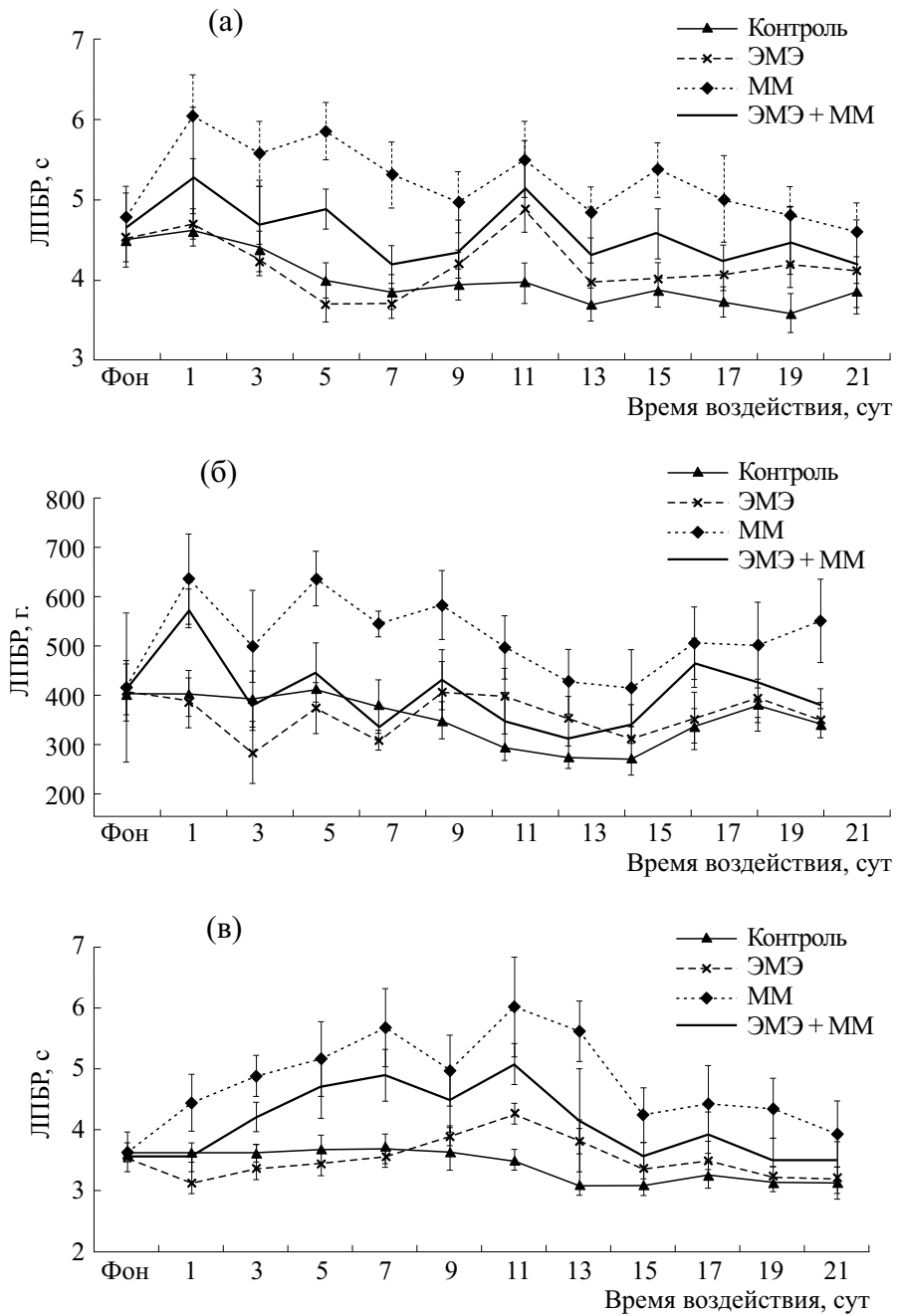


Рис. 4. Динамика показателей ноцицепции (ЛПБР – латентного периода болевой реакции) при изолированном и комбинированном воздействии низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона (ММ) и электромагнитного экранирования (ЭМЭ) у крыс в тестах «горячая пластина» (а), «отдергивание хвоста» (б), «алгезиметр–щипцы» (в).

ствующих значений у крыс контрольной группы (рис. 4), что свидетельствует о снижении болевого порога и развитии гипералгезии в сравнении с контролем. Максимальное снижение в тесте «hot plate» отмечалось на первые сутки (на 13.81%, $p < 0.05$), в тесте «алгезиметр–щипцы» зарегистрировано на третьи сутки (на 27.90%, $p < 0.05$ соответственно), в тесте «tail-flick» – на пятые

сутки (на 7.30%, $p > 0.05$) воздействия гипомагнитной среды относительно значений у животных в контроле.

С девятых суток воздействия ЭМЭ отмечалось нивелирование болевой реакции в исследуемых болевых тестах. Так, наблюдалось постепенное увеличение показателей ноцицепции относительно фоновых значений и значений соответ-

ствующих показателей, зарегистрированных в контрольной группе животных, что свидетельствует о возрастании болевого порога и развитии гипоалгезии: максимальное увеличение ЛПБР_{тпп}, ЛПБР_{тох} и $F_{\text{тащ}}$ зарегистрировано на одиннадцатые сутки экранирования, что выше на 23.12% ($p < 0.01$), на 22.71% ($p < 0.01$) и на 35.35% ($p < 0.01$) соответственно относительно значений данных показателей у животных контрольной группы.

С пятнадцатых суток нахождения животных в гипомангнитной среде зарегистрирована тенденция к постепенному снижению показателей ноцицепции и приближению их к значениям соответствующих показателей, зарегистрированных у крыс контрольной группы.

Таким образом, у крыс, подвергнутых воздействию слабого ЭМЭ, отмечалось трехфазное изменение болевой чувствительности, где после первой гипералгетической фазы (1-е – 7-е сутки) развивался антиноцицептивный эффект – вторая фаза (11-е – 15-е сутки). В третьей фазе показатели ноцицепции постепенно снижались (17-е – 21-е сутки), приближаясь к значениям ноцицепции, зарегистрированным в контрольной группе животных.

Полученные нами данные о развитии фазных изменений болевой чувствительности в условиях ЭМЭ согласуются с результатами исследований других авторов [21, 22]. Однако продолжительность выделенных нами фаз изменений болевой чувствительности крыс гораздо больше, что может быть объяснено меньшим ослаблением как статического, так и переменного магнитных полей в наших исследованиях в сравнении с литературными данными.

Результаты исследования у животных, находящихся в условиях комбинированного действия ЭМЭ и миллиметрового излучения показали, что уровень ноцицепции у крыс данной группы (ЭМЭ+ММ) был выше показателей болевой чувствительности у животных контрольной группы и группы ЭМЭ и ниже при сравнении с данными, полученными у крыс, подвергнутых воздействию изолированного ЭМИ ММ.

Так, уже с третьих суток эксперимента в группе животных ЭМЭ+ММ отмечалось значимое увеличение ЛПБР_{тпп} относительно значений у крыс контрольной группы. Максимальное увеличение зарегистрировано на седьмые и тринадцатые сутки наблюдения (на 32.79%, $p < 0.01$ и на 45.14% $p < 0.01$ соответственно). Максимальное увеличение ЛПБР_{тох} отмечается на одиннадцатые сутки (на 29.72%, $p < 0.01$), $F_{\text{тащ}}$ – на первые (на 42.94%, $p < 0.01$) и семнадцатые (на 37.41%, $p < 0.01$) сутки наблюдения относительно соответствующих значений у крыс контрольной группы (см. рис. 4).

Данные показатели статистически значимо изменялись и при сравнении с соответствующими значениями у животных второй (ММ) и третьей (ЭМЭ) групп. Так, показания ЛПБР_{тпп} максимально увеличились на пятые (на 36.23%, $p < 0.01$) и седьмые (на 37.64%, $p < 0.01$), ЛПБР_{тох} – на пятые (на 32.36%, $p < 0.01$), $F_{\text{тащ}}$ – на первые (на 45.57%, $p < 0.01$) и семнадцатые (на 33.45%, $p < 0.01$) сутки наблюдения относительно показателей, зарегистрированных у животных, подвергнутых изолированному ЭМЭ.

По сравнению с данными у животных второй группы (ММ), напротив, отмечалось значимое уменьшение значений: ЛПБР_{тпп} – на тринадцатые сутки (на 26.16%, $p < 0.05$), ЛПБР_{тох} – на седьмые сутки (на 21.15%, $p < 0.05$), $F_{\text{тащ}}$ – на седьмые сутки (на 38.78%) наблюдения.

При рассмотрении динамики коэффициента модификации при комбинированном воздействии ЭМЭ и ММ-излучения (рис. 5) в разных болевых тестах наглядно демонстрируется способность низкоинтенсивного ЭМИ ММ диапазона оказывать антиноцицептивное действие и модулирующий эффект при гипералгезии, вызванной экранированием. В то же время экранирование уменьшает выраженность антиноцицептивного действия ЭМИ ММ.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Таким образом, результаты данного исследования свидетельствуют о том, что у животных при воздействии низкоинтенсивных электромагнитных факторов (ЭМИ ММ и ЭМЭ, а также их комбинация) отмечаются изменения болевой чувствительности, которые, в зависимости от действующего фактора и длительности его применения, выражены в разной степени. Выявлены эффекты модификации болевой чувствительности у крыс с помощью низкоинтенсивного миллиметрового излучения и электромагнитного экранирования: применение ЭМИ ММ в комбинации с ЭМЭ нивелирует экранируемые изменения болевой чувствительности, а применение ЭМЭ в комбинации с ЭМИ ММ снижает антиноцицептивную активность изолированного ЭМИ ММ.

Сопоставление полученных в настоящей работе данных с результатами наших предыдущих экспериментов и исследований, опубликованных в литературе, позволило выделить особенности последствий пребывания животных в условиях умеренного ослабления статической и переменной компонент геомагнитного поля, действия ЭМИ ММ и их комбинации, а также предположить основные физиологические механизмы, лежащие в основе действия данных физических

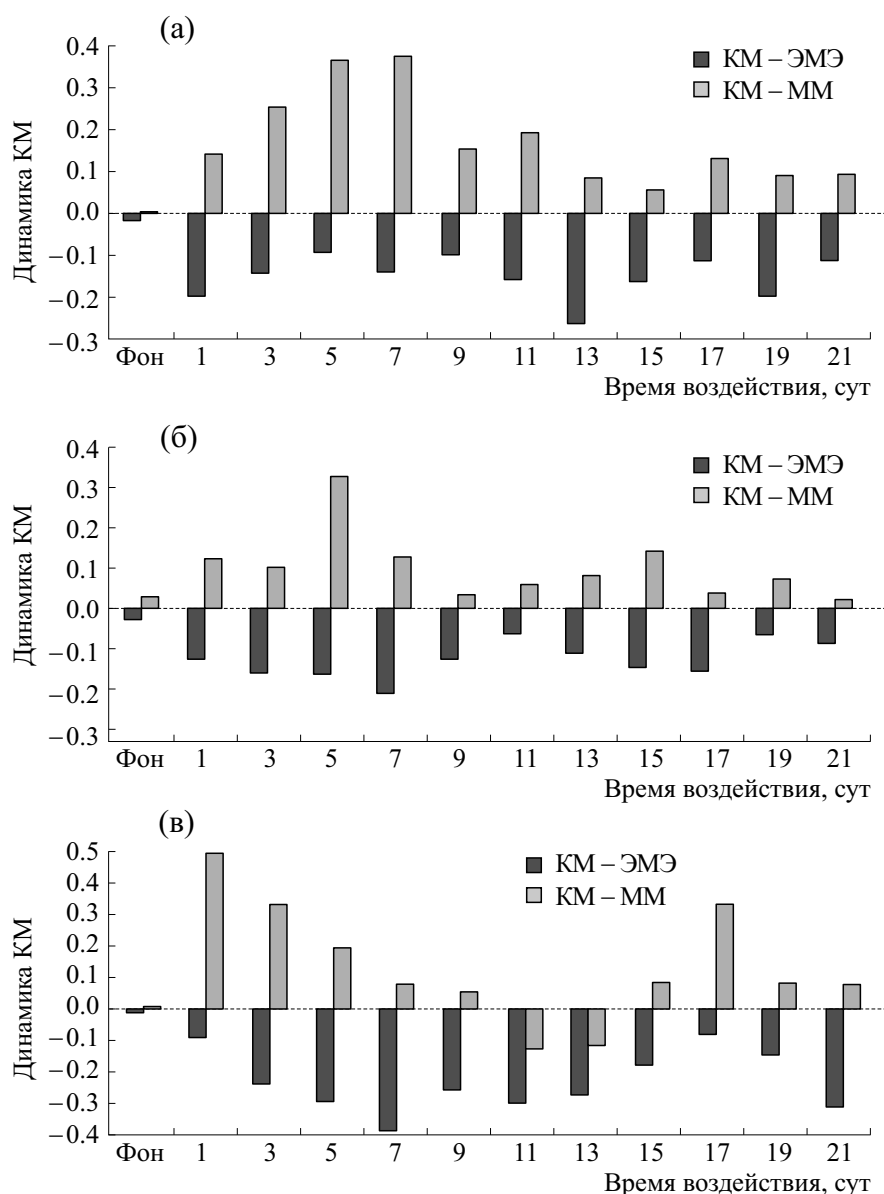


Рис. 5. Динамика коэффициента модификации электромагнитного экранирования (ЭМЭ) и низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона (ММ) при комбинированном воздействии данных физических факторов в тестах «горячая пластина» (а), «отдергивания хвоста» (б) и «алгезиметр–щипцы» (в).

факторов на болевую чувствительность животных.

В механизмах действия факторов электромагнитной природы, в том числе ЭМЭ и низкоинтенсивного ЭМИ ММ, на болевую чувствительность важную роль играет опиоидная система, что обнаружено в экспериментах с применением неселективного блокатора опиоидных рецепторов налоксона. В частности, введение налоксона крысам приводило к уменьшению антиноцицептивного эффекта ЭМИ ММ при тонической, висцеральной и острой термической боли [10]. Однако на разных этапах продолжительного действия

ЭМИ ММ активность этой системы неодинакова. Так, при действии этого фактора на моллюсков с дополнительным введением налоксона в течение первых-третьих суток наблюдался эффект гипералгезии, что указывает на зависимость антиноцицептивного действия ЭМИ ММ в этот временной период от опиоидов. С четвертых по восьмые сутки гипоалгетический эффект ЭМИ ММ полностью блокируется налоксоном, т.е. также обусловлен опиодергической системой. С девятого дня эффект лишь частично опиодобуслвлен, так как он редуцируется, но не аннулируется неспецифическим блокатором опиоидных рецепторов. Следовательно, роль опиоидов

уменьшается с увеличением числа воздействий, что, по-видимому, связано с развитием толерантности опиоидной системы к продолжительному действию ЭМИ ММ [22]. Аналогичный эффект описан и при действии ЭМИ других диапазонов [23]. Введение налоксона животным, находившимся в течение 21 суток в электромагнитном экране, до каждого воздействия ЭМИ ММ усиливало гипералгетический эффект ЭМЭ, но на уровне тенденции, в течение первых трех суток эксперимента, а затем его гипералгетическая активность снижалась. На девятые-одиннадцатые сутки развивающийся гипоалгетический эффект комбинированного действия ЭМЭ и ЭМИ ММ полностью нивелировался налоксоном, т.е. был обусловлен опиоидной системой, а начиная с двенадцатых суток прогрессивно снижался, но не ликвидировался, т.е. гипоалгетический эффект лишь частично был связан с опиоидной системой [22].

Таким образом, опиоидобусловленность снижалась с увеличением продолжительности воздействия электромагнитных факторов, что, по-видимому, связано с развитием толерантности опиоидной системы к этим воздействиям. По-видимому, в этот период обезболивающий эффект электромагнитных факторов обеспечивается другими антиноцицептивными системами организма. Этот вывод подтверждают наши более ранние исследования [10], согласно которым гипоалгетическое действие ЭМИ ММ обеспечивается различными эндогенными системами. В частности, ведущую роль в механизмах антиноцицептивного действия ММ-излучения играет мелатонин. Впервые нами было установлено, что при действии ЭМИ ММ увеличивается содержание мелатонина в сыворотке крови животных [24]. Известно, что опиоидные пептиды выступают в качестве физиологических медиаторов эпифизарного и экстрапинеального мелатонина [25], ответственны за универсальную координацию нервных, эндокринных и иммунных механизмов, а также за обеспечение замкнутых циклических связей между ними и эпифизом [25]. Кроме этого, нами установлено, что низкоинтенсивное ЭМИ ММ и экзогенный мелатонин оказывают сходное действие на экраноиндуцированные изменения ноцицепции у моллюсков, заключающиеся в нивелировании гипералгетического эффекта [22]. Эти данные согласуются с мелатониновой теорией действия электромагнитных факторов, согласно которой последние в начальный период своего действия угнетают секрецию нейрогормона [26]. Это влечет за собой уменьшение продукции β -эндорфина и чувствительности опиоидных рецепторов [27], т.е. снижение активности опиоидной системы. Следствием этого является развитие гипералгезии, что имеет место и в проведенных исследованиях в условиях изолированного ЭМЭ.

Можно предположить, что при комбинированном действии двух электромагнитных факторов (ЭМЭ и ЭМИ ММ) не происходит снижения секреции мелатонина благодаря модифицирующему действию ММ-излучения, что и является причиной нивелирования экранобусловленной гипералгезии с помощью дополнительного воздействия на животных ЭМИ ММ, что и выявлено в настоящем исследовании.

Исходя из приведенных фактов, можно утверждать, что физиологические механизмы действия низкоинтенсивного ЭМИ ММ диапазона на организмы, находящиеся в условиях ослабленного электромагнитного поля, связаны с изменением состояния опиоидергической системы и содержания мелатонина. Поэтому естественно предположить, что активация данных эндогенных систем является неспецифической реакцией организма на низкоинтенсивные воздействия физических факторов.

Таким образом, результаты данного исследования позволили выявить эффекты модификации болевой чувствительности крыс с помощью низкоинтенсивного миллиметрового излучения и электромагнитного экранирования, проверить и существенно дополнить гипотезу о корригирующем действии ЭМИ ММ на экраноиндуцированные процессы, а также экспериментально подтвердить теоретические представления об основных физиологических механизмах, лежащих в основе биологического действия данных физических факторов.

ВЫВОДЫ

1. Выявлены эффекты модификации болевой чувствительности у крыс с помощью низкоинтенсивного миллиметрового излучения и электромагнитного экранирования: применение ЭМИ ММ в комбинации с ЭМЭ нивелирует экраноиндуцированные изменения болевой чувствительности; применение ЭМЭ в комбинации с ЭМИ ММ снижает антиноцицептивную активность изолированного ЭМИ ММ.

2. При воздействии низкоинтенсивных электромагнитных факторов (ЭМИ ММ и ЭМЭ и их комбинации) у животных отмечаются изменения болевой чувствительности, степень выраженности которых зависит от действующего фактора и длительности его применения.

3. У крыс, подвергнутых воздействию слабого электромагнитного экранирования, отмечалось трехфазное изменение болевой чувствительности во всех используемых в настоящем исследовании алгометрических тестах: первая фаза – гипералгезия (1–7 сутки), вторая фаза – гипоалгезия (11–15 сутки), третья фаза – нормализация и приближе-

ние показателей ноцицепции к контрольным значениям (17–21 сутки).

4. У животных, подвергнутых воздействию низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона, на протяжении наблюдаемого периода во всех алгометрических тестах отмечалось значительное повышение уровня антиноцицепции по сравнению с соответствующими значениями, зарегистрированными у крыс контрольной группы и группы животных, находившейся в условиях слабого экранирования.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при финансовой поддержке в рамках инициативной части государственного задания № 6.5452.2017/8.9 Минобрнауки России в сфере научной деятельности темы «Временная организация физиологических систем человека и животных: феноменология и механизмы генерации и регуляции микро- и мезоритмов».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Исследование проведено в соответствии с ГОСТ Р-53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики» и правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. В. Парин, Космическая биология и медицина **2** (1), 3 (1968).
2. R. Sandyk, *Int. J. Neurosci.* **77** (304), 243 (1994).
3. C. Qin, J. M. Evans, and W. S. Yamanashi, *Neuromodulation* **8**, 79 (2005).
4. В. В. Леднев, в сб. *Моделирование геофизических процессов* (ОИФЗ им. О.Ю. Шмидта РАН, М., 2003), сс. 130–136.
5. Е. Б. Бурлакова, А. А. Кондратов и Е. Л. Мальцева, *Биофизика* **49** (4), 551 (2004).
6. О. В. Бецкий, В. В. Кислов и Н. Н. Лебедева, *Миллиметровые волны и живые системы* (Наука: М., 2004).
7. Н. Д. Девятков, М. Б. Голант и О. В. Бецкий, *Особенности медико-биологического применения миллиметровых волн* (ИРЭ РАН, М., 1994).
8. А. А. Radzievsky, O. V. Gordiienko, and S. Alekseev, *Bioelectromagnetics* **29**, 284 (2008).
9. Е. Н. Чуян, Н. А. Темурьянц, О. Б. Московчук и др., *Физиологические механизмы биологических эффектов низкоинтенсивного ЭМИ КВЧ* (ЧП «Эльиньо», Симферополь, 2003).
10. Е. Н. Чуян и Э. Р. Джелдубаева, *Механизмы антиноцицептивного действия низкоинтенсивного миллиметрового излучения* (ДИАЙПИ, Симферополь, 2006).
11. S. I. Alekseev, O. V. Gordiienko, and A. A. Radzievsky, *Bioelectromagnetics* **31**, 180 (2010).
12. S. A. Eccles, *Curr. Opin. Genet. Dev.* **15** (1), 77 (2005).
13. D. Wang, Z. G. Liu, J. Zhao, et al., *Sci. Rep.* **7** (1), 11346 (2017).
14. M. Asashima, K. Shimada, and C. J. Pfeiffer, *Bioelectromagnetics* **12** (4), 215 (1991).
15. K. A. Jenrow, C. H. Smith, and A. R. Liboff, *Bioelectromagnetics* **17**, 467 (1996).
16. A. M. Koziak, D. Desjardins, and L. D. Keenlside, *Bioelectromagnetics* **27**, 10 (2006).
17. A. Gulati, S. Bhalla, G. Matwyshyn, et al., *Pharmacology* **83**, 45 (2011).
18. F. Xu, B. Zhang, and T. Li, *Pharmacology* **27** (4), 427 (2013).
19. А. Н. Миронов, А. Д. Бунатян, А. Н. Васильев и др., *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств* (Гриф и К, М., 2012).
20. Л. А. Северьянова, И. И. Бобынцев, М. Е. Долгинцев и Н. А. Кирьянова, *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*, № 2, 44 (2005).
21. F. S. Prato, J. A. Robertson, D. Desjardins, et al., *Bioelectromagnetics* **26** (2), 109 (2005).
22. Н. А. Темурьянц, Е. Н. Чуян, А. С. Костюк и др., *Эффекты слабых электромагнитных факторов у беспозвоночных животных (регенерация планарий, ноцицепция моллюсков)* (Информационно-издательский отдел Таврического национального университета имени В.И. Вернадского, Симферополь, 2012).
23. A. W. Thomas, M. Kavaliers, F. S. Prato, et al., *Peptides* **18**, 703 (1997).
24. Е. Н. Чуян, Н. А. Темурьянц, О. Б. Московчук и др., *Физиологические механизмы биологических эффектов низкоинтенсивного ЭМИ КВЧ* (ЧП «Эльиньо», Симферополь, 2003).
25. Э.Б. Арашунян, *Русский медицинский журнал* **13** (26), 1755 (2005)
26. R. J. Reiter, D. X. Tan, B. Poeggeler, et al., *Bioelectromagnetics* **19** (5), 318 (1998).
27. S. R. Srinivasan and G. S. Berenson, *Lancet* **358** (9298), 2012 (2001).

Changes of Pain Sensitivity in Rats after Exposure to Low-Intensity Millimeter-Wave Radiation with the Use of Electromagnetic Shielding

E.N. Chuyan, E.R. Dzheldubaeva, and N.S. Tribirat

Vernadsky Crimean Federal University, prosp. Vernadskogo 4, Simferopol, Republic of Crimea, 295007 Russia

This study focuses on the detection of changes in pain sensitivity in rats after exposure to single low-intensity electromagnetic radiation (7.1 mm, 0.1 mW/cm²; location – the occipital-collar region, exposure time 30 minutes, duration of exposure 21 days) in the millimeter range and after exposure to the combined action of the abovementioned radiation and moderate electromagnetic shielding (EMS; screening coefficient of the constant component of the magnetic field along the vertical component of the magnetic field – 4.4 times, horizontal field component – 20 times; exposure time 22 hours/day, duration of exposure 21 days). The pain sensitivity of animals was evaluated using a complex of algometric tests: “hot plate”, “tail pulling”, “tongs-algesimeter”, that made it possible to consider the pain impulse at different levels of regulation. Algological effects from single low-intensity electromagnetic radiation in the millimeter range and after combination of it with moderate electromagnetic shielding are shown. After exposure to the combined action of these physical factors it was shown that low-intensity electromagnetic waves in the millimeter range exert an antinociceptive effect and modulating effect in hyperalgesia caused by screening. At the same time, shielding reduces the severity of the antinociceptive action of the electromagnetic radiation in the millimeter range.

Keywords: pain sensitivity, millimeter-wave electromagnetic radiation, electromagnetic shielding