

УДК 612.014.42:591.112.1:594.1

УЧАСТИЕ МЕЛАТОНИНА В ИЗМЕНЕНИИ ДЕПРЕССИВНОПОДОБНОГО И АГРЕССИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ КРЫС ПРИ УМЕРЕННОМ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОМ ЭКРАНИРОВАНИИ

© 2016 г. Н.А. Темурьянц¹, К.Н. Туманянц^{2,1}, Д.Р. Хусаинов¹, И.В. Черетаев^{2,1},
Е.Н. Туманянц³

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

² Научно-исследовательский центр экспериментальной физиологии и биотехнологии
Таврической академии Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского,
г. Симферополь, Республика Крым, Россия

³ Симферопольская клиническая больница, г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Установлено, что умеренное электромагнитное экранирование, при котором ослабляются постоянная и переменная компоненты геомагнитного поля (19 ч в сутки в течение 10 дней), вызывает у самцов крыс развитие депрессивноподобного поведения, диагностируемого по увеличению времени пассивного и снижению продолжительности активного плавания в тесте Порсолта, и возрастание внутривидовой агрессивности. Эти отклонения в поведении максимально выражены на 3–4-е сутки эксперимента. Ежедневное введение животным экзогенного мелатонина в дозе 1 мг/кг нивелирует развитие депрессивноподобного поведения уже в 1-й день опыта и этот эффект сохраняется во все сроки экспериментов. Уровень внутривидовой агрессивности у крыс при экранировании и введении мелатонина в дозе 1 мг/кг не изменяется. Увеличение дозы вводимого мелатонина до 5 мг/кг еще больше снижает уровень депрессивности и ликвидирует возрастание внутривидовой агрессии во все сроки эксперимента. Делается вывод о важной роли мелатонина в механизмах физиологического действия ослабленного геомагнитного поля.

Ключевые слова: электромагнитное экранирование, депрессивноподобное поведение, внутривидовая агрессивность, мелатонин, тест «вынужденное плавание».

PACS: 87.50.C + 87.19.La

Введение

Изучение феноменологии и механизмов действия электромагнитных факторов при их низкой интенсивности является актуальной проблемой экологической физиологии. Для этого используются как эксперименты с их активным воздействием, так и опыты с ослаблением геомагнитного поля (ГМП), достигаемого электромагнитным экранированием (ЭМЭ). Ранее нами было установлено, что умеренное снижение интенсивности постоянной и переменной компонент ГМП вызывает существенные изменения функционального состояния животных [Temur'yants et al., 2012]. В частности, нами показаны изменения ноцицепции у беспозвоночных и позвоночных животных, стимуляция регенерации планарий *Dugesia tigrina* в таких условиях [Темуриянц, Демцун, 2010; Темуриянц, Костюк, 2015; Temur'yants et al., 2015].

Однако феноменология ЭМЭ, а также физиологические механизмы развивающихся при этом изменений изучены все еще недостаточно. Известно, что адекватной характеристикой целостных реакций организма на любое воздействие, в том числе и ЭМЭ, является поведение, которое играет важную роль в адаптации организма и рассматривается как интегральный показатель его ответа на любое воздействие. При электромагнитных воздействиях особый интерес представляет исследование тех разновидностей поведения, которые меняются при изменении интенсивности ГМП. К ним относятся депрессивноподобное и агрессивное поведение. Показано, что геомагнитные возмущения (ГМВ), связанные с возрастанием солнечной активности, приводят к увеличению на 38 % числа больных, госпитализируемых по поводу депрессии [Кау, 1994], ментальных расстройств [Ораевский и др., 1998], одним из симптомов которых всегда является возрастание агрессивности [Nolan, Citrome, 2008]. Такая же динамика этих состояний имеет место в периоды высокой активности Солнца в течение его 11-летнего цикла [Чижевский, 1976; Владимирский, Темуриянц, 2000]. Влияние ЭМЭ на развитие этих форм поведения не изучено.

При объяснении механизмов действия электромагнитных факторов на организменном уровне особое внимание уделяется мелатонину (МТ), который является одним из наиболее древних гуморальных регуляторов, обнаруженным практически у всех организмов, населяющих планету [Tan et al., 2014], выполняющим ключевую роль в регуляции различных физиологических процессов [Reiter, 1993; Panopont, Голиченков, 2009; Manchester et al., 2015]. В частности, показано его участие в механизмах развития депрессии [Арушанян, 1991; Pacchierotti et al., 2001] и агрессивного поведения [Munro, 2007]. В начале 1980-х годов обнаружено участие МТ и в механизмах действия электромагнитных факторов [Semm et al., 1980; Wilson et al., 1981]. С этого времени результаты изучения секреции МТ при электромагнитных воздействиях анализировались в эпидемиологических исследованиях, а также в экспериментах, проводимых как *in vitro*, так и *in vivo*. Обращает на себя внимание то, что в подавляющем числе работ, проводимых с этой целью, использовалось ЭМП промышленных частот – 50 Гц в Европе и 60 Гц в Северной Америке. Подробная информация о таких исследованиях содержится в работе [Touitou, Selmaoui, 2012]. Результаты этих обширных экспериментов нередко противоречивы и невоспроизводимы. Кроме того, часто не учитывается то обстоятельство, что МТ синтезируется не только в эпифизе, но и в элементах АПУД-системы (экстрапинеальный мелатонин). При воздействии низкоинтенсивных электромагнитных факторов, в том числе ЭМЭ, таких исследований не проводилось.

В связи с изложенным ясна необходимость дальнейшей проверки мелатониновой гипотезы с использованием других объектов и методов. Целью настоящего исследования явилось изучение влияния ЭМЭ на динамику депрессивноподобного и агрессивного поведения крыс и участия МТ в их развитии.

Использованные данные и методы исследования

Эксперименты проводились на 180 белых беспородных крысах-самцах массой 190 ± 10 г с соблюдением принципов биоэтики в соответствии с поправками в Европейскую конвенцию о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или для других научных целей [Directive..., 2010].

Для экспериментов отбирали крыс одинакового возраста, характеризующихся средней двигательной активностью (вертикальная двигательная активность (число подъемов на задние лапы) – 5–7 усл. ед.; горизонтальная двигательная активность (число пересечений квадратов) – 24–28 усл. ед.) и низкой эмоциональностью (число болюсов и уринаций) – 0–1 усл. ед. в тесте открытого поля. Такой отбор позволил относительно быстро выделить крыс со сходными конституциональными особенностями [Маркель, 1981], одинаково реагирующих на действие различных раздражителей.

Отобранных крыс делили на две группы: контрольные животные и крысы, подвергавшиеся ЭМЭ. Крысы в обеих выделенных группах были разделены на три равноценные подгруппы по 10 животных в каждой. Каждую подгруппу помещали в ящики размером $790 \times 450 \times 390$ мм из непрозрачного пластика с вентиляционными отверстиями в крышке и стенках. Обеспечивался свободный доступ животных к стандартному для грызунов корму и воде. Три контейнера с животными экспериментальной группы ежедневно в течение 10 дней помещались в экранирующую камеру с 15.00 до 10.00 ч следующего дня, т.е. они находились в условиях ЭМЭ 19 ч в сутки. Ящики с животными контрольной группы находились за пределами камеры в той же комнате. Ежедневно с 10.00 до 15.00 ч всех животных извлекали из ящиков для тестирования, уборки клеток и введения растворов.

Ослабление фонового электромагнитного поля (ЭМП) достигалось применением экранирующей камеры размером $2 \times 3 \times 2$ м, изготовленной из двухслойного железа «Динамо». Коэффициент экранирования B_{DC} , измеренный с помощью феррозондового магнитометра, для вертикальной составляющей равен 4.4, для горизонтальной – 20. Измерялась также спектральная плотность магнитного шума в камере как в области ультранизких ($2 \cdot 10^{-4}$ –0.2 Гц) частот, так и в области радиочастот (15 Гц – 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 $2 \cdot 10^{-3}$ –0.2 Гц уровень спектральной плотности магнитного шума ниже $10^{0.5}$ нТл/Гц. Коэффициент экранирования камеры на частотах 50 и 150 Гц – порядка 3. В области частот 150 Гц – 100 кГц происходит слабое экранирование, тогда как на частотах больше 1 МГц наблюдается полное экранирование.

Таким образом, в нашем исследовании имело место умеренное ослабление как постоянной, так и переменной компонент магнитного поля Земли в отличие от значительного (100 и более раз) уменьшения таковых, применяемого в подавляющем большинстве исследований [Девяцин и др., 2005].

Освещенность внутри и вне камеры, а также внутри ящиков измерялась с помощью люксметра ТКЛ-ПКМ (модель 63). Внутри ящиков освещенность колебалась от 0.1 до 0.2 лк, внутри экранирующей камеры и в лаборатории, в которой содержались крысы контрольной группы, освещенность была такого же уровня, а в лаборатории, в которой проводили тестирование и уборку клеток, колебалась от 480 до 500 лк.

Роль МТ в механизмах действия электромагнитных факторов в экспериментах на животных обычно оценивается по изменению концентрации нейрого르몬а и ключевых

ферментов его синтеза N-ацетилтрансферазы (NAT) и гидроксиндол-О-метилтрансферазы (ГИОМТ) в эпифизе [Wilson et al., 1981; Reiter et al., 1988], в ряде случаев и в других местах синтеза МТ, например в сетчатке, – элементами АПУД-системы [Cremer-Bartels et al., 1983].

В эпидемиологических исследованиях и экспериментах обычно определяется содержание МТ в сыворотке крови, а также экскреция его метаболитов со слюной и мочой [Bakos et al., 1995, 1997; Kumlin et al., 2005]. Однако использование таких методов оценки весьма затруднительно в ежедневных экспериментах и особенно в проводимых на мелких животных, для которых изучается динамика и ритмика МТ в процессе электромагнитных воздействий. В таких случаях целесообразно применять введение экзогенного МТ с последующей оценкой его эффектов. Такой подход применен, например, для изучения роли нейrogормона при неблагоприятных последствиях нарушения светового режима, канцерогенезе [Анисимов, 2012], метеотропных реакциях [Заславская, 2012], антиноцицепции [Srinivasan et al., 2012], десинхронозе [Samuels, 2012]. Ранее нами определено участие МТ в изменении ноцицепции моллюсков и мышей при длительном ЭМЭ, а также при введениях экзогенного МТ [Temur'yants et al., 2015]. Учитывая изложенное, для изучения роли МТ в ежедневных изменениях поведения при 10-суточном ЭМЭ нами применен метод экзогенного введения МТ.

Животные в выделенных подгруппах подвергались следующим экспериментам. Крысы первых подгрупп (контрольной и подвергавшихся действию ЭМЭ) оставались интактными, животным второй и третьей подгрупп вводили МТ внутрибрюшинно ежедневно в дозе 1 (МТ1) или 5 (МТ2) мг/кг в 0.2 мл физиологического раствора соответственно перед их помещением в условия ЭМЭ. Проводился также контрольный эксперимент, в котором крысам вводился только эквивалентный объем физиологического раствора. Эксперименты проводились трехкратно, в каждом из них было исследовано 30 крыс в контрольной и по 30 крыс – в каждой экспериментальной группе.

Тест «вынужденное плавание» [Porsolt, Pinchon, 1977] проводили следующим образом: каждую крысу помещали на 3 мин в металлический цилиндр диаметром 50 см и высотой 60 см, на 2/3 заполненный водой температурой 25 ± 1 °С таким образом, чтобы животное не имело возможность опереться задними конечностями или хвостом о дно цилиндра. Этот тест оценивался по видеозаписям, сделанным с применением «The Digital camera polaroid iS2132». Обработка и анализ результатов осуществлялись с помощью пакета программного обеспечения «Image-Pro». Определяли продолжительность активного (энергичные гребковые движения всеми конечностями, $t_{\text{акт}}$) и пассивного (слабые гребки задними лапами, $t_{\text{пас}}$) плавания (с), на основании чего рассчитывали индекс депрессивности (ИД): $\text{ИД} = t_{\text{пас}} / t_{\text{акт}}$.

Для изучения агрессивности, вызванной фрустрацией, был использован тест «вызванная агрессия» для двух особей [Буреш и др., 1991]. Крыс помещали в камеру с решетчатым полом из медной проволоки, на которую подавали ток от электростимулятора ЭСЛ-2, генерирующего прямоугольные одинарные импульсы длительностью 10 мс с частотой 40 Гц. Напряжение подаваемого тока плавно увеличивали до появления у животных признаков агрессивного поведения (нападение одной особи на другую, агрессивные стойки). Минимальное значение напряжения, при котором появлялись признаки агрессии, принимались за ее порог.

Соблюдалась строгая последовательность проведения тестов: сначала проводили тест «вызванная агрессия», далее тест «вынужденное плавание», после чего крыс обсушивали и возвращали в клетку. Исследование крыс контрольной и экспериментальной групп проводили в случайном порядке слепым методом.

Эффекты ЭМЭ и МТ оценивали по коэффициенту их эффективности (КЭ, %), учитывая изменение изучаемых показателей по отношению к данным контрольной группы [Temur'yants et al., 2015].

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ «Med-Stat», статистическое сравнение показателей – непараметрическим U -критерием Манна–Уитни, целесообразность применения которого была показана проверкой полученных данных на закон нормального распределения (критерий Колмогорова–Смирнова). Различия между группами считали значимыми при $p \leq 0.05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что уже после первых суток пребывания животных в условиях умеренного ЭМЭ увеличивается продолжительность пассивного и снижается время активного плавания в тесте Порсолта по сравнению с данными, полученными у контрольных животных. На 2–3-и сутки эксперимента различия этих показателей у животных сравниваемых групп нарастали и достигали максимума на 4-е сутки эксперимента. В дальнейшие сроки наблюдения имело место некоторое снижение времени пассивного плавания. Изменения этих показателей демонстрирует динамика ИД. У крыс контрольной группы этот показатель в течение эксперимента колебался от 0.91 до 1.15 усл. ед., как и в исследованиях других авторов [Щетинин и др., 1989].

Через сутки экранирования ИД крыс экспериментальных подгрупп возрастал на 26 % относительно данных для животных контрольной группы, а в течение последующих 2–3-х суток его значения практически не изменялись (1.41–1.37 усл. ед.). На 4-е сутки отмечено возрастание ИД до 1.63 ± 0.25 усл. ед., т.е. на 74 % относительно данных контрольных животных ($p \leq 0.05$). В последующие сроки наблюдения этот показатель постепенно снижался, достигая минимума на 7–9-е сутки – 1.50 ± 0.07 и 1.54 ± 0.09 усл. ед. соответственно. На 10-е сутки эксперимента имела место тенденция к увеличению ИД – 1.62 ± 0.03 усл. ед.

У животных контрольной группы статистически значимых изменений времени активного и пассивного плавания по отношению к исходным данным не обнаружено.

Так как ИД у контрольных животных в различные дни эксперимента колебался от 0.9 до 1.15 усл. ед., нами был вычислен коэффициент эффективности ЭМЭ (КЭ_{ЭМЭ}), учитывающий изменения показателей по отношению к данным контрольной группы. Оказалось, что его динамика точно соответствует динамике ИД (рис. 1).

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что следствием пребывания крыс в экранирующей камере является изменение поведения в тесте «вынужденное плавание»: уменьшение продолжительности активного плавания и возрастание времени пассивного плавания, регистрируемых уже после первых суток пребывания в условиях ЭМЭ и достигающих максимума на 4-е сутки наблюдения. Такие изменения показателей этого теста характеризуют развитие у крыс депрессивноподобного поведения.

Этот вывод подтверждается полученными нами ранее данными о том, что в условиях описываемых экспериментов значительно снижается половая мотивация животных [Темурьянц и др., 2015], что характерно для депрессивноподобного поведения. Развитие такого типа поведения вызывают электромагнитные излучения различных параметров. Так, популяционные исследования выявили взаимосвязь между воздействием ЭМП

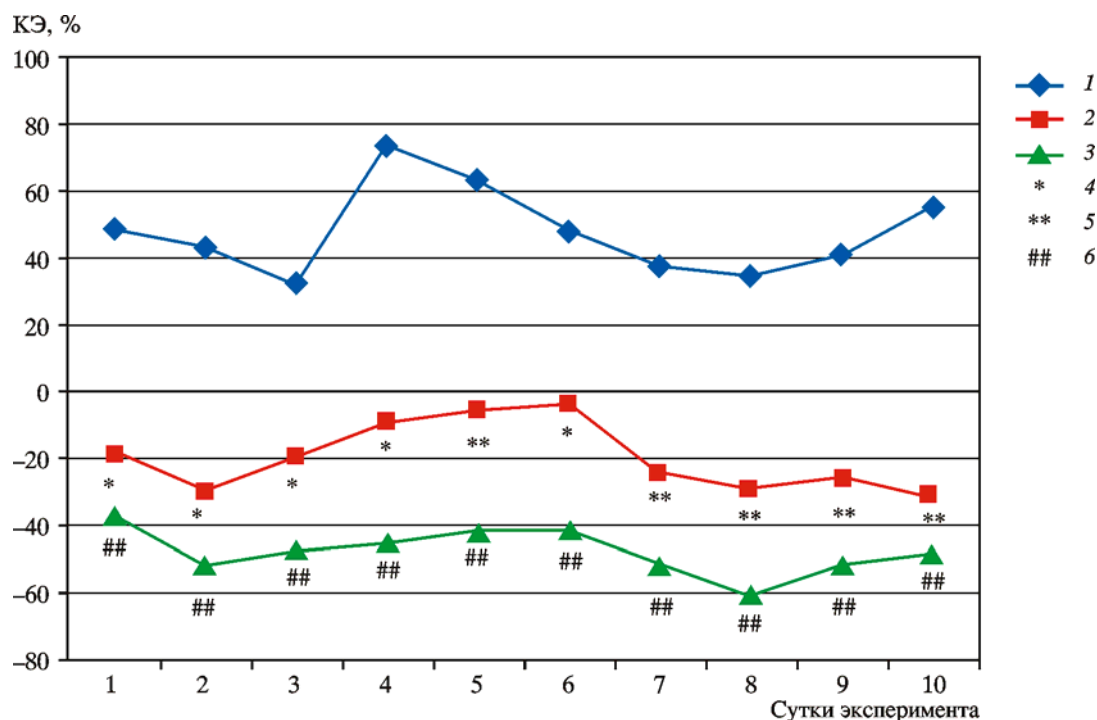


Рис. 1. Динамика коэффициента эффективности электромагнитного экранирования, рассчитанного по индексу депрессивности, у интактных животных по сравнению с КЭЭ_{ЭМЭ} (1) при введении мелатонина в дозах 1 (2) и 5 (3) мг/кг на фоне ЭМЭ

4–6 – уровни статистически значимых различий между значениями коэффициента эффективности ЭМЭ, рассчитанными по индексу депрессивности, по сравнению с КЭЭ_{ЭМЭ} при дополнительном введении МТ в дозе 1 мг/кг (4 – $p \leq 0.05$; 5 – $p < 0.01$) и 5 мг/кг (6 – $p < 0.01$)

промышленных частот и депрессией у людей [Wilson, 1988; Poole et al., 1993], экспериментальные – у мышей и крыс [Szemerzky et al., 2010; Kitaoka et al., 2013]. Однако длительное воздействие ЭМИ частотой 245 ГГц по 60 мин ежедневно в течение 120 сут развития депрессии у мышей не вызывало [Salunke et al., 2015].

Доказательством развития депрессивноподобного поведения в условиях ЭМЭ является и обнаруженное сходство изменений нейрохимических систем при таких воздействиях и у больных депрессией, а именно: дефицит норадреналина [Brown et al., 1994; Zhahg et al., 2007] и мелатонина [Srinivastan et al., 2006].

Результаты проведенных исследований также показали, что у животных, находившихся в условиях ЭМЭ, развивается не только депрессивноподобное поведение, но и значительно увеличивается внутривидовая агрессивность. Если у крыс контрольной группы на протяжении всего 10-суточного эксперимента порог внутривидовой агрессивности изменялся в очень небольших пределах (от 59 до 62 В), то пребывание животных в экранирующей камере в течение одних суток приводило к уменьшению порога агрессивности на уровне тенденции. На 3-и сутки отмечено резкое снижение этого показателя до 37 В, т.е. на 42 % относительно данных контрольной группы животных, КЭЭ_{ЭМЭ} снижался до –39 %. В последующие сроки эксперимента порог агрессивности несколько возрастал и достигал на 7-е сутки 55 В, в дальнейшем вновь снижался на 34 %, достигая на 10-е сутки эксперимента 40 В (КЭЭ_{ЭМЭ} = –25 %) (рис. 2).

Таким образом, в условиях ЭМЭ внутривидовая агрессивность существенно возрасла, причем минимальное значение порога зафиксировано на 3-и, а также на 10-е сутки эксперимента. Полученные нами данные согласуются с результатами других

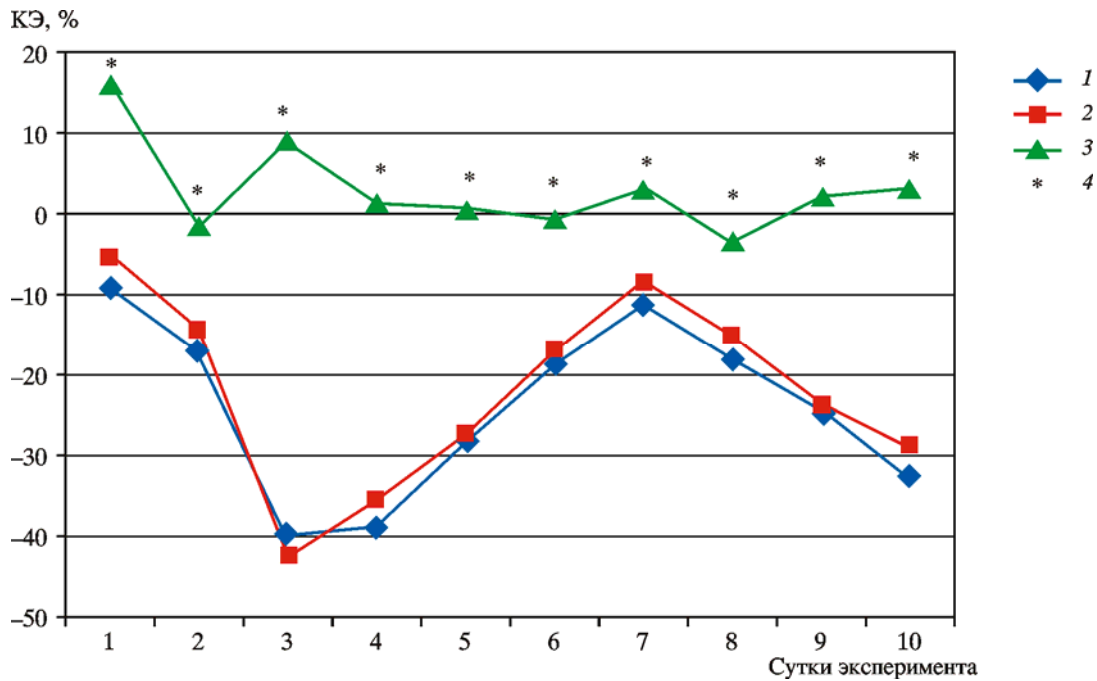


Рис. 2. Динамика коэффициента эффективности электромагнитного экранирования, рассчитанного по порогам внутривидовой агрессии, у интактных животных по сравнению с КЭЭ_{ЭМЭ} (1) при дополнительном введении мелатонина в дозах 1 (2) и 5 (3) мг/кг на фоне ЭМЭ
4 – см. на рис. 1

исследований. Так, Т.А. Замощина и др. [2012], М.Ю. Ходанович и др. [2013] сообщили о возрастании внутривидовой агрессивности крыс в условиях ослабления геомагнитного поля кольцами Гельмгольца. Их исследования показали, что 25-суточное воздействие гипогеомагнитной среды приводит к увеличению внутривидовой агрессивности в ночное время, снижению адаптивных возможностей циркадианной системы крыс к сезонному дрейфу продолжительности светлого промежутка суток и развитию внешнего и внутреннего десинхроноза.

Д.В. Девицин и др. [2005], проводя эксперименты в многослойной пермаллоевой камере (18 ч ежедневного ЭМЭ в течение 21 сут), обнаружили возрастание межвидовой агрессивности крыс. По динамике этого показателя авторам удалось описать индивидуальные различия в реакции животных на гипомагнитную среду. Показано, что электромагнитные факторы различных параметров изменяют этот компонент оборонительного поведения животных. Так, было описано изменение агрессивного поведения у крыс с эпилепсией под влиянием переменного магнитного поля интенсивностью 20–500 нТл. В исследованиях [St-Pier et al., 1998] была обнаружена зависимость выраженности агрессии животных от параметров поля.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что в условиях умеренного ЭМЭ у экспериментальных животных развивается депрессивноподобное поведение и возрастает внутривидовая агрессивность. Согласно данным работы Ю.Г. Григорьева [1995], ЭМЭ достаточно широко распространено, но мало изучено. Как показывают полученные нами данные, условия ЭМЭ являются риском развития социально опасных состояний.

Введение экзогенного МТ блокирует развитие депрессивноподобного поведения и рост внутривидовой агрессивности. При ежедневном введении животным, находящимся в экранирующей камере, МТ в дозе 1 мг/кг во все сроки 10-суточного эксперимента

значение ИД были ниже данных не только животных, находившихся в условиях ЭМЭ, но и крыс контрольной группы: на 2–3-и сутки эксперимента – на 20–25 % ($p < 0.01$), на 8–10-е сутки – на 24–36 % ($p < 0.05$). В течение 4–7-х суток значения ИД у крыс сравниваемых групп (контроль и ЭМЭ + МТ 1 мг/кг) не различались, а $K_{ЭМЭ+МТ1}$ приближался к нулю. Таким образом, экзогенный МТ в дозе 1 мг/кг аннулировал развитие депрессивноподобного поведения у крыс, находившихся в условиях ЭМЭ. При увеличении дозы вводимого МТ до 5 мг/кг в сутки его антидепрессантное действие значительно возрастало (см. рис. 1). Известно, что депрессия сопровождается снижением секреции МТ, что позволяет считать синдром низкого МТ биологическим маркером предрасположенности к этому состоянию [Beck-Friis et al., 1985].

На этом основании мелатонинотерапия успешно применяется при депрессиях различного генеза [Malhotra et al., 2004]. Увеличения уровня МТ у больных депрессией добиваются и трициклическими антидепрессантами, которые увеличивают синтез нейрого르몬а [Rabe-Jablonska, Szyanska, 2001].

Как показали проведенные нами исследования, экзогенный МТ блокирует и возрастание внутривидовой агрессивности при ЭМЭ, причем этот эффект зависит от дозы вводимого препарата. Внутривидовое введение животным МТ в дозе 1 мг/кг изменений порога внутривидовой агрессии ни в один день эксперимента не вызывало. При увеличении ежедневной дозы вводимого МТ до 5 мг/кг влияние ЭМЭ на внутривидовую агрессивность крыс с 1-х по 10-е сутки эксперимента полностью аннулировалось (см. рис. 2). В этом случае порог агрессивности во все дни эксперимента не отличался от данных, полученных у животных контрольной группы. Способность МТ снижать агрессивность отмечалась также в работах [Malhotra et al., 2004; Munro et al., 2007].

Таким образом, увеличение агрессивности, так же как и развитие депрессивноподобного поведения, обнаруженное нами в условиях умеренного ЭМЭ, по-видимому, связано со способностью электромагнитного фактора снижать секрецию МТ. Нивелирование депрессивноподобного поведения у крыс МТ, развивающегося в условиях ЭМЭ, вероятно, также связано со снижением секреции МТ при электромагнитных воздействиях, что соответствует мелатониновой гипотезе.

В проведенных нами исследованиях обнаружена зависимость наблюдаемых изменений от продолжительности воздействия. Максимально выраженные изменения коэффициентов эффективности электромагнитного фактора зафиксированы на 3–4-е сутки наблюдения для обоих исследованных показателей. В дальнейшие сроки имела место тенденция к их нормализации, а затем начинался новый этап снижения порога агрессивности и увеличения индекса депрессивности.

Зависимость эффективности электромагнитных факторов от их параметров (частота, поляризация, интенсивность и т.д.) отмечена многими авторами. По-видимому, эта зависимость является одной из причин невоспроизводимости результатов исследований роли МТ в электромагнитных воздействиях. Так, у машинистов локомотивов в Швейцарии, где используются ЭМП частотой 16.7 Гц, обнаружены более значимые изменения секреции МТ, чем у лиц, работающих в зоне действия ЭМП частотой 50 Гц [Pflugger, Minder, 1996]. У этой же категории лиц обнаружено также возрастание смертности от лейкемии, риска развития болезни Альцгеймера [Röösli et al., 2007], т.е. болезней, ассоциируемых с действием ЭМП.

Обнаружена также зависимость изменений секреции МТ от поляризации ЭМП (циркулярнополяризованное ЭМП снижало секрецию МТ, тогда как горизонтальная и вертикальная его поляризация этого эффекта не вызывала [Kato et al., 1993]) и от интенсивности воздействующего ЭМП: 12-часовое воздействие ЭМП частотой 50 Гц ин-

тенсивностью 1 и 10 мТл не изменяло активности NAT и ГИОМТ в эпифизе и содержания МТ в сыворотке крови, а при увеличении интенсивности ЭМП до 100 мТл концентрация МТ в плазме уменьшалась на 30 %, активность NAT в железе – на 23 % при неизменном ГИОМТ [Selmaoui, Touitou, 1995].

Выявлены изменения секреции МТ и при очень низкой интенсивности воздействующего электромагнитного фактора, в частности при ГМВ обнаружена супрессия секреции нейрогормона в ночное время, снижение экскреции его метаболитов как у здоровых, так и больных сердечно-сосудистыми заболеваниями лиц [Panopont и др., 1998; Burch et al., 1999, 2008; Weydahl et al., 2001; Исмаилов, Кошелевский, 2008]. Причем удалось выявить более выраженные изменения секреции гормона у больных людей, чем у здоровых, и установить взаимосвязь между уровнем геомагнитной активности и снижением ночного пика секреции МТ. Эти данные свидетельствуют о том, что изменения секреции МТ могут происходить при низких (порядка десятков нанотесла) значениях интенсивности электромагнитных факторов. Таких значений во время ГМВ достигают ПемП крайне низкой частоты. Известно, что интенсивность ПемП этого диапазона максимальна по сравнению с интенсивностью полей других частотных полос как в спокойные периоды, так и особенно во время геомагнитных возмущений, когда она может возрастать в 10–1000 раз [Polk et al., 1962]. Важной составляющей природного электромагнитного фона этого диапазона являются колебания на основной частоте ионосферного волновода 8 Гц (шумановский резонанс), а также разнообразные геомагнитные пульсации магнитосферного и ионосферного происхождения [Schumann, 1982; Cherry, 2002]. Изменения параметров ПемП этого диапазона широко распространены в биосфере для передачи разнообразной информации и поэтому они рассматриваются как непосредственно действующий космический фактор. Обнаружена высокая чувствительность биологических систем к слабым ПемП крайне низкой частоты при таких низких интенсивностях [Макеев, Темурьянц, 1982; Темурьянц, 1982; Sandyk, 1994; Rosenspire et al., 2001; Qin et al., 2005].

В недавних исследованиях [Mulligan et al., 2012], проведенных на планариях, была показана не только биологическая активность ПемП частотой 7 Гц с характерным для ГМВ паттерном интенсивности от 50 до 200 нТл, но и выявлена зависимость этого эффекта от концентрации МТ: максимальный эффект наблюдается при концентрации МТ менее 10^{-7} или 10^{-6} М.

Показана и биологическая активность ЭМП с параметрами, соответствующими геомагнитным пульсациям Pc1 [Белова и др., 2010; Krylov et al., 2014], которые также рассматриваются как возможный посредник в солнечно-земных связях [Kleimenova et al., 1992].

Обнаружена зависимость изменений секреции МТ от свойств биологического объекта, а именно: возраста [Yellon, 1994] и пигментации особей [Olcese, Reuss, 1986; Stehle et al., 1988; Lerchl et al., 1998]. Выявлено, что чувствительность эпифиза к действию ЭМП неодинакова в различные фазы фотопериода [Yaga et al., 1993]: воздействие в фазу поздней ночи продвигает к более поздним часам акрофазу циркадианного ритма синтеза МТ, в то время как воздействие в период начала ночи (поздний вечер) ее задерживает. Таким образом, ЭМП изменяет циркадианный ритм секреции МТ. Многочисленные данные о таких изменениях обобщены в работе Б. Левчук с соавт. [Lewczuk et al., 2014].

По-видимому, с изменением ритмики секреции МТ связаны нарушения периодических процессов различных физиологических систем, зафиксированные при действии электромагнитных факторов. Такие изменения обнаружены при действии ЭМП с частотой, близкой к фундаментальной частоте ионосферного волновода [Dowse, Palmer,

1969; Bliss, Heppner, 1976; Engelmann et al., 1996]. В систематических исследованиях, проводимых в нашей лаборатории, при воздействии на животных ПеМП частотой 8 Гц также были выявлены изменения циркадианной и инфрадианной ритмики различных показателей у беспозвоночных и позвоночных [Temuryants et al., 2004; Мартынюк, Темурьянц, 2009]. Показано, что перестройка ритмических процессов фиксируется даже тогда, когда не обнаруживаются изменения абсолютных значений исследуемых показателей. Таким образом, нарушения временной организации биологических систем, обусловленные изменением секреции МТ при электромагнитных воздействиях, играют важную роль в механизмах их физиологического действия.

Оценивая роль МТ в реализации магнитобиологических эффектов, необходимо учитывать и изменения секреции экстрапинеального МТ, синтезируемого в элементах АПУД-системы. Показано, что ПеМП частотой 0.03–74 Гц изменяет дегрануляцию тучных клеток [Михайлов, 1985; Темурьянц и др., 2001]. Обнаружена зависимость изменений дегрануляции от частоты поля: ПеМП частотой 2, 8–10, 50, 72–74 Гц стимулируют дегрануляцию перитонеальных тучных клеток *in vitro*, а ПеМП частотой 32–34 Гц ее снижают [Абу-Хадда, 2003].

Было обнаружено также снижение на 22 % активности гидроксиндол-О-метилтрансферазы в сетчатке перепелов при действии ослабленного на 50 % МП (кольца Гельмгольца) [Cremer-Bartels et al., 1983]. Подобный эффект был получен в опытах с таким же воздействием на изолированную сетчатку цыплят [Cremer-Bartels et al., 1984].

Таким образом, различные элементы АПУД-системы оказываются чувствительными к действию электромагнитных факторов. Поэтому совершенно справедливо заключение о том, что АПУД-система, включая эпифиз, участвует в реализации магнитобиологических воздействий [Темурьянц и др., 2001]. Выделяющийся из апудоцитов МТ действует паракринным путем, возбуждая нервные терминалы.

Однако конкретные физиологические и биофизические механизмы таких изменений остаются малоизученными. Предполагается, что механизмы биологических эффектов, наиболее правдоподобные с точки зрения физики магниторецепции, основаны на магнитных наночастицах, долгоживущих спин-коррелированных парах радикалов, вращательных состояниях макромолекул, состояниях жидкой воды пока неизвестной природы [Бинги, 1995; Binhy, 2001].

В настоящее время накапливается все больше данных о том, что спин-коррелированные пары радикалов образуются и в криптохроме [Ritz, 2000], который является эволюционно наиболее древним белком и обнаружен у животных и растений всех таксономических групп. Криптохром присутствует во многих органах, в том числе и в сетчатке. Имеются многочисленные свидетельства участия сетчатки в восприятии электромагнитных воздействий. Например, если воздействие низкоинтенсивным электромагнитным стимулом вызывает супрессию секреции МТ у крыс, то у слепых животных такой реакции не наблюдается [Olcese, Reuss, 1986]. Исследование строения и функций этого белка является активно развивающимся направлением науки [Ritz et al., 2000; Solov'yov, Schulten, 2009]. Высказан ряд гипотез о его роли в процессах жизнедеятельности, которые требуют своего обсуждения. В силу присущей криптохрому чувствительности к свету [Cashmore et al., 1999] он рассматривается как основной компонент циркадианной системы, регулирующий поступление в нее информации об освещенности. Кроме того, криптохром, в котором идут бирадикальные химические реакции, по-видимому, является и магниторецептором, что имеет важное значение для ориентации и навигации животных, а также для механизмов восприятия слабых ЭМ-факторов. Дж. Клоуз [Close, 2014] высказал оригинальную гипотезу о функционировании этого рецептора. Эта гипотеза активно обсуждается. В условиях ЭМЭ,

эффекты которых изучались в настоящем исследовании, не только ослабляется интенсивность ЭМП различных диапазонов, но и значительно изменяется их хроноструктура, что является причиной развития экраноиндуцированного десинхроноза. Возможно, эти изменения и воспринимаются криптохромом.

Если бирадикальная рецепция происходит в криптохроме сетчатки, то возбуждение от рецепторов передается в ЦНС по ретиногипоталамическому тракту в супрахиазматическое ядро (СХЯ), состоящее из тысяч осциллирующих нейронов, имеющих обширные связи с эпифизом и другими структурами ЦНС, а также с внутренними органами [Kalsbcek et al., 2008; Erren, 2015]. СХЯ задает ритм секреции эпифизарного МТ, который реализует свое действие через рецепторы, обнаруженные на мембранах клеток практически всех органов и тканей [Baler et al., 1996], в том числе на мембранах нейронов гипоталамуса и гипофиза [Wu et al., 2006]. Таким образом, изменение секреции МТ вовлекает в реакцию на действие электромагнитных факторов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, обеспечивающую развитие одной из неспецифических адаптационных реакций (НАРО) – стресс (описан Г. Селье [Селье, 1960]), тренировки или активации. Развитие стресс-реакции при ГМВ показано также в работе [Рапопорт и др., 1998], реакция тренировки и активации при действии низкоинтенсивных ЭМП в работе [Гаркави и др., 1998]. Таким образом, изменение ритмики секреции МТ, является, по-видимому, лишь симптомом НАРО в ответ на действие ЭМП, но эти изменения развиваются раньше, чем какие-либо другие перестройки.

В свою очередь, изменение секреции МТ, по-видимому, является причиной развития депрессивноподобного поведения и увеличения агрессивности, обнаруженных в настоящем исследовании. Установленная нами коррекция этих состояний с помощью экзогенного МТ подтверждается его применением с терапевтической целью [Malhotra et al., 2004]. Разработанная методика профилактического применения МТ перед ГМВ с успехом используется для профилактики осложнений у больных с сердечно-сосудистой патологией [Рапопорт, Бреус, 2011а, б]. При использовании гипомагнитных камер, снижающих риск развития осложнений при ГМВ [Гурфинкель, Любимов, 1998], нужно учитывать и побочные эффекты таких процедур, к которым может быть отнесено развитие депрессий, повышение агрессивности, возникновение десинхроноза, увеличение чувствительности к боли и т.д. Дальнейшие исследования позволят не только уточнить механизмы действия ослабленных ГМП, но и оптимизировать их применение в практических целях.

Таким образом, при умеренном электромагнитном экранировании у животных развивается депрессивноподобное поведение и увеличивается агрессивность. Как показывают результаты проведенного нами исследования, в механизмах таких изменений важную роль играет МТ. Анализ имеющихся литературных данных позволяет выявить некоторые причины невоспроизводимости результатов исследования роли МТ в этих процессах, а также их соответствие современным представлениям физиологии, биофизики, молекулярной биологии и других смежных наук.

Заключение

Результаты проведенных авторами настоящей статьи исследований свидетельствуют о том, что в условиях умеренного 10-дневного экранирования у экспериментальных животных развивается депрессивноподобное поведение, увеличивается внутривидовая агрессивность. Введение экзогенного МТ нивелирует нарушения поведения. По-видимому, при электромагнитном экранировании снижается секреция МТ, изменяется ритмика его образования. Делается вывод о важной роли МТ в генезе указанных изменений поведения. Полученные данные подтверждают мелатониновую теорию биологи-

ческого действия электромагнитных факторов. Дальнейшие исследования позволят расширить представления о биологической эффективности умеренного ЭМЭ, расширить список «побочных эффектов» экранирования, применяемого для терапевтических целей, а также используемого в производственных целях, обосновать применение МТ для их профилактики и лечения.

Благодарности

Работа выполнена при финансовой поддержке в рамках базовой части государственного задания № 2015/701 Минобрнауки России в сфере научной деятельности темы «Обоснование применения оздоровительно-превентивных технологий на основе действия низкоинтенсивных факторов различной природы».

Литература

- Абу-Хадда Р.Х.* Реакции тучных клеток на действие слабых магнитных полей крайне низких частот: Автореф. ... канд. биол. наук. 2003. 20 с.
- Анисимов В.Н.* Эпифиз, мелатонин, старение // *Хронобиология и хрономедицина: Руководство.* М.: ООО Мед. информ. агентство, 2012. С. 284–333.
- Арушанян Э.Б.* Эпифиз и депрессия // *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 1991. Т. 91, № 6. С. 108–112.
- Белова Н.А., Ермаков А.М., Знобищева А.В., Сребницкая Л.К., Леднёв В.В.* Влияние крайне слабых переменных магнитных полей на регенерацию планарий и гравитационную реакцию растений // *Биофизика.* 2010. Т. 55, № 4. С. 704–709.
- Бинги В.Н.* Ядерные спины в первичных механизмах биологического действия магнитных полей // *Биофизика.* 1995. Т. 40, № 3. С. 677–691.
- Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д.П.* Агрессия, вызванная болью // *Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения.* М.: Высш. шк., 1991. С. 130–131.
- Владимирский Б.М., Темурьянц Н.А.* Влияние солнечной активности на биосферу-ноосферу. М.: МНЭПУ, 2000. 374 с.
- Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С.* Антистрессорные реакции и активационная терапия. М.: Имедис, 1998. 651 с.
- Григорьев Ю.Г.* Реакция организма в ослабленном геомагнитном поле. Эффект магнитной депривации // *Радиац. биология. Радиоэкология.* 1995. Т. 35, № 1. С. 3–18.
- Гурфинкель Ю.И., Любимов В.В.* Применение пассивного экранирования для защиты пациентов с ишемической болезнью сердца от воздействия геомагнитных возмущений // *Биофизика.* 1998. Т. 43, № 5. С. 827–832.
- Девяцин Д.В., Пальчикова Н.А., Трофимов А.В., Селятицкая В.Г., Казначеев В.П.* Динамика физиологических характеристик и эмоционально-поведенческой реактивности животных в преформированной геомагнитной среде // *Бюл. СО РАМН.* 2005. Т. 25, № 3. С. 71–77.
- Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS № 123). Заключена в г. Страсбург 18 марта 1986 г. Гл. III, ст. 6. URL: base.garant.ru/4090914
- Замощина Т.А., Кривова Н.А., Ходанович М.Ю., Труханов К.А., Тухватулин Р.Т., Заева О.Б., Зеленская А.Е., Гуль Е.В.* Влияние моделируемых гипомагнитных условий дальнего космического полета на ритмическую организацию поведенческой активности крыс // *Авиакос. и экол. медицина.* 2012. Т. 46, № 1. С. 17–23.

- Заславская Р.М. Оптимизация лечения метео- и магниточувствительных больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца с использованием адаптогенов. М.: Медпрактика, 2012. 256 с.
- Исмаилов В.А., Кошелевский В.К. Влияние вариаций геомагнитного поля на циркадианную активность эпифиза // Проблемы геронтологии. 2008. Т. 21, № 3. С. 382–385.
- Макеев В.Б., Темурьянц Н.А. Исследование частотной зависимости биологической эффективности магнитного поля в диапазоне геомагнитного поля (0.01–100 Гц) // Проблемы космической биологии. 1982. Т. 43. С. 116–128.
- Маркель А.Л. К оценке основных характеристик поведения крыс в тесте «открытое поле» // Журн. высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 1981. Т. 31, № 2. С. 301–307.
- Мартынюк В.С., Темурьянц Н.А. Магнитные поля крайне низкой частоты как фактор модуляции и синхронизации инфраничных биоритмов у животных // Геофизические процессы и биосфера. 2009. Т. 8, № 1. С. 36–50.
- Мартынюк В.С., Владимирский Б.М., Темурьянц Н.А. Биологические ритмы и электромагнитные поля среды обитания // Геофизические процессы и биосфера. 2006. Т. 5, № 1. С. 5–23.
- Михайлов А.В. Функциональная морфология нейтрофилов крови крыс в процессе адаптации к гипокинезии: Автореф. ... канд. биол. наук. М., 1985. 25 с.
- Ораевский В.Н., Бреус Т.К., Баевский Р.М., Рапопорт С.И., Петров В.М., Барсукова З.В., Гурфинкель Ю.И., Рогоза А.Т. Влияние геомагнитной активности на функциональное состояние организма // Биофизика. 1998. Т. 43, № 5. С. 819–826.
- Рапопорт С.И., Голиченков В.А. Мелатонин: теория и практика. М.: Медпрактика, 2009. 100 с.
- Рапопорт С.И., Бреус Т.К. Мелатонин как один из важнейших факторов воздействия слабых естественных электромагнитных полей на больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца. Ч. 1 // Клиническая медицина. 2011а. Т. 89, № 3. С. 9–14.
- Рапопорт С.И., Бреус Т.К. Мелатонин как один из важнейших факторов воздействия слабых естественных электромагнитных полей на больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца. Ч. 2 // Клиническая медицина. 2011б. Т. 89, № 4. С. 4–7.
- Рапопорт С.И., Большакова Н.Д., Малиновская Н.К., Мецзякова С.А., Ораевский В.Н., Бреус Т.К., Сосновский А.М. Магнитные бури как стресс // Биофизика. 1998. Т. 43, № 4. С. 632–639.
- Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. М.: Медицина, 1960. 254 с.
- Темурьянц Н.А. О биологической эффективности слабого ЭМП инфранизкой частоты // Проблемы космической биологии. 1982. Т. 43. С. 128–139.
- Темурьянц Н.А., Демцун Н.А. Сезонные различия регенерации планарий в условиях многодневного электромагнитного экранирования // Биофизика. 2010. Т. 55, № 4. С. 710–714.
- Темурьянц Н.А., Костюк А.С. Воздействие переменного магнитного поля крайне низкой частоты на активность опиоидной системы моллюсков, находящихся в условиях длительного электромагнитного экранирования // Геофизические процессы и биосфера. 2015. Т. 14, № 1. С. 42–52.
- Темурьянц Н.А., Владимирский Б.М., Тишкин О.Г. Сверхнизкочастотные электромагнитные сигналы в биологическом мире. К.: Наук. думка, 1992. 187 с.
- Темурьянц Н.А., Костюк А.С., Туманянц К.Н. Участие мелатонина в изменении ноцицепции моллюсков и мышей при длительном электромагнитном экранировании // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2013. Т. 99, № 11. С. 1333–1341.
- Темурьянц Н.А., Костюк А.С., Туманянц К.Н. Электромагнитное экранирование изменяет поведение крыс // Журн. высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2015. Т. 65, № 2. С. 222–229.

- Темурьянц Н.А., Шехоткин А.В., Мартынюк В.С. Роль некоторых компонентов диффузной нейроэндокринной системы в реализации магнитобиологических воздействий // Биофизика. 2001. Т. 46, вып. 5. С. 901–904.
- Ходанович М.Ю., Гуль Е.В., Зеленская А.Е., Пан Э.С., Кривова Н.А. Влияние длительного ослабления геомагнитного поля на агрессивность лабораторных крыс и активацию опиоидергических нейронов // Вестн. Том. гос. ун-та. Биология. 2013. № 1 (21). С. 146–160.
- Чижевский А.Л. Земное эхо солнечных бурь. М.: Мысль, 1976. 367 с.
- Щетинин Е.В., Батулин В.А., Арушанян Э.Б., Ованесов К.Б., Попов А.В. Биоритмологический подход к оценке принудительного плавания как экспериментальной модели «депрессивного» состояния // Журн. высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 1989. Т. 39, № 5. С. 958–964.
- Bakos J., Nagy N., Thuróczy G., Szabó L.D. Sinusoidal 50 Hz, 500 microT magnetic field has no acute effect on urinary 6-sulphatoxymelatonin in Wistar rats // Bioelectromagnetics. 1995. V. 16, is. 6. P. 377–380.
- Bakos J., Nagy N., Thuróczy G., Szabó L.D. Urinary 6-sulphatoxymelatonin excretion is increased in rats after 24 hours of exposure to vertical 50 Hz, 100 microT magnetic field // Bioelectromagnetics. 1997. V. 18, is. 2. P. 190–192.
- Baler R., Coon S., Klein D.S. Orphan nuclear receptor RZR-beta-cyclic-AMP regulates expression in the pineal gland // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1996. V. 220. P. 975–978.
- Beck-Friis J., Kjellman B.F., Aperia B., Uden F., von Rosen D., Ljunggren J.-G., Wetterberg L. Serum melatonin in relation to clinical variables in patients with major depressive disorder and a hypothesis of a low melatonin syndrome // Acta Psychiatr. Scand. 1985. V. 71, is. 4. P. 319–330.
- Binhi V.N. Theoretical concepts in magnetobiology // Electro Magnetobiol. 2001. V. 20, N 1. P. 43–58.
- Binhi V.N. Magnetobiology: Underlying physical problems. San Diego: Acad. Press, 2002. 473 p.
- Bliss V.L., Heppner F.H. Circadian activity rhythm influenced by near zero magnetic field // Nature. 1976. V. 261, is. 5559. P. 411–412.
- Brown S.L., Steinberg R.L., Van Praag H.M. The pathogenesis of depression: Reconsideration of neurotransmitter data. Handbook of depression and anxiety: a biological approach. N.Y.: Marcel Dekker, 1994. P. 317–347.
- Burch J.B., Reif J.S., Yost M.G. Geomagnetic disturbances are associated with reduced nocturnal excretion of a melatonin metabolite in humans // Neurosci. Lett. 1999. V. 266. P. 209–212.
- Burch J.B., Reif J.S., Yost M.G. Geomagnetic activity and human melatonin metabolite excretion // Neurosci. Lett. 2008. V. 438. P. 76–79.
- Burch J.B., Reif J.S., Noonan C.W., Yost M.G. Melatonin metabolite levels in workers exposed to 60-Hz magnetic fields: work in substations and with 3-phase conductors // J. Occup. Environ. Med. 2000. V. 42. P. 136–142.
- Cashmore A., Jarillo J., Wu Y.-J., Liu D. Cryptochromes: Blue light receptors for plants and animals // Science. 1999. V. 284. P. 760–765.
- Cherry N. Schumann resonances, a plausible biophysical mechanism for the human health effects of solar/geomagnetic activity // Natural Hazards. 2002. V. 26. P. 279–331.
- Close J. Are stress responses to geomagnetic storms mediated by the cryptochrome compass system? // Proc. Biol. Sci. 2012. V. 279, is. 1736. P. 2081–2090.
- Close J. The compass within the clock. Pt. 1. The hypothesis of magnetic fields as secondary zeitgebers to the circadian system-logical and scientific objections // Hypothesis. 2014. V. 12, is. 1. e. 1.
- Cremer-Bartels G., Krause K., Kuchle H.J. Influence of low magnetic-field-strength variations on the retina and pineal gland of quail and humans // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 1983. V. 220, is. 5. P. 248–252.

- Cremer-Bartels G., Krause K., Mitoskas G., Brodersen D.* Magnetic field of the Earth as additional zeitgeber for endogenous rhythms? // *Naturwissenschaften*. 1984. V. 71, is. 11. P. 567–574.
- Directive 2010/63/EU of the European parliament and of the council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes // *Off. J. of the Europ. Union*. 20.10.2010. P. L276/33–L276/53. URL: [eur=lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:276:0033:0079:EN:PDF](http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:276:0033:0079:EN:PDF)
- Dowse H.B., Palmer J.D.* Entrainment of circadian activity rhythms in mice by electrostatic fields // *Nature*. 1969. V. 222, is. 5193. P. 564–566.
- Engelmann W., Hellrung W., Johnsson A.* Circadian locomotor activity of *Musca* flies: Recording method and effects of 10 Hz square-wave electric fields // *Bioelectromagnetics*. 1996. V. 17, is. 2. P. 100–110.
- Erren T.C., Reiter R.J.* Melatonin: a universal time messenger // *Neuro Endocrinol Let.* 2015. V. 36, is. 3. P. 187–192.
- Kalsbeek A., Verhagen L.A., Scholij I., Foppen E., Saboureau M., Bothorel B., Buijs R.M., Pévet P.* Opposite actions of hypothalamic vasopressin on circadian corticosterone rhythm in nocturnal versus diurnal species // *Eur J. Neurosci*. 2008. V. 27. P. 818–827.
- Kato M., Honma K., Shigemitsu T., Shiga Y.* Effects of exposure to a circularly polarized 50-Hz magnetic field on plasma and pineal melatonin levels in rats // *Bioelectromagnetics*. 1993. V. 14, is. 2. P. 97–106.
- Kay R.W.* Geomagnetic storms: Association with incidence of depression as measured by hospital admission // *Br. J. Psychiatry*. 1994. V. 164. P. 403–409.
- Kitaoka K., Kitamura M., Aoi S., Shimizu N., Yoshizaki K.* Chronic exposure to an extremely low-frequency magnetic field induces depression-like behaviour and corticosterone secretion without enhancement of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in mice // *Bioelectromagnetics*. 2013. V. 34, is. 1. P. 43–51.
- Kleimenova N.G., Troitskaia V.A.* Geomagnetic pulsations as one of ecological environment factors // *Biofizika*. 1992. V. 37. P. 429–438.
- Krylov V.V., Ushakova N.V., Izyumov Y.G., Kuz'mina V.V., Morozov A.A., Osipova E.A., Zotov O.D., Klain B.I., Kantserova N.P., Lysenko L.A., Nemova N.N., Znobisheva A.V.* An experimental study of the biological effects of geomagnetic disturbances: The impact of a typical geomagnetic storm and its constituents on plants and animals // *J. of Atmospheric and Solar-Terrestrial Physics*. 2014. V. 110–111. P. 28–36.
- Kumlin T., Heikkinen P., Laitinen J.T., Juutilainen J.* Exposure to a 50-Hz magnetic field induces a circadian rhythm in 6-hydroxymelatonin sulfate excretion in mice // *J. Radiat. Res.* 2005. V. 46. P. 313–318.
- Lerchl A., Zachmann A., Ather Ali M., Reiter R.J.* The effects of pulsing magnetic fields on pineal melatonin synthesis in a teleost fish (brook trout, *Salvelinus fontinalis*) // *Neurosci. Let.* 1998. V. 256. P. 171–173.
- Lewczuk B., Redlarski G., Żak A., Ziółkowska N., Przybylska-Gornowicz B., Krawczuk M.* Influence of electric, magnetic, and electromagnetic fields on the circadian system: Current stage of knowledge // *BioMed Res. Intern.* 2014. V. 2014. P. 13.
- Malhotra S., Sawhney G., Pandhi P.* The therapeutic potential of melatonin: a review of the science // *MedGenMed*. 2004. V. 6, is. 2. P. 46.
- Manchester L.C., Coto-Montes A., Boga J.A., Andersen L.P., Zhou Z, Galano A, Vriend J., Tan D.X., Reiter R.J.* Melatonin: an ancient molecule that makes oxygen metabolically tolerable // *J. Pineal. Res.* 2015. V. 59, N 4. P. 403–419.
- Mulligan B.P., Gang N., Parker G.H., Persinger M.A.* Magnetic field intensity/melatonin-molarity interactions: Experimental support with planarian (*Dugesia sp.*) activity for a resonance-like process // *Open J. of Biophysics*. 2012. V. 2. P. 137–143.
- Munro S., Lewin S., Swart T., Volmink J.* A review of health behaviour theories: How useful are these for developing interventions to promote long-term medication adherence for TB and HIV/AIDS? // *BMC Public Health*. 2007. V. 7. P. 104.

- Nolan K.A., Citrome L.* Reducing inpatient aggression: does paying attention pay off? // *J. Article Psychiat. Quart.* 2008. V. 79, is. 2. P. 91–95.
- Olcese J., Reuss S.* Magnetic field effects on pineal gland melatonin synthesis: Comparative studies on albino and pigmented rodents // *Brain Res.* 1986. V. 369. P. 365–368.
- Pacchierotti C., Iapichino S., Bossini L., Pieraccini F., Castrogiovanni P.* Melatonin in psychiatric disorders: A review on the melatonin involvement in psychiatry // *Front Neuroendocrinol.* 2001. V. 22. P. 18–32.
- Pfluger D.H., Minder C.E.* Effects of exposure to 16.7 Hz magnetic fields on urinary 6-hydroxymelatonin sulfate excretion of Swiss railway workers // *J. Pineal Res.* 1996. V. 21, is. 2. P. 91–100.
- Polk G., Fitchen F., Schumann W.O.* Resonances of ears ionosphere cavity – extremely low frequency reception at Kingston // *Radio Propagation.* 1962. V. 3, is. 66. P. 313.
- Poole C., Kavet R., Funch D.P., Donelan K., Charry J.M., Dreyer N.A.* Depressive symptoms and headaches in relation to proximity of residence to an alternating current transmission line right-of-way // *Amer. J. Epidemiol.* 1993. V. 137, is. 3. P. 318–330.
- Porsolt R.D., Pinchon M.L.* Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments // *Nature.* 1977. V. 266. P. 730–732.
- Qin C., Evans J.M., Yamanashi W.S., Sherlang B.I., Foreman R.D.* Effects on rats of low intensity and frequency electromagnetic field stimulation on thoracic spinal neurons receiving noxious cardiac and esophageal inputs // *Neuromodulation.* 2005. V. 8. P. 79.
- Rabe-Jablonska J., Szymanska A.* Diurnal profile of melatonin in the acute phase of major depression and in remission // *Med. Sci. Monit.* 2001. V. 7. P. 946–952.
- Reiter R.J.* Static and extremely low frequency electromagnetic field exposure: reported effects on the circadian production of melatonin // *J. Cell. Biochem.* 1993. V. 51. P. 394–403.
- Reiter R.J., Anderson L.E., Buschbom R.L., Wilson B.W.* Reduction of the nocturnal rise in pineal melatonin levels in rats exposed to 60-Hz electric fields in utero and for 23 days after birth // *Life Sci.* 1988. V. 42, is. 22. P. 2203–2206.
- Reuss S., Olcese J.* Magnetic field effects on the rat pineal gland: Role of retinal activation by light // *Neurosci. Lett.* 1986. V. 64. P. 97–101.
- Ritz T., Adem S., Schulten K.* A model for photoreceptor-based magnetoreception in birds // *Biophys. J.* 2000. V. 78. P. 707–718.
- Röösli M., Lörtscher M., Egger M., Pfluger D., Schreier N., Lörtscher E., Locher P., Spoerri A., Minder C.* Mortality from neurodegenerative disease and exposure to extremely low-frequency magnetic fields: 31 years of observations on Swiss railway employees // *Neuroepidemiology.* 2007. V. 28, is. 4. P. 197–206.
- Rosenspire A.J., Kindzelskii A.L., Petty H.R.* Pulsed DC electric fields couple to natural NAD(P)H oscillations in HT-1080 fibrosarcoma cells // *J. Cell Sci.* 2001. V. 114, N 8. P. 1515–1520.
- Salunke B.P., Umathe S.N., Chavan J.G.* Behavioral in-effectiveness of high frequency electromagnetic field in mice // *Physiol. Behav.* 2015. V. 140. P. 32–37.
- Samuels C.H.* Jet lag and travel fatigue: A comprehensive management plan for sport medicine physicians and high-performance support teams // *Clin. J. Sport Med.* 2012. V. 22, is. 3. P. 268.
- Sandyk R.* Rapid normalization of visual evoked potentials by picoTesla range magnetic fields in chronic progressive multiple sclerosis // *Intern. J. Neurosci.* 1994. V. 77, is. 304. P. 243–259.
- Schumann W.O.* Über die dämpfung der electromagnetischen eigenwingungen des systems erde-luft-ionosphere // *Naturwissenschaft.* 1982. V. 7. P. 250–254.
- Selmaoui B., Touitou Y.* Sinusoidal 50-Hz magnetic fields depress rat pineal nat activity and serum melatonin: Role of duration and intensity of exposure // *Life Sci.* 1995. V. 57, is. 14. P. 1351–1358.

- Semm P., Schneider T., Vollrath L.* Effects of Earth-strength magnetic field on electrical activity of pineal cells // *Nature*. 1980. V. 288. P. 607–608.
- Solov'yov I.A., Schulten K.* Magnetoreception through cryptochrome may involve superoxide // *Biophys. J.* 2009. V. 96. P. 4804–4813.
- Srinivasan V., Pandi-Perumal S.R., Cardinali D.P., Poeggeler B., Hardeland R.* Melatonin in Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders // *Behav. Brain Funct.* 2006a. V. 2. P. 15.
- Srinivasan V., Smits M., Spence W., Lowe A.D., Kayumov L., Pandi-Perumal S.R., Parry B., Cardinali D.P.* Melatonin in mood disorders // *World J. Biol. Psychiat.* 2006b. V. 7, is. 3. P. 138–152.
- Srinivasan V., Lauterbach E.C., Ho K.Y., Acuna-Castroviego D., Zakaria R., Brzezinsky A.* Melatonin in antinociception: Its therapeutic applications // *Curr. Neuropharmacol.* 2012. V. 10, is. 2. P. 167–178.
- Stehle J., Reuss S., Schröder H., Henschel M., Vollrath L.* Magnetic field effects on pineal N-acetyltransferase activity and melatonin content in the gerbil-role of pigmentation and sex // *Physiol. Behav.* 1988. V. 44. P. 91–94.
- St-Pierre L.S., Persinger M.A., Koren S.A.* Experimental induction of inter male aggressive behavior in limbic epileptic rats by weak, complex magnetic fields: implications for geomagnetic activity and the modern habitat? // *Intern. J. of Neurosci.* 1998. V. 96, is. 3–4. P. 149–159.
- Szemerzsky R., Zelena D., Barna I., Bárdos G.* Stress-related endocrinological and psychopathological effects of short- and long-term 50 Hz electromagnetic field exposure in rats // *Brain Res. Bull.* 2010. V. 81, is. 1. P. 92–99.
- Tan D.-X., Zheng X., Kong J., Lucien C.* Fundamental issues related to the origin of melatonin and melatonin isomers during evolution: relation to their biological functions // *Intern. J. Mol. Sci.* 2014. V. 15, is. 9. P. 15858–15890.
- Temuryants N.A., Martynyuk V.S., Chuyan E.N., Minko V.A., Brusil I.A.* Changes in the infradian rhythmicity of blood lymphocyte dehydrogenases in rats exposed to an extremely low frequency variable magnetic field // *Biofizika*. 2004. V. 49, is. 2, suppl. 1. P. 26–31.
- Temur'yants N.A., Demtsun N.A., Kostyuk A.S., Yarmolyuk N.S.* Specific features of the planarian *Dugesia tigrina* regeneration and mollusk *Helix albescens* nociception under weak electromagnetic shielding // *Izvestiya, Atmospheric and Oceanic Physics*. 2012. V. 48, is. 7. P. 761–770.
- Temur'yants N.A., Kostyuk A.S., Tumanyants K.N.* Involvement of melatonin in changes in nociception in mollusks and mice in long-term electromagnetic screening // *Neurosci. and Behav. Physiol.* 2015. V. 45, is. 6. P. 664–669.
- Touitou Y., Selmaoui B.* The effects of extremely low-frequency magnetic fields on melatonin and cortisol, two marker rhythms of the circadian system // *Dialog. in Clinic. Neurosci.* 2012. V. 14, is. 4. P. 381–399.
- Weydahl A., Sothorn R.B., Cornélissen G., Wetterberg L.* Geomagnetic activity influences the melatonin secretion at latitude 70 degrees N // *Biomed. Pharmacother.* 2001. V. 55, is. 1. P. 57–62.
- Wilson B.W.* Chronic exposure to ELF fields may induce depression // *Bioelectromagnetics*. 1988. V. 9, is. 2. P. 195–205.
- Wilson B.W., Anderson L.E., Hilton D.I., Phillips R.D.* Chronic exposure to 60 Hz electric fields: effects on pineal function in the rat // *Bioelectromagnetics*. 1981. V. 2, is. 4. P. 371–380.
- Wu Y.H., Zhou J.N., Balesar R., Unmehopa U., Bao A., Jockers R., Heerikuize J.V., Swaab D.F.* Distribution of MT1 melatonin receptor immunoreactivity in the human hypothalamus and pituitary gland: Colocalization of MT1 with vasopressin, oxytocin, and corticotrophin-releasing hormone // *J. Comp. Neurol.* 2006. V. 499, is. 6. P. 897–910.
- Zhang X., Li J.F., Wu Q.J., Li B., Jiang J.C.* Effects of hypomagnetic field on noradrenergic activities in the brainstem of golden hamster // *Bioelectromagnetics*. 2007. V. 28, is. 2. P. 155–158.

- Yaga K., Reiter R.J., Manchester L.C., Nieves H., Sun J.H., Chen L.D.* Pineal sensitivity to pulsed static magnetic fields changes during the photoperiod // *Brain Res. Bull.* 1993. V. 30. P. 153–156.
- Yellon S.M.* Acute 60 Hz magnetic field exposure effects on the melatonin rhythm in the pineal gland and circulation of the adult Djungarian hamster // *J. Pineal Res.* 1994. V. 16. P. 136–144.

Сведения об авторах

ТЕМУРЬЯНЦ Наталья Арменаковна – доктор биологических наук, профессор, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского. Республика Крым, Россия, 295007, г. Симферополь, просп. Акад. Вернадского, д. 4. Тел.: +7 (3652) 608-605. E-mail: timur328@gmail.com

TEMURYANTS Natalia Armenakovna – Dr. of Biol. Sci., Professor, Vernadsky Crimean Federal University. Simferopol, Republic of Crimea, Russia. Tel.: +7 (3652) 608-605. E-mail: timur328@gmail.com

ТУМАНЯНЦ Каринэ Николаевна – кандидат биологических наук, директор, Научно-исследовательский центр экспериментальной физиологии и биотехнологий Таврической академии Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского; доцент, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского. Республика Крым, Россия, 295007, г. Симферополь, просп. Акад. Вернадского, д. 4. Тел.: +7 (3652) 608-605. E-mail: tumanyantsk@gmail.com

TUMANYANTS Karine Nikolaevna – Cand. of Biol. Sci., Director, Scientific Research Center of Experimental Physiology and Biotechnology of Taurida Academy of Vernadsky Crimean Federal University; Senior Lecturer, Vernadsky Crimean Federal University. Simferopol, Republic of Crimea, Russia. Tel.: +7 (3652) 608-605. E-mail: tumanyantsk@gmail.com

ХУСАИНОВ Денис Рашидович – кандидат биологических наук, доцент, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского. Республика Крым, Россия, 295007, г. Симферополь, просп. Акад. Вернадского, д. 4. Тел.: +7 (3652) 608-605. E-mail: gangliu@yandex.ru

KHUSAINOV Denis Rashidovich – Cand. of Biol. Sci., Associated Professor, Vernadsky Crimean Federal University. Simferopol, Republic of Crimea, Russia. Tel.: +7 (3652) 608-605. E-mail: gangliu@yandex.ru

ЧЕРЕТАЕВ Игорь Владимирович – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, Научно-исследовательский центр экспериментальной физиологии и биотехнологий Таврической академии Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского; преподаватель, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского. Республика Крым, Россия, 295007, г. Симферополь, просп. Акад. Вернадского, д. 4. Тел.: +7 (3652) 608-605. E-mail: 5612178@ukr.net

CHERETAEV Igor Vladimirovich – Cand. of Biol. Sci., Senior Researcher, Scientific Research Center of Experimental Physiology and Biotechnology of Taurida Academy of Vernadsky Crimean Federal University; Lecturer, Vernadsky Crimean Federal University. Simferopol, Republic of Crimea, Russia. Tel.: +7 (3652) 608-605. E-mail: 5612178@ukr.net

ТУМАНЯНЦ Елена Николаевна – кандидат медицинских наук, врач, Симферопольская клиническая больница. Республика Крым, Россия, 295043, г. Симферополь, ул. Киевская, д. 142. Тел.: +7 (9787) 704-849. E-mail: timur328@gmail.com

TUMANYANTS Elena Nikolaevna – Cand. of Med. Sci., Medical Worker, Clinical Hospital of Simferopol. Simferopol, Republic of Crimea, Russia. Tel.: +7 (9787) 704-849. E-mail: timur328@gmail.com

THE INVOLVMENT OF MELATONIN IN CHANGING DEPRESSION-LIKE AND AGGRESSIVE BEHAVIOUR IN RATS UNDER MODERATE ELECTROMAGNETIC SHIELDING

N.A. Temuryants¹, K.N. Tumanyants^{2,1}, D.R. Khusainov¹, I.V. Cheretaev^{2,1},
E.N. Tumanyants³

¹ Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russia

² Scientific Research Center of Experimental Physiology and Biotechnology of Taurida Academy
of Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russia

³ Clinical Hospital of Simferopol, Simferopol, Republic of Crimea, Russia

Abstract. It was found that moderate electromagnetic shielding, which attenuates constant and variable components of the geomagnetic field (19 hours per day for 10 days), induces in male rats the development of depression-like behavior. This behavior is diagnosed on the basis of increased passive swimming time, decreased duration of active swimming in Porsolt test. These behaviors reach their peak on day 3–4 of the experiment. Daily administration of 1 mg/kg exogenous melatonin reduces these depression-like behaviors as soon as day 1 of the experiment and this effect persists throughout all stages of the experiment. Electromagnetic shielding and administration of 1mg/kg exogenous melatonin do not change the levels of intra-species aggressiveness. An increase of melatonin dosage to 5mg/kg even further reduced depression-like symptoms and stops an increase in the intra-species aggressiveness during the experiment. A conclusion is made that melatonin plays an important role in the mechanisms of physiological effects of weakened electromagnetic geomagnetic field.

Keywords: electromagnetic shielding, depression-like behavior, intra-species aggression, melatonin, «forced swimming» test.