

УДК 591.1: 615.849.11

ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ СЕРОТОНИНА В ЛЕЙКОЦИТАХ КРОВИ КРЫС ПРИ ДЕЙСТВИИ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ КРАЙНЕ ВЫСОКОЙ ЧАСТОТЫ

Махонина М.М., Чуян Е.Н., Бержанский В.Н., Попов В.В.

Низкоинтенсивное электромагнитное излучение крайне высокой частоты (ЭМИ КВЧ) приводит к изменению функционального состояния многих физиологических систем. В наших предыдущих исследованиях доказано антистрессорное, иммуномодулирующее, синхронизирующее и антиоксидантное действие этого вида излучения [1]. Доказано, что в механизмах антистрессорного действия ЭМИ КВЧ большое значение имеет не только снижение активности стресс-рализующей (симпатоадреналовой системы (САС)), но и увеличение активности стресс-лимитирующих систем организма, в частности, системы эндогенных опиоидных пептидов (ОпП) [1 – 4].

Однако изменение содержания серотонина (СТ), основного медиатора другой важной стресс-лимитирующей системы организма, под влиянием ЭМИ КВЧ остается не изученным. Возможно, это связано с методическими трудностями определения СТ в периферических тканях.

Современный этап развития биофизики характеризуется интенсивным развитием методов, позволяющих *in vivo* исследовать функционирование органов и тканей на клеточном и молекулярном уровнях. Одними из наиболее перспективных и активно разрабатываемых подходов для решения подобных задач являются флуоресцентные методы. Основными преимуществами люминесцентной микроскопии служат высокая чувствительность (чувствительнее обычных цито- и гистохимических методов не менее чем в 1000 раз), возможность количественного измерения содержания различных химических компонентов в клетках, доступность аппаратуры [5].

В соответствии с этой целью настоящей работы явилось изучение роли ОпП в изменении содержания СТ в лейкоцитах крови крыс с применением микроспектрального люминесцентного анализа при изолированном и комбинированном со стресс-фактором воздействии ЭМИ КВЧ в норме и условиях блокады рецепторов ОпП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальная часть работы выполнена на 80 белых беспородных крысах-самцах массой 180 – 220 граммов, полученных из опытно-экспериментального питомника Института Гигиены и Медицинской Экологии, фирма «Феникс» (г. Киев).

В экспериментальные группы отбирали животных одинакового возраста со средней двигательной активностью и низкой эмоциональностью, определяемых в тесте «открытого поля». Такой отбор позволил сформировать однородные группы животных, однотипно реагирующих на воздействия. Предварительно отобранные животные были разделены на восемь групп по десять особей в каждой.

К первой группе относились животные, которые в течение девяти суток содержались в обычных условиях вивария и служили биологическим контролем (К). Крысы второй группы ежедневно подвергались 30-минутному воздействию ЭМИ КВЧ на затылочную-воротниковую область (КВЧ). Третью группу составляли крысы, находившиеся в условиях экспериментальной стресс-реакции, которая моделировалась девятисуточным ограничением подвижности (гипокинезия, ГК). Крысы четвертой группы подвергались комбинированному воздействию ГК и ЭМИ КВЧ (ГК+КВЧ).

Воздействие ЭМИ КВЧ осуществляли ежедневно с 8.30 до 11.00 часов по 30 минут в течение девяти дней с помощью одноканальных генераторов «Луч. КВЧ–071» (регистрационное свидетельство № 783/99 от 14.07.99, выданное КНМТ МОЗ Украины о праве на применение в медицинской практике в Украине): рабочая длина волны – 7,1 мм; плотность потока мощности – 0,1 мВт/см²; частота модуляции 10±0,1 Гц; габаритные размеры излучателя, выполненного в виде «точки» – 18 x 23 мм. Для осуществления контроля над наличием ЭМИ и его мощности на выходе канала излучателя использовали сервисный прибор «РАМЕД. ЭКСПЕРТ» (ТМ 0158.00.00.00. – СП). Приборы изготовлены Центром радиофизических методов диагностики и терапии «РАМЕД» Института технической механики НАНУ, г. Днепропетровск.

ГК создавалась путем помещения крыс в специальные кассеты из оргстекла (140 × 60 × 60 мм для каждой крысы), в которых они находились в течение девяти суток по 20 часов. Ограничение подвижности крыс в клетках-пеналах вызывает стрессовую реакцию, которая зависит от степени жесткости ГК [6]. В течение четырех остальных часов проводили экспериментальные исследования, кормление и уход за животными. Полученная экспериментальная модель позволила создать одинаковую степень «жесткости» ГК для всех животных, что является необходимым условием для получения сопоставимых результатов.

Крысам пятой (К+Н), шестой (КВЧ+Н), седьмой (ГК+Н) и восьмой (ГК+КВЧ+Н) групп дополнительно с описанными экспериментальными воздействиями внутримышечно (наружная поверхность бедра) вводили синтетический блокатор рецепторов ОпП налоксон в дозе 0,4 мг/кг (0,04% раствор по 1 мл в ампулах, разработка ГНЦЛС, г. Харьков и ХГФП «Здоров'я народу»). Налаксон-М является ((-)-17-аллил-4,5(-эпокси-3,14-дигидроксиморфин-6-он) гидрохлорида дигидратом, принадлежит к группе неселективных блокаторов всех субтипов опиоидных рецепторов (ОР), устраняет центральное и периферическое

действие ОпП, включая эндогенные эндорфины, проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры. Препарат вводили в течение девяти дней эксперимента в одно и то же время с 8.00 до 10.00 часов, т.е. за 30 минут до КВЧ-воздействия. Это связано с тем, что при внутримышечном введении налоксон начинает действовать через 2-3 минуты, продолжительность его действия 2,5-3,0 часа, средний период полувыведения составляет 1 – 1,5 часа [7].

Забор периферической крови осуществлялся в первые, третьи, пятые, седьмые и девятые сутки путем пункции хвостовой вены.

Изменение содержания СТ в лейкоцитах периферической крови проводили по методу В. Falck [8] в модификации В.П. Новицкой [9]. Метод основан на реакции моноаминов с формальдегидными парами, в ходе которой образуются флуоресцирующие соединения, дающие ярко-зеленое свечение. Иных методов выявления моноаминов в мазках периферической крови в доступной нам литературе мы не встретили, тогда как определение их содержания в клетках крови может дать важную информацию о состоянии обмена этих веществ в организме.

Установка для регистрации спектров люминесценции одиночных лейкоцитов состоит из люминесцентного микроскопа МЛ-4 со спектрализующим устройством (фотометрическая насадка ФМЭЛ-ИК), фотоэлектронного умножителя (ФЭУ – прибор, необходимый для преобразования света в электрический ток), аналогово-цифрового преобразователя, персонального компьютера. Регистрация и обработка сигналов с микрофлюориметра осуществлялась с помощью специального программного обеспечения (автор – Попов В.В.) (рис. 1).

После инкубации в формальдегидных парах мазки крови исследовали с использованием люминесцентного микроскопа под глицериновой иммерсией на длине волны 525 нм при длине возбуждающего света 405 нм. Величину сигнала рассчитывали в условных единицах, что не является истинным показателем абсолютного количества вещества в клетке, но прямо пропорционально этому количеству. Среднее содержание СТ в лейкоцитах вычисляли после измерения яркости свечения десяти клеток в каждой мазке крови. Автофлуоресценцию предметного стекла без мазки крови использовали как контроль и вычитали из средней величины флуоресценции лейкоцитов.

Оценку достоверности наблюдаемых изменений осуществляли с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок после проверки на нормальность распределения. Корреляционный анализ проводили по методу Пирсона. Расчеты и графическое оформление полученных в работе данных осуществлялись с использованием программы Microsoft Excell [10] и программного пакета «STATISTICA – 6.0» [11].

Крысы содержали в условиях вивария при температуре 18 – 22°C на стандартном пищевом рационе и в стандартных условиях освещения (12 часов темнота: 12 часов свет). Световая фаза начиналась в 7.00 утра. Эксперименты проводились с соблюдением принципов «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 200) [13] и постановления первого национального конгресса по

биоэтике (Киев, 2001), закону Украины №3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» от 21.20.2006 [14].

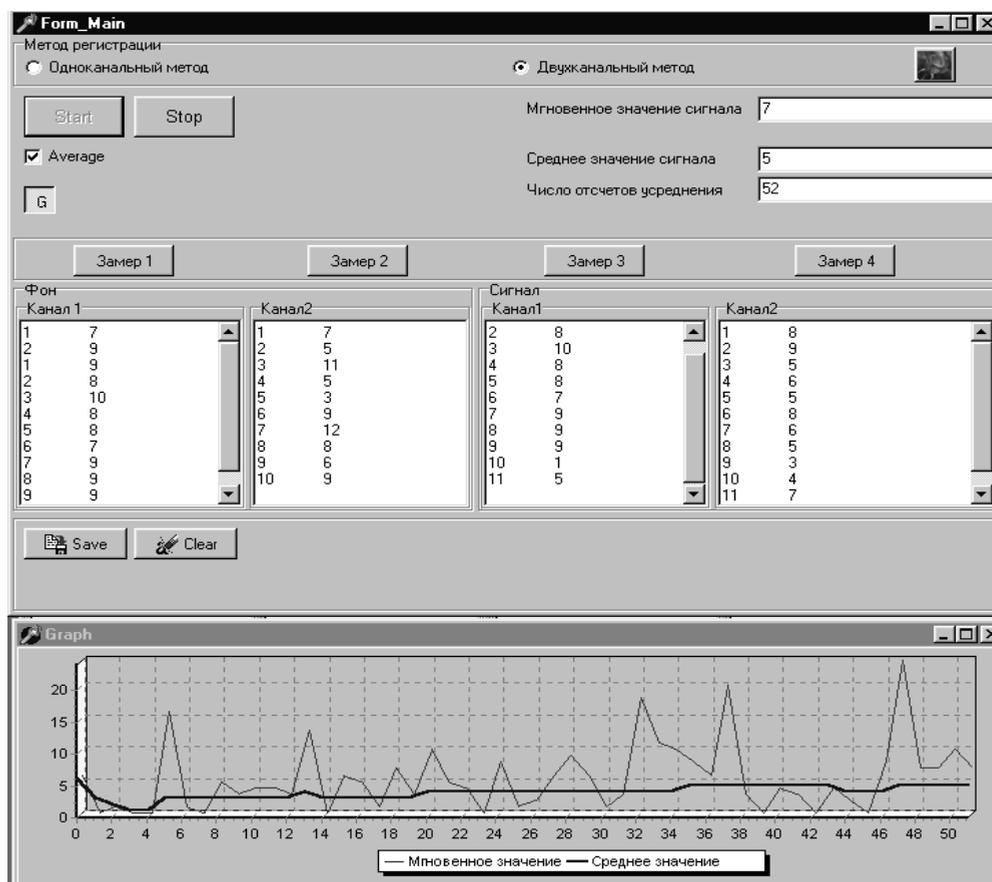


Рис. 1. Интерфейс программы регистрации сигналов микрофлюориметра.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как свидетельствуют результаты исследований, у интактных животных среднее содержание СТ в лейкоцитах находилось в пределах от $252,78 \pm 20,65$ до $313,13 \pm 18,43$ усл.ед. При введении антагониста ОР налоксона интактным животным содержание СТ достоверно не отличалось от значений, зарегистрированных у животных в контрольной группе (рис. 2-А). Эти результаты согласуются с нашими [2-4] и литературными данными [14, 15] и свидетельствуют о том, что в норме введение налоксона интактным животным не действует на изменение различных физиологических показателей. По-видимому, это связано с тем, что высвобождение ОпП происходит не «тонически», а лишь при отклонении гомеостаза от нормы.

При воздействии ЭМИ КВЧ на животных к третьим суткам наблюдения произошло увеличение содержания СТ в лейкоцитах на 25,83% ($p < 0,05$), которое в

ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ СЕРОТОНИНА В ЛЕЙКОЦИТАХ КРОВИ КРЫС

течение 5-7-х суток сохранялось на уровне тенденций ($p > 0,05$), а к девятым суткам эксперимента составило 121,72% ($p < 0,05$) относительно значений в контрольной группе животных (рис. 2-Б).

При систематическом введении налоксона не было выявлено изменений, характерных для действия изолированного ЭМИ КВЧ, не зафиксировано достоверных отличий этого показателя от значений у контрольных животных ($p > 0,05$) (рис. 2-Б). Таким образом, при блокаде ОР стимулирующего эффекта ЭМИ КВЧ в отношении увеличения содержания СТ в лейкоцитах крови не наблюдалось.

Динамика содержания СТ в лейкоцитах крови в течение девятисуточной ГК имела определенные особенности. Так, произошло резкое повышение уровня СТ в лейкоцитах крови на третьи сутки наблюдения (на 48,07%, $p < 0,01$) с последующим его снижением до уровня значений в контрольной группе к пятым суткам эксперимента. В остальные (7-9-е) сутки наблюдения было зафиксировано дальнейшее снижение этого показателя. При этом минимальное значение содержания СТ зарегистрировано на девятые сутки ГК стресса, когда оно составило 68,87% ($p < 0,01$) от значений этого показателя у животных контрольной группы (рис. 2-В).

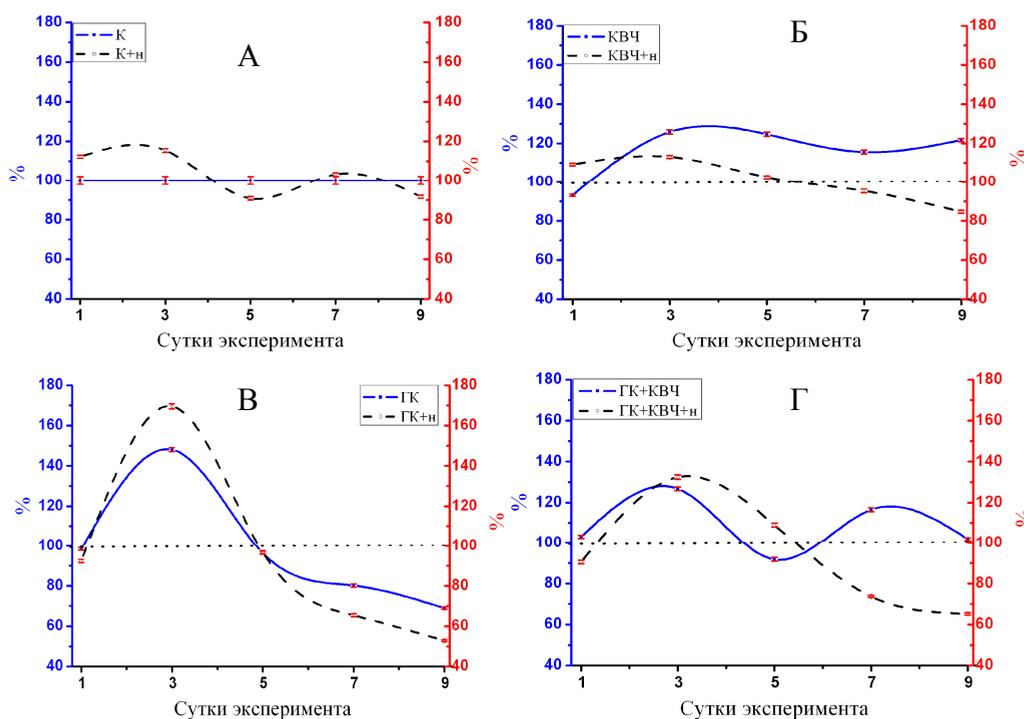


Рис. 2. Динамика содержания серотонина в лейкоцитах периферической крови крыс контрольной группы (А), при воздействиях ЭМИ КВЧ (КВЧ) (Б), гипокинезии (ГК) (В), их комбинации (ГК+КВЧ) (Г) и введении налоксона (н) (в % относительно значений в контрольной группе крыс).

Изменение содержания СТ в лейкоцитах крови крыс, находившихся в условиях ограничения подвижности на фоне блокады рецепторов ОпП, имела сходный характер, однако снижение концентрации СТ было более выражено, чем при воздействии изолированного ГК стресса. Так, девятые сутки наблюдения уровень СТ был на 23,32% ($p < 0,05$) ниже значений соответствующего показателя в третьей группе крыс (ГК).

Следовательно, блокада ОР привела к более выраженным изменениям содержания СТ в крови при ГК стрессе.

Согласно полученным данным, при систематическом воздействии ЭМИ КВЧ на животных с ограниченной подвижностью характер и направленность изменений содержания СТ в лейкоцитах были отличны от группы животных, находившихся в условиях изолированной стресс-реакции (рис. 2-Г). Так, на третьи сутки эксперимента также наблюдалось повышение содержания СТ в лейкоцитах, при этом оно составило 85,57% от значений этого показателя в третьей группе крыс (ГК) ($p < 0,01$) с последующим его снижением до уровня значений у контрольных животных на пятые сутки. Однако на седьмые и девятые сутки сочетанного с ГК воздействия ЭМИ КВЧ содержание СТ в лейкоцитах было достоверно выше, чем в группе крыс, подвергнутых изолированной ГК (на 45,4 и 45,1% соответственно, $p < 0,05$). При этом наблюдалась тенденция к повышению содержания СТ относительно значений этого показателя у интактных животных ($p > 0,05$).

Таким образом, изменений уровня СТ, характерных для ГК стресса, при действии ЭМИ КВЧ на животных, находящихся в условиях ограничения подвижности, не зафиксировано.

В группе животных, находившихся в условиях комбинированного действия ЭМИ КВЧ и ГК на фоне введения налоксона было зарегистрировано увеличение содержания СТ на третьи сутки эксперимента относительно значений в контрольной группе на 32,38% ($p < 0,02$), однако уже на пятые сутки наблюдалось снижение значений этого показателя до значений у интактных животных ($p > 0,05$), которое продолжалось и в последующие сроки наблюдения. К девятым суткам эксперимента содержание СТ в лейкоцитах составило 65,25% ($p < 0,01$) от значений у крыс контрольной группы. Причем во все сроки наблюдения достоверных отличий от значений этого показателя в группе животных, подвергнутых изолированной ГК, не зафиксировано.

Таким образом, настоящим исследованием выявлено разнонаправленное изменение содержания СТ в лейкоцитах крови крыс при воздействиях ЭМИ КВЧ и ГК стресса как в норме, так и в условиях блокады ОР.

Воздействие ЭМИ КВЧ на животных, находящихся в условиях как нормального, так и ограниченного двигательного режима привело к возрастанию содержания СТ, что свидетельствует об активации стресс-лимитирующей системы организма под влиянием этого физического фактора.

В литературе имеются лишь отдельные данные об изменении уровня СТ при воздействии низкоинтенсивных миллиметровых излучений. Так, например, зафиксирована активация СТ-ергической системы в двигательной коре мозга крыс под действием этого вида облучения [16]. Анальгезирующий и седативный

эффекты КВЧ-терапии, показанные во многих экспериментальных и клинических исследованиях [17-19], также могут быть связаны с активацией СТ-ергической эндогенной анальгезирующей системы ствола головного мозга. Эта система оказывает тормозное влияние на нейроны задних рогов спинного мозга и таким образом блокирует передачу ноцицептивной информации [20].

Элементы APUD-системы, являющиеся первичными мишенями миллиметрового излучения [1, 21], располагаются практически во всех органах и тканях, в том числе и в коже, и синтезируют биогенные амины и пептидные гормоны, в том числе и СТ. Известно, что под влиянием ЭМИ КВЧ происходит дегрануляция тучных клеток кожи и выделение СТ [22-24], который впоследствии может захватываться клетками крови для дальнейшей транспортировки. Усиление выброса секрета из тучных клеток при их дегрануляции, по-видимому, является одним из механизмов в каскаде событий, ведущих к системному ответу организма на воздействие низкоинтенсивного ЭМИ КВЧ.

Под влиянием ГК стресса динамика содержания СТ в лейкоцитах коренным образом отличалась от таковой у животных, подвергнутых действию ЭМИ КВЧ. Так, было зарегистрировано повышение уровня СТ в первые сутки ГК стресса, что, возможно, связано с активацией стресс-лимитирующей системы организма, медиатором которой является СТ [25]. Благодаря наличию СТ рецепторов в корковом слое надпочечников, СТ тормозит выделение железами глюкокортикоидов, снижая тем самым активность стресс-реализующих систем [26]. Девятисуточная ГК соответствует первой стадии (тревоги, или мобилизации) развития общего адаптационного синдрома при ГК [1, 27, 28] и характеризуется гиперактивацией САС [1, 2]. В этот период происходит истощение защитных сил организма [29], снижение активности стресс-лимитирующих систем организма на фоне активации стресс-реализующих систем организма, с чем возможно и связано снижение содержания СТ в последующие дни наблюдения.

В данной работе показано, что на фоне блокады ОР изменяется содержание СТ в лейкоцитах при различных экспериментальных воздействиях, что указывает на существование определенной связи между системой эндогенных ОпП и СТ. На связь системы ОпП и СТ указывают и данные литературы. Так, существует предположение, согласно которому эндогенные опиоиды могут модулировать метаболизм и эффекты СТ за счет воздействия на ОР [30, 31], а увеличение синтеза СТ из триптофана блокировалось налоксоном, и в то же время налоксон практически не изменял уровень триптофана в головном мозге [32, 33]. Кроме того известно, что ОпП вызывают налоксонзависимое увеличение образования и высвобождение СТ из СТ-ергических нейронов [34]. Показано, что анальгетический эффект ОпП, введенных в желудочки мозга крыс, усиливается СТ и ослабляется предварительной резерпинизацией [35], а блокада СТ-ергических рецепторов ослабляет действие ОпП [36].

Следовательно, настоящим исследованием показана вовлеченность системы ОпП в регуляцию механизмов биологического действия ЭМИ КВЧ.

Участие ОпП в механизмах биологического действия ЭМИ КВЧ показана как в наших предыдущих [2-4], так и в других исследованиях [16, 37, 38]. В частности, с

изменениями активности эндогенных ОпП связывают обезболивающий эффект и снижение состояния напряженности под влиянием низкоинтенсивного ЭМИ КВЧ [37, 39, 40]. Интересно отметить, что курс иглорефлексотерапии и электроакупунктуры также приводит к повышению в крови β -эндорфина, то есть к активации опиоидной системы [41]. Поэтому естественно предположить, что активация опиоидной системы является неспецифической реакцией организма на низкоинтенсивные воздействия.

Таким образом, с помощью микроспектрального люминесцентного анализа выявлено изменение содержания СТ в лейкоцитах периферической крови при воздействии низкоинтенсивного ЭМИ КВЧ, ГК стресса и их комбинации, показана вовлеченность системы ОпП в реализацию биологического эффекта ЭМИ КВЧ в отношении увеличения уровня СТ в лейкоцитах периферической крови.

ВЫВОДЫ

1. Воздействие ЭМИ КВЧ привело к увеличению содержания серотонина в лейкоцитах на 26%, ($p < 0,05$) относительно значений этого показателя у интактных крыс, что свидетельствует об активации одной из основных стресс-лимитирующих систем организма.

2. При действии на животных экспериментально вызванной стресс-реакции на ограничение подвижности произошло повышение содержания серотонина в лейкоцитах на третьи сутки наблюдения на 48% ($p < 0,01$) и снижение его на 5-9-е сутки эксперимента на 31% ($p < 0,01$) относительно значений в контрольной группе животных.

3. При систематическом воздействии ЭМИ КВЧ на животных с ограниченной подвижностью на третьи сутки эксперимента наблюдалось повышение содержания серотонина в лейкоцитах относительно значений в контрольной группе животных, при этом оно составило 86% от значений в группе крыс, подвергнутых гипокинетическому стрессу ($p < 0,01$). На 7-9-е сутки одновременного с гипокинезией воздействия ЭМИ КВЧ содержание серотонина в лейкоцитах было достоверно выше, чем в группе крыс, подвергнутых изолированной гипокинезии (на 45%, $p < 0,05$).

4. На фоне блокады опиоидных рецепторов изменялось содержание серотонина в лейкоцитах крови крыс, подвергнутых воздействию ЭМИ КВЧ, гипокинезии и их комбинации, что указывает на существование связи между системой эндогенных опиоидных пептидов и серотонином.

Список литературы

1. Чуян Е.Н. Нейроиммуноэндокринные механизмы адаптации к действию низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высокой частоты: Автореф. дисс. ... доктора биол. наук: 03.00.13 / КНУ. – Киев, 2004. – 417 с.
2. Чуян О.М., Махонина М.М., Заячкіова Т.В., Джелдубаева Е.Р. Взаємодія симпатoadреналової і опіодергічної систем у реакціях організму на ізольований і комбінований з гіпокінезією вплив низькоінтенсивного випромінювання надто високої частоти // Вісник проблем біології і медицини. – 2006. – С. 230-236.

3. Чуян Е.Н., Махонина М.М. Роль опиоидных пептидов в изменении концентрации цитокинов в плазме крови крыс при действии низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высокой частоты // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия». – 2006. – Т. 19 (58). – № 2. – С. 131-136.
4. Чуян Е.Н., Махонина М.М., Заячникова Т.В. Влияние блокады системы опиоидных пептидов на изменения эмоционально-поведенческих реакций крыс, вызываемые действием электромагнитного излучения крайне высокой частоты в условиях нормы и гипокинетического стресса // Нейрофизиология / Neurophysiology. – 2006. – Т. 38, № 1. – С. 52-60.
5. Самойлов В.О., Барский И.Я., Бигдай Е.В. и др. Прижизненная флюориметрия в физиологии и клинике // Мед. техника. – 1997. – № 3. – С. 3-7.
6. Коваленко Е.А., Гуровский Н.Н., Гипокинезия. – М.: Медицина, 1980. – 307 с.
7. Лоуренс Д.Р., Бенитт П.Н. Клини. фармакол. – 1993. – Т. 1-2. – 1358 с.
8. Falck B., Owman C. A detailed methodological description of the fluorescence method for the cellular demonstration of biogenic monoamines. Acta Univ. Lundensis, Section II. – 1965. – № 7.
9. Новицкая В.П. Модификация метода определения моноаминов в лейкоцитах на мазках периферической крови // Клиническая лабораторная диагностика. – № 1. – 2002. – С. 24-33.
10. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – К.: Модмон, 2000. – 319 с.
11. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2006. – 312 с.
12. Сборник договоров Совета Европы: Украинская версия // Е.М Вишневикий (пер. та ред.) – К.: Парламентське видавництво, 2000. – 654 с.
13. Закон України «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 21.02.2006 № 3447-IV // Відомості Верховної Ради України. – № 27. – 2006. – С. 990.
14. Holaday J. W. Cardiovascular consequences of endogenous opiate antagonism // Biochem. Pharmacol. — 1983.—Vol. 32. Issue 4 — P. 573-585.
15. Goldstein A., Pryor G.T., Otis L. S. et al. On the role of endogenous opioid peptides: Failure of naloxone to influence shock escape threshold in the rat // Life Sic. — 1976. — V. 18. — P. 599-604.
16. Штемберг А.С., Узбеков М.Г., Шихов С.Н. Некоторые нейротропные эффекты электромагнитных волн малой интенсивности у крыс с разными типологическими особенностями высшей нервной деятельности // ЖВНД. – 2000. – Т. 50, № 5. – С. 867-877.
17. Лиманський Ю.П., Тамарова З.А. Можливі механізми анальгетичної дії низькоінтенсивного мікрохвильового випромінювання // Нейрофизиология. – 1998. – Т. 30, № 6. – С. 439-441.
18. Ситько С.П., Скрипник Ю.А., Яненко А.Ф. Аппаратурное обеспечение современных технологий квантовой медицины / Под ред. С.П. Ситько. – К.: ФАДА, ЛТД, 1999. – 199 с.
19. Repacholi M.H. Low-level exposure to radiofrequency electromagnetic fields: health effects and research needs // Bioelectromagnetics. – 1998. – № 1. – P. 1-19.
20. Кирова Б.В. Предполагаемые механизмы КВЧ-пунктурного обезболивания // Сб. докл. 12 Российского симп. с межд. участием «Миллиметровые волны в медицине и биологии». – М.: МТА КВЧ. – 2000. – С. 57-58.
21. Чуян Е.Н. Влияние миллиметровых волн нетепловой интенсивности на развитие гипокинетического стресса у крыс с различными индивидуальными особенностями: Автореф. дис... канд. биол. наук / СГУ. – Симферополь, 1992. – 25 с.
22. Попов В.И., Рогачевский В.В., Гапеев А.Б. Дегрануляция тучных клеток кожи под действием низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высокой частоты // Биофизика. – 2001. – Т. 46, вып. 6. – С. 1096-1102.
23. Струсов В.В., Уткин Д.В., Дремучев В.А. Хирургические аспекты применения КВЧ-терапии // Миллиметровые волны в биологии и медицине. – 1995. – № 6. – С. 48-49.
24. Хижняк Е.П., Бецкий О.В., Воронков В.Н. О роли пространственного распределения поглощения ЭМИ в формировании биоэффектов при КВЧ-облучении // Сб. докл. Междунар. симпозиума «Миллиметровые волны нетепловой интенсивности в медицине». – Т. 3. – М.: ИРЭ АН СССР. – 1991. – С. 630-635.

25. Culman J., Kiss A. and Kvetnansky R. Serotonin and tryptophan hydroxylase in isolated hypothalamic and brain stem nuclei of rats exposed to acute and repeated immobilization stress // *Exp. din. Endocr.* – 1984. – Vol. 83. – P. 28-36.
26. Федосеева Г.В., Жихарев С.С., Гончарова В.А., Качанова Т.А., Разумовская Т.Л. Роль серотонина, гистамина и калликреин-кининовой системы в патогенезе приступов удушья при бронхиальной астме // *Тер. Архив.* – 1992. – № 1. – С. 47-53.
27. Михайлов А.В. Функциональная морфология нейтрофилов крови крыс в процессе адаптации к гипокинезии: Автореф. дис... канд. биол. наук: 03.00.13 / СГУ. – Симферополь, 1985. – 25 с.
28. Верко Н.П. Функциональная активность нейтрофилов крови крыс при развитии адаптационных реакций различного типа: Автореф. дис... канд. биол. наук: 03.00.13 / СГУ. – Симферополь, 2003. – 20 с.
29. Пшеничкова М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии // *Пат. физиол.* – 2001. – № 2. – С. 26-30.
30. Вальдман А.В., Бабаян Э.А., Звартау Э.Э. Психофармакологические и медико-правовые аспекты токсикоманий. – М., 1988 - с. 288
31. Hare B.D. The opioid analgesics: rational selection of agents for acute and chronic pain // *Hosp. Formul.*, 1987 – Vol.22. – P. 64-86
32. Михайлович В.А., Игнатов Ю.Д. Болевой синдром – Л., 1990 - 336 с.
33. Freye E. Opioidagonists, antagonists and mixed narcotic analgesics: Theoretical background and considerations for practical use // Berlin: Springer Verlag - 1987 - P. 108
34. Garcia-Sevilla J.A., Magnusson T., Carlsson A. Effects of enkephalins and two enzyme resistant analogues on monoamine synthesis and metabolism in rat brain // *Naunyn. Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* – 1980. – Vol. 310(3). – P. 211-218.
35. Lee R.L., Sewell R.D., Spencer P.S. Antinociceptive activity of D-ala2-D-leu5-enkephalin (BW 180C) in the rat after modification to central 5-hydroxytryptamine function // *Neuropharmacology.* – 1979. – Vol. 18(8-9). – P. 711-717.
36. Харкевич Д.А., Титов М.И. Аналгетическая активность пептидов // *Вестник Академии наук СССР.* – 1982. – № 5. – С. 54-64.
37. Lai Y., Horita A., Chou C.K., Guy A.W. Low-level microwave irradiation attenuates naloxoneinduced with drawl syndrome in morphinedependent rats // *Pharmacol. Biochem. and Behav.* – 1986. – Vol. 24, № 1. – P. 151-153.
38. Kavaliers M., Prato F.S., Ossenkopp K.S., Carson J.J.L. Opioid systems and the biological effects of magnetic fields // *Nature of Electromagnetic Field Interactions with Biological System / Ed. A.H. Frey.* – Maryland: Potamac, R.G. Landes Co. – 1994. – P. 181-194.
39. Andersson S., Lundeberg T. Accupuncture – from empiricism to science: the functional background to acupuncture effects in pain and disease // *Med. Hypotheses.* – 1995. – Vol. 45, №. 3. – P. 271-281.
40. Кулікович Ю.М., Тамарова З.А. Роль опіятних рецепторів в анальгезії, викликаній дією на точку акупунктури низькоінтенсивних міліметрових хвиль // *Мед. перспективи.* – 1999. – Т. 4, № 3. – С. 9-14.
41. Меерсон Ф.З., Пшеничкова М.Г., Кузнецова Б.А. Развитие адаптации к стрессу в результате курса транскраниальной электростимуляции // *Бюл. экспер. биол. и мед.* – 1994. – № 1. – С. 16-18.

Поступила в редакцию 07.12.2006 г..