

УДК 591.18: 615.849.11

РОЛЬ КАТЕХОЛАМИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В МЕХАНИЗМАХ АНТИНОЦИЦЕПТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ МИЛЛИМЕТРОВОГО ДИАПАЗОНА

Джелдубаева Э. Р., Чуян Е. Н.

*Таврическая академия (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Россия
E-mail: delviza@mail.ru*

Показано роль катехоламинергической системы в механизмах антиноцицептивного эффекта низкоинтенсивного электромагнитного излучения (ЭМИ) миллиметрового (ММ) диапазона. Так, при блокаде β -адренорецепторов препаратами пропранололом отмечалось незначительное снижение анальгетического эффекта низкоинтенсивного ЭМИ ММ-диапазона относительно общей продолжительности болевой реакции и ее тонического компонента. Введение ницерголина вызвало значительное уменьшение анальгетического эффекта ЭМИ, что является доказательством участия α -адренергических рецепторов в механизмах антиноцицептивного действия ЭМИ ММ-диапазона. Также показано частичное подавление антиноцицептивного эффекта при введении галоперидола, что доказывает участие дофаминергической системы в механизмах антиноцицептивного действия данного физического фактора.

Ключевые слова: низкоинтенсивное электромагнитное излучение миллиметрового диапазона, формалиновый тест, болевая реакция, норадреналин, дофамин, катехоламины.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что катехоламины (КА) являются основными гормонами и медиаторами симпатoadреналовой системы (САС), которая относится к стресс-реализующим системам организма [1–4], чрезмерное напряжение которой является (или характеризуется) важнейшим невротоподобным и аффективным расстройством [5], защитным агрессивным поведением, «болевым готовностью» [6]. Это свидетельствует об участии КА в формировании антиноцицептивных механизмов [7, 8]. Известно, что периферическое депо норадреналина (НА), осуществляющего нейромедиаторную функцию, а также дофамина (ДА) играет важную роль в регуляции болевой чувствительности [7, 9, 10].

В наших предыдущих работах, а также клинических и лабораторных исследованиях других авторов показано, что низкоинтенсивное электромагнитное излучение (ЭМИ) миллиметрового (ММ) диапазона ограничивает развитие стресс-реакции за счет предупреждения увеличения функциональной активности САС [11, 12]. Однако участие КА-ергических механизмов в реализации анальгетического эффекта ЭМИ ММ-диапазона не изучено.

В связи с вышеизложенным целью данного исследования явилось изучение роли НА- и ДА-ергических систем в механизме антиноцицептивного действия низкоинтенсивного ММ-излучения (7,1 мм; 0,1 мВт/см²) у крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальные исследования выполнены на взрослых белых крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 грамм. Для экспериментов отбирали животных со средним уровнем двигательной активности и низкой эмоциональностью, определяемых в тесте «открытого поля», которые преобладают в популяции [13]. Поэтому можно утверждать, что именно у этих животных развивается наиболее типичная реакция на любое воздействие. Для выявления роли НА-ергической системы в механизме антиноцицептивного действия ММ-излучения была проведена серия исследований, в которой экспериментальных крыс животных разделили на шесть равноценных групп (n=10). Всех животных подвергали воздействию болевого стресса в «формалиновом тесте», вызывая экспериментальную тоническую болевую реакцию. У животных 3-ей (P_β+ФТ) и 4-ой (P_β+ЭМИ ММ+ФТ) групп за 1 час до болевого теста блокировали β-адренергические рецепторы путем внутрибрюшинного введения растворенного в физиологическом растворе пропранолола (ООО «Фармакологическая компания “Здоровье”», Украина). Данный препарат вводился из расчета 5 мг на 1 кг веса животного [7]. У крыс 5-ой (H_α+ФТ) и 6-ой (H_α+ЭМИ ММ+ФТ) групп путем внутрибрюшинной инъекции раствора ницерголина («Pharmacia», Италия), вызывали блокирование α-адренергических рецепторов [14]. Препарат вводили внутрибрюшинно из расчета 1,25 мг на 1 кг веса животного за 1 час до инъекции формалина. Крысам 1-ой (ФТ) и 2-ой (ЭМИ ММ+ФТ) групп внутрибрюшинно вводили эквивалентный объем физиологического раствора (0,9 % раствор NaCl). Непосредственно перед болевым тестом крыс 2-ой (ЭМИ ММ+ФТ), 4-ой (P_β+ЭМИ ММ+ФТ) и 6-ой (H_α+ЭМИ ММ+ФТ) групп подвергали воздействию низкоинтенсивного ЭМИ ММ-диапазона.

Для оценки вклада ДА-вых систем в механизм анальгезии ММ-излучения была проведена вторая серия исследований. Экспериментальных животных разделили на четыре равноценные группы (n = 10). У животных 2-ой (Г+ФТ) и 4-ой (Г+ЭМИ ММ+ФТ) групп блокирование дофаминергических рецепторов вызывали внутрибрюшинной инъекцией препарата галоперидола («Гедон Рихтер», Будапешт, Венгрия), антагониста ДА-вых рецепторов в ЦНС. Галоперидол вводился из расчета 1,25 мг на 1 кг веса животного за 60 минут до тестирования.

Крысам 1-ой (ФТ) и 3-ей (ЭМИ ММ+ФТ) групп за 60 минут до болевого теста внутрибрюшинно вводили эквивалентный объем физраствора. Предварительному воздействию ММ-излучения за 30 минут до инъекции формалина подвергали животных 3-ей (ЭМИ ММ+ФТ) и 4-ой (Г+ЭМИ ММ+ФТ) групп.

После инъекции каждую крысу возвращали в свою клетку и с помощью специальной компьютерной программы (авторы-разработчики: Луцюк Н., Джелдубаева Э. Р., Заячникова Т. В.) регистрировали на протяжении 90 минут продолжительность болевой реакции (лизания пораженной конечности).

Воздействие ЭМИ ММ-диапазона осуществлялось с помощью терапевтического генератора «КВЧ. РАМЕД-ЭКСПЕРТ – 01» с длиной волны 7,1 мм (частота

излучения – 42,3 ГГц) и плотностью потока мощности 0,1 мВт/см², изготовленного Центром радиофизических методов диагностики и терапии «РАМЕД» Института технической механики НАНУ, г. Днепропетровск. Воздействие осуществлялось по 30 минут на затылочно-воротниковую область [15].

После проверки данных на закон нормального распределения обработку и анализ экспериментальных данных проводили с помощью параметрических методов. В качестве критерия оценки достоверности наблюдаемых изменений использовали t-критерий Стьюдента.

Эксперименты проводились с соблюдением принципов «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986) и Постановления Первого национального конгресса по биоэтике.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как показали результаты исследования, введение раствора формалина вызывало у крыс двухфазную болевую реакцию лизания пораженной конечности общей продолжительностью $902,83 \pm 20,02$ с за 90 минут наблюдения. Первая фаза болевой реакции регистрировалась в течение первых десяти минут наблюдения, ее продолжительность составила $145,67 \pm 12,00$ с. Известно, что данная ранняя фаза, длящаяся первые 5–10 минут после инъекции, обусловлена возникновением компонента острой боли «формалинового теста» и связана в основном с прямой активацией тонких немиелиновых С-волокон, большинство из которых передает импульсацию от болевых рецепторов [16, 17]. Затем через 10 минут наблюдалось развитие второй фазы, продолжительность которой составила $757,17 \pm 23,46$ с. Вторая тоническая фаза, являющаяся результатом развития воспалительного процесса в периферических тканях и изменений функций задних рогов серого вещества спинного мозга, где лежат нейроны болевых восходящих путей [18], и, по существу, являющаяся тоническим компонентом поведенческой болевой реакции, длилась 65 минут.

При предварительном воздействии ЭМИ ММ-диапазона у животных наблюдались достоверные изменения болевой реакции относительно значений соответствующих показателей у животных первой группы (ФТ). Так, общая продолжительность болевой реакции уменьшилась 46,12 % ($p < 0,001$). При этом первая острая фаза «формалинового теста» практически не развивалась, отмечалось существенное уменьшение ее длительности на 71,18 % ($p < 0,001$). Продолжительность второй тонической фазы значительно уменьшилась – на 41,46 % ($p < 0,001$) по сравнению с данным показателем у животных первой (ФТ) группы. Затухание болевой реакции отмечалось с 55-ой минуты после инъекции формалина, то есть на 10 минут раньше, чем у животных первой группы. Это свидетельствует об антиноцицептивном действии этого физического фактора.

Роль НА-ергической системы в механизме антиноцицептивного действия ЭМИ ММ-диапазона. Результаты исследования показали, что у крыс третьей группы (П_β+ФТ) при введении пропранолола – неселективного β-адреноблокатора – отмечалась тенденция к уменьшению продолжительности болевой реакции на 7,03 % ($p > 0,05$)

относительно значений этого показателя у животных контрольной группы, подвергнутых изолированной инъекции формалина (рис. 1).

Таким образом, введение пропранолола существенно не влияло на болевую чувствительность у животных, что подтверждают исследования других авторов [7, 8].

Предварительное блокирование β -адренорецепторов с помощью пропранолола на фоне воздействия ММ-излучения у животных четвертой группы (Π_{β} +ЭМИ ММ+ФТ) вызвало изменение продолжительности общей продолжительности болевой реакции (увеличилась на 4,51 %; $p>0,05$ относительно значений у животных второй группы (ЭМИ ММ+ФТ), подвергнутых воздействию ЭМИ ММ-диапазона без введения препарата. Однако продолжительность первой острой фазы болевой реакции увеличилась на 211,65 % ($p<0,001$), а второй тонической, напротив, уменьшилась на 18,31 % ($p<0,05$) относительно значений данных показателей у крыс второй группы (ЭМИ ММ+ФТ) (см. рис. 1).

По сравнению же со значениями у животных первой группы (ФТ), подвергавшихся изолированному действию болевого фактора, у крыс четвертой группы (Π_{β} +ЭМИ ММ+ФТ) продолжительность болевой реакции уменьшилась на 48,16 % ($p<0,01$) (первой острой фазы – на 11,21 %; $p>0,05$, а второй тонической – 55,27 %; $p<0,01$).

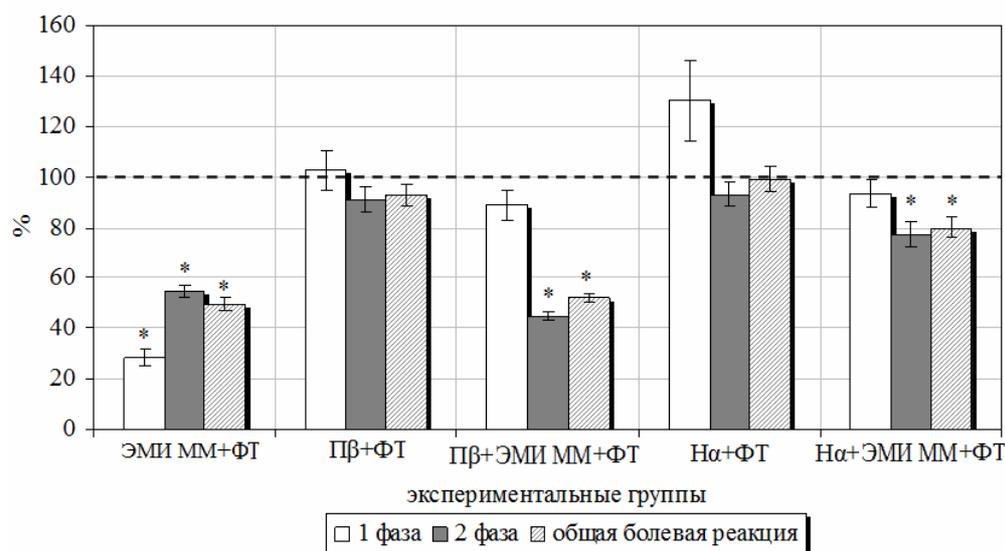


Рис. 1. Изменение продолжительности болевой (первой острой и второй тонической фаз) реакции у крыс в «формалиновом тесте» (ФТ) на фоне предварительного воздействия электромагнитного излучения миллиметрового диапазона (ЭМИ ММ), введения ницерголина (N_{α}) и пропранолола (Π_{β}) (в % относительно значений у животных, подвергнутых изолированному действию болевого фактора, принятого за 100 %)

Примечание: * – достоверность различий по критерию Стьюдента относительно значений у животных, подвергнутых изолированному действию болевого фактора.

Таким образом, блокада β -адренорецепторов не вызвала снижения анальгетического эффекта низкоинтенсивного ЭМИ ММ-диапазона относительно общей продолжительности болевой реакции и ее тонического компонента. Уменьшение анальгетической эффективности ММ-воздействия на 60,30 % при введении пропранолола регистрировалось только в первой острой фазе болевого стресса.

У животных пятой группы, которым перед ФТ дополнительно вводили α -адреноблокатор ницерголин, общая продолжительность болевой реакции не изменилась на фоне увеличения продолжительности первой фазы (на 30,21 %; $p < 0,05$) и тенденции к уменьшению второй фазы болевого стресса (ФТ). Следовательно, блокирование α -адренорецепторов также не вызывало изменения болевой чувствительности у животных (см. рис. 1).

При воздействии ММ-излучения на фоне введения ницерголина у животных шестой группы (H_{α} +ЭМИ ММ+ФТ) в ФТ произошло увеличение продолжительности болевой реакции на 61,01 % ($p < 0,001$) (первой фазы – на 227,71 % ($p < 0,001$), второй – на 41,10 % ($p < 0,001$)) относительно значений данных показателей у крыс, подвергавшихся только предварительному воздействию данного физического фактора. При этом продолжительность болевой реакции приближалась к таковой у животных, подвергнутых изолированному болевому стрессу.

Таким образом, введение ницерголина вызвало значительное уменьшение анальгетического эффекта ЭМИ ММ-диапазона на 30,26 % ($p < 0,001$), особенно проявившееся в первой острой фазе болевой реакции, что является доказательством участия α -адренергических рецепторов в механизмах антиноцицептивного действия данного физического фактора.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что выключение НА-ергической системы не влияет на фоновую болевую чувствительность крыс. Это может быть объяснено тем, что «мощность» сохранившихся, т. е. незаблокированных, норадренергических нейронов в связи с низкой биодоступностью препарата достаточна для обеспечения механизмов регуляции болевой чувствительности [7]. Однако участие НА-ергической системы (особенно α -адренорецепторов) в механизмах антиноцицептивного действия низкоинтенсивного ММ-излучения очевидно.

Роль DA-ергической системы в механизме антиноцицептивного действия ЭМИ ММ-диапазона. Как показали результаты, инъекция галоперидола вызвала у животных второй группы (Г+ФТ) уменьшение продолжительности болевой реакции на 27,27 % ($p < 0,01$) относительно значений у животных первой группы (ФТ). При этом введение галоперидола животным перед ФТ не вызвало достоверного уменьшения продолжительности первой острой фазы, но привело к существенному уменьшению продолжительности второго компонента болевой реакции (на 29,47 %; $p < 0,01$) (рис. 2).

На фоне дополнительного воздействия ММ-излучения введение галоперидола привело к недостоверным изменениям общей продолжительности болевой реакции у крыс четвертой группы (Г+ЭМИ ММ+ФТ) относительно значений у животных

второй группы. Однако продолжительность первой фазы ФТ значительно увеличилась (на 72,69 %; $p < 0,001$) по сравнению с соответствующими значениями у крыс в третьей группе (ЭМИ ММ+ФТ) (см. рис. 2).

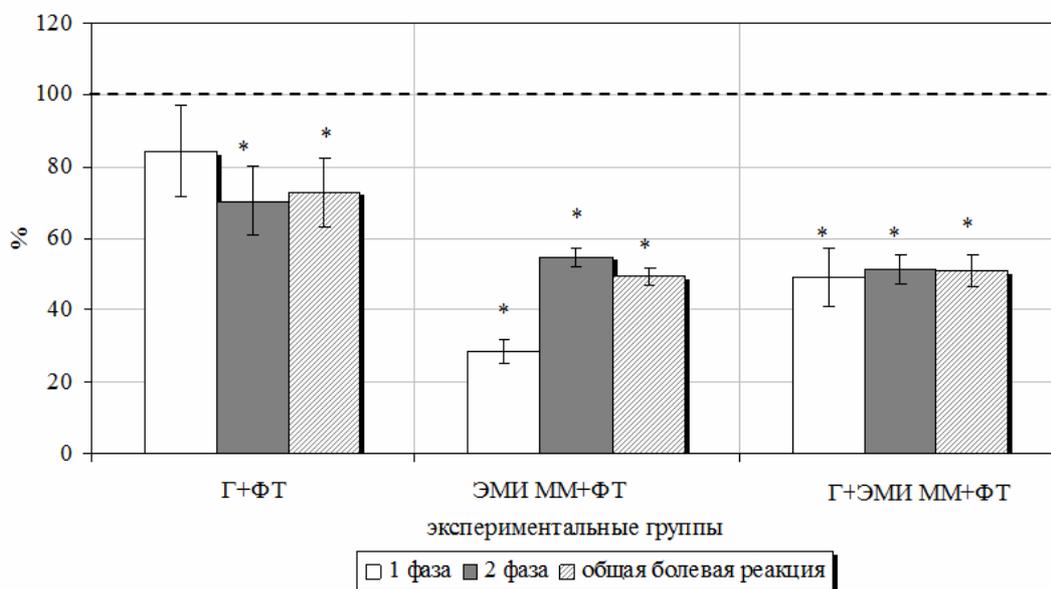


Рис. 2. Изменение продолжительности болевой (первой острой и второй тонической фаз) реакции у крыс в «формалиновом тесте» (ФТ) на фоне предварительного воздействия электромагнитного излучения (ЭМИ ММ), введения галоперидола (Г) и их комбинированного действия (в % относительно значений у животных, подвергнутых изолированному действию болевого фактора, принятого за 100 %).

Примечание: * – достоверность различий по критерию Стьюдента относительно значений у животных, подвергнутых изолированному действию болевого фактора.

Таким образом, полученные результаты показывают частичное подавление антиноцицептивного эффекта ЭМИ ММ-диапазона с помощью введения галоперидола. Это доказывает участие ДА-ергической системы в механизмах антиноцицептивного действия данного физического фактора на ранних стадиях болевой реакции.

Поскольку воздействие ЭМИ ММ-диапазона имело превентивный характер и предшествовало действию болевого стресса, следует то, что в основе антиноцицептивного действия данного физического фактора лежит способность ЭМИ ММ-диапазона модулировать чувствительность организма к болевому стресс-фактору. По-видимому, это связано с тем, что превентивное воздействие ММ-излучения вызывает эффект преактивации, увеличения потенциальной мощности КА-ергической регуляторной системы организма и подготовку клеток и организма в целом к

последующему действию активирующего или повреждающего агента [12]. Следовательно, возникающая при действии низкоинтенсивного ЭМИ ММ-диапазона активация САС и обусловленная этой активацией аналгезия способны защитить организм от повреждающего действия болевого стрессорного фактора. Явление защитных эффектов перекрестной адаптации данного физического фактора открывает перспективу применения этого физического фактора при лечении самых разнообразных болевых синдромов у человека и животных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Показана роль катехоламинергической системы в механизмах антиноцицептивного действия низкоинтенсивного ЭМИ ММ-диапазона.
2. Введение ницерголина вызвало значительное уменьшение аналгетического эффекта ЭМИ ММ-диапазона на 30,26 % ($p < 0,001$), особенно проявившееся в первой острой фазе болевой реакции, что является доказательством участия α -адренергических рецепторов в механизмах антиноцицептивного действия ЭМИ ММ-диапазона.
3. Блокада β -адренорецепторов не вызвала снижения аналгетического эффекта низкоинтенсивного ЭМИ ММ-диапазона относительно общей продолжительности болевой реакции и ее тонического компонента. Уменьшение аналгетической эффективности ММ-воздействия на 60,30 % регистрировалось только в первой острой фазе болевого стресса.
4. При введении галоперидола отмечалось частичное подавление антиноцицептивного эффекта ЭМИ ММ-диапазона (особенно продолжительности первой фазы болевой реакции – на 72,69 %; $p < 0,001$). Это доказывает участие ДА-ергической системы в механизмах антиноцицептивного действия данного физического фактора на ранних стадиях болевой реакции.

Список литературы

1. Derbyshire S. W. Cerebral responses to pain in patients with atypical facial pain measured by positron emission tomography / Derbyshire S. W., Jones A. K., Devani P., Friston K. J., Feinmann C., Harris M., Pearce S., Watson J. D., Frackowiak R. S. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 1994. – Vol. 57(10). – P. 1166–1172.
2. Chrousos G. P. The concepts of stress system disorders: overview of behavioral and physical homeostasis / Chrousos G. P., Gold P. W. // *J. A. M. A.* – 1992. – Vol. 267. – P. 1244–1252.
3. Гоженко А. І. Вміст катехоламінів у міокарді хворих на природжені та набуті пороки серця / Гоженко А. І., Беляков О. В., Кавалевська Л. А. [і др.] // *Фізіол. журнал*. – 2001. – Т. 47. – № 3. – С. 47–53.
4. Ватаева Л. А. Влияние сроков отлучения от самки на поведение в открытом поле и состояние симпатoadреналовой системы у крыс, выращенных в условиях социальной изоляции / Ватаева Л. А., Михайленко В. А., Кассиль В. Г. // *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*. – 2002. – Т. 38, № 1. – С. 66–70.
5. Чугунов В. С. Неврозы, неврозоподобные состояния и симпатико-адреналовая система / Чугунов В. С., Васильев В. Н. – М.: Медицина, 1984. – 192 с.
6. Carter C. S. Integrative functions of lactational hormones in social behavior and stress management / Carter C. S., Altemus M. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1997. – V. 807. – P. 164 – 174.
7. Брагин Е. О. Нейрохимические механизмы регуляции болевой чувствительности / Брагин Е. О. – М.: Изд-во Ун-та дружбы народов, 1991. – 247 с.

8. Калюжный Л. В. Физиологические механизмы регуляции болевой чувствительности / Калюжный Л. В. // М.: Медицина, 1984. – 215 с.
9. Cheng T. C. Severe chest pain due to infectious mononucleosis / Cheng T. C. // Postgrad. Med. – 1983. – Vol. 73(1). – P. 149–154.
10. Яснецов В. В. Влияние нейротропных средств на электроakupунктурную анальгезию в эксперименте: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Яснецов В. В. – М., 1982. – 20 с.
11. Гордон Б. М. Цитобиаминальный статус тимуса крыс после болевого стресса и локального КВЧ-воздействия / Гордон Б. М., Меркулова Л. М., Девентра Карки, Гордон Д. С. // Сб. докладов 10 Российск. симпоз. с Междун. участием «Миллиметровые волны в биологии и медицине». – М.: МТА КВЧ. – 1995. – С. 115–117.
12. Чуян Е. Н. Нейроімуноендокринні механізми адаптації до дії низькоінтенсивного електромагнітного випромінювання надто високої частоти : автореф. дис... докт. біол. наук / Чуян Е. Н. – Київ, 2004. – 40 с.
13. Чуян Е. Н. Влияние миллиметровых волн нетепловой интенсивности на развитие гипокинетического стресса у крыс с различными индивидуальными особенностями: автореф. дис... канд. биол. наук / Чуян Е. Н. – Симферополь, 1992. – 25 с.
14. Логановский К. Н. Сермион. Актуальные вопросы применения в клинической практике / Логановский К. Н., Юрьев К. Л. // Український медичний часопис. – 2005. – № 1 (45). – С. 49–57.
15. Чуян Е. Н. Механизмы антиноцицептивного действия низкоинтенсивного миллиметрового излучения / Е. Н. Чуян, Э. Р. Джелдубаева. – Симферополь: ДИАЙПИ, 2006. – 458 с.
16. Oyama T. Dual effect of serotonin on formalin-induced nociception in the rat spinal cord / Oyama T., Ueda Y., Kuraishi Y., Akaike A., Saton V. // Neuroscience Research. – 1996. – V. C 25. – P. 129–135.
17. Dubuisson D. The formalin test: a quantitative study of the analgesic effects of morphine, meperidine and brainstem stimulation in rats and cats / Dubuisson D., Dennis S. G. – 1997. – C 4. – P. 161–164.
18. Shibata M. Modified formalin test: characteristic biphasic pain response / Shibata M., Ohkubo T., Takahashi H., Inoki R. // Pain. – 1989. – V. 38, № 3. – P. 347–352.

**ROLE IN THE MECHANISMS CATECHOLAMINERGIC OF
ANTINOCICEPTIVE EFFECT OF LOW-INTENSITY ELECTROMAGNETIC
RADIATION OF MILLIMETER RANGE**

Dzheldubaeva E. R., Chuyan E. N.

*V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Crimea, Russia
E-mail: delviza@mail.ru*

Showing the role of catecholaminergic systems in the mechanisms of antinociceptive effect of low-intensity electromagnetic radiation (EMR), millimeter (mm) range. Thus, when β -adrenoceptor blockade preparatomi propranolol not noted a significant decrease in the analgesic effect of low-intensity EMR MM range relative to the total duration of pain response and its tonic component. Reducing the analgesic effectiveness of EHF exposure to 60,30 % ($p < 0,001$) when administered propranolol was detected only in the first phase of acute pain stress. Introduction of nicergoline has caused a significant decrease in the analgesic effect of EHF EMR at 30,26 % ($p < 0,001$), especially manifested in the first acute phase of the pain response, which is a proof of the participation of α -adrenergic receptors in the mechanisms of antinociceptive action of EHF EMR. Also shown in partial suppression of antinociceptive effect of EMR MM-diapanoza by administering

haloperidol, which proves that the dopaminergic system involved in the mechanisms of antinociceptive action of physical factors in the early stages of the pain reaction.

Keywords: low-intensity electromagnetic radiation of millimeter range, formalin test, pain reaction, noradrenaline, dopamine, catecholamines.

References

1. Derbyshire S. W., Jones A. K., Devani P. et al., Cerebral responses to pain in patients with atypical facial pain measured by positron emission tomography, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **57**, **10**, 1166 (1994).
2. Chrousos G. P., Gold P. W., The concepts of stress system disorders: overview of behavioral and physical homeostasis – *JAMA*, **267**, 1244 (1982).
3. Gozhenko A. I., Belyakov O. V., Kavalevska L. A. et al., Catecholamine content in the myocardium of patients with congenital and acquired heart defects, *Fiziol. Journal*, **47**, **3**, 47 (2001).
4. Vataeva L. A., Mikhailenko V. A., Kassil V. G., Effect of timing of weaning of female behavior in the open field and the state of the system simpatoadrenalovoj rats reared in social isolation, *Evolutionary Biochemistry and Physiology*, **38**, **1**, 66 (2002).
5. Chugunov V. S., Vasiliev V. N., *Neuroses, neurosis-like states and sympathetic-adrenal system*, 192 p. (M., Medicine, 1984).
6. Carter C. S., Altemus M., Integrative functions of lactational hormones in social behavior and stress management, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **807**, 164 (1997).
7. Bragin E. O., *The neurochemical mechanisms of regulation of pain sensitivity*, 247 p. (M., Publishing House of the University Press of Friendship of Peoples, 1991).
8. Kalyuzhny L., *Physiological mechanisms of regulation of pain sensitivity*, 215 p. (M., Medicine, 1984).
9. Cheng T. C., Severe chest pain due to infectious mononucleosis, *Postgrad. Med.*, **73**, **1**, 149 (1983).
10. Yasnetsov V. V., *Effect of neurotrophic agents on electroacupuncture analgesia in the experiment*, 20 p. (M., 1982).
11. Gordon B. M., Merkulova L. M., Daventry Karki, Gordon D. S., Tsitobioaminny status thymus of rats after local pain and stress of EHF-influence, *Coll. 10 Russian reports. Sympos. with Internat. participation "Millimeter waves in biology and medicine"*, p. 115–117 (M., MTA EHF, 1995).
12. Chuyan E. N., *Neuroimmunoendokrynni mechanisms of adaptation to low intensive electromagnetic radiation of extremely high frequency*, 40 p. (Kyiv, 2004).
13. Chuyan E. N., *Influence of millimeter waves on the development of non-thermal intensity hypokinetic stress in rats with various individual characteristics*, 25 p. (Simferopol, 1992).
14. Loganovsky K. N., Yuryev K. L., Pressing questions of application in clinical practice, *Ukrainsky medichny chasopis*, **1**, **45**, 49 (2005).
15. Chuyan E. N., Dzheldubaeva E. R., *The mechanisms of antinociceptive effect of low-intensity millimeter radiation*, 458 p. (Simferopol, DIAYPI, 2006).
16. Oyama T., Ueda Y., Kuraishi Y., Akaike A., Saton V., Dual effect of serotonin on formalin-induced nociception in the rat spinal cord, *Neuroscience Research*, **25**, 129 (1996).
17. Dubuisson D., Dennis S. G., The formalin test: a quantitative study of the analgesic effects of morphine, meperidine and brainstem stimulation in rats and cats, *Pain*, **54**, **C 4**, 161 (1997).
18. Shibata M., Ohkubo T., Takahashi H., Inoki R., Modified formalin test: characteristic biphasic pain response, *Pain*, **38**, **3**, 347 (1989).