Ученые записки Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского
Серия «Биология, химия». Том 1 (67). 2015. № 3. С. 56–64.

УДК 612.8/57.042/615.21

ОСОБЕННОСТИ ПРОТИВОБОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ АСПИРИНА У КРЫС-САМОК В УСЛОВИЯХ УМЕРЕННОГО ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ЭКРАНИРОВАНИЯ

Хусаинов Д. Р., Темурьянц Н. А., Туманянц К. Н.

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

Эксперименты проведены на 240 белых беспородных крысах-самках массой 180–200 г., из которых на 7-й день эксперимента были выбраны 80 крыс, находящихся в фазе диэструса. Животные тестировались в болевых моделях «Горячая пластина» и «Электростимуляция». Установлено, что умеренное ЭМЭ значительно снижает противоболевой эффект терапевтической дозы аспирина (40 мг/кг). Так, в тесте «Горячая пластина» анальгетический эффект аспирина на фоне ЭМЭ снизился на 100 %, а в тесте «Электростимуляция» – на 55 %. Выявлено, что в случае с самками аспирин компенсирует негативное действие ЭМЭ, а в случае самцов полностью подавляется негативным эффектом ЭМЭ.
Ключевые слова: электромагнитное экранирование, аспирин, боль, анальгезия, диэструс.

ВВЕДЕНИЕ

В работах многих авторов показано, что умеренное электромагнитное экранирование (ЭМЭ) вызывает заметные изменения в функционировании живых организмов: смещаются фазы биологических ритмов, снижается работоспособность, подавляется половая мотивация, усиливается агрессивность и изменяется болевая чувствительность [1–6]. Кроме этого, ЭМЭ может существенно изменять физиологическую реакцию организма на действие биологически активных веществ, в частности фармпрепаратов [7]. В предыдущих исследованиях [8] нами было установлено подавление противоболевой активности аспирина у крыс-самцов, которые находились в условиях умеренного ЭМЭ. Признанным фактом является наличие гендерных отличий болевой чувствительности [9–11], которые могут модулироваться на фоне воздействия ЭМЭ. Цель исследования: выяснить особенности противоболевой активности аспирина у крыс-самок в фазе диэструса, подвергшихся воздействию умеренного ЭМЭ, и сравнить полученные данные с результатами наших предыдущих исследований на крысах-самцах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изначально были отобраны 240 белых беспородных крыс-самок массой 180–200 г., которые были поделены на восемь групп по 30 особей в каждой. Для

экспериментальной работы были отобраны крысы-самки в фазе диэструса, со средней двигательной активностью и средней болевой реактивностью. Фаза эстрального цикла была определена по влагалищным мазкам согласно общепринятой методике [12]. Ранее было установлено, что в фазе диэструса самки крыс наименее чувствительны к боли, а наиболее – в метаэструсе [13].

Экранирующая камера, использованная в работе, представляла собой комнату размером 2x3x2 м, изготовленную из железа «Динамо». Коэффициент экранирования B_{DC} составляет для вертикальной составляющей 4,4, для горизонтальной – 20. Внутри камеры для частот выше 170 Гц и в области частот от $2x10^{-3}$ до 0,2 Гц уровень спектральной плотности магнитного шума ниже 10 нТл/Гц. Коэффициент экранирования камеры на частотах 50 и 150 Гц порядка трех. На частотах больше 1 МГц имеет место практически полное экранирование. Таким образом, в нашем исследовании применялось экранирование, ослабляющее как постоянную, так и переменную компоненты геомагнитного поля.

Сто двадцать крыс в течение 7 дней находились в условиях ЭМЭ. Остальные сто двадцать крыс находились в условиях имитации ЭМЭ. В шестидневный период животные всех 8 групп (n=30) прогонялись в болевых тестах «Горячая пластина» и «Электростимуляция». На седьмой день из общей выборки самок (n=240) были отобраны 80 особей, находящихся в фазе диэструс. При этом 40 крыс были выбраны из особей, подверженных ЭМЭ. Из них 20 животным внутрибрюшинно вводили физиологический раствор (0,2 мл), которые сформировали две группы «ЭМЭ» (n=10+10). Оставшимся двадцати вводили аспирин в дозе 40 мг/кг (0,2 мл.) – группы «аспирин+ЭМЭ» (n=10+10).

Сорок крыс-самок, которые находились в условиях имитации ЭМЭ, подверглись следующему разделению: 20 животным внутрибрюшинно вводили физиологический раствор в объеме 0,2 мл – контрольные группы (n=10+10). Оставшимся крысам – аспирин на физиологическом растворе в дозе 40 мг/кг в объеме 0,2 мл – группы «аспирин» (n=10+10).

Следовательно, в результате описанных манипуляций были сформированы два набора групп, по десять особей в каждой: контроль – «аспирин» – «ЭМЭ» – «аспирин+ЭМЭ». Каждый набор групп тестировался в классических болевых моделях: «Горячая пластина» и «Электростимуляция».

Статистическая обработка осуществлена с помощью критерия Манна-Уитни. Для иллюстративности материала все данные переведены в проценты по отношению к контрольным значениям.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведённого исследования свидетельствуют о том, что у крыс группы «ЭМЭ», находившихся в течение 7 дней в условиях умеренного ЭМЭ в тесте «Горячая пластина», резко снижается латентный период болевой реакции (ЛПБР) и составляет 57,5 % ($p \leq 0,001$) от контрольных значений. Полученный результат полностью совпадает с литературными [8, 14] данными, в которых показано заметное усиление болевой чувствительности животных после семидневного ЭМЭ (рис. 1). Следует отметить, что показатели ЛПБР в группе

«аспирин ЭМЭ» составили 132 % от контрольных значений, но данные различия не достигали достоверного уровня значимости. При этом показатели ЛПБР группы «ЭМЭ» (57,5 %) были существенно более малыми по сравнению с группой «аспирин» (232 %) и в наших исследованиях эта разница составила 174,5 % ($p \leq 0{,}001$, рис. 1). Также при сравнении ЛПБР группы «аспирин+ЭМЭ» (132 %) с группой «ЭМЭ» (57,5 %) выявлено достоверное отличие показателя на 74,5 % ($p \leq 0{,}01$, рис. 1). Полученные данные свидетельствуют о том, что в условиях ЭМЭ увеличивается болевая чувствительность крыс-самок, которая полностью нивелируется аспирином. Но при этом ЭМЭ подавляет противоболевую активность аспирина.

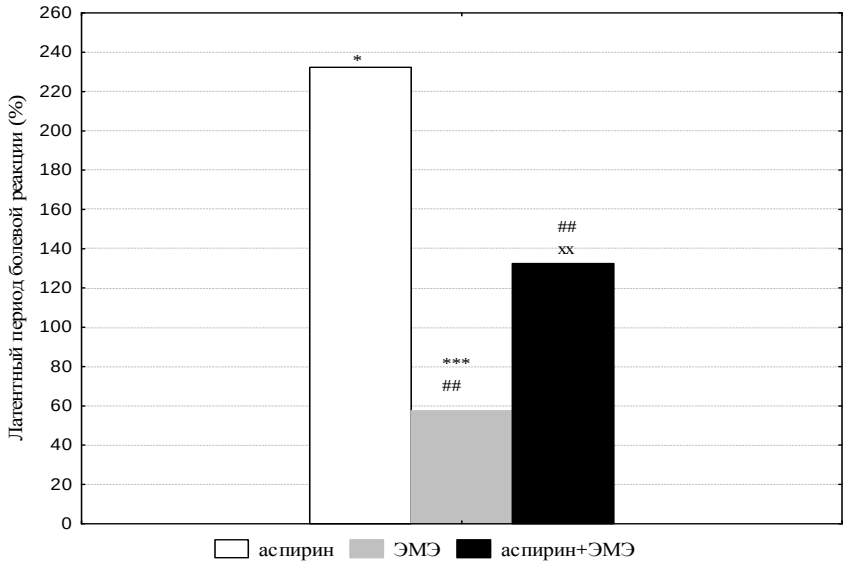

Рис. 1. Изменение латентного периода болевой реакции крыс в тесте «Горячая пластина» при введении аспирина в дозе 40 мг/кг на фоне ЭМЭ.

Примечания: значения контрольной группы приняты за 100 %, условные обозначения групп указаны в разделе методика, * – $p \leq 0{,}05$, *** – $p \leq 0{,}001$ достоверные отличия по сравнению с контрольной группой, ## – $p \leq 0{,}01$ достоверные отличия по сравнению с группой «аспирин», xx – $p \leq 0{,}01$ достоверные отличия между двумя экспериментальными группами «ЭМЭ» и «аспирин+ЭМЭ».

На следующем этапе исследования были выяснены особенности изменения болевого порога (БП) крыс-самок в тесте «Электростимуляция». У крыс, находившихся в условиях ЭМЭ, антиноцицептивный эффект аспирина полностью нивелировался, как и в случае с тестом «Горячая пластина». При рассмотрении экспериментальных данных (рис. 2) видно, что введение аспирина увеличивает БП до 142 % ($p \leq 0{,}05$) по сравнению с показателем контрольной группы. У животных, находившихся в условиях действия ЭМЭ, регистрировался БП достоверно ниже

контрольной группы и составлял 65 % от ее значения. Акцентируем внимание на том, что в группе «аспирин+ЭМЭ» БП практически восстанавливается до контрольных значений (97 %). При сравнении уровня БП в группах «аспирин» (142 %) и «аспирин+ЭМЭ» (97 %) с показателем группы «ЭМЭ» (65 %) выявляются следующие особенности: БП группы «аспирин» выше такового у группы «ЭМЭ» на 77 % ($p \leq 0,01$), а БП группы «аспирин+ЭМЭ» – на 32 % ($p \leq 0,05$). Следовательно, полученные результаты позволяют заключить, что введение аспирина (40 мг/кг) крысам-самкам нивелирует негативное явление снижения БП под действием ЭМЭ. Одновременно с этим противоболевая активность аспирина не проявляется, т.к. значения БП в группе «аспирин+ЭМЭ» соответствуют таковому у контрольных животных.

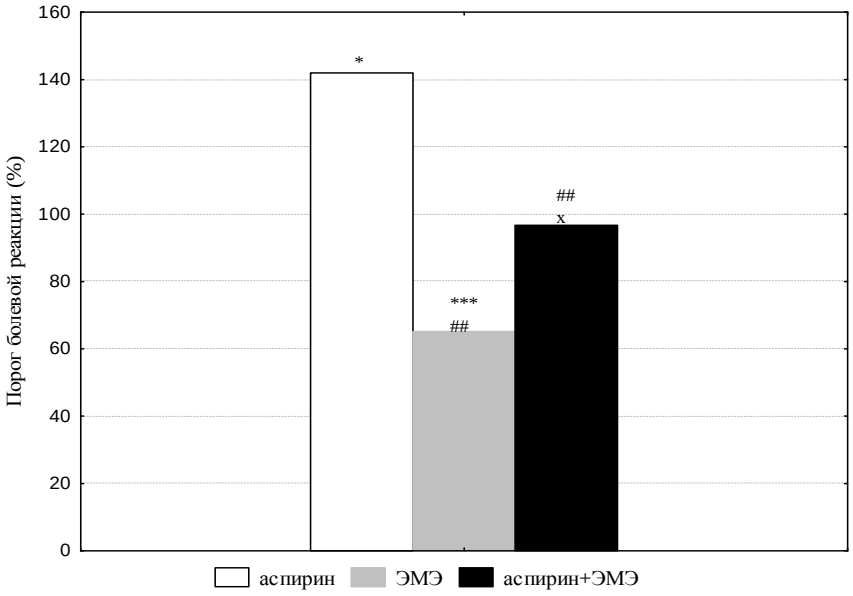

Рис. 2. Изменение порога болевой реакции крыс в тесте «Электростимуляция» при введении аспирина в дозе 40 мг/кг на фоне ЭМЭ.

Примечания: * – $p \leq 0,05$, *** – $p \leq 0,001$ достоверные отличия по сравнению с контрольной группой, ## – $p \leq 0,01$ достоверные отличия по сравнению с группой «аспирин», x – $p \leq 0,05$ достоверные отличия между двумя экспериментальными группами «ЭМЭ» и «аспирин+ЭМЭ»; остальные обозначения такие же, как и на рис. 1.

Таким образом, пребывание крыс-самок в условиях умеренного ЭМЭ в течение семидневного периода вызывает существенное изменение болевой чувствительности. Так, под влиянием ЭМЭ резко снижаются показатели как ЛПБР, так и БП у экспериментальных животных, что полностью соответствует литературным данным и нашим предыдущим исследованиям [3, 8, 14]. Кроме того,

под влиянием ЭМЭ изменяется не только болевая чувствительность крыс-самок, но и реактивность их организма на введение фармакологического препарата аспирина. Результаты нашего исследования однозначно показывают, что антиноцицептивная активность аспирина в условиях ЭМЭ у крыс-самок полностью подавляется, т.к. в тесте «Горячая пластина» ЛПБР достоверно снизился на 100 %, а в тесте «Электростимуляция» БП – на 45 % ($p \leq 0{,}05$) по сравнению с влиянием аспирина на нативных крыс. При этом показатели ЛПБР и БП в группе «аспирин+ЭМЭ» не демонстрируют достоверных отличий от контрольных значений.

В предыдущем исследовании [8] мы изучали ЛПБР крыс-самцов в тесте «горячая пластина» в идентичной экспериментальной парадигме, поэтому в настоящей работе считаем целесообразным провести сравнение реакции крыс-самцов с крысами-самками.

В результате проведенного сравнения было выяснено, что ЛПБР как крыс-самцов, так и крыс-самок в условиях семидневного ЭМЭ снижается и находится в сопоставимых пределах: 50–60 % от контрольных значений (табл. 1). В группах «аспирин» сравнение показателей самцов и самок выявляет противоболевую активность аспирина в обоих случаях, однако на самок этот препарат оказывал более выраженное воздействие. В группах «аспирин+ЭМЭ» были получены отличающиеся результаты. Так, у самцов этой группы ЛПБР составил 46 % ($p \leq 0{,}001$) от контрольных значений, а у самок – 132 %, недостоверно превышая контрольный уровень.

Таблица 1.

Значения латентного периода болевой реакции крыс (ЛПБР) самцов и самок в тесте горячая пластина.

Самцы Значение ЛПБР у соответствующих групп. p_1 – отличия по отношению к контрольной группе.	Самки Значение ЛПБР у соответствующих групп. p_1 – отличия по отношению к контрольной группе. p_2 – отличия выраженности реакции по отношению к соответствующей группе самцов.
ЭМЭ – 51 % ($p_1 \leq 0{,}001$) аспирин – 151 % ($p_1 \leq 0{,}001$) аспирин+ЭМЭ – 46 % ($p_1 \leq 0{,}001$)	ЭМЭ – 57,5 % ($p_1 \leq 0{,}001$) аспирин – 232 % ($p_1 \leq 0{,}05$; $p_2 \leq 0{,}01$) аспирин+ЭМЭ – 132 % ($p_2 \leq 0{,}01$)

Примечание: обозначения те же, что и на рис.1.

Следовательно, можно констатировать, что в условиях теста «Горячая пластина» болевая чувствительность самцов и самок под воздействием семидневного ЭМЭ характеризуется сопоставимым уровнем усиления и гендерные отличия в этом случае не проявляются. Однако уже при действии аспирина на нативных самцов и самок последние демонстрируют большую чувствительность к

антиноцицептивному влиянию препарата. В группах «аспирин+ЭМЭ» половые отличия проявляются еще в большей степени: ЛПБР самцов остается значимо меньшим по сравнению с контрольной группой, а у самок – на уровне тенденции превышает их. Это значит, что в случае с самками аспирин компенсирует негативное действие ЭМЭ, хотя и не проявляет противоболевой активности.

Механизм противоболевой активности аспирина не может иметь половых различий, следовательно, отмеченное отличие между самцами и самками связано с изначальными физиологическими особенностями болевой чувствительности у разных полов [9–11]. И, как показали результаты нашего исследования, противоболевая эффективность аспирина у самок существенно выше, чем у самцов. В связи с чем мы полагаем, что у самцов в условиях умеренного ЭМЭ «мощности» противоболевой активности аспирина недостаточно для снятия негативного влияния ЭМЭ.

Известно, что ведущую роль в биологической активности аспирина отводят подавлению активности циклооксигеназ и всей системы воспаления [15]. Кроме этого, аспирин способен оказывать тормозное влияние на нервные клетки и подавлять нервную передачу импульсов [16–18], что также обеспечивает противоболевой эффект. Воздействие ЭМЭ на ноцицепцию реализуется посредством влияния на систему эндогенных морфинов, синтез мелатонина и затрагивает систему медиаторов воспаления [3–5]. Мы полагаем, что ЭМЭ конкурирует с противоболевой активностью аспирина именно на уровне ферментов воспаления и, возможно, через систему циклооксигеназ. Также мы не исключаем, что эта конкуренция может реализовываться на уровне элементов периферической нервной системы. Следовательно, в условиях умеренного ЭМЭ указанные системы могут изменять свою реактивность, что и обеспечивает экспериментально выявленные феномены.

Опираясь на полученные результаты, мы предполагаем, что описанные конкурентные взаимоотношения между ЭМЭ и аспирином в случае самцов сдвинуты в сторону ЭМЭ, а в случае с самками – примерно равноценны.

Следует отметить, что в случае с самцами в использованной экспериментальной парадигме исследовался только ЛПБР. Поэтому становится актуальным последующее исследование БП самцов и сравнение полученных данных с результатами, которые получены на самках.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты настоящей работы продемонстрировали, что ЛПБР самок более чувствителен к действию аспирина в условиях ЭМЭ, нежели у самцов.

Дальнейшие исследования позволят расширить представления об особенностях болевой реакции животных разных полов, находящихся в условиях ЭМЭ и действия аспирина.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 15-04-06054 (проект «Феноменология и механизмы действия слабых электромагнитных

факторов: ослабленного электромагнитного поля Земли и низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высокой частоты»).

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».

Список литературы

1. Девицин Д. В. Динамика физиологических характеристик и эмоционально-поведенческой реактивности животных в преформированной геомагнитной среде / Д. В. Девицин, Н. А. Пальчикова, А. В. Трофимов [и др.] // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2005. – № 3. – С. 71–77
2. Дубров А. П. Геомагнитное поле и жизнь (Краткий очерк по геомагнитобиологии). / под ред. Ю. А. Холодова. – Л.: Гидрометеоиздат, 1974. – 176 с.
3. Темурьянц Н. А. Динамика и инфрадианная ритмика температурной/болевой чувствительности моллюска Helix в условиях воздействия электромагнитных полей / Н. А. Темурьянц, А. С. Костюк, К.Н. Туманянц // Нейрофизиология. – 2010. – Т. 42, № 4. – С. 329–339.
4. Темурьянц Н. А. Роль опиодной системы в модуляции термоноцицептивной чувствительности моллюсков при действии слабых электромагнитных факторов / Н. А. Темурьянц, А. С. Костюк // Нейрофизиология. – 2011. – Т. 43, № 5. – С. 432–441.
5. Темурьянц Н. А. Участие мелатонина в изменении ноцицепции моллюсков и мышей при длительном электромагнитном экранировании / Темурьянц Н. А., Костюк А. С. // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2013. – Т. 99, № 11. – С. 1333–1341.
6. Wever R. Human circadian rhythms under the influence of weak electric fields and the different aspects of these studies / R. Wever // International journal of biometeorology. – 1973. – V. 17, № 3. – P. 227–232.
7. Рапопорт С. И. Хронобиология и хрономедицина: Руководство / Под ред. С. И. Рапопорта, В. А. Фролова, Л. Г. Хетагуровой – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2012. – 480 с.
8. Хусаинов Д. Р. Умеренное электромагнитное экранирование крыс нивелирует противоболевой эффект аспирина / Д. Р. Хусаинов, Н. А. Темурьянц, И. И. Коренюк, И. В. Черетаев, А. В. Чайка, К. Н. Туманянц // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 7. – С. 76–78.
9. Manson J. A. E. Pain: sex differences and implications for treatment / J. A. E. Manson // Metabolism. – 2010. – V. 59, Supp. 1. – P. 16–20.
10. Berkley K. J. Sex differences in pain / K. J. Berkley / Behavioral and Brain Sciences. – 1997. – V. 20, № 3. – P. 371–380.
11. Fillingim R. B. Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings / R. B. Fillingim, C. D. King, M. C. Ribeiro-Dasilva, B. Rahim-Williams, J. L. Riley // The journal of pain. – 2009. – V. 10, № 5. – P. 447–485.
12. Котельников А. В. Характеристика эстрального цикла белых крыс на разных этапах онтогенеза при введении витамина Е / А. В. Котельников, С. В. Котельникова // Вестник Астраханского государственного технического университета. – 2005. – № 3 (26). – С. 215–218.
13. Martínez-Gómez M. Assessing pain threshold in the rat: changes with estrus and time of day / M. Martínez-Gómez, Y. Cruz, M. Salas, R. Hudson, P. Pacheco // Physiology & behavior. – 1994. – V. 55, № 4. – P. 651–657.
14. Темурьянц Н. А. Роль дофаминовых рецепторов в механизмах изменения ноцицепции при электромагнитном экранировании / Н. А. Темурьянц, А. С. Костюк, К. Н. Туманянц, Н. С. Ярмолюк // Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского. Серия: «Биология, химия». – 2015. – Т. 27 (66), № 1. – С. 186–196.

15. Машковский М. Д. Лекарственные средства. 15-е издание. Пособие для врачей. Справочник / М. Д. Машковский – М.: Новая Волна, 2005. – 1164 с.
16. Черетаев И. В. АТФ-зависимые и кальциевые механизмы влияния салицилатов на электрические потенциалы нейронов моллюска *Helix albescens* / И. В. Черетаев, И. И. Коренюк, Д. Р. Хусаинов [и др.] // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2015. – Т. 101, № 3. – С. 326–336.
17. Хусаинов Д. Р. Влияние ацетилсалициловой кислоты и её солей на синаптическую задержку в подглоточных ганглиях улитки / Д. Р. Хусаинов, И. В. Черетаев, О. В. Катюшина // Таврический медико-биологический вестник. – 2011. – Т. 14, № 4, Ч. 2 (56). – С. 171–174.
18. Черетаев И. В. Механизм действия салициловой кислоты и её солей на нейроны улитки / И. В. Черетаев, И. И. Коренюк, Д. Р. Хусаинов [и др.] // Нейрофизиология. – 2012. – Т. 44, № 2. – С. 178–181.

FEATURES OF ANALGESIC ACTIVITY OF ASPIRIN IN RATS-FEMALES UNDER CONDITIONS OF MODERATE ELECTROMAGNETIC SHIELDING

Khusainov D. R., Temuryants N. A., Tumanyants K. N.

V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Crimea, Russian Federation
E-mail: gangliu@yandex.ru

In modern conditions the organisms are exposed to a variety of influences, including electromagnetic shielding (EMS), which is able to change the sensitivity of living systems to the action of biologically active substances. In this connection it becomes relevant the study of the characteristics of analgesic activity of aspirin in female rats exposed to moderate EMS. The experimental sample consisted of 240 albino female rats weighing 180–200 g, which were divided into eight groups of 25 animals each. Of the eight samples were formed two sets of groups of the following composition: control, “aspirin”, “EMS”, “aspirin+EMS”. On the 7th day of the experiment from 240 females were chosen 80 females, all in the phase of diestrus. Each set of groups individually tested in “Hot plate” and “Electrostimulation”. For the experimental work were selected rats with an average motor activity and average pain reactivity.

Set moderate EMS significantly reduces the analgesic effect of therapeutic doses of aspirin (40 mg/kg) in outbred female rats. So in “Hot plate” in rats under the conditions of EMS analgesic effect of aspirin decreased by 100%, and in the test “Electrostimulation” by 55 %. Consequently, EMS reduces the sensitivity of female rats to the analgesic effect of aspirin. When comparing the experimental female rats data rats males revealed that under the conditions of the test “Hot plate” pain sensitivity of males and females under the influence of seven-day EMS characterized by comparable changes and gender differences in this case does not occur. However, markedly different activity of aspirin, so in groups of “aspirin+EMS” latent period of pain response in males remains significantly lower compared with the control group, and in females this level trend exceeds them. This means that in females aspirin compensates negative effect of EMS, and in males completely suppressed the negative effect of EMS.

***Keywords*:** electromagnetic shielding, aspirin, pain, analgesia, diestrus.

References

1. Devitsin D. V., Palchikova N. A., Trofimov A. V., Selyatitskaya V. G. and Kaznacheev V. P., Dinamika fiziologicheskikh kharakteristik i emotsionalno-povedencheskoy reaktivnosti zhivotnykh v preformirovannoy geomagnitnoy srede, *Byulleten Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*, **3**, 71 (2005).
2. Dubrov A. P., *Geomagnitnoe pole i zhizn (Kratkiy ocherk po geomagnitobiologii)*, 176 p. (Gidrometeoizdat, Leningrad, 1974).
3. Temuryants N. A., Kostyuk A. S. and Tumanyants K. N., Dinamika i infradiannaya ritmika temperaturnoy/bolevoy chuvstvitelnosti mollyuska Helix v usloviyakh vozdeystviya elektromagnitnykh poley, *Neyrofiziologiya*, **42 (4)**, 329 (2010).
4. Temuryants N. A. and Kostyuk A. S., Rol opiodnoy sistemy v modulyatsii termonotsitseptivnoy chuvstvitelnosti mollyuskov pri deystvii slabykh elektromagnitnykh faktorov, *Neyrofiziologiya*, **43 (5)**, 432 (2011).
5. Temuryants N. A. and Kostyuk A. S., Uchastie melatonina v izmenenii notsitseptsii mollyuskov i myshey pri dlitel'nom elektromagnitnom ekranirovanii, *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova*, **99 (11)**, 1333 (2013).
6. Wever R., Human circadian rhythms under the influence of weak electric fields and the different aspects of these studies, *International journal of biometeorology*, **17 (3)**, 227 (1973).
7. Rapoport S. I., Frolov V. A. and Khetagurova L. G., *Khronobiologiya i khronomeditsina: Rukovodstvo*, 480 p. (OOO «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo», Moskva, 2012).
8. Khusainov D. R., Temuryants N. A., Korenyuk I. I., Cheretaev I. V., Chajka A. V. and Tumanyants K. N., Umerennoe elektromagnitnoe ekranirovanie krys niveliruet protivobolevoy effekt aspirina, *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy*, **7**, 76 (2015).
9. Manson J. A. E., Pain: sex differences and implications for treatment, *Metabolism*, **59 (1)**, 16 (2010).
10. Berkley K. J., Sex differences in pain, *Behavioral and Brain Sciences*, **20 (3)**, 371 (1997).
11. Fillingim R. B., King C. D., Ribeiro-Dasilva M. C., Rahim-Williams B. and Riley J. L., Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings, *The journal of pain*, **10 (5)**, 447 (2009).
12. Kotelnikov A. V. and Kotelnikova S. V., Kharakteristika estralnogo tsikla belykh krys na raznykh etapakh ontogeneza pri vvedenii vitamina E, *Vestnik Astrakhanskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta*, **3 (26)**, 215 (2005).
13. Martínez-Gómez M., Cruz Y., Salas M., Hudson R. and Pacheco P., Assessing pain threshold in the rat: changes with estrus and time of day, *Physiology & behavior*, **55 (4)**, 651 (1994).
14. Temuryants N. A., Kostyuk A. S., Tumanyants K. N., Yarmolyuk N. S., Rol dofaminovykh retseptorov v mekhanizmakh izmeneniya notsitseptsii pri elektromagnitnom ekranirovanii, *Uchenye zapiski*, **27 (66), 1**, 186 (2015).
15. Mashkovskiy M. D., *Lekarstvennye sredstva. 15-e izdanie. Posobie dlya vrachey. Spravochnik*, 1164 p. (Novaya Volna, Moskva, 2005).
16. Cheretaev I. V., Korenyuk I. I., Khusainov D. R., Gamma T. V., Kolotilova O. I. and Nozdrachev A. D., ATF-zavisimye i kaltsievye mekhanizmy vliyaniya salitsilatov na elektricheskie potentsialy neyronov mollyuska *Helix albescens*, *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova*, **101 (3)**, 326 (2015).
17. Khusainov D. R., Cheretaev I. V. and Katyushina O. V., Vliyanie atsetilsalitsilovoy kisloty i ee soley na sinapticheskuyu zaderzhku v podglotochnykh gangliyakh ulitki, *Tavricheskiy mediko-biologicheskiy vestnik*, **14 (4, part 2)**, 171 (2011).
18. Cheretaev I. V., Korenyuk I. I. and Khusainov D. R., Mekhanizm deystviya salitsilovoy kisloty i ee soley na neyrony ulitki, *Neyrofiziologiya*, **44 (2)**, 178 (2012).