

УДК 591.18: 615.849.11

## ДОСЛІДЖЕННЯ РОЛІ ОПІОЇДЕРГІЧНОЇ СИСТЕМИ В МЕХАНІЗМАХ АНТИНОЦИЦЕПТИВНОЇ ДІЇ НИЗЬКОІНТЕНСИВНОГО ЕЛЕКТРОМАГНІТНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ НАДТО ВИСОКОЇ ЧАСТОТИ

*Чуян О.М., Желдубасва Е.Р.*

Досліджена роль опіоїдєргічної системи в механізмі антиноцицептивної дії низькоінтенсивного електромагнітного випромінювання надвисокої частоти (ЕМВ НВЧ) при тонічному, вісцеральному і гострому термічному болі у щурів. Отримані результати свідчать на користь певної універсальності анальгетичної дії низькоінтенсивного ЕМВ НВЧ на організм і доводить участь опіоїдєргічної системи у механізмі антиноцицептивної і антистресової дії даного фізичного чинника. Дані цього дослідження дозволяють розширити уявлення про механізми біологічної дії ЕМВ НВЧ і можуть бути використані для підвищення ефективності НВЧ-терапії.

*Ключові слова:* низькоінтенсивне електромагнітне випромінювання надвисокої частоти, антиноцицептивна дія, налоксон.

### ВСТУП

Вивчення механізмів розвитку болю і знеболення завжди були і залишаються в центрі проблем медико-біологічних наук. Дослідження останніх років продемонстрували поважну роль системи опіоїдних пептидів (ОпП) в розвитку стрес-реакції організму, в регуляції рівня больової чутливості і модуляції емоційного, поведінкового, вегетативного і інших компонентів цих реакцій [1, 2]. Дані по вивченню розподілу опіоїдних рецепторів (ОпР), їх лігандів в мозку, біохімічних і фармакологічних властивостей ОпП, а також експериментів, проведених із застосуванням одного з найбільш відомого і широко вживаного антагоніста ОпР, – налоксона з'явилися основою для припущення, що різні види знеболення забезпечуються, головним чином, опіоїдєргічною системою [3, 4]. Разом з тим, експериментальні дослідження з використанням налоксона мають суперечливі дані про його здатність пригноблювати ефекти різних видів знеболення. Так, у щурів часткове збільшення больової чутливості у присутності налоксона встановлене при неунікаємому больовому стресі, плаванні в холодній воді, умовному больовому стресі [5, 6]. Проте у ряді інших досліджень впливу налоксону на рівень больової чутливості не наголошується [7]. Відмінність кінцевих ефектів при дії налоксону, очевидно, обумовлено різноманітністю нейрохімічного і нейроморфологічного забезпечення механізмів регуляції больової чутливості і пов'язано з різним ступенем активації опіоїдних механізмів знеболення, яке, у свою чергу, визначається умовами проведення експерименту.

У наших попередніх дослідженнях показано, що попередня дія низькоінтенсивного електромагнітного випромінювання (ЕМВ) надто високої частоти (НВЧ) надає виражену антиноцицептивну дію при експериментально викликаних тонічною, вісцеральною, гострою термічною больових реакціях, що свідчить на користь певної універсальності анальгетичної дії низькоінтенсивного ЕМВ НВЧ на організм [8]. Крім того, показана участь системи ендогенних ОпП в реалізації механізмів біологічної дії ЕМВ НВЧ [9]. Участь же опіоїдергічної системи в механізмах антиноцицептивного ефекту ЕМВ НВЧ при дії різних больових факторів не вивчена.

У зв'язку з вищевикладеним метою даної роботи з'явилася дослідження ролі опіоїдергічної системи в механізмі антиноцицептивної дії низькоінтенсивного ЕМВ НВЧ (7,1 мм; 0,1 мВт/см<sup>2</sup>) при больовому стресі у щурів.

#### МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ

Експериментальні дослідження виконані на дорослих білих щурах-самцях лінії Вістар масою 180-200 грамів (n = 108), отриманих з розплідника науково-дослідного інституту біології Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна. Для експериментів відбирали тварин з середнім рівнем рухової активності і низькою емоційністю, визначуваних в тесті «відкритого поля», які, згідно нашим [10] і літературним даним [11], переважають у популяції. Тому можна стверджувати, що саме у цих тварин розвивається найбільш типова реакція на будь-яку дію.

Було проведено три серії експериментів. У першій серії моделювали тонічний біль в "формаліновому тесті" (ФТ). Осередок тонічного болю спричиняли шляхом підшкірної ін'єкції 5%-ного розчину формаліну (0,08 мл на 100 грам ваги) у дорсальну поверхню стопи задньої кінцівки щурів [12]. Тварини другої (Н+ФТ) та четвертої (Н+НВЧ+ФТ) груп за 15 хвилин до експериментальних дій (больовий стрес, дії ЕМВ НВЧ) внутрішньоочеревинно вводили блокатор всіх субтипів ОпР – налоксон («Sigma», США) розчинений у фізіологічному розчині налоксон з розрахунку 10 міліграм на 1 кг ваги тварини. Дана доза препарату є достатньою для блокування практично всіх типів опіоїдних рецепторів [13, 14]. Щурам першої (ФТ) і третьої (НВЧ+ФТ) груп вводився у черевну порожнину еквівалентний об'єм фізіологічного розчину (0,9 % розчин NaCl). Тварини третьої (НВЧ+ФТ) і четвертої (Н+НВЧ+ФТ) груп безпосередньо перед больовим стресом додатково піддавалися превентивній дії ЕМВ НВЧ.

У другій серії експериментів моделювали вісцеральну біль в "оцтовому тесті" (ОТ) за допомогою внутрішньоочеревинною ін'єкцією 2% оцтовою кислотою (1 мл на 100 грам ваги). Тваринам другої (Н+ОТ) і четвертої (Н+НВЧ+ОТ) груп за 15 хвилин до експериментальних дій вводили розчин налоксону (10 міліграм/кг), а щурам першої (ОТ) і третьої (НВЧ+ОТ) груп – еквівалентний об'єм фізіологічного розчину. Тварини третьої (НВЧ+ОТ) та четвертої (Н+НВЧ+ОТ) груп піддавалися попередній 30-ти хвилинній НВЧ-дії.

Після ін'єкції кожного щура повертали у свою клітку і за допомогою спеціальної комп'ютерної програми [15] реєстрували на протязі 90 або 60 хвилин тривалість поведінкових (больових і небольових) проявів. Показниками

## ДОСЛІДЖЕННЯ РОЛІ ОPIOЇДЕРГІЧНОЇ СИСТЕМИ

інтенсивності больової реакції у щурів при експериментально викликаному тонічному болю служила тривалість лизання кінцівки, в яку була зроблена ін'єкція, а вісцеральному болю – тривалість тонічних поз (корячення) та реакції вилизування живота. Небольові поведінкові прояви оцінювалися за тривалістю рухової активності і пасивної поведінки. При цьому рухова активність визначалася по сумі часу переміщення тварин по клітині і часу, витраченого тваринами на приймання їжі і грумінгу. Тривалість пасивної поведінки представляла суму часу, витраченого тваринами на сон і спокій.

У третій серії експериментів моделювали гострий термічний біль в тесті "гарячої пластини" (ТГП), що включає емоційну реакцію на біль. У цьому тесті визначали больовий поріг (БП), за який приймали мінімальну температуру, що супроводжується появою перших больових реакцій (відсмикування і лизання кінцівок). При поступовому збільшенні температури контактного елементу ( $0,1^{\circ}\text{C} / 2\text{c}$ ) визначали рівень витривалості болю (РВБ), при якому спостерігався розвиток іншого рівня ноцицептивного збудження, що супроводжувалося максимальним посиленням емоційно-поведінкових проявів: генералізованна рухова реакція втечі, стрибка і вокаліз, що свідчить про відсутність толерантності до ноцицептивного подразника і про виникнення мотивації усунення больових відчуттів [12]. У цьому тесті тварині надавали по три спроби – через три хвилини один за одним, потім вираховували середнє арифметичне з трьох вимірювань. Тварини другої (Н+ТГП) і четвертої (Н+НВЧ+ТГП) груп за 15 хвилин до експериментальної дії піддавалися внутрішньоочеревинній ін'єкції налоксону (10 міліграм/кг), а щури першої (ТГП) і третьої (НВЧ+ТГП) груп – ін'єкції еквівалентного об'єму фізіологічного розчину. Безпосередньо перед термічною дією тварини другої (НВЧ+ТГП) і четвертої (Н+НВЧ+ТГП) груп піддавалися опромінюванню низькоінтенсивного ЕМВ НВЧ.

Дія ЕМВ НВЧ в трьох серіях експериментальних досліджень здійснювалася за допомогою терапевтичного генератора «КВЧ. РАМЕД-ЕКСПЕРТ – 01» з довжиною хвилі 7,1 мм (частота випромінювання – 42,3 ГГц) і щільністю потоку потужності  $0,1\text{ мВт/см}^2$ , виготовленого Центром радіофізичних методів діагностики і терапії «РАМЕД» Інституту технічної механіки НАНУ, м. Дніпропетровськ (реєстраційне свідоцтво № 783/99 від 14.07.99, видане КНМТ МОЗ України про право на застосування в медичній практиці в Україні). Дія здійснювалася по 30 хвилин на потилично-комірну область [16]. Тварин першої і другої груп піддавали уявній дії ЕМВ НВЧ («плацебо») тієї ж локалізації і тривалості, проте генератори були відключені від мережі живлення.

Для оцінки модифікуючої дії низькоінтенсивного ЕМВ НВЧ, налоксону, а також їх комбінованої дії на тривалість поведінкових реакцій в досліджених тестах був використаний коефіцієнт модифікації (КМ, умовна одиниця), який розраховувався по наступній формулі

$$\hat{E}\hat{I} = \frac{\tau_{\text{аєп}} - \tau_{\text{а}}}{\tau_{\text{а}}},$$

де  $\tau_{\text{екс}}$  – тривалість поведінкової реакції при дії експериментальних дій (больового чинника, ЕМВ НВЧ, налоксону або їх комбінації),  $\tau_6$  – тривалість реакції при ізольованій дії больового чинника. Значення КМ близьке до нульового свідчить про відсутність модифікуючої дії вивченого експериментального чинника.

У описаних тестах тварини використовувалися одноразово, після чого вибували з експерименту. Враховуючи той факт, що у гризунів больовий поріг протягом доби варіює [17], експерименти проводилися в один і той же час світлої половини доби (з 9.00 до 11.00 годин).

Після перевірки даних на закон нормального розподілу, обробку і аналіз експериментальних даних проводили за допомогою параметричних методів. Як критерій оцінки достовірності спостережуваних змін використовували t-критерій Ст'юдента.

Експерименти проводилися з дотриманням принципів «Європейській конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних і інших наукових цілей» (Страсбург, 1986) і Постанови першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2001).

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

**1. Вплив введення налоксону на анальгетичний ефект НВЧ-дії при експериментально викликаному тонічному болі.** Як показали результати дослідження, введення розчину формаліну викликало у щурів двофазну больову реакцію лизання кінцівки, в яку була зроблена ін'єкція загальною тривалістю  $902,83 \pm 20,02$  с за 90 хвилин спостереження (рис. 1). Перша фаза больової реакції реєструвалася протягом перших десяти хвилин спостереження, її тривалість склала  $145,67 \pm 12,00$  с. Відомо, що дана рання фаза, що триває перші 5-10 хвилин після ін'єкції, обумовлена виникненням компоненту гострого болю ФТ і пов'язана в основному з прямою активацією тонких немієлінових С-волокон, більшість з яких передає імпульсацію від больових рецепторів [12, 18]. Потім через 10 хвилин спостерігався розвиток другої фази, тривалість якої склала  $757,17 \pm 23,46$  с. Друга тонічна фаза, що є результатом розвитку запального процесу в периферичних тканинах і змін функцій задніх рогів сірої речовини спинного мозку, де лежать нейрони больових висхідних шляхів [19] і, по суті, є тонічним компонентом поведінкової больової реакції, тривала 65 хвилин. Тривалості невольових поведінкових реакції у тварин, підданих ізольованій ін'єкції формаліну представлені у таблиці 1.

При додатковій внутрішньоочеревинній ін'єкції налоксону – антагоністу ОпР у тварин другої групи (Н+ФТ) реєструвалася збільшення загальної тривалості больової реакції на 25,78 % ( $p < 0,01$ ) (тривалість першої гострої фази – на 8,56 % ( $p > 0,05$ ), другої тонічної фази – на 28,97 % ( $p < 0,02$ )) відносно значень у тварин, підданих тільки ін'єкції формаліну (рис. 2). Аналіз тривалості невольових поведінкових проявів показав, що тривалість рухової активності мала тенденцію до збільшення, тоді як тривалість пасивної поведінки зменшилася на 11,45 % ( $p < 0,05$ ) щодо значень даних показників у щурів першої групи (ФТ) (табл. 1). Отже, у щурів другої групи на фоні ін'єкції налоксону відбулося збільшення проявів больового стресу, на що вказує і підвищення КМ. до +0,28 умовних одиниць (рис. 3 – А). Отримані дані доводять роль опіоїдергічної

## ДОСЛІДЖЕННЯ РОЛІ ОПІОІДЕРГІЧНОЇ СИСТЕМИ

системи в забезпеченні анальгетичної дії і узгоджуються з результатами інших досліджень [2, 20, 21].

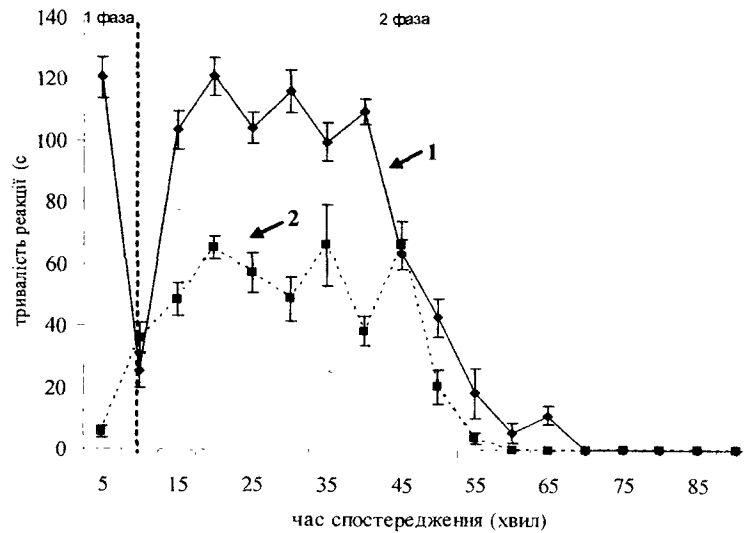


Рис. 1. Зміна тривалості больової реакції у щурів, підданих введенню 5 % розчину формаліну (1) і послідовній дії електромагнітного випромінювання надто високої частоти і формаліну (2).

При попередній дії ЕМВ НВЧ у тварин третьої групи (НВЧ+ФТ) спостерігалися достовірні зміни больових і небольових поведінкових реакцій відносно значень відповідних показників у тварин першої групи (ФТ). Так, загальна тривалість больової реакції зменшилася 46,12 % ( $p < 0,001$ ). При цьому перша гостра фаза ФТ практично не розвивалася: відбулося не тільки суттєве зменшення її тривалості на 71,18 % ( $p < 0,001$ ), але і зміна динаміки (рис. 2). Тривалість другої тонічної фази значно зменшилася – на 41,46 % ( $p < 0,001$ ) в порівнянні з даним показником у тварин першої групи (ФТ). Затухання больової реакції реєструвалася з 55-ої хвилини після ін'єкції формаліну, тобто на 10 хвилин раніше, ніж у тварин першої групи. Отже, дія ЕМВ НВЧ значно знизила тривалість больової реакції в ФТ, на що вказує і негативне значення КМ. (-0,50 умовних одиниць) (рис. 3 – А).

Аналіз тривалості небольових поведінкових проявів показав, що рухова активність у щурів третьої групи підвищилася в 3,56 разу ( $p < 0,001$ ), а пасивна поведінка, навпаки, мала тенденцію до зменшення щодо значень даних показників у щурів першої групи (ФТ) (табл. 1).

Таким чином, дія ЕМВ НВЧ значно зменшує тривалість больової реакції і збільшує тривалість рухової активності у щурів у ФТ, що сприяє зниженню емоційної реакції страху, розвитку адаптивної поведінки, що свідчить про антиноцицептивну дію цього фізичного чинника.

Таблиця 1.

Тривалість поведінкових реакцій (с) у щурів на фоні введення налоксону (Н) при ізольованому і комбінованому з дією низькоінтенсивного електромагнітного випромінювання надто високої частоти (НВЧ) дії больового фактору у «формаліновому тесті» (ФТ) ( $\bar{x} \pm S\bar{x}$ )

Поведінкові реакції	Експериментальні групи дії			
	ФТ (1)	Н+ФТ (2)	НВЧ+ФТ (3)	Н+НВЧ+ФТ (4)
Загальна больова реакція зокрема:	902,83±20,02	1155,67±25,67 $p_{1,2}<0,05$ $p_{2,3}<0,001$ $p_{2,4}<0,001$	487,20±19,35 $p_{1,3}<0,001$ $p_{2,3}<0,001$ $p_{3,4}<0,001$	794,33±20,79 $p_{1,4}<0,02$ $p_{3,4}<0,001$ $p_{2,4}<0,001$
гостра фаза	145,67±12,00	156,33±11,84 $p_{2,3}<0,001$ $p_{2,4}<0,001$	41,50±6,47 $p_{1,3}<0,001$ $p_{2,3}<0,001$ $p_{3,4}<0,001$	158,00±9,63 $p_{2,4}<0,001$ $p_{3,4}<0,001$
тонічна фаза	757,17±23,46	999,33±16,60 $p_{1,2}<0,02$ $p_{2,3}<0,001$ $p_{2,4}<0,001$	414,60±13,43 $p_{1,3}<0,001$ $p_{2,3}<0,001$ $p_{3,4}<0,01$	636,33±13,35 $p_{1,4}<0,05$ $p_{3,4}<0,01$ $p_{2,4}<0,001$
Біг	136,83±10,07	162,67±17,03 $p_{2,3}<0,001$	371,40±15,61 $p_{1,3}<0,001$ $p_{2,3}<0,001$ $p_{3,4}<0,001$	78,08±27,80 $p_{3,4}<0,001$
Грумінг	16,00±5,37	34,75±13,35 $p_{2,3}<0,01$ $p_{2,4}<0,001$	200,60±31,99 $p_{1,3}<0,001$ $p_{2,3}<0,01$ $p_{2,4}<0,001$	228,00±18,19 $p_{1,4}<0,001$
Приймання їжі	0,85±0,37	0,25±0,17 $p_{2,3}<0,01$ $p_{2,4}<0,001$	26,20±4,25 $p_{1,3}<0,001$ $p_{2,3}<0,01$	15,00±2,00 $p_{1,4}<0,001$ $p_{2,4}<0,001$
Сон	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00
Спокій	2523,83±24,26	2235,00±15,69 $p_{1,2}<0,05$ $p_{2,3}<0,01$	2514,60±27,91 $p_{2,3}<0,01$	2340,00±59,57 $p_{1,4}<0,05$

Примітка:  $p_{1-4}$  – достовірність відмінностей по критерію Ст'юдента при порівнянні з даними груп, позначеними в таблиці 1-4 відповідно.

На фоні ін'єкції налоксону дія ЕМВ НВЧ у тварин четвертої групи спричинила збільшення тривалості больової реакції на 60,44 % ( $p<0,001$ ) (тривалість першої гострої фази збільшилася на 280,72 % ( $p<0,001$ ), а другої тонічної фази – на 40,29 % ( $p<0,01$ )) в порівнянні із значеннями у щурів третьої групи (НВЧ+ФТ) (рис. 2). При цьому тривалість больової реакції наближувалась до такої у щурів, підданих ізольованій дії ФТ. Про це свідчить і значення КМ, близьке до нуля (-0,12 умовних одиниць) (рис. 3 – А). Тривалість першої гострої фази ФТ мала тенденцію до

## ДОСЛІДЖЕННЯ РОЛІ ОPIOЇДЕРГЧНОЇ СИСТЕМИ

збільшення на 9,72 % ( $p > 0,05$ ), тоді як тривалість другої тонічної фази збільшилася на 17,87 % ( $p < 0,05$ ) відносно значень у тварин в першій групі (ФТ). Аналіз тривалості невольових поведінкових проявів показав, що тривалість рухової активності збільшилася на 150,58 % ( $p > 0,05$ ) щодо значень у тварин першої групи (ФТ), проте була менше на 29,40 % ( $p < 0,05$ ) відносно значень даного показника у щурів третьої групи (НВЧ+ФТ). Тривалість пасивної поведінки у тварин четвертої групи мала тенденцію до збільшення щодо значень цього показника як у тварин першої (ФТ), так і третьою (НВЧ+ФТ) груп (табл. 1).

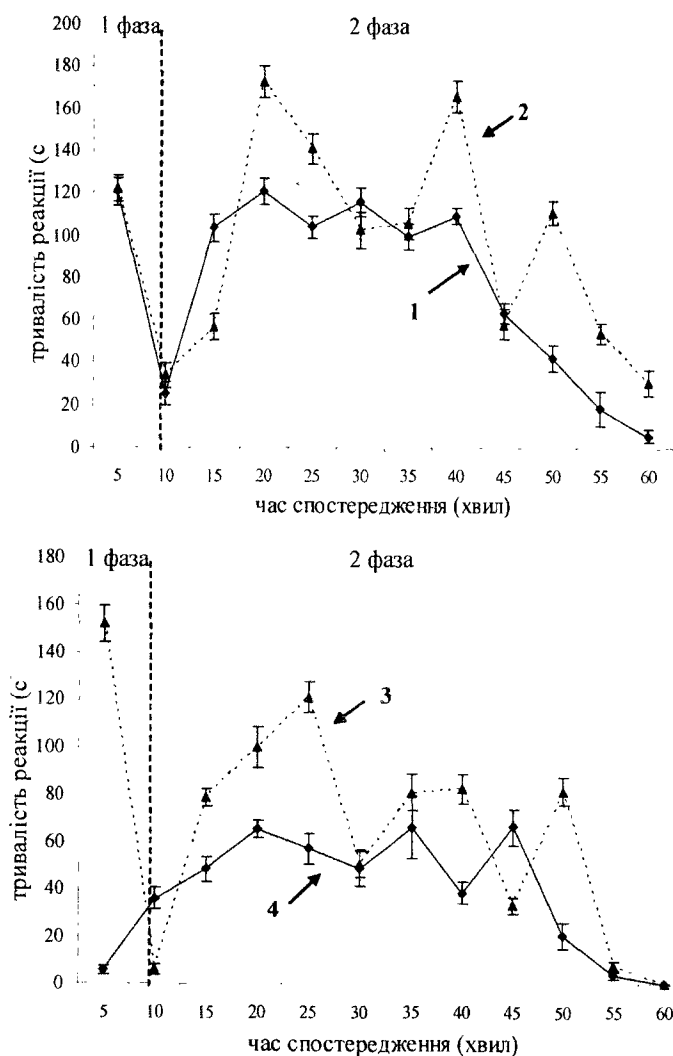


Рис. 2. Динаміка больової поведінкової реакції у щурів, викликаній введенням формаліну (1), а також формаліном при попередній внутрішньоочеревинній ін'єкції налоксону (2), дії електромагнітного випромінювання надто високої частоти (3) і їх комбінованій дії (4).

Таким чином, введення налоксону при експериментальному тонічному болі викликало нівеляцію анальгетического ефекту НВЧ-дії, наближуючи його значення до такого у тварин контрольної групи. Даний факт зміни тривалості больових і небольових поведінкових проявів в ФТ можна розцінити як доказ участі системних ендогенних ОпП в механізмі антиноцицептивної дії низькоінтенсивного ЕМВ НВЧ при тонічному больовому стресі.

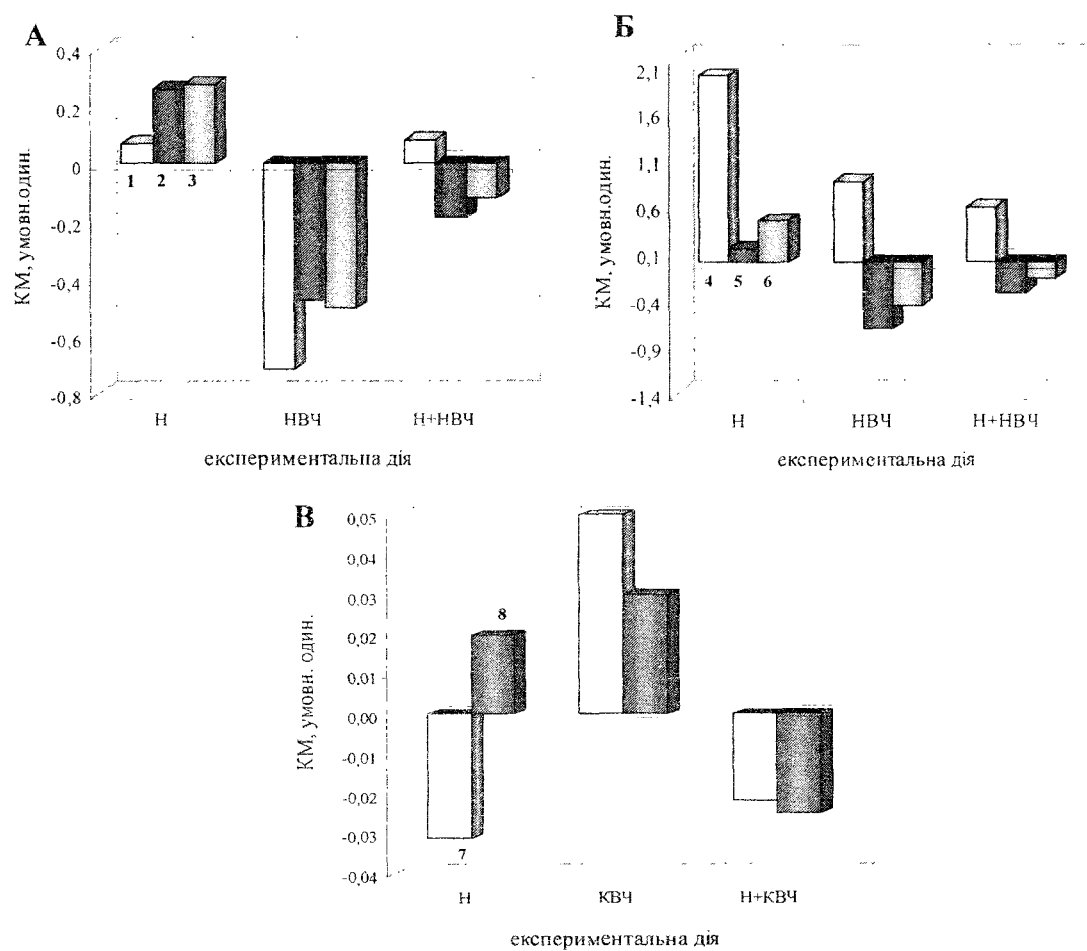


Рис. 3. Коефіцієнти модифікуючої дії (КМ., умовній одиниці) експериментальних факторів (введення налоксону (Н), дії електромагнітного випромінювання надто високої частоти (НВЧ) і їх комбінованої дії (Н+НВЧ)) на тривалість больової поведінкової реакції у щурів, де А – КМ першою гострою (1), другою тонічною фаз (2) і загальної больової реакції при тонічному болю; Б – КМ реакцій вилізання живота (4), корячання (5) і загальної больової реакції (6) при вісцеральному болю; В – КМ больового порогу (7) і рівня витривалості болю (8) при гострому термічному болю.



**2. Вплив введення налоксону на анальгетичний ефект НВЧ-дії при експериментально викликаному вісцеральному болю.** На відміну від тонічного болю, для якого найбільш яскравим проявом є лизання осередку болю, вісцеральний біль виявляється в характерних тонічних позах, таких, як бокові згинання тулуба, прогинання спини в дорсо-вентральному напрямку, витягання тулуба, тертя животом підлоги (корчів) і реакції вилузування живота. В результаті внутрішньоочеревинній ін'єкції 2% розчину оцтової кислоти, у щурів першої групи (ОТ) реєструвалася больова реакція загальною тривалістю  $791,33 \pm 18,17$  с. При цьому тривалість реакцій вилузування живота і корчів склали  $127,00 \pm 11,02$  с і  $664,33 \pm 16,25$  с відповідно, тобто співвідношення больових реакцій вилузування живота і корячення у тварин першої групи склало 1 : 5. Тривалість не больових поведінкових реакцій у тварин першої групи представлена в таблиці 2.

Додаткова внутрішньоочеревинна ін'єкція розчину налоксону щурам другої групи (Н+ОТ) викликала збільшення тривалості больової реакції на 45,26 % ( $p < 0,001$ ) (збільшилася тривалість як реакції вилузування живота – на 200,79 % ( $p < 0,001$ ), так і реакції корчів – на 15,53 % ( $p < 0,01$ )) у порівнянні із значеннями у тварин, підданих тільки ін'єкції оцтової кислоти (табл. 2). На збільшення тривалості проявів вісцерального болю в ОТ під впливом попереднього введення налоксону вказує і збільшення КМ до +2,01 умовних одиниць (рис. 3 – Б). При цьому після ін'єкції налоксону змінилося і співвідношення тривалості больових реакцій вилузування живота та корчів і складало 1 : 2.

У тварин цієї групи змінилася тривалість і не больових поведінкових проявів. Так, тривалість рухової активності зменшилася в 18,31 разу ( $p < 0,001$ ) (реакції бігу – в 32,57 разу ( $p < 0,001$ ), грумінга – в 9,91 разу ( $p < 0,001$ ), приймання їжі – в 6,04 разу ( $p < 0,001$ )), пасивної поведінки – в 1,29 разів ( $p < 0,001$ ) щодо значень відповідних показників у тварин, підданих ізольованій ін'єкції оцтової кислоти (табл. 2). Слід зазначити, що для тварин даної групи велику частину часу реакції спокою складала реакція затаювання і вимушеної больової пози. Таким чином, блокада ОпР за допомогою введення налоксону привела до збільшення больової чутливості у тварин в ОТ.

Попередня НВЧ-дія достовірно зраджувала тривалості больових і не больових поведінкових проявів після ін'єкції розчину оцтової кислоти у щурів третьої групи (НВЧ+ОТ). Після одноразової дії ЕМВ НВЧ загальна тривалість больових реакцій у щурів цієї групи зменшилася на 45,03 % ( $p < 0,001$ ) відносно значень цього показника у тварин першої групи, про що свідчить і зменшення КМ до -0,45 умовних одиниць (рис. 3 – Б). При цьому тривалість вивчених больових реакцій змінювалася різноманітно: тривалість реакції вилузування живота збільшилася в 1,88 разу ( $p < 0,001$ ), а тривалість больової реакції корчів, навпаки, зменшилася в 3,38 разу ( $p < 0,001$ ) в порівнянні із значеннями відповідних показників у тварин в першій групі (ОТ) (табл. 2). Підтвердженням різноманітної зміни больових реакцій є і значення КМ відповідних больових реакцій (+0,88 і -0,70 умовних одиниць) (рис. 3 – Б) і співвідношення больових реакцій вилузування живота і корчів, яке склало 1 : 1.

Таблиця 2.

Тривалість поведінкових реакцій (с) у щурів на фоні введення налоксону (Н) при ізольованому і комбінованому з дією низькоінтенсивного електромагнітного випромінювання надто високої частоти (НВЧ) дії больового чинника в «оцтовом тесті» (ОТ) ( $\bar{x} \pm S\bar{x}$ )

Поведінкові реакції	Експериментальні групи дії			
	ОТ (1)	Н+ ОТ (2)	НВЧ+ ОТ (3)	Н+НВЧ+ ОТ (4)
Загальна больова реакція	791,33±18,17	1149,50±44,50 $p_{1,2}<0,001$ $p_{2,3}<0,001$ $p_{2,4}<0,001$	435,00±17,00 $p_{1,3}<0,001$ $p_{2,3}<0,001$ $p_{3,4}<0,01$	654,67±27,72 $p_{1,4}<0,02$ $p_{2,4}<0,001$ $p_{3,4}<0,01$
Зокрема:				
вилузування живота	127,00±11,02	382,00±30,00 $p_{1,2}<0,001$ $p_{2,3}<0,001$ $p_{2,4}<0,001$	238,50±11,50 $p_{1,3}<0,001$ $p_{2,3}<0,001$	203,33±25,39 $p_{1,4}<0,05$ $p_{2,4}<0,001$
корячення	664,33±16,25	767,50±14,50 $p_{1,2}<0,01$ $p_{2,3}<0,001$ $p_{2,4}<0,001$	196,50±5,50 $p_{1,3}<0,001$ $p_{2,3}<0,001$ $p_{3,4}<0,001$	451,33±20,74 $p_{1,4}<0,02$ $p_{2,4}<0,001$ $p_{3,4}<0,001$
Біг	651,33±46,28	20,00±8,00 $p_{1,2}<0,001$ $p_{2,3}<0,01$ $p_{2,4}<0,001$	299,50±64,50 $p_{1,3}<0,02$ $p_{2,3}<0,01$ $p_{3,4}<0,05$	482,00±17,94 $p_{1,4}<0,05$ $p_{2,4}<0,001$ $p_{3,4}<0,05$
Грумінг	213,00±11,50	21,50±1,50 $p_{1,2}<0,001$ $p_{2,3}<0,001$ $p_{2,4}<0,001$	276,00±30,00 $p_{2,3}<0,001$	227,00±24,01 $p_{2,4}<0,001$
Приймання їжі	51,33±11,80	8,50±1,50 $p_{1,2}<0,05$ $p_{2,3}<0,05$ $p_{2,4}<0,05$	20,00±4,00 $p_{1,3}<0,01$ $p_{2,3}<0,05$ $p_{3,4}<0,01$	51,00±9,48 $p_{2,4}<0,05$ $p_{3,4}<0,01$
Сон	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00
Спокій	1858,00±26,06	2400,50±49,50 $p_{2,4}<0,05$	2590,50±94,50 $p_{1,3}<0,01$	2185,33±34,14 $p_{1,4}<0,05$ $p_{2,4}<0,05$

Примітка:  $p_{1,4}$  – достовірність відмінностей по критерію Ст'юдента при порівнянні з даними груп, позначеними в таблиці !-4 відповідно.

Таким чином, ін'єкція оцтової кислоти щурам, які заздалегідь піддавалися НВЧ-дії привела до інверсії зміни тривалості больових реакцій в порівнянні з тваринами, які додатково не піддавалися дії ЕМВ НВЧ: тривалість реакції вилузування живота збільшилася на фоні зменшення тривалості больової реакції корчів. Оскільки реакція корчів свідчить про інтенсивніше протікання больової реакції в порівнянні з реакцією вилузування живота і відбулося зменшення загальної тривалості больової

## ДОСЛІДЖЕННЯ РОЛІ ОPIOДЕРГІЧНОЇ СИСТЕМИ

реакції у тварин, підданих додатковій НВЧ-дії, то отримані дані свідчать про антиноцицептивну дію ЕМВ НВЧ і при вісцеральному болі.

Тривалість невольових поведінкових проявів у щурів третьої групи також достовірно змінювалася. Так, тривалість рухової активності зменшилася на 34,97 % ( $p < 0,01$ ) (реакції бігу – на 54,02 % ( $p < 0,02$ ), приймання їжі – на 61,04 % ( $p < 0,01$ )), а тривалість реакції грумінгу, навпаки, збільшилася на 29,58 % ( $p > 0,05$ ) на фоні збільшення тривалості пасивної поведінки на 39,41 % ( $p < 0,01$ ) відносно відповідних значень у тварин в першій групі (ОТ) (табл. 2). Зменшення тривалості рухових невольових поведінкових проявів у щурів після дії ЕМВ НВЧ узгоджується з результатами наших попередніх досліджень, в яких показано гальмування рухової активності і зниження збудливості в центральній нервовій системі у щурів в тесті «відкритого поля» після НВЧ-дії [9]. Мабуть, розвитком гальмівних процесів в центральній нервовій системі, що відбувається під впливом ЕМВ НВЧ, пояснюється його загальний седативний вплив на організм [13, 22].

У тварин четвертої групи, що підвергалися додатковій ін'єкції налоксону попередня дія низькоінтенсивного ЕМВ НВЧ викликала збільшення тривалості больової реакції на 39,69 % ( $p < 0,01$ ) (тривалість реакції корчів збільшилася на 105,77 % ( $p < 0,001$ ), а вилузування живота, навпаки зменшилася на 14,74 % ( $p > 0,05$ )) щодо значень у тварин підданих дії ЕМВ НВЧ і ін'єкції оцтової кислоти. При цьому тривалість больових реакцій більшою мірою наближувалася до таких у щурів, які піддавалися лише ін'єкції оцтової кислоти (загальна тривалість больової реакції зменшилася на 23,20 % ( $p < 0,02$ ); тривалість реакції вилузування живота збільшилася на 60,10 % ( $p < 0,05$ ), а корчів, навпаки, зменшилося на 39,14 % ( $p < 0,02$ )) (табл. 2). Підтвердженням модифікуючої дії налоксону на зміну тривалості больових реакцій під впливом НВЧ-дії є КМ, який склав -0,17 умовних одиниць (КМ реакції вилузування живота і корчів – +0,60 і -0,32 умовних одиниць відповідно) (рис. 3 – Б). Співвідношення тривалості больових реакцій вилузування живота і корячення у тварин четвертої групи склало 1 : 2, тобто відповідало такому у тварин другої групи (Н+ ОТ), які додатково не піддавалися НВЧ-дії.

Аналіз невольових поведінкових проявів показав, що тривалість рухової активності збільшилася на 27,62 % ( $p < 0,05$ ), а пасивної поведінки мала тенденцію до зменшення щодо значень даних показників у тварин третьої групи (НВЧ+ОТ). При цьому тривалість вивчених больових і невольових поведінкових реакцій з великою мірою достовірності наближувалася до значень цих показників в першій групі тварин (ОТ) (табл. 2).

Таким чином, введення налоксону при експериментальному вісцеральному болі також привело до зменшення антиноцицептивного ефекту НВЧ-дії, наближуючи його значення до відповідного значення у тварин, підданих ізольованій дії больового чинника, що є підтвердженням участі опіодергічної системи в механізмах анальгетичної дії ЕМВ НВЧ при вісцеральному болі.

**3. Вплив введення налоксону на анальгетичний ефект НВЧ-дії при експериментально викликаному гострому термічному болі.** У тесті «гаряча пластина» при моделюванні гострого термічного болю у щурів першої групи (ТГП) БП і РВБ склали  $47,09 \pm 0,11$  С і  $50,47 \pm 0,46$  С відповідно (рис. 4). У тварин другої

групи (Н+ТГП) під впливом введення налоксону БП зменшився на 3,14 % ( $p < 0,02$ ), а РВБ, навпаки, мав тенденцію до збільшення (на 1,98 %;  $p > 0,05$ ) щодо значень цих показників у тварин, які піддавалися ізольованій дії термічного больового чинника. На зміну больовій чутливості у щурів на фоні введення налоксону вказує і КМ БП і РВБ, які відповідно склали -0,03 і +0,02 умовних одиниць (рис. 3 – В). У тварин третьої групи, які заздалегідь піддавалися НВЧ-дії (НВЧ+ТГП) БП та РВБ збільшилися на 4,37 % ( $p < 0,01$ ) і 3,96 % ( $p < 0,01$ ) відповідно в порівнянні з даними показниками у щурів першої групи (ТГП), про що свідчить і збільшення КМ до +0,05 і +0,03 умовних одиниць.

При додатковому введенні налоксону тваринам четвертої групи (Н+НВЧ+ТГП) дія ЕМВ НВЧ, навпаки, викликала зменшення БП і РВБ на 6,31 % ( $p < 0,001$ ) і 6,23 % ( $p < 0,01$ ) відповідно щодо значень цих показників у щурів, які піддавалися комбінованій дії НВЧ-випромінювання і больового чинника (рис. 4). В порівнянні із значеннями у тварин першої групи (ТГП) БП і РВБ були менше на 2,19 % ( $p > 0,05$ ) і 2,51 % ( $p > 0,05$ ) відповідно, на що вказують і негативні значення КМ (-0,02 і -0,03 умовних одиниць) (рис. 3 – В).

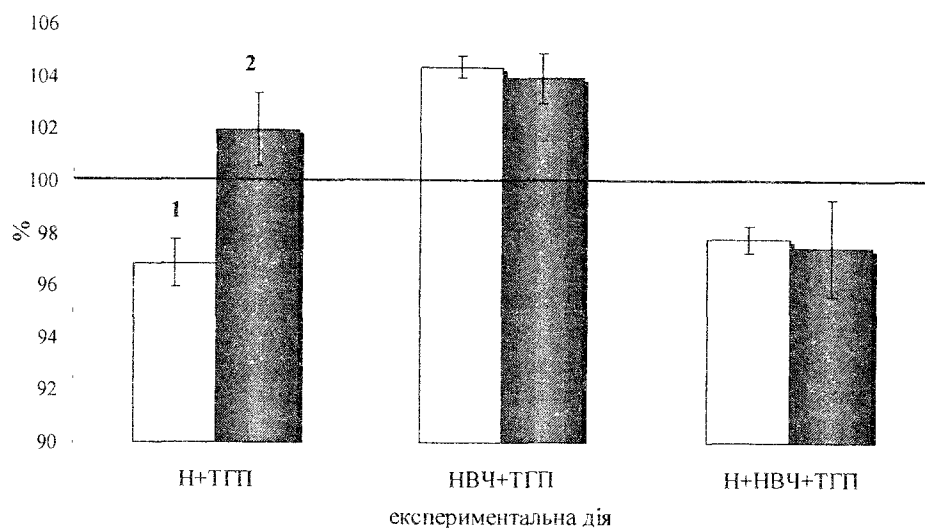


Рис. 4. Зміна больового порогу (1) і рівня витривалості болю (2) у щурів в тесті «гаряча пластина» (ТГП), на фоні попередньої ін'єкції налоксону (Н+ТГП), дії електромагнітного випромінювання надто високої частоти (НВЧ+ТГП), а також їх комбінованої дії (Н+НВЧ+ТГП) (у %, відносно значень у щурів, які піддавалися ізольованою дією больового чинника, прийнятих за 100 %)

Таким чином, внутрішньоочеревинне введення налоксону привело до зменшення антиноцицептивної дії ЕМВ НВЧ при гострому термічному болю, що також доводить участь опіодергичної системи в механізмах анальгетичної дії ЕМВ НВЧ при даному больовому чиннику.

## ДОСЛІДЖЕННЯ РОЛІ ОПІОІДЕРГІЧНОЇ СИСТЕМИ

Отже, при додатковій ін'єкції блокатора ОпР – налоксону спостерігалось зменшення анальгетичного ефекту низькоінтенсивного ЕМВ НВЧ при больових стресах, викликаних підшкірним введенням формаліну, внутрішньоочеревинної ін'єкції оцтової кислоти і термічною дією. Відомо, що регуляція больової чутливості забезпечується інтеграційним комплексом механізмів, що мають вибіркову, динамічну нейрохімічну та нейроморфологічну структуру, яка визначається видом больового чинника. Зокрема, механізм розвитку гострого больового синдрому при термічній дії включає емоційну реакцію на біль, в цій моделі болю провідну роль відіграють центральні механізми формування больової реакції. При роздратуванні черевної порожнини оцтовою кислотою на перший план виступають гуморальні механізми больової чутливості. У разі ж використання ФТ, що імітує хронічне больове роздратування унаслідок утворення запального процесу в тканинах і зміни функції нейронів дорсальних рогів спинного мозку – центральні механізми аферентації в умовах ноцицепції і антиноцицепції [5]. Тому отримані результати свідчать на користь певної універсальності анальгетичної дії низькоінтенсивного ЕМВ НВЧ на організм і доводять участь опіоїдергічної системи в даних антиноцицептивних механізмах.

Відомо, що опіоїдергічна система є однією з найважливіших систем, що беруть участь в реалізації больової чутливості. ОпП і ОпР виявлені в клітинах різних відділів головного мозку, в спинному мозку, периферичних відділах нервової системи, а також в хромафіних клітинах надниркових залоз, кишечнику [23]. При больовому стресі відбувається утворення і виділення ОпП в місцях їх синтезу і зростає їх вміст в різних відділах мозку і в крові. Це супроводжується такими захисними явищами, як підвищення больового порогу і розвиток аналгезії, зміна поведінки, гіпертермія і ін., причому вказані явища попереджаються блокаторами ОпР або інгібіторами синтезу ОпП [24].

На залученість опіоїдергічної системи в реалізацію антиноцицептивних ефектів і зниження стану напруженості під впливом низькоінтенсивних ЕМВ НВЧ вказується багатьма дослідниками [22, 25, 26]. Із зміною активності ендогенних ОпП пов'язують, зокрема, знеболюючий ефект і зниження стану напруженості під впливом низькоінтенсивного ЕМВ НВЧ [22, 26]. Також було виявлено, що різні нейрохімічні зміни, що відбуваються в головному мозку щурів під дією мікрохвильового випромінювання низької інтенсивності (1 мВт/см<sup>2</sup> і нижче), блокувалися попереднім введенням налоксону [26]. Крім того, показано, що курс голкорексотерапії і електроakupунктура також приводить до підвищення в крові β-ендорфіна, тобто до активації опіоїдергічної системи [27]. Тому природно припустити, що активація системи ендогенних ОпП є неспецифічною реакцією організму на низькоінтенсивні дії.

В даний час важко вичерпно пояснити механізми антиноцицептивної дії ЕМВ НВЧ. Проте, виходячи з власних і літературних даних, участь опіоїдергічної системи в антиноцицептивному ефекті низькоінтенсивного ЕМВ НВЧ можна уявити таким чином.

Відомо, що практично все ЕМВ НВЧ поглинається в шкірі на глибині до 1 мм [13, 28]. Отже, під безпосередню дію випромінювання потрапляють кровonosні і лімфатичні судини, клітини імунної системи (шкіряне депо Т-лімфоцитів), дифузної

нейроендокринної системи (ДНЕС, APUD-системи), різноманітні рецептори (механо-, термо-, ноцицептори), нервові закінчення, периферичні нерви, а також біологічно активні точки. У нашому дослідженні локалізація дії ЕМВ НВЧ здійснювалася на потилично-комірну область, яка є однією з основних рефлексогенних зон, в якій виявлена велика кількість рецепторних закінчень, мікроциркуляторних та лімфатичних судин, біологічно активних точок, огрядних клітин, тобто саме тих елементів, які в даний час розглядаються як первинні мішені для хвиль міліметрового діапазону [30]. Показано також, що первинне сприйняття ЕМВ НВЧ може здійснюватися опіодними рецепторами, що вказує на систему ендогенних опіодів як можливу мішень НВЧ-випромінювання [31]. Зокрема, відомо, що на плазматичній мембрані імунокомпетентних клітин, зокрема, і лімфоцитів, є ОпР [32], а самі клітини можуть синтезувати і виділяти ОпП, які здійснюють взаємодію між імунною, нервовою і ендокринною системами. У наших попередніх дослідженнях було переконливо доведено, що ЕМВ НВЧ підвищує функціональну активність лімфоцитів і нейтрофілів при зниженні їх рівня, викликаному дією стресс-факторів, і надає ефект праймінгу при нормальних початкових показниках, що приводить до збільшення функціонального потенціалу лейкоцитів і сприяє підвищенню резистентності організму до подальшої дії ушкоджувальних агентів [9, 33]. Тому логічно припустити, що після НВЧ-дії збільшується вивільнення ОпП з праймірованих і активованих лімфоцитів периферичної крові.

Крім того, відомо, що в зону прямої дії міліметрового випромінювання потрапляють рецептори (механо-, ноцицептори), вільні нервові закінчення [13, 29]. Можна припустити, що периферична активація антиноцицептивних механізмів за допомогою ЕМВ НВЧ можлива, якщо в ролі чутливого рецептора виступають ноцицептори, які за даними Н.Н. Лебедевої (2004) [13] беруть участь в сприйнятті ЕМВ НВЧ. Ноцицептивна інформація через задні роги спинного мозку потрапляє в головний мозок. Можливо, через інтернейрони спинного мозку відбувається активація опіодергічної системи головного мозку, яка об'єднує нейрони в гіпоталамусі і секреторні клітини в гіпофізі, що продукують ОпП і що є однією з центральних стрес-лімітуючих систем організму. Гальмівна дія ОпП на катехоламінову ланку стресс-реалізуючої системи здійснюється не тільки у ЦНС, але і на периферії. Виділення ОпП в значних кількостях приводить до обмеження вироблення катехоламінів наднирковими залозами. Так, по механізму зворотного зв'язку знижується вираженість стресс-реакції та її ушкоджувальні ефекти [22, 27].

Таким чином, отримані результати свідчать про участь опіодергічної системи в механізмі антиноцицептивної і антистрессової дії низькоінтенсивного ЕМВ НВЧ. Дані цього дослідження дозволяють розширити уявлення про механізми біологічної дії ЕМВ НВЧ і можуть бути використані для підвищення ефективності НВЧ-терапії як монотерапії і при комплексному медикаментозному і немедикаментозному лікуванні больового синдрому.

**ВЫВОДЫ**

1. Досліджена роль опіоїдергічної системи в механізмі антиноцицептивної дії низькоінтенсивного ЕМВ НВЧ (7,1 мм; 0,1 мВт/см<sup>2</sup>) при больовому стресі різного походження у щурів.
2. Блокада опіоїдних рецепторів за допомогою введення налоксону при експериментальному тонічному болі викликало нівеляцію анальгетического ефекту НВЧ-дії, наближуючи його значення до такого у тварин контрольної групи, що свідчить як доказ участі системних ендогенних ОпП в механізмі антиноцицептивної дії низькоінтенсивного ЕМВ НВЧ при тонічному больовому стресі.
3. Введення налоксону при експериментальному вісцеральному болі також привело до зменшення антиноцицептивного ефекту НВЧ-дії, наближуючи його значення до відповідного значення у тварин, підданих ізольованій дії больового чинника, що є підтвердженням участі опіоїдергічної системи в механізмах анальгетичної дії ЕМВ НВЧ при вісцеральному болі.
4. Внутрішньоочеревинне введення налоксону привело до зменшення антиноцицептивної дії ЕМВ НВЧ при гострому термічному болі, що також доводить участь опіоїдергічної системи в механізмах анальгетичної дії ЕМВ НВЧ при даному больовому чиннику

**Список литературы**

1. Лиманский Ю.П. Рефлексы ствола головного мозга. - Киев, 1987. - 240 с
2. Holaday J. W. Cardiovascular consequences of endogenous opiate antagonism // *Biochem. Pharmacol.* — 1983. — V. 32, № 4. — P. 573—585.
3. Fields H.L., Basbaum A.I. Central nervous system mechanisms of pain modulation. — In: *Textbook of Pain* (Wall PD, Melzack R, eds). — Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999. — P. 309-329.
4. Przewlocki R., Przewlocka B. Opioids in chronic pain. // *Eur J Pharmacol.* — 2001. — 429. — P. 79-91.
5. Брагин Е.О. Нейрохимические механизмы регуляции болевой чувствительности. — М.: Изд-во Ун-та дружбы народов, 1991. — 247 с.
6. Chance W.T., Rosecrans J.A. Lack of effect of naloxone on autoanalgesia // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 1980. — Vol. 11. — P. 643-646.
7. Rodgers R.J., Deacon R.M. Footshock-analgesia: prevention by behavioural manipulation but not by naloxone // *Physiol Behav.* — 1981. — V. 26(2). — P. 183-187.
8. Джелдубаева Э.Р., Чуян Е.Н., Московских А.А. Предварительное антистрессорное действие низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высокой частоты при экспериментальном болевом стрессе у крыс // *Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия».* — 2005. — Т. 18 (57), № 3. — С. 56-65.
9. Чуян Е.Н. Нейроімуноендокринні механізми адаптації до дії низько інтенсивного електромагнітного випромінювання надто високої частоти // *Автореф. дис... докт. біол. наук.* — Київ, 2004. — 40 с.
10. Чуян Е.Н. Влияние миллиметровых волн нетепловой интенсивности на развитие гипокинетического стресса у крыс с различными индивидуальными особенностями // *Автореф. дисс. канд-та биол. наук.*— Симферополь, СГУ, 1992. — 20 с.
11. Сантана Вега Л. Роль индивидуальных особенностей двигательной активности в развитии гипокинетического стресса у крыс // *Автореф. дис. канд. биол. наук.* — Симферополь, СГУ, 1991. — 21 с.
12. 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.* — 1997. — Vol. C 4. — P. 161-164.

13. Лебедева Н.Н., Котровская Т.И. Экспериментально-клинические исследования в области биологических эффектов миллиметровых волн // Миллиметровые волны в биологии и медицине. – 2003. – № 3 (15). – С. 3-15.
14. Dogrul B., Bilsky E.J., Ossipov M.H., Lai J., Porreca F. Spinal I-type calcium channel blockade abolishes opioid-induced sensory hypersensitivity and antinociceptive tolerance // *Anesth. Analg.* – 2005. – 101(6). – P. 1730 - 1735.
15. патент
16. Джелдубаева Э.Р., Чуян Е.Н., Московских А.А. Предварительное антистрессорное действие низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высокой частоты при экспериментальном болевом стрессе у крыс // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия». – 2005. – Т. 18 (57), № 3. – С. 56-65.
17. Golombek D.A., Escobar E., Burin L.J. et al. Time-dependent melatonin analgesia in mice: inhibition by opiate or benzodiazepine antagonist // *Eur. J. Pharmacol.* – 1991. – 194, № 1. – P. 25-30.
18. Oyama T., Ueda Y., Kuraishi Y., Akaike A., Satou V. Dual effect of serotonin on formalin-induced nociception in the rat spinal cord // *Neuroscience Research.* – 1996. – С 25. – P. 129-135.
19. Shibata M, Ohkubo T, Takahashi H, Inoki R. Modified formalin test: characteristic biphasic pain response // *Pain.* – 1989. – 38, № 3. – P. 347-352.
20. Mogil J.S., Sternberg W.F., Balian H., Liebeskind J.C., Sadowski B. Opioid and nonopioid swim stress-induced analgesia: a parametric analysis in mice // *Physiol Behav.* – 1996. – 59. – P. 123-132.
21. Xu M., Petraschka M., McLaughlin J., Westenbroek R.E., Caron M.G., Lefkowitz R.J., Czyzyk T.A., Pintar J.E., Terman G.W., Chavkin C. Neuropathic pain activates the endogenous opioid system in mouse spinal cord and induces opioid receptor tolerance // *J. Neurosci.* – 2004. – 24(19). – P. 4576 – 4584.
22. Lai Y., Horita A., Chou C.K., Guy A.W. Low-level microwave irradiation attenuates naloxone-induced with drawl syndrome in morphine-dependent rats // *Pharmacol. Biochem. and Behav.* – 1986. – Vol. 24, № 1. – P. 151-153.
23. Демидов В.М. Эндогенні опіоїди в регуляції гомеостазу в умовах норми і при патології // Досягнення біології та медицини. – 2004. – № 1 (3). – С. 11-19.
24. Millan M.J., Millan M.H., Herz A. Lesion of the ventral noradrenergic bundle produce a naloxone-reversible antinociception and affect. ram and pituitary pools of  $\beta$ -endorphin // *Pain.* – 1981. – Vol. 10, № 1. – P.104.
25. Ковешников В.Г., Лунин В.И., Недоступ Н.Ф., Чистолинова Л.И. и др. Оценка репаративной регенерации кости по данным макроэлементного анализа в условиях облучения электромагнитными волнами крайне высокой частоты // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2000. - № 2. – С. 116-117.
26. Кулікович Ю.М., Тамарова З.А. Роль опіатних рецепторів в анальгезії, викликаній дією на точку акупунктури низькоінтенсивних міліметрових хвиль // Мед. перспективи. – 1999. – Т. 4, № 3. – С. 9-14.
27. Меерсон Ф.З., Ишеникова М.Г., Кузнецова Б.А. Развитие адаптации к стрессу в результате курса транскраниальной электростимуляции // *Бюл. экспер. биол. и мед.* – 1994. – № 1. – С. 16-18.
28. Бецкий О.В., Яременко Ю.Г. Кожа и электромагнитные волны // Миллиметровые волны в биологии и медицине. – 1998. – № 1 (11). – С. 3-14.
29. Бецкий О.В., Лебедева Н.Н. Современные представления о механизмах воздействия низкоинтенсивных миллиметровых волн на биологические объекты // Миллиметровые волны в биологии и медицине. – 2001. – № 3 (24). – С. 5-19.
30. Plotnikoff N.P., Faith R., Murgo A.J., Good R. Enkephalins and Endorphins // *Stress and the Immune System.* – Plenum Press, New York. - 1986. – P. 67.
31. Gordienko O., Radziewsky A., Cowan A., Radziewsky A. Jr., Ziskin M.C. Delta 1 and kappa-opioid receptor subtypes involved in the hypoalgesic effect of millimeter wave treatment // Abstract Juenty-Fourth Annual Meeting in Cooperation with the European Bioelectromagnetics Association. – Canada, Ottawa, 2002. – P. 27.



## ДОСЛІДЖЕННЯ РОЛІ ОПІОІДЕРГІЧНОЇ СИСТЕМИ

32. Maestroni G.J.M., Conti A. Anti-stress role of the melatonin – immunopioid network. Evidence for a physiological mechanism involving T-cell-derived, immunoreactive  $\beta$ -endorphin and met. Enkephalin binding to thymic opioid receptors // Int. J. Neurosci. – 1991– Vol. 61. – P. 1-10.
33. Чуян Е.Н., Махонина М.М., Заячникова Т.В. Влияние блокирования системы опиоидных пептидов на измененные 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.

**Чуян Е.Н., Джелдубаева Э.Р. Исследование роли опиоидергической системы в механизмах антиноцицептивного действия низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высокой частоты // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия „Биология, химия”. – 2007. – Т. 20 (59). – № 2. – С. 91-107.**

Исследована роль опиоидергической системы в механизме антиноцицептивного действия низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высокой частоты (ЭМИ КВЧ) при тонической, висцеральной и острой термической боли у крыс. Полученные результаты свидетельствует в пользу определенной универсальности анальгетического воздействия низкоинтенсивного ЭМИ КВЧ на организм и доказывает участие опиоидергической системы в механизме антиноцицептивного и антистрессорного действия данного физического фактора. Данные этого исследования позволяют расширить представления о механизмах биологического действия ЭМИ КВЧ и могут быть использованы для повышения эффективности КВЧ-терапии.

**Ключевые слова:** низкоинтенсивное электромагнитное излучение крайне высокой частоты, антиноцицептивное действие, налоксон.

**Chuyan E.N., Dzheldubayeva E.R. Research of role opioidergic systems in the mechanisms of antinociceptive action of low intensity electromagnetic electromagnetic irradiations of extremely high frequency // Uchenye zapiski Tavricheskogo Natsionalnogo Universiteta im. V. I. Vernadskogo. Series «Biology, chemistry». – 2007. – V.20 (59). – № 2. – P. 91-107.**

The role of the opioidergic system is explored in the mechanism of antinociceptive action of low intensity of electromagnetic irradiation of extremely high frequency (EMI EHF) at tonic, visceral and sharp thermal pains for rats. Received results testifies in behalf on certain universality of analgetic effect influence of low intensity EMI EHF on an organism and proves participating of the opioidergic system in the mechanism of antinociceptive and antistress actions of this physical factor. Information of this research allow to extend picture of mechanisms of biological action of EMI EHF and can be used for the increase of efficiency of EHF-therapy.

**Keywords:** of low intensity of electromagnetic irradiation of extremely high frequency, antinociceptive action, naloxon.

*Поступила в редакцию 12.07.2007 г.*