

## РОЛЬ СЕРТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В АНАЛГЕЗИИ, ВЫЗВАННОЙ ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫМ МИКРОВОЛНОВЫМ ОБЛУЧЕНИЕМ ТОЧКИ АКУПUNKТУРЫ, ПРИ ВИСЦЕРАЛЬНОЙ БОЛИ У МЫШЕЙ

Поступила 20.03.14

В опытах на белых лабораторных мышах-самцах исследовали роль серотонинергической церебральной системы в анальгезии, вызванной микроволновым облучением точки акупунктуры (ТА) Е-36. Использовали два режима – широкополосное излучение (30–300 ГГц) с низкочастотной (0.1–100 Гц) модуляцией амплитуды и излучение фиксированной частоты ( $61 \pm 4$  ГГц). Облучение ТА предшествовало индукции висцеральной боли путем внутрибрюшинных инъекций раствора уксусной кислоты. В условиях предварительного (за 72 ч до начала эксперимента) введения 300 мг/кг блокатора синтеза серотонина DL-парахлорфенилаланина (ПХФА) длительность болевой поведенческой реакции (БПР) при облучении ТА Е-36 в режимах 1 и 2 была на 41.6 и 66.7 % больше ( $P < 0.05$ ) по сравнению с длительностью данной реакции у мышей, которым ТА облучали микроволнами, но ПХФА не вводили. Увеличение длительности БПР на фоне блокирования синтеза серотонина указывает на участие соответствующей церебральной системы в анальгезии, которая вызывается микроволновым облучением ТА Е-36, предшествующим возникновению болевого синдрома.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** облучение микроволнами, висцеральная боль, серотонинергическая система.

### ВВЕДЕНИЕ

Результаты предыдущих исследований показали, что при висцеральной и соматической боли у мышей [1–3] и крыс [4] воздействие на точку акупунктуры (ТА) микроволнами низкой интенсивности индуцирует анальгезию; этот эффект реализуется с участием серотонинергической (СТ-эргической) системы мозга. Данные результаты были получены в условиях воздействия на ТА на фоне уже развившегося болевого синдрома.

Как мы ранее обнаружили, облучение ТА микроволнами вызывает существенную гипоалгезию и в тех случаях, когда оно предшествует возникновению боли (и висцеральной, и соматической) [5, 6]. Анальгетический эффект сохранялся даже тогда, когда болевое воздействие производилось через 20 мин после окончания микроволнового облучения ТА. В настоящей работе мы исследовали возмож-

ную роль СТ-эргической системы мозга в анальгезии, вызванной предварительным воздействием на ТА микроволнами низкой интенсивности, в условиях индукции висцеральной боли.

### МЕТОДИКА

Опыты были выполнены на нелинейных белых мышах-самцах (масса тела 26–32 г). Учитывая тот факт, что болевой порог у мышей заметно варьирует в течение суток [7, 8], эксперименты проводили в одно и то же время – с 10 до 14 ч. За три дня до эксперимента животных, находящихся в виварии, рассаживали в отдельные клетки, а за сутки переносили в экспериментальную комнату для адаптации к условиям тестирования. Висцеральную боль вызывали химическим раздражением брюшной полости (внутрибрюшинное введение 0.08 мл 2 %-ного раствора уксусной кислоты, ацетатный тест – АцТ). Данный прием стандартно используется для экспериментального вызова преходящей висцеральной боли у мышей и крыс [2, 9–12]. Возникновение боли у мышей сопровождалось ха-

<sup>1</sup> Институт физиологии им. А. А. Богомольца НАН Украины, Киев (Украина).

Эл. почта: egura@biph.kiev.ua (Е. В. Гура);  
bagatskaya@biph.kiev.ua (Е. В. Багацкая).

рактными пострурально-моторными реакциями («корчами», сокращениями косой мышцы живота с поднятием задней конечности, вытягиванием тела, прижиманием нижней части живота к полу), а также лизанием живота. Эти поведенческие проявления объединялись под общим названием «болевая поведенческая реакция» (БПР). В условиях наших экспериментов боль носила приступообразный характер. Между приступами боли животные находились в состоянии покоя, лежа в расслабленном состоянии с полуприкрытыми глазами.

Для облучения ТА Е-36, расположенной на задней конечности, у части мышей использовали прибор «ИВТ-Порог» («Биополис», Украина). Спектр излучения этого прибора соответствовал фликер-шуму; частота варьировала в широком диапазоне (30–300 ГГц), а амплитуда модулировалась низкочастотными сигналами (0.1–100 Гц); плотность потока мощности составляла  $3 \cdot 10^{-9}$  Вт/см<sup>2</sup> (режим 1). В другой группе мышей облучение ТА Е-36 проводили посредством аппарата «Электроника-КВЧ-011» (Украина). Частота в этих условиях была постоянной ( $61 \pm 4$  ГГц), а плотность потока мощности равнялась  $5 \cdot 10^{-5}$  Вт/см<sup>2</sup> (воздействие со стабильной частотой, режим 2).

Для определения роли СТ-эргической системы в реализации анальгетического эффекта облучения ТА микроволнами использовали DL-парахлорфенилаланин (ПХФА, 300 мг/кг; «Sigma», США), который вводили за 72 ч до начала эксперимента.

Эксперименты проводили по следующей схеме. ТА Е-36 облучали микроволнами с помощью одного из приборов на протяжении 10 мин или имити-

ровали такое облучение при выключенном приборе. Сразу после окончания облучения или его имитации внутрибрюшинно инъецировали раствор уксусной кислоты и наблюдали поведение мыши в течение 60 мин. С использованием специальной компьютерной программы «Lady Pain», разработанной в Институте физиологии им. А. А. Богомольца НАН Украины, определяли продолжительность эпизодов БПР, расслабленного состояния, локомоции и сна. Программа позволяла подсчитывать суммарную длительность поведенческих проявлений за весь период наблюдения (60 мин) и в пределах последовательных пяти- и 10-минутных интервалов. После определения соответствия распределений числовых значений в пределах групп нормальному закону оценивали достоверность межгрупповых различий с помощью *t*-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при  $P < 0.05$ . Животные были разделены на шесть групп по 12 мышей в каждой (см. таблицу).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Как следует из таблицы, в группе 1 мы определяли эффект экспериментальных манипуляций как таковых (без индукции висцеральной боли). Внутрибрюшинные инъекции 0.9 %-ного раствора NaCl не приводили к возникновению сколько-нибудь интенсивной БПР у животных данной группы. Мыши вылизывали живот в пределах периода наблюдения на протяжении в среднем всего  $14.3 \pm 1.3$  с. Суммарная длительность эпизодов локомоции по клетке составляла  $360.3 \pm 136.2$  с, а продолжительность

### Контрольные и экспериментальные группы исследованных животных

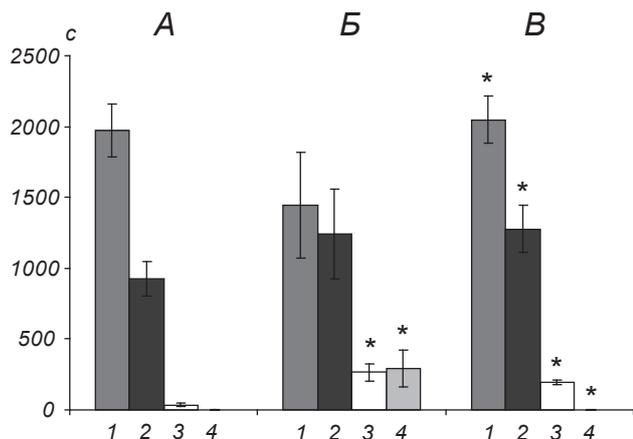
#### Контрольні та експериментальні групи досліджених тварин

| № группы | Ход эксперимента в каждой группе   |
|----------|--|
| 1        | имитация облучения микроволнами в течение 10 мин, инъекция 0.08 мл 0.9 %-ного раствора NaCl (интактная группа)   |
| 2        | имитация облучения микроволнами в течение 10 мин, инъекция 0.08 мл 2 %-ного раствора уксусной кислоты – АцТ (контрольная группа)   |
| 3        | облучение точки акупунктуры (ТА) Е36 в течение 10 мин в режиме 1, инъекция 0.08 мл 2 %-ного раствора уксусной кислоты  |
| 4        | введение 300 мг/кг DL-парахлорфенилаланина (ПХФА), через 72 ч облучение ТА Е36 микроволнами в режиме 1 на протяжении 10 мин, инъекция 0.08 мл 2 %-ного раствора уксусной кислоты |
| 5        | облучение ТА Е36 в течение 10 мин в режиме 2, инъекция 0.08 мл 2 %-ного раствора уксусной кислоты  |
| 6        | введение 300 мг/кг ПХФА, через 72 ч облучение ТА Е36 микроволнами в режиме 2 на протяжении 10 мин, инъекция 0.08 мл 2 %-ного раствора уксусной кислоты                           |

сна была довольно значительной ( $812.4 \pm 24.9$  с).

Внутрибрюшинное введение раствора уксусной кислоты (АцТ) вызывало у мышей развитие значительных проявлений БПР в виде периодически повторяющихся «корчей». Между приступами боли животные находились в расслабленном состоянии, мало передвигались по клетке и не подходили к кормушке. Общая длительность БПР после инъекции кислоты без облучения ТА (группа 2) составляла в среднем  $1972.6 \pm 188.0$ , длительность расслабленного состояния –  $924.8 \pm 123.5$ , локомоции –  $35.4 \pm 10.8$  с, а сон отсутствовал.

Воздействие на ТА микроволнами в режиме 1 (группа 3), которое предшествовало АцТ, обуславливало существенно меньшее значение суммарной длительности БПР (на 26.7 %,  $1447.0 \pm 372.7$  с;  $P < 0.05$ ) по сравнению с длительностью этой реакции у мышей группы 2. Уменьшение длительности БПР сопровождалось увеличением продолжительности неболевых поведенческих проявлений. Так, длительность расслабленного состояния в группе 3 была больше на 34.1 % ( $1239.7 \pm 317.5$  с), а локомоции – в 7.5 раза ( $265.5 \pm 59.8$  с) по сравнению



**Р и с. 1.** Длительность проявлений боли, вызванной внутрибрюшинным введением раствора уксусной кислоты (1), расслабленного состояния (2), бега (3) и сна (4) в пределах 60-минутного периода наблюдения без облучения точки акупунктуры – ТА (А), сразу после облучения ТА микроволнами в режиме 1 без введения DL-парахлорфенилаланина (Б), а также через 72 ч после его введения (В).

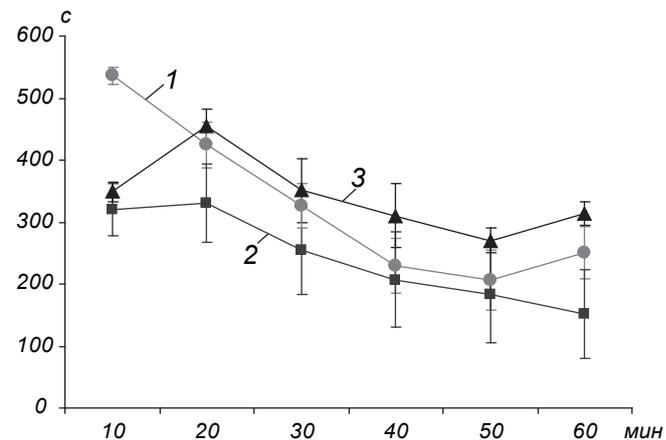
Звездочкой обозначены случаи достоверных различий ( $P < 0.05$ ) при сравнении группы В с группой Б.

**Р и с. 1.** Тривалість проявів болю, викликаного внутрішньоочеревинним введенням розчину оцтової кислоти (1), розслабленого стану (2), бігу (3) та сну (4) в межах 60-хвилинного періоду спостереження без опромінювання точки акупунктури – ТА (А), одразу після мікрохвильового опромінювання ТА в режимі 1 без введення DL-парахлорфенілаланіну (Б), а також через 72 год після його введення (В).

с длительностью аналогичных состояний у мышей группы 2. У животных последней группы, которым ТА не облучали, сон в условиях АцТ отсутствовал. После же облучения ТА в режиме 1 (группа 3) общая продолжительность сна составляла в среднем  $292.4 \pm 127.0$  с.

В группе 4 через 72 ч после введения ПХФА продолжительность БПР оказалась значительно большей несмотря на воздействие на ТА микроволнами. Общая длительность проявлений этой реакции после введения ПХФА была на 41.6 % больше ( $2048.0 \pm 168.3$  с;  $P < 0.05$ ) (группа 4), чем длительность БПР у мышей группы 3 ( $1447.0 \pm 372.7$  с), и на 3.8 % больше длительности такой реакции у животных группы 2 ( $1972.6 \pm 188.0$  с) (рис. 1). Увеличение продолжительности БПР после облучения ТА микроволнами в режиме 1 на фоне влияния ПХФА начиналось с первых же минут, достигало максимума на 20-й мин и продолжалось до 60-й мин периода наблюдения (рис. 2).

В группе 5 облучение ТА Е-36 микроволнами со стабильной частотой (режим 2), которое предшествовало индукции висцеральной боли и возникновению БПР, обуславливало меньшую интенсивность этой реакции (на 50.7 %,  $972.9 \pm 373.9$  с;  $P < 0.05$ ) по сравнению с БПР у мышей группы 2, которым ТА не облучали. Уменьшение длительности



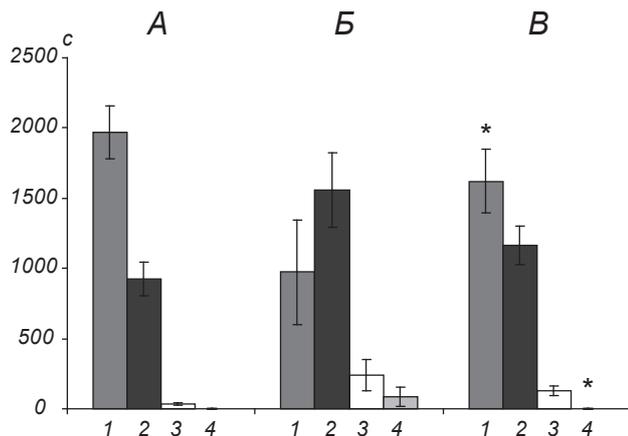
**Р и с. 2.** Динамика длительности проявлений болевой реакции, вызванной введением раствора уксусной кислоты (1), после микроволнового низкоинтенсивного облучения точки акупунктуры Е-36 в режиме 1 без введения DL-парахлорфенилаланина (2), а также через 72 ч после его введения (3).

**Р и с. 2.** Динаміка тривалості проявів больової реакції, викликаній введенням розчину оцтової кислоти (1), після мікрохвильового опромінювання точки акупунктури Е-36 у режимі 1 без введення DL-парахлорфенілаланіну (2), а також через 72 год після його введення (3).

сти БПР после облучения микроволнами ТА в режиме 2 сопровождалось увеличением длительности неболевых поведенческих проявлений. Общая продолжительность расслабленного состояния у мышей группы 5 была больше на 68.8 % ( $1561.6 \pm 265.1$  с), чем у животных группы 2. В условиях ослабления боли, обусловленного облучением ТА микроволнами в режиме 2, средняя продолжительность эпизодов локомоции (бег) у животных группы 5 ( $241.8 \pm 110.0$  с) превышала таковую в группе 2 почти в семь раз, причем животные, которых подвергали АцТ и которым не проводили облучения ТА микроволнами, в пределах интервала наблюдения не спали. После облучения же ТА микроволнами в режиме 2 сон в среднем длился  $85.8 \pm 71.4$  с.

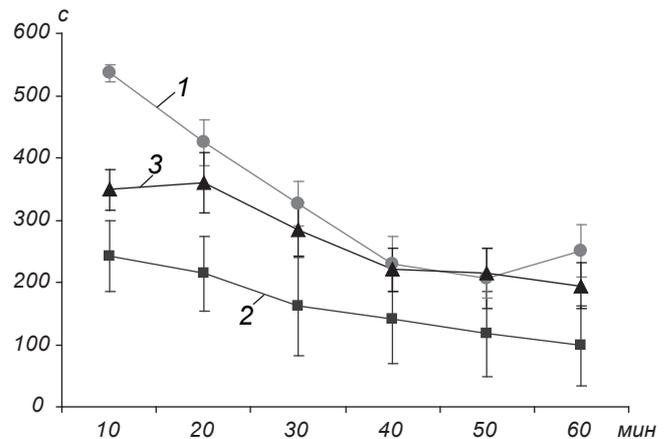
Через 72 ч после введения ПХФА продолжительность БПР в группе 6 возрастала, несмотря на воздействие на ТА микроволнами в режиме 2. Общая продолжительность проявлений БПР у таких мышей была на 66.7 % ( $1622.2 \pm 224.6$  с,  $P < 0.05$ ) больше, чем длительность БПР у мышей группы 5, и на 18.8 % больше, чем у животных группы 2 ( $1972.6 \pm 188.0$  с) (рис. 3).

Усиление боли после введения ПХФА сопровождалось изменениями длительности неболевых по-



**Р и с. 3.** Длительность проявлений болевой реакции, вызванной внутрибрюшинным введением раствора уксусной кислоты (1), расслабленного состояния (2), бега (3) и сна (4) в пределах 60-минутного периода наблюдения без облучения точки акупунктуры – ТА (А), сразу после микроволнового облучения ТА в режиме 2 без введения DL-парахлорфенилаланина (Б), а также через 72 ч после его введения (В). Остальные обозначения те же, что и на рис. 1.

**Р и с. 3.** Тривалість проявів больової реакції, викликані внутрішньоочеревинним введенням розчину оцтової кислоти (1), розслабленого стану (2), бігу (3) та сну (4) в межах 60-хвилинного періоду спостереження без опромінювання точки акупунктури – ТА (А), відразу після мікрохвильового опромінювання ТА в режимі 2 без введення DL-парахлорфенілаланіну (Б), а також через 72 год після його введення (В).



**Р и с. 4.** Динамика длительности проявлений болевой реакции, вызванной введением раствора уксусной кислоты (1), после микроволнового низкоинтенсивного облучения точки акупунктуры E-36 в режиме 2 без введения DL-парахлорфенилаланина (2), а также через 72 ч после его введения (3).

**Р и с. 4.** Динаміка тривалості проявів больової реакції, викликані введенням розчину оцтової кислоти (1), після мікрохвильового низькоінтенсивного опромінювання точки акупунктури E-36 у режимі 2 без введення DL-парахлорфенілаланіну (2), а також через 72 год після його введення (3).

веденческих проявлений. Так, длительность расслабленного состояния в группе 5 была меньше на 25.4 ( $1164.6 \pm 140.0$  с), бега – на 47 ( $128.1 \pm 32.0$  с) % по сравнению со средней суммарной длительностью этих поведенческих проявлений у животных, которым ТА облучали в режиме 2 без введения ПХФА. Животные, входящие в группу 6, на протяжении периода наблюдения не спали. Увеличение длительности БПР у мышей, которым вводили ПХФА (группа 6), начиналось с первых же минут наблюдения, достигало максимума на 20-й мин и в конце периода наблюдения сохранялось (рис. 4).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты наших опытов показали, что блокирование синтеза серотонина (СТ) в результате введения ПХФА за 72 ч до индукции висцеральной боли обуславливало существенное превышение длительности БПР по сравнению с длительностью данной реакции у мышей без введения ПХФА. Это наблюдалось при облучении ТА микроволнами как с широкой вариацией частот, так и со стабильной частотой. Увеличение продолжительности БПР после введения ПХФА свидетельствует о явном снижении уровня анальгезии в усло-

виях предварительного микроволнового облучения «противоболевой» ТА. Показано, что ПХФА ингибирует триптофан-гидроксилазу – фермент, превращающий L-триптофан в предшественник серотонина 5-гидрокситриптофан [13, 14]; это и приводит к снижению уровня серотонина в ЦНС. Установлено, что после введения ПХФА даже в весьма малых дозах количество серотонина в стволе мозга уменьшалось на 60, а в целом мозгу – на 80 % [15, 16]. После введения ПХФА в больших количествах (900 мг/кг) серотонин в тканях мозга вообще не обнаруживался [17]. Таким образом, снижение уровня серотонина в мозгу приводит к ослаблению анальгезии, которая была вызвана облучением ТА микроволнами, предшествующим возникновению висцеральной боли. Это указывает на то, что данное проявление анальгезии осуществляется с явным участием СТ-эргической системы головного мозга. Как было показано в ряде работ [1–3], анальгезия, которая инициируется облучением ТА микроволнами низкой интенсивности на фоне уже развившегося болевого синдрома, также осуществляется с вовлечением упомянутой противоболевой системы. Полученные результаты согласуются с многочисленными данными литературы, в которых показано участие СТ-эргической системы головного мозга в анальгезии, обусловленной такими физическими воздействиями на ТА, как акупунктура и электропунктура. Указанные воздействия приводят к активации упомянутой системы [18–24], вызывая усиленное высвобождение серотонина, особенно в нейронных системах ядер шва [25, 26]. Снижение уровня серотонина в головном мозгу после блокирования синтеза этого амина ослабляет анальгезию, обусловленную акупунктурой [27, 28].

Механизм, посредством которого СТ-эргическая система влияет на передачу импульсации, вызванной активацией болевых афферентов, изучен довольно подробно. Показано, что в результате стимуляции центрального серого вещества и ядер шва активность сенсорных нейронов спинного мозга [29] и ядер тройничного нерва [30–34], а также нейронов таламуса снижается [35–37]. Подавляются также соответствующие ЭЭГ-потенциалы в соматосенсорной коре, вызванные ноцицептивной стимуляцией [38]. Продолжительность подавления активности упомянутых нейронов увеличивалась в тех случаях, когда стимуляция СТ-эргических структур была достаточно длительной [33, 35–37].

По-видимому, активация нейронов данной системы, вызванная любыми воздействиями на ТА (акупунктурой, электропунктурой или облучением микроволнами низкой интенсивности), приводит к частичному блокированию передачи ноцицептивной импульсации в ЦНС, обуславливая тем самым подавление болевых синдромов.

Все стадии исследования соответствовали положениям Европейской Конвенции о защите животных, используемых для исследовательских и иных научных целей (86/609/ЕЕС, 1986, Страсбург), и нормативам Комитета по биоэтике Института физиологии им. А. А. Богомольца НАН Украины.

Авторы настоящей работы – Е. В. Гура и Е. В. Багацкая – подтверждают отсутствие конфликтов любого рода, касающихся коммерческих или финансовых отношений, отношений с организациями или лицами, которые каким-либо образом могли быть связаны с исследованием, и взаимоотношений соавторов статьи.

*О. В. Гура<sup>1</sup>, О. В. Багацька<sup>1</sup>*

РОЛЬ СЕРОТОНІНЕРГІЧНОЇ СИСТЕМИ В АНАЛГЕЗІЇ, ВИКЛИКАНІЙ ПОПЕРЕДНІМ МІКРОХВИЛЬОВИМ ОПРОМІНЮВАННЯМ ТОЧКИ АКУПУНКТУРИ, ПРИ ВІСЦЕРАЛЬНОМУ БОЛЮ У МИШЕЙ

<sup>1</sup>Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України, Київ (Україна).

Резюме

В експериментах на білих лабораторних мишах-самцях досліджували роль серотонінергічної церебральної системи в анальгезії, викликаній мікрохвильовим опромінюванням точки акупунктури (ТА) Е36. Використовували два режими – широкосмугове випромінювання (30–300 ГГц) з низькочастотною (0.1–100 Гц) модуляцією амплітуди та випромінювання фіксованої частоти (61 ± 4 ГГц). Опромінювання ТА передувало індукції вісцерального болю за допомогою внутрішньоочеревинних уведень розчину оцтової кислоти. Введення 300 мг/кг блокатора синтезу серотоніну DL-парахлорфенілаланіну (ПХФА) за 72 год до початку експерименту зумовлювало вірогідне ( $P < 0.05$ ) збільшення тривалості больової поведінкової реакції (БПР) при опромінюванні ТА Е-36 у режимах 1 та 2 на 41.6 та 66.7 % відповідно порівняно з тривалістю даної реакції у мишей, яким ТА опромінювали мікрохвилями, але ПХФА не вводили. Збільшення тривалості БПР на тлі блокування синтезу серотоніну вказує на участь відповідної церебральної системи в анальгезії, викликаній мікрохвильовим опромінюванням, яке передує виникненню больового синдрому.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Е. В. Гура, Е. В. Багацкая, Ю. П. Лиманский, “Участие серотонинергической системы в анальгезии, вызванной действием низкоинтенсивных микроволн на противоболовую точку акупунктуры”, *Нейрофизиология / Neurophysiology*, **34**, № 4, 303-308 (2002).
2. Е. В. Багацкая, Е. В. Гура, “Анальгезия, вызванная микроволновым облучением точки акупунктуры, при висцеральной боли у мышей: роль серотонинергической системы головного мозга”, *Нейрофизиология / Neurophysiology*, **37**, № 3, 250-257 (2005).
3. О. М. Несін, О. В. Гура, М. Д. Колбун, “Комбіноване застосування фармакологічних анальгетиків та мікрохвильового опромінення точки акупунктури для пригнічення вісцерального болю у мишей: роль опіоїдної та серотонінергічної систем мозку”, *Нейрофизиология / Neurophysiology*, **39**, № 6, 470-478 (2007).
4. Е. Н. Чуян, Э. Р. Джелдубаева, *Механизмы антиноцицептивного действия низкоинтенсивного миллиметрового излучения*, ДИАЙПИ, Симферополь (2006).
5. Е. В. Гура, Е. В. Багацкая, “Анальгетические эффекты предварительного микроволнового облучения точки акупунктуры при висцеральной боли у мышей”, *Нейрофизиология / Neurophysiology*, **44**, № 3, 269-275 (2012).
6. Е. В. Багацкая, Е. В. Гура, “Гипоальгезия, обусловленная предварительным микроволновым облучением точки акупунктуры, при соматической боли у мышей”, *Neurophysiology / Нейрофизиология*, **45**, № 6, 537-543 (2013).
7. D. A. Golombek, E. Escolar, L. J. Burin, et al., “Time-dependent melatonin analgesia in mice: inhibition by opiate or benzodiazepine antagonist,” *Eur. J. Pharmacol.*, **194**, No. 1, 25-30 (1991).
8. M. Ebadi, P. Govitrapong, P. Phansuwan-Pujitu, et al., “Pineal opioid receptors and analgesic action of melatonin,” *Pineal Res.*, **24**, No. 4, 193-200 (1998).
9. K. Walker, A. J. Fox, and L. A. Urban, “Animal models for pain research,” *Mol. Med. Today*, **5**, 319-321 (1991).
10. M. A. Giamberardino, R. Valente, P. de Bigontina, and L. Vecchiet, “Artificial ureteral calculosis in rats: Behavioural characterization of visceral pain episodes and their relationship with referred lumbar muscle hyperalgesia,” *Pain*, **61**, 459-469 (1995).
11. D. Le Bars, M. Gozarin, and S. W. Cadden, “Animal models of nociception,” *Pharmacol. Rev.*, **53**, No. 4, 597-652 (2001).
12. E. D. Al-Chaer and R. J. Traub, “Biological basis of visceral pain recent developments,” *Pain*, **96**, No. 3, 221-225 (2002).
13. K. B. Koe and A. Weissman, “P-chlorophenylalanine: a specific depletor of brain serotonin,” *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **154**, No. 3, 499-516 (1966).
14. Y. Tohyama, S. Takahashi, M. F. Merid, et al., “The inhibition of tryptophan hydroxylase, not protein synthesis, reduces the brain trapping of alpha-methyl-L-tryptophan: an autoradiographic study,” *Neurochem. Int.*, **40**, No. 7, 603-610 (2002).
15. J. F. Pujol, A. Buquet, J. Froment, et al., “The central metabolism of serotonin in the cat during in somnia. A neurophysiological and biochemical study after administration of p-chlorophenylalanine or destruction of the raphe system,” *Brain Res.*, **29**, No. 1, 195-212 (1971).
16. K. B. Keller, “Depletion of cerebral monoamines by p-chlorophenylalanine in the cat,” *Experientia*, **28**, No. 1, 177-178 (1972).
17. D. Le Bars, J. P. Rivot, G. Guilbaud, et al., “The depressive effect of morphine on the C fiber response of dorsal horn neurons in the spinal rat pretreated or not by pCPA,” *Brain Res.*, **176**, No. 2, 337-353 (1979).
18. H. Y. Tsai, I. G. Lin, and R. Inoki, “Further evidence for possible analgetic mechanism of electroacupuncture: effects on neuropeptides and serotonergic neurons in rat spinal cord,” *Jpn. J. Pharmacol.*, **49**, No. 2, 181-185 (1989).
19. H. Y. Tsai, Y. F. Chen, and J. G. Lin, “Effect of electroacupuncture on the serotonergic neurons in rat central nervous system,” *Chin. Pharm. J.*, **41**, No. 2, 123-126 (1989).
20. C. Yakeshige, T. Sato, T. Mera, et al., “Descending pain inhibitory system involved in acupuncture analgesia,” *Brain Res. Bull.*, **29**, No. 5, 617-634 (1992).
21. J. Takagi, T. Sawata, and N. Yonehara, “A possible involvement of monoaminergic systems in the analgesia induced by electroacupuncture in rabbits,” *Jpn. J. Pharmacol.*, **30**, No. 1, 73-80 (1996).
22. J. Takagi and N. Yonehara, “Serotonin receptor subtypes involved in modulation of electric acupuncture,” *Jpn. J. Pharmacol.*, **78**, No. 4, 511-514 (1998).
23. X. Cao, “Scientific bases of acupuncture analgesia,” *Acupunct. Electrother. Res.*, **27**, No. 1, 1-14 (2002).
24. F. C. Chang, H. Y. Tsai, M. C. Yu, et al., “The central serotonergic system mediates the analgesic effect of electroacupuncture on Zusanli (ST36) acupoints,” *J. Biomed. Sci.*, **11**, No. 2, 179-185 (2004).
25. Q. J. Ma, Y. Fhou, Y. X. Yu, and J. S. Han, “Electroacupuncture accelerated the expression of c-fos protooncogene in serotonergic neurons of nucleus raphe dorsalis,” *Int. J. Neurosci.*, **67**, Nos. 1/4, 111-117 (1992).
26. J. B. Kwon, M. S. Kang, S. S. Son, et al., “Different frequencies of electro-acupuncture modified the cellular activity of serotonergic neurons in brainstem,” *Am. J. Chin. Med.*, **28**, Nos. 3/4, 435-441 (2000).
27. F. Cececherelli, G. Gagliardi, R. Visentin, et al., “The effects of parachlorophenylalanine and naloxone on acupuncture and electroacupuncture modulation of capsaicin-induced neurogenic edema in the rat hind paw,” *Exp. Rheumatol.*, **17**, No. 6, 655-662 (1999).
28. A. C. Russel and M. F. McCarty, “DL-phenylalanine markedly potentiates opiate analgesia – an example of nutrient pharmaceutical up-regulation of the endogenous analgesia system,” *Med. Hypotheses*, **55**, No. 4, 283-288 (2000).
29. J. P. Rivot, A. Chaouch, and J. M. Besson, “Nucleus raphe magnus modulation of response of rat dorsal horn neurons to unmyelinated fiber inputs: partial involvement of serotonergic pathways,” *J. Neurophysiol.*, **45**, 1039-1057 (1980).
30. B. J. Sessle, J. W. Hu, R. Dubner, et al., “Functional properties of neurons in cat trigeminal subnucleus caudalis (medullary dorsal horn). II. Modulation of responses to noxious and nonnoxious stimuli by periaqueductal gray, nucleus raphe magnus, cerebral cortex, and afferent influences, and effect of naloxone,” *J. Neurophysiol.*, **45**, No. 2, 193-207 (1981).
31. B. G. Gray and J. O. Dostrovsky, “Descending inhibitory influences from periaqueductal gray, nucleus raphe magnus, and adjacent reticular formation. I. Effects on lumbar spinal cord nociceptive and nonnociceptive neurons,” *J. Neurophysiol.*, **49**, No. 4, 932-947 (1983).

32. Е. В. Гура, В. А. Яхница, Ю. П. Лиманский, “Торможение рефлексов открывания рта кошки стимуляцией центрального серого вещества и ядер шва”, *Нейрофизиология*, **16**, № 3, 374-384 (1984).
33. Е. В. Гура, В. А. Яхница, Ю. П. Лиманский, “Влияние стимуляции центрального серого вещества среднего мозга на ответы нейронов каудального ядра спинального тройничного тракта при периферических раздражениях”, *Нейрофизиология*, **20**, № 6, 729-736 (1988).
34. В. А. Яхница, Е. В. Гура, “Влияние частичной перерезки продолговатого мозга на торможение рефлексов открывания рта кошки, вызванных стимуляцией центрального серого вещества среднего мозга”, *Нейрофизиология*, **19**, № 3, 362-368 (1987).
35. Е. В. Гура, В. В. Гаркавенко, “Влияние раздражения центрального серого вещества среднего мозга на ответы нейронов медиальных ядер таламуса у кошек”, *Нейрофизиология*, **19**, № 5, 660-665 (1987).
36. Е. В. Гура, В. В. Гаркавенко, “Влияние стимуляции центрального серого вещества среднего мозга на ответы нейронов вентропостеромедиального ядра таламуса у кошек”, *Нейрофизиология*, **20**, № 5, 688-694 (1988).
37. E. V. Gura, V. V. Garkavenko, and Yu. P. Limansky, “Influences of the central gray matter stimulation on thalamic neuron responses to high- and low-threshold stimulation of trigeminal nerve structures,” *Neuroscience*, **41**, Nos. 1/2, 681-694 (1991).
38. В. В. Гаркавенко, Е. В. Гура, “Угнетение вызванных потенциалов соматосенсорной коры стимуляцией центрального серого вещества среднего мозга”, *Физиол. журн.*, **34**, № 5, 91-95 (1988).