

ГИПОАЛГЕЗИЯ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫМ МИКРОВОЛНОВЫМ ОБЛУЧЕНИЕМ ТОЧКИ АКУПУНКТУРЫ, ПРИ СОМАТИЧЕСКОЙ БОЛИ У МЫШЕЙ

Поступила 19.12.12

У мышей исследовали влияния предварительного облучения точки акупунктуры (ТА) E36 микроволнами низкой интенсивности на экспериментально вызванную соматическую боль. Облучение предшествовало с разными интервалами индукции соматической боли в условиях формалинового теста – ФТ (инъекция 25 мкл 5 %-ного раствора формалина под кожу дорсальной поверхности стопы). ФТ в различных группах мышей проводился сразу, через 10 или 20 мин после окончания облучения ТА микроволнами. Аналгетические эффекты наблюдались во всех исследованных группах животных в пределах как острой, так и тонической фазы боли. Сокращение длительности поведенческих проявлений острой фазы болевой реакции в случаях реализации ФТ сразу, через 10 и через 20 мин после окончания облучения ТА составляло в среднем 57,7, 50,4 и 28,8 %, а тонической фазы болевой реакции – 49,6, 60,5 и 56,2 % соответственно. Таким образом, облучение ТА E36 микроволнами низкой интенсивности, предшествующее возникновению соматической боли, заметно эффективнее подавляет тоническую соматическую боль.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: точка акупунктуры (ТА), микроволны, соматическая боль, формалиновый тест (ФТ).

ВВЕДЕНИЕ

Подавление острой и хронической боли является актуальной задачей для физиологии и медицины. С феноменом боли связаны многие патологические процессы в организме человека; в свою очередь, сама боль способна индуцировать ряд патологических изменений и тяжело переносится индивидуумом субъективно. На современном этапе уменьшение интенсивности боли, как правило, вызывают путем применения многочисленных фармакологических препаратов. Среди них, однако, очень мало таких, которые не вызывали бы побочных эффектов в виде аллергий, желудочно-кишечных осложнений, заболеваний печени и почек [1–3]. Поэтому в настоящее время все большее значение придается немедикаментозным методам подавления боли, в частности таким, как акупунктура и электропунктура [4, 5], а также использованию низкоинтен-

сивных сверхвысокочастотных электромагнитных полей (микроволн), которыми облучают либо непосредственно поврежденные ткани, либо точки акупунктуры (ТА) [6–11]. Результаты экспериментов на животных показали, что воздействие на ТА микроволнами низкой интенсивности способно эффективно подавлять соматическую [12–19] и висцеральную [20–22] боль.

В упомянутых выше работах соответствующие данные, как правило, были получены в условиях, когда воздействие микроволнами на ТА осуществлялось после возникновения болевого синдрома. Не менее актуальной является возможность предупредить возникновение боли в случае ее приступообразного характера, а также уменьшить боль при проведении различных процедур у больных людей, особенно детей [19, 23]. Использование для такой цели воздействия микроволнами на противоболевые ТА может быть весьма полезным. Пока, однако, количество исследований такого плана очень ограничено [24, 25].

Целью нашей работы явилось выяснение возможностей подавления экспериментальной вызванной соматической боли с помощью предварительного

¹Институт физиологии им. А. А. Богомольца НАН Украины, Киев (Украина).

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

влияния микроволн на ТА в пределах разных временных интервалов относительно момента индукции боли.

МЕТОДИКА

Эксперименты были проведены на белых нелинейных мышах-самцах массой 26–32 г. Поскольку для мышей характерны циркадные изменения болевой чувствительности [26, 27], исследования выполняли в одно и то же время – с 10:00 до 14:00 ч. За три дня до эксперимента животных рассаживали в отдельные клетки и содержали в виварии, а за сутки переносили в экспериментальную комнату для адаптации к условиям тестирования. Соматическую боль вызывали с помощью стандартного формалинового теста (ФТ). Животным инъецировали 25 мкл 5 %-ного раствора формалина под кожу дорсальной поверхности стопы задней левой конечности. ФТ широко используется для изучения анальгетического действия фармакологических препаратов, а также для оценки степени анальгезии при различных способах действия на ТА [17, 28–31]. Облучение микроволнами ТА Е36 выполняли с помощью аппарата «ИВТ-Порог» («Биополис», Украина). Спектральные характеристики излучения соответствовали псевдофликер-шуму в диапазоне 30–300 ГГц с амплитудной модуляцией низкочастотными сигналами в пределах 0.1–100 Гц; плотность потока мощности составляла $3 \cdot 10^{-9}$ Вт/см².

Эксперименты проводили по следующей схеме: влияние микроволнами в течение 10 мин на ТА Е36; реализация ФТ сразу, через 10 или через 20 мин после окончания облучения; наблюдение в течение 60 мин. При помощи специальной компьютерной программы «Lady Pain» (разработана в Институте физиологии им. А. А. Богомольца НАН Украины) регистрировали длительность эпи-

зодов проявления болевой поведенческой реакции (БПР) –лизания пораженной конечности, а также неболевых поведенческих феноменов – эпизодов груминга, локомоции, сна и еды. Использованная программа позволяла подсчитывать суммарную длительность поведенческих проявлений за весь период наблюдения (60 мин) и в пределах последовательных одно-, пяти- и 10-минутных интервалов. Затем определяли соответствие распределений измеряемых значений в пределах групп нормальному закону и оценивали достоверность межгрупповой разницы числовых значений с использованием *t*-критерия Стьюдента. Разницы между группами считали достоверными при $P < 0.05$.

Все исследованные животные были распределены в пять групп по 12 мышей в каждой (см. таблицу).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Подкожная инъекция формалина в заднюю конечность мышей вызывала БПР – интенсивное лизание места инъекции. Суммарная длительность соответствующих эпизодов в пределах 60-минутного периода наблюдения у животных II группы составляла 1286 ± 110.1 с. Продолжительность лизания конечности после инъекций физиологического раствора в I группе (т. е. реакции на процедуру инъекции как таковую, без воздействия аллогенного агента) составляла всего 43 ± 1.9 с.

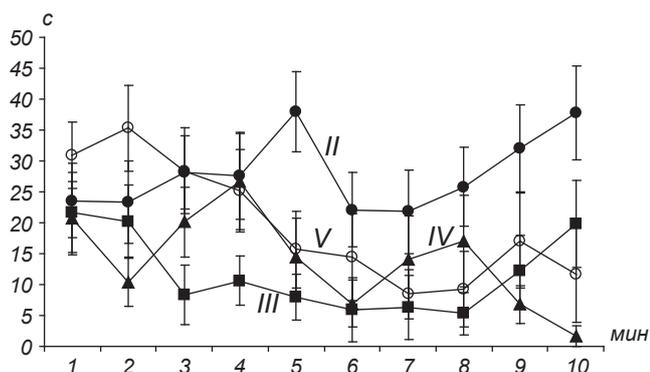
БПР у животных II группы включала в себя две достаточно четко выраженные фазы – интенсивное лизание конечности в пределах первых 10 мин с пиком на 5-й мин и вторую фазу, которая продолжалась с 10-й по 60-ю мин с пиком на 25-й мин наблюдения (рис. 1, II; рис. 3, II).

Длительность проявлений БПР в первой ранней фазе у животных II группы составляла в среднем

Контрольные и экспериментальные группы исследованных животных

Контрольні та експериментальні групи досліджених тварин

№ группы	Ход эксперимента в каждой группе
I	имитация облучения в течение 10 мин, инъекция 25 мкл 0.9 %-ного раствора NaCl подкожно в дорсальную поверхность задней левой конечности (интактный контроль)
II	имитация облучения в течение 10 мин, инъекция 25 мкл 5 %-ного раствора формалина подкожно в дорсальную поверхность задней левой конечности (формалиновый тест – ФТ, контроль)
III	облучение точки акупунктуры (ТА) Е36 в течение 10 мин, ФТ непосредственно после окончания облучения
IV	облучение ТА Е36 в течение 10 мин, ФТ через 10 мин после окончания облучения
V	облучение ТА Е36 в течение 10 мин, ФТ через 20 мин после окончания облучения



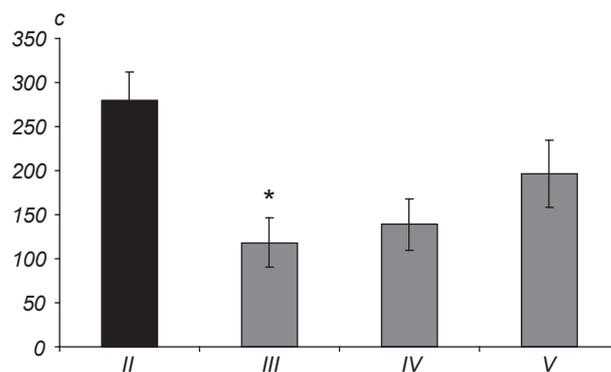
Р и с. 1. Динамика интенсивности поведенческих проявлений болевой реакции в пределах ее первой фазы (0–10 мин после инъекции формалина) у животных контрольной (II) и экспериментальных (III–V) групп.

Формалиновый тест производился сразу (III), через 10 (IV) и через 20 (V) мин после окончания облучения точки акупунктуры микроволнами. По оси абсцисс – время после инъекции формалина, мин; по оси ординат – длительность эпизодов лизания пораженной конечности, с.

Р и с. 1. Динаміка інтенсивності поведінкових проявів больової реакції в межах її першої фази (0–10 хв після ін'єкції формаліну) у тварин контрольної (II) та експериментальних (III–V) груп.

280 ± 32 с, продолжительность эпизодов локомоции (бега) – 165.5 ± 51 с, груминга – 43 ± 20 с; такие поведенческие проявления, как сон и поглощение пищи, у мышей этой группы не наблюдались. Предварительное облучение микроволнами противоболевой ТА Е36 обуславливало меньшую продолжительность первой фазы БПР. Разница по сравнению с соответствующим показателем во II группе при облучении ТА непосредственно перед инъекцией формалина (III группа) составляла в среднем 57.7 % 118 ± 28 с; $P < 0.05$. Облучение же за 10 (IV группа) и за 20 (V группа) мин до инъекции обуславливало существенно меньшие значения упомянутого показателя – на 50.4 %, 138.8 ± 29.5 с; $P < 0.05$ и 28.8 %, 196.5 ± 38.2 с; $P < 0.05$ соответственно (рис. 2).

Как показал анализ динамики интенсивности первой фазы БПР, наиболее значительное подавление ее наблюдалось в тех случаях, когда инъекция формалина проводилась сразу после облучения ТА микроволнами (III группа). Ослабление проявлений этой реакции начиналось в первые 2 мин после инъекции и продолжалось в пределах 10 мин наблюдения. Подавление БПР у мышей, которым формалин инъецировали через 10 мин после облучения ТА (IV группа), начиналось на 1-й мин, носило скачкообразный характер и дости-



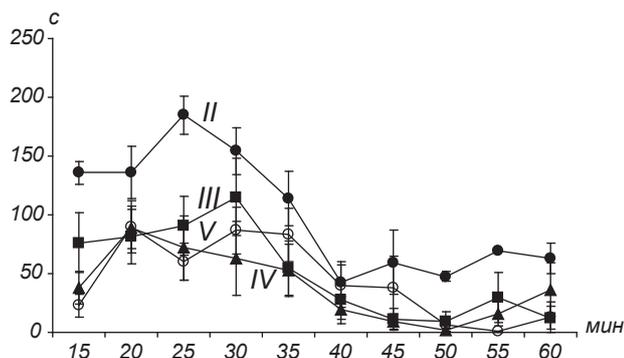
Р и с. 2. Суммарная длительность (с) поведенческих проявлений болевой реакции в пределах ее первой фазы у животных контрольной (II) и экспериментальных (III–V) групп. Обозначения те же, что и на рис. 1.

Р и с. 2. Сумарна тривалість (с) поведінкових проявів больової реакції в межах її першої фази у тварин контрольної (II) та експериментальних (III–V) груп.

гало максимума на 10-й мин наблюдения. Подавление же БПР, вызванной инъекцией формалина через 20 мин после окончания облучения ТА (V группа), начиналось лишь после 3-й мин и продолжалось до 10-й мин наблюдения, причем при этом оно было более слабым, чем у мышей III и IV групп (рис. 1).

Уменьшение длительности первой фазы БПР, обусловленной предварительным облучением ТА микроволнами, сопровождалось изменениями длительности неболевых поведенческих проявлений. Длительность эпизодов бега в группе, в которой ФТ проводили сразу же после облучения (III группа), была больше в среднем на 64.5 % (272 ± 48 с), чем во II группе (165.5 мин). Когда ФТ проводили через 10 (IV группа) и 20 (V группа) мин, ускоренная длительность периодов локомоции составляла 107.3 ± 30.9 и 59.0 ± 37.0 с, т. е. была на 35.2 и 52.3 % меньше, чем в группе II. Продолжительность груминга превышала на 10 % (47.3 ± 12.5 с) и на 30.5 % (56.1 ± 18.2 с) соответствующий показатель во II группе в тех случаях, когда ФТ проводили сразу (III группа) и через 10 мин (IV группа) после облучения ТА, но оказалась значительно меньшей по сравнению с аналогичным значением в контрольной II группе (43 ± 20.4 с) (на 81.9 %, 7.8 ± ± 3.0 с), когда ФТ выполняли через 20 мин после облучения ТА. Такие поведенческие феномены, как сон и еда, в пределах первых 10 мин наблюдения не были зарегистрированы ни в контрольной, ни в экспериментальных группах мышей.

Длительность второй фазы БПР у животных II

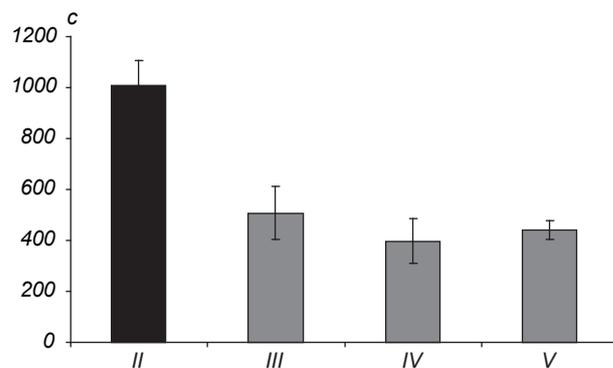


Р и с. 3. Динамика интенсивности поведенческих проявлений болевой реакции в пределах ее второй фазы (10–60 мин после инъекции формалина) у животных контрольной (II) и экспериментальных (III–V) групп. Обозначения те же, что и на рис. 1.

Р и с. 3. Динаміка інтенсивності поведінкових проявів больової реакції в межах її другої фази (10–60 хв після ін'єкції формаліну) у тварин контрольної (II) та експериментальних (III–V) груп.

(контрольной) группы составляла в среднем 1006.8 ± 99.6 с. Предварительное облучение ТА Е36 микроволнами обуславливало достоверно меньшую длительность второй фазы БПР ($P < 0.05$). Различия составляли 49.6 % (507.7 ± 104.1 с), когда ФТ производили сразу после облучения ТА (III группа), и 60.5 (397.3 ± 88.0 с) и 56.2 (440 ± 36.6 с) % в тех случаях, когда ФТ осуществляли через 10 (IV группа) и 20 (V группа) мин после облучения (рис. 4). Таким образом, подавление БПР в пределах второй (тонической) фазы реакции было достаточно интенсивным и у животных, которым ФТ проводили сразу после облучения ТА, и у тех мышей, которым формалин впрыскивали через 10 и 20 мин после этой процедуры. Анализ динамики интенсивности подавления второй фазы БПР после предварительного облучения ТА микроволнами показал, что такой эффект был значительным и длительным, продолжаясь до 60-й мин наблюдения и позже во всех экспериментальных группах мышей (рис. 4).

Уменьшение длительности второй фазы БПР после предварительного облучения ТА микроволнами было связано с увеличением продолжительности неболевых поведенческих проявлений. Время еды во всех экспериментальных группах было большим по сравнению с тем, которое наблюдалось в контрольной группе. Различия составляли 65.7 % (16.9 ± 8.8 с), когда ФТ проводили сразу после облучения (III группа). Когда же ФТ осуществляли через 10 (IV группа) и 20 (V группа) мин после облуче-



Р и с. 4. Суммарная длительность (с) поведенческих проявлений болевой реакции в пределах ее второй фазы у животных контрольной (II) и экспериментальных (III–V) групп.

Р и с. 4. Сумарна тривалість (с) поведінкових проявів больової реакції в межах її другої фази у тварин контрольної (II) та експериментальних (III–V) груп.

ния ТА, время, затрачиваемое на еду, было больше почти в 12 раз (121.4 ± 81.0 с) и в три раза (31.4 ± 19.6 с) соответственно по сравнению с отмечаемым в контрольной (II) группе (10.2 ± 7.8 с). Длительность груминга в III группе была большей на 2.6 % (82.5 ± 19.8 с), а в IV – на 36 % (109.3 ± 40.5 с), чем в группе II, но в V группе оказалась меньше на 84.2 % (12.7 ± 6.0 с) по сравнению с таковой в контрольной группе (80.4 ± 38.0 с). Продолжительность эпизодов сна в III группе превышала соответствующее значение во II группе на 70 % (617.6 ± 195.2 с), а в IV группе – вдвое (727.7 ± 211.7 с). В то же время в V группе этот показатель, как и длительность груминга, оказался меньше на 35.3 % (235.3 ± 74.7 с) по сравнению с контролем (363.6 ± 144.7 с).

Длительность такого неболевого проявления, как бег, у мышей, которым ФТ проводили сразу (III группа), была больше на 15.9 % (435.1 ± 141.4 с). Однако когда ФТ выполняли через 10 (IV группа) и 20 (V группа) мин после облучения ТА, продолжительность эпизодов локомоции была меньше на 10.2 (337 ± 105.9 с) и 32.9 (251.9 ± 98.7 с) % по сравнению с соответствующим показателем в контрольной группе (375.4 ± 86.6 с).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами результаты, свидетельствующие о том, что ФТ приводит к развитию двух фаз хе-

моиндуцированной соматической боли, совпадают с имеющимися данными литературы [28, 30, 32]. Первая фаза, которая длится примерно до 10-й мин, рассматривается как фаза острой боли, а вторая фаза, которая длится до 60-й мин и дольше, соответствует тонической (воспалительной) боли.

Результаты исследования влияния введения различных противовоспалительных препаратов на острую и тоническую боль показали, что эти болевые феномены имеют различные ноцицептивные механизмы. Ранняя, или острая, фаза обуславливается прямым действием аллогенного агента (формалина) на болевые рецепторы, и простагландины в формировании данной фазы практически не принимают участия. Поздняя фаза, или фаза тонической боли, развивается как следствие возникновения воспалительного процесса в месте инъекции формалина [27, 31, 32]. В этом процессе существенны участие синтеза простагландинов и сенсибилизация нейронов ноцицептивной субсистемы спинного мозга [33]. В пределах острой фазы соматической боли, вызванной ФТ, возбуждаются в основном волокна групп Аβ и Ад, а во второй (тонической) фазе – Ад и С [33–35].

Предварительное облучение микроволнами ТА обуславливало существенно меньшие длительности проявлений БПР как в ранней (острой), так и в поздней (тонической) фазе. Это указывает на то, что превентивное микроволновое облучение ТА вызывает анальгетические эффекты в пределах обеих фаз развития хемоиндуцированной соматической боли. Ранняя фаза боли наиболее эффективно подавлялась, когда ФТ проводили сразу после окончания облучения ТА; в иных случаях эффективность гипоалгезии в отношении данной фазы была явно меньше. Различия суммарной длительности эпизодов лизания конечности в тех случаях, когда формалин инъецировали сразу после облучения ТА, составляли 57.7 %, а через 10 и 20 мин – 50.4 и 28.8 % соответственно.

В поздней (тонической) фазе соматической боли во всех исследованных группах проявлялись более значительные гипоалгетические эффекты (сразу после облучения – 49.6 %, через 10 и 20 мин – 60.5 и 56.2 % соответственно). Неодинаковая эффективность анальгетических влияний предварительного облучения ТА, очевидно, связана с упомянутыми выше различиями механизмов возникновения острой и тонической соматической боли.

Сравнение уровней гипоалгезии в поздней (тонической) фазе соматической боли, которые на-

блюдались после превентивного облучения ТА Е36 и облучения этой точки микроволнами, имеющими те же параметры («ИВТ-Порог»; «Биополис», Украина), но уже после возникновения болевого синдрома [15], показывает, что предварительное облучение обеспечивает более интенсивное анальгетическое действие (49.6, 60.5, 56.2 и 23.4 % соответственно).

Показано, что в эффекты подавления тонической фазы боли при ФТ, обусловленные влиянием микроволн на ТА, задействованы серотонинергическая и опиоидная системы мозга [15, 20], а также изменения уровня NO-синтазы [19]. Механизм же гипоалгетического эффекта, вызванного микроволновым облучением ТА, в пределах острой фазы соматической боли требует дальнейшего изучения.

Исследования были проведены согласно положениям Международной конвенции по защите животных, которые используются в экспериментальных и других научных целях (Страсбург, 1985), а также в соответствии с положениями Комитета по биоэтике Института физиологии им. А. А. Богомольца НАН Украины.

Авторы настоящей работы – Е. В. Багацкая и Е. В. Гура – подтверждают, что у них отсутствует конфликт интересов.

О. В. Багацкая¹, О. В. Гура¹

ГИПОАЛГЕЗИЯ, ЗУМОВЛЕНА ПОПЕРЕДНІМ МІКРОХВИЛЬОВИМ ОПРОМІНЕННЯМ ТОЧКИ АКУПУНКТУРИ, ПРИ СОМАТИЧНОМУ БОЛЮ У МИШЕЙ

¹Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України, Київ (Україна).

Резюме

У мишей досліджували впливи попереднього опромінення точки акупунктури (ТА) Е36 мікрохвилями низької інтенсивності на експериментально викликаний соматичний біль. Опромінення передувало з різними інтервалами індукції соматичному болю в умовах формалінового тесту – ФТ (ін'єкція 25 мкл 5 %-вого розчину формаліну під шкіру дорсальної поверхні задньої кінцівки). ФТ у різних групах мишей проводився відразу, через 10 або через 20 хв після закінчення опромінення ТА мікрохвилями. Анальгетичні ефекти спостерігались у всіх досліджених групах тварин у межах як гострої, так і тонічної фази болю. Скорочення тривалості поведінкових проявів гострої фази больової реакції в разі реалізації ФТ відразу, через 10 і через 20 хв після закінчення опромінення ТА складало в середньому 57.7, 50.4 і 28.8 %, а тонічної фази больової реакції – 49.6, 60.5 і 56.2 % відповідно. Таким чином, опромінення ТА Е36 мікрохвилями низької інтенсивності, яке передуює виникнен-

ню соматичного болю, помітно ефективніше пригнічує то-
нічний біль.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. M. M. Wolfe, D. R. Lichtenstein, and G. Singh, "Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs," *New Engl. J. Med.*, **156**, 1623-1628 (1999).
2. M. C. Sturkenboom, F. Romano, G. Simon, et al., "The iatrogenic costs of NSAID therapy: a population study," *Arthritis Rheum.*, **47**, No. 2, 132-140 (2002).
3. M. J. Callahan, "Irritable bowel syndrome neuropharmacology. A review of approved and investigational compounds," *J. Clin. Gastroenterol.*, **35**, No. 7, 58-67 (2002).
4. L. Casimiro, L. Barsley, L. Brosseau, et al., "Acupuncture and electropuncture for the treatment of rheumatoid arthritis," *Cochrane Database syst. Rev.*, No. 3 (2002).
5. M. V. Madsen, R. C. Gotzche, and A. Hrobjartson, "Acupuncture treatment for pain: systemic review of randomized clinical trials with acupuncture, placebo acupuncture and acupuncture group," *Biol. Med. J.*, **27**, 338 (2009).
6. N. Kornan and T. Saradeth, "Clinical effects of continuous microwave for postoperative septic wound treatment: A double-blind controlled trial," *Am. J. Surg.*, **170**, 271-276 (1995).
7. *Теория и практика информационно-волновой терапии*, под ред. Н. Д. Колбуна, Биополис, Киев (1996).
8. Z. Jovanović-Ignjatić and D. Raković, "A review of current research in microwave resonance therapy: novel opportunities in medical treatment," *Acupunct. Electrother. Res.*, **24**, No. 2, 105-115 (1999).
9. A. A. Radziewsky, M. A. Rojavin, A. Cowan, and M. C. Ziskin, "Suppression of pain sensation caused by millimeter waves: a double-blinded, cross-over, prospective human volunteer study," *Anesth. Analg.*, **88**, No. 4, 836-840 (1999).
10. T. I. Usichenko and H. F. Herget, "Treatment of chronic pain with millimeter wave therapy (MWT) in patients with diffuse connective tissue diseases: a pilot case series study," *Eur. J. Pain*, **7**, No. 3, 289-294 (2003).
11. T. I. Usichenko, O. I. Ivashkivsky, and V. V. Gizhko, "Treatment of rheumatoid arthritis with electromagnetic millimeter waves applied to acupuncture points – a randomized double blind clinical study," *Acupunct. Electrother. Res.*, **28**, Nos. 1/2, 11-18 (2003).
12. Г. В. Дзяк, Ю. М. Кулікович, З. І. Самосюк, З. А. Тамарова, "Пригнічення болю низькоінтенсивними частотномодульованими міліметровими хвилями", *Мед. перспективи*, **4**, № 4, 8-13 (1999).
13. A. A. Radziewsky, M. A. Rojavin, A. Cowan, et al., "Hypoalgesic effect of millimeter waves in mice: dependence on the site of exposure," *Life Sci.*, **66**, 2101-2111 (2000).
14. О. В. Гура, О. В. Багацька, Ю. П. Лиманський, "Дослідження механізму анальгезії, викликаной опроміненням мікрохвилями акупунктурної точки у мишей", в кн.: *Історія та сучасні досягнення фізіології в Україні*, під ред. В. Г. Шевчука, Вид-во НМУ ім. О. О. Богомольця, Київ (2001), с. 27.
15. Е. В. Гура, Е. В. Багацкая, Ю. П. Лиманский, "Участие серотонинергической системы в анальгезии, вызванной действием низкоинтенсивных микроволн на противоболевую точку акупунктуры", *Нейрофизиология / Neurophysiology*, **34**, № 4, 303-308 (2002).
16. О. В. Багацька, О. В. Гура, "Дослідження анальгезії, викликаной впливом на точку акупунктури мікрохвиль низької інтенсивності, у мишей різних генотипів", *Фізіол. журн.*, **50**, № 2, 80-85 (2004).
17. О. М. Гончар, О. В. Гура, "Фармакологічне та індуковане мікрохвильовим опроміненням пригнічення соматичного болю в умовах формалінового тесту у мишей", *Нейрофизиология/Neurophysiology*, **38**, № 1, 46-51 (2006).
18. Е. Н. Чуян, Э. Р. Джелдубаева, *Механизмы антиноцицептивного действия низкоинтенсивного миллиметрового излучения*, ДИАЙПИ, Симферополь (2006).
19. Б. С. Сушко, "Взаимодействие антиноцицептивных эффектов превентивного микроволнового облучения точки акупунктуры и фармакологического блокирования NO-синтазы у мышей", *Нейрофизиология/Neurophysiology*, **45**, № 2, 187-197 (2013).
20. 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).
21. 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).
22. Е. В. Багацкая, Е. В. Гура, Ю. П. Лиманский, "Анальгезия, вызванная микроволновым облучением точки акупунктуры, при висцеральной боли у мышей: роль опіоїдної системи головного мозга", *Нейрофизиология/Neurophysiology*, **40**, № 5/6, 426-431 (2008).
23. А. А. Степанов, Г. В. Яцык, Л. С. Намазова, "Метод профилактики боли у детей раннего возраста при вакцинации", *Педиатр. фармакология*, **4**, № 1, 82-85 (2007).
24. Е. Н. Чуян, Э. Р. Джелдубаева, "Антиноцицептивное действие низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайневысокой частоты", *Нейрофизиология/Neurophysiology*, **38**, № 4, 331-341 (2006).
25. 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).
26. D. A. Golombek, E. Escolar, L. J. Burin, et al., "Time-dependent melatonin analgesia in mice: inhibition by opiate or benzodiazepine antagonists," *Eur. J. Pharmacol.*, **194**, No. 1, 25-30 (1991).
27. 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).
28. D. Dubuisson and S. G. Dennis, "The formalin test: a quantitative study of the analgesic effects of morphine, meperidine, and brain stem stimulation in rats and cats," *Pain*, **4**, 161-174 (1977).
29. K. Walker, A. J. Fox, and L. A. Urban, "Animal models for pain research," *Mol. Med. Today*, **5**, 319-321 (1991).
30. G. Saddi and F. V. Abbott, "The formalin test in the mouse: a parametric analysis of scoring properties," *Pain*, **89**, No. 1, 53-63 (2000).

31. Е. Н. Несин, Е. В. Гура, “Аналгезия, индуцированная комбинированным применением трамадола и микроволнового облучения, при соматической боли у мышей”, *Нейрофизиология/Neurophysiology*, **38**, № 4, 314-320 (2006).
32. S. Hunskaar and K. Hole, “The formalin test in mice: dissociation between inflammatory and non-inflammatory pain,” *Pain*, **30**, No. 1, 103-114 (1987).
33. S. Hunskaar, O. B. Fasmer, and K. Hole, “Formalin test in mice, a useful technique for evaluating mild analgesics,” *J. Neurosci. Method*, **14**, No. 1, 69-76 (1985).
34. S. Puig and L. S. Sorkin, “Formalin-evoked activity in identified primary afferent fibers: systemic lidocaine suppresses phase-2 activity,” *Pain*, **64**, No. 2, 345-355 (1996).
35. C. G. Heapy, A. Jamieson, and N. J. W. Russel, “Afferent C-fibre and A- δ activity in models of inflammation,” *Br. J. Pharmacol.*, **90**, 164 (1987).
36. F. Klemm, G. Carli, and P. W. Reeh, “Peripheral neural correlates of the formalin test in rats,” *Eur. J. Physiol.*, **414**, 42 (1989).