

З.А. Тамарова, Ю.П. Лиманський, С.О. Гулярь

Порівняльне дослідження інтенсивності протибольової дії поляризованого світла й анальгетиків

В опытах на мышах с очагом тонической боли проведено сравнение интенсивности противоболевого действия поляризованного света и двух классических анальгетиков (анальгин, трамал). Боль вызывали подкожной инъекцией 5%-ного раствора формалина (30 мкл) в тыльную поверхность стопы левой задней конечности. Об интенсивности боли судили по длительности болевой (лизание пораженной конечности) и неболевых (сон, еда, бег, умывание) поведенческих реакций за 60 минут наблюдения. У животных, которые сразу после создания очага тонической боли получали инъекцию (внутрибрюшинно) анальгина в дозе 4,2 мг/кг или 8,3 мг/кг, продолжительность болевой реакции сокращалась на 28,5% и 74,9% соответственно. Трамал в дозе 0,8 мг/кг подавлял болевую поведенческую реакцию на 34,2 %, а в дозе 8,3 мг/кг – на 56,2 %. Статистически достоверное ослабление боли (на 50 %) наблюдалось и в группе, где вместо анальгетиков животные получали 10-минутный сеанс поляризованного света на противоболевую точку акупунктуры E-36. В отличие от животных, у которых анальгезию вызывали введением высоких доз анальгетиков, у мышей, подвергавшихся действию поляризованного света, двигательная активность и пищевое поведение меньше отличались от нормы. Сделан вывод о том, что противоболевое действие поляризованного света сравнимо с эффектом умеренных доз анальгетиков. Можно полагать, что применение поляризованного света в клинике позволит снизить потребность в фармпрепаратах и тем самым уменьшит опасность развития нежелательных побочных эффектов.

ВСТУП

Фармакологічні препарати (анальгетики) нині вважаються головним засобом боротьби з болем. Однак поряд із лікувальною дією вони часто викликають такі небажані побічні ефекти, як патологічна (наркотична) залежність, порушення функцій внутрішніх органів і алергічні реакції [13, 18].

У зв'язку з цим останнім часом все більше застосовуються немедикаментозні методи знеболювання, одним з яких є акупунктура, що виникла вперше в Китаї більше 2 тисяч років назад. Класична акупунктура передбачає введення голок у специфічні точки (ТА), що може робити тільки лікар, який має спеціальну підготовку. Крім того, це травматично для хворого та

існує ризик внесення інфекції. Нині широко застосовуються різноманітні способи дії на ТА без голок. ТА можна стимулювати натисканням (акупресура), аплікацією тепла або холода, електричного струму (електроакупунктура), низькоінтенсивних електромагнітних хвиль або низькоінтенсивного лазерного променя.

Нашими попередніми дослідженнями [2–6, 9, 10, 17] показано, що статистично достовірно послаблення болю можна одержати при аплікації поляризованого світла на специфічні протибольові ТА. Поляризоване світло статистично достовірно ослабляло тонічну больову реакцію (формаліновий тест), а також достовірно підвищувало больовий поріг у мишей на струмопровідній підлозі.

© З.А. Тамарова, Ю.П. Лиманський, С.О. Гулярь

Мета нашої роботи – порівняти інтенсивність протибольової дії поляризованого світла та фармакологічних анальгетиків. Нами були вибрані два анальгетика, які широко застосовуються в клініці: анальгін, який є анальгетиком ненаркотичного ряду, і наркотичний анальгетик – трамал. Порівняльній оцінці ефективності пригнічення болю за допомогою поляризованого світла і фармакологічних препаратів раніше не здійснювалося. Зробити це можливо лише в експериментах на тваринах, які дозволяють провести кількісну оцінку інтенсивності болю.

МЕТОДИКА

Експерименти проводили на дорослих білих мишах-самцях зі штучно створеним осередком тонічного болю. Біль викликали підшкірною ін'єкцією 5%-го розчину формаліну (30 мкл) у тильну поверхню стопи лівої задньої кінцівки. За допомогою комп'ютерної програми підраховували тривалість больової (вилізання ураженої кінцівки) і невольових (сон, приймання їжі, біг, умивання) поведінкових реакцій за кожні послідовні 10 хв і за весь період спостереження (60 хв).

Усі тварини були довільно поділені на 6 груп по 10 у кожній, і їм всім робили ін'єкцію формаліну в лапку. Контролем були тварини, які перебували в спеціальній камері без застосування поляризованого світла. Мишей 1-ї групи зразу після ін'єкції розчину формаліну піддавали 10-хвилинній дії поляризованого світла на протибольову ТА Е-36. Джерелом служив апарат "БИОПТ-РОН-1" (фірма "Цептер", Швейцарія), який випромінює лінійно-поляризоване некогерентне низькоенергетичне (40 мВт/см^2) світло з довжиною хвилі $0,48\text{--}3,4 \text{ мкм}$ (видимий спектр і початок інфрачервоного) [1]. Відстань від світлофільтра до освітленої поверхні 5 см. Діаметр світлової плями 5 мм (для зменшення розмірів поверхні, що опромінювалася, застосовували світлонепроникну насадку з отвором).

Кожній миші у чотирьох інших груп зразу після створення осередку тонічного болю

вводили внутрішньоочеревинно розчин анальгіну або трамалу (кожний випробували в двох дозах). Потім мишу розміщували в невелику камеру з отвором для задньої лапки та тримали в ній 10 хв у положенні з витягнутою лапкою. Це робили для точного відтворення умов експерименту із застосуванням поляризованого світла. Після цього мишу повертали в свою клітку і реєстрували початок і кінець кожного циклу указаних вище поведінкових реакцій протягом 60 хв. Як відомо, анальгін (Analginum, "Дарниця", Україна) є препаратом з групи піразолонів. Він має виражену анальгетичну, протизапальну і жарознижувальну дію, застосовується для зняття болю різного генезу. Трамал (ТРАМАЛ®, міжнародна назва Tramadolium hydrochloricum, Польща, за ліцензією Grunenthal GmdH) – анальгетик центральної дії, синтетичний опіоїд, похідне циклогексанолу, відноситься до групи агоністів-антагоністів, діє незалежно на опіоїдні й амінергічні системи ЦНС. Трамал є сильним анальгетиком, він усуває гострі, хронічні помірні, а також виражені больові синдроми. При тривалій терапії трамалом можливий розвиток толерантності і медикаментозної залежності. В наших експериментах миші одержували анальгін в дозі 4,2 або 8,3 мг/кг. При випробуванні трамалу використовували дози 1,7 або 0,8 мг/кг. Ці цифри були одержані за допомогою перерахування одноразових середніх і максимальних анальгетичних доз цих препаратів для дорослої людини масою 60 кг [11, 12].

Результати оброблялися статистично з визначенням середнього значення і квадратичної похибки середнього. Достовірність різниці між групами визначалася за критерієм t Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Вплив фармакологічних анальгетиків і поляризованого світла на тривалість больової реакції, викликаній формаліном. Було проведе-

но порівняльну оцінку ефективності медикаментозного методу знеболювання та протибольової дії поляризованого світла. 10-хвилинний сеанс поляризованого світла на ТА Е-36 проводився зразу після ін'єкції розчину формаліну в лапку. В групах, де випробовувалися фармакологічні анальгетики, кожній миші вводили внутрішньоочеревинно розчин анальгін або трамалу.

Про інтенсивність болю у тварин різних експериментальних груп можна судити на основі аналізу тривалості тонічної больової реакції, наведеної на рис. 1 і 2.

На рис. 1 порівнюються ефекти поляризованого світла та двох доз анальгін. Як видно, в усіх трьох експериментальних групах спостерігалось скорочення тривалості больової реакції (різниця з контролем для всіх груп статистично достовірна). Група тварин, що одержала сеанс поляризованого світла на ТА Е-36, займала проміжне положення між двома групами, в яких мишам вводили анальгін.

Сумарний час больової поведінкової реакції у мишей, яким вводили анальгін в дозі 4,2 мг/кг, становив 673,9 с, а в групі, де ін'єкували анальгін в дозі 8,3 мг/кг – 243,6 с (71,5 і 25,9 % відповідно відносно контролю). Різниця між двома експериментальними групами статистично достовірна ($P < 0,001$).

Після 10-хвилинного сеансу поляризованого світла тривалість больової поведінкової реакції була 471,3 с проти 942,1 в контрольній групі, тобто скорочувалася вдвічі. Ефект від застосування поляризованого світла був достовірно вищим, ніж від введення анальгін у дозі 4,2 мг/кг, але нижче, ніж при застосуванні анальгін у дозі 8,3 мг/кг.

Тривалість (с) больової поведінкової реакції у мишей контрольної групи та у мишей, яких піддавали 10-хвилинній дії поляризованого світла апарата "БІОПТ-РОН" на ТА Е-36 або вводили один з фармакологічних анальгетиків була такою (* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$ порівняно з контролем):

Контроль	942,1±130,9 100 %
Застосування поляризованого світла	471,3±38*** (50 %±4%)
Введення анальгін 8,3 мг/кг	243,6±71*** (25,9%±7,5%)
4,2 мг/кг	673,9±70,9 * (71,5%±7,5%)
Введення трамалу 1,7 мг/кг	412,9±112,7** (43,8%±12%)
0,8 мг/кг	620,2±77,8* (65,8%±8,3%)

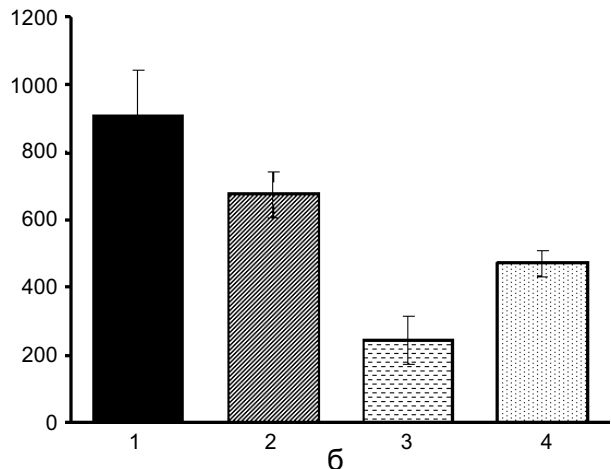
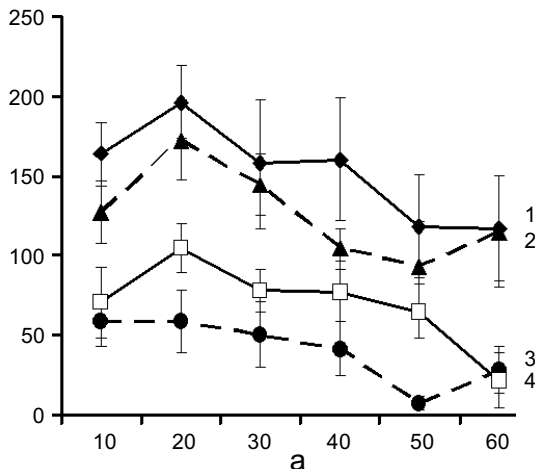


Рис. 1. Порівняння впливу анальгін та поляризованого світла на тривалість больової реакції у мишей з осередком тонічного болю за послідовні 10-хвилинні відрізки часу (а) та за 60 хв спостереження (б): 1 – контроль, 2, 3 – введення анальгін у дозі 4,2 і 8,3 мг/кг відповідно, 4 – дія поляризованого світла на точку акупунктури Е-36.

* $P < 0,05$, *** $P < 0,001$ порівняно з контролем

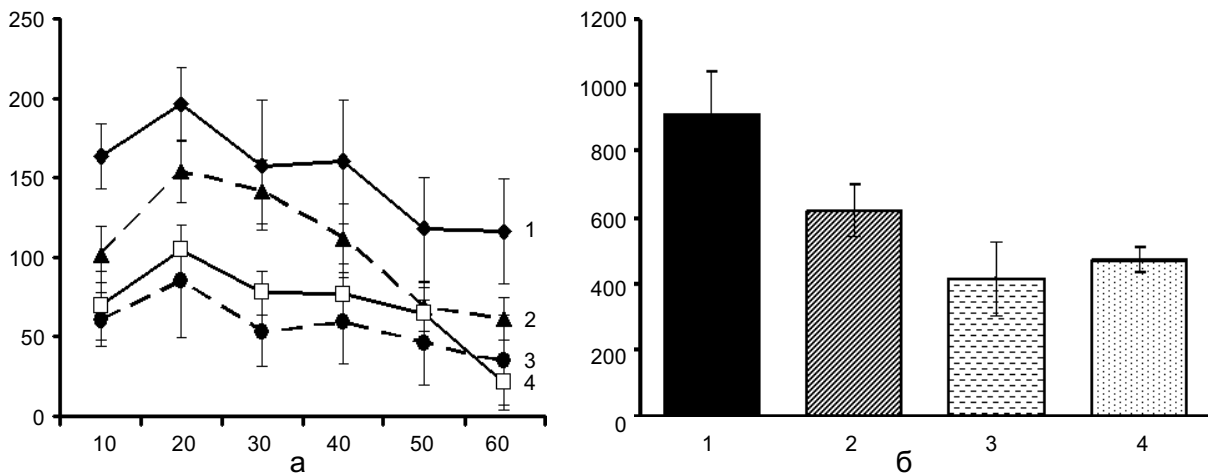


Рис. 2. Вплив трамалу та поляризованого світла на тривалість больової реакції у мишей з осередком тонічного болю за послідовні 10-хвилинні відрізки часу (а) та за 60 хв спостереження (б): 1 – контроль, 2, 3 – введення трамалу в дозі 0,8 і 1,7 мг/кг відповідно, 4 – дія поляризованого світла.

*P < 0,05; **P < 0,01; ***P < 0,001 порівняно з контролем

Порівняння протибольової дії трамалу та поляризованого світла представлено на рис. 2. У групі тварин, яким вводили трамал, больова поведінкова реакція також була слабкіша, ніж в контролі (див. рис. 2). При цьому доза 1,7 мг/кг мала більш виражену анальгетичну дію порівняно з дозою 0,8 мг/кг. Якщо підсумувати всі цикли вилізання осередку тонічного болю за годину спостереження, то загальна тривалість больової реакції у мишей, які одержували трамал в дозі 1,7 мг/кг, становила 412,9 с, а в дозі 0,8 мг/кг – 620,2 с, тоді як у контрольній групі ця величина була 942,1 с (див. вивід). Різниця з контролем для обох груп статистично достовірна. За ефективністю пригнічення болю поляризоване світло займало проміжне положення між двома групами, де застосовувався трамал. Сумарна тривалість больової поведінкової реакції у тварин, які одержували трамал, була 43,8% (при дозі 1,7 мг/кг) і 65,8% (при дозі 0,8 мг/кг), а у мишей, яких піддавали сеансу поляризованого світла на ТА Е-36, – 50% від аналогічної величини в контрольній групі.

Вплив фармакологічних анальгетиків і поляризованого світла на невольові реакції у мишей з осередком тонічного болю. 3

небольових поведінкових реакцій найбільш цікаво відмітити особливості сну та харчової поведінки в різних експериментальних групах. У мишей, які одержували трамал як у малій, так і великій дозі, тривалість сну порівняно з контролем збільшувалася незначно, тоді як під дією поляризованого світла або великої дози анальгіна час сну збільшувався приблизно вдвічі (таблиця). У тварин, яким вводили фармакологічні анальгетики, інтерес до їжі був практично відсутній. Після ін'єкції анальгіну в дозі 8,3 мг/кг жодна з 10 мишей за годину спостереження не торкалася корму. В групах, де застосовувався трамал в дозі 1,7 мг/кг, лише одна миша з 10 короткий час їла корм (в контролі також їла корм лише одна миша з 10). Однак у групі, де анальгетичний ефект викликали дією поляризованого світла на ТА Е-36, корм їли 6 з 10 мишей, тривалість сну у цих тварин була майже вдвічі більшою, ніж у контрольних тварин.

У мишей, які отримували великі дози фармакологічних анальгетиків, виникала загальмованість, значну частину часу вони проводили в нерухомому стані з відкритими очима (застигла поза). Цього ніколи не спостерігалось у мишей, яким знеболю-

Тривалість (с) невольових поведінкових реакцій у мишей контрольної групи та мишей, яких піддавали 10-хвилинній дії поляризованого світла апарата "БИОПТРОН" на ТА Е-36 або вводили один з фармакологічних анальгетиків

Схема досліджу	Сон	Приймання їжі	Умивання	Біг
Контроль	557,3±130,6 100%	0,1±0,1 (1)	139,4±29,9 100%±21,4%	92,4±26,9 100%±29,1%
Застосування поляризованого світла	1087,3±187,7 195,1%±33,7%*	39,7±15,4* (6)	186,8±63,1 134%±45,3%	126±33 136,4%±35,7%
Введення анальгіну 8,3 мг/кг	1261,8±186,3 226,4%±33,4%**	0	146,0±82,8 104,7%±59,4%	34,1±10 36,9%±10,8%*
4,2 мг/кг	463,4±124,6 83,2%±22,4%	52,9±38,6 (3)	67,4±17,5 48,4%±12,6%*	71,6±47,8 77,5%±51,7%
Введення трамалу 1,7 мг/кг	802,6±236,6 144%±42,5%	2,1±1,6 (2)	208,9±42,1 149,9%±30,2%	124,1±40,5 134,3%±43,8%
0,8 мг/кг	805,9±126,5 144,6%±23%	0,7±0,6 (1)	134,8±48,2 96,7%±34,6%	60,4±22,5 65,4%±24,4%

*P < 0,05; **P < 0,01; ***P < 0,001 порівняно з контролем.

вання проводилося за допомогою дії поляризованого світла на протибольову ТА Е-36. Їх поведінка була ближче до природної.

Співвідношення больової і невольових реакцій у різних експериментальних групах. Якщо час, який було витрачено на всі п'ять зареєстрованих нами поведінкових реакцій (вилузування ушкодженої лапки, сон, приймання їжі, біг, умивання), прийняти за 100 % (повне коло), то видно, як змінюється співвідношення больових і невольових реакцій у різних групах (рис. 3).

В нормі (без будь-якої дії) миші більшу частину часу їли (52 % від загальної тривалості всіх 5 реакцій). Приблизно однаковий час вони витрачали на біг (19%), умивання (18 %) і сон (10 %). Больова реакція була відсутня.

Введення формаліну в усіх тварин викликало скорочення часу сну (33 %) і призводило до повної відсутності інтересу до їжі (жодна з 10 мишей не торкалася до корму). Більше половини часу (55 %) ці тварини були зайняті вилузуванням хворої лапки. Тривалість бігу й умивання скорочу-

валася до 5 і 8 % відповідно.

У групі тварин, де відразу після ін'єкції формаліну протягом 10 хв діяли поляризованим світлом на ТА Е-36, час вилузування осередку болю скоротився до 25 %, відновилася до норми тривалість сну (56 %) і частина мишей (6 з 10), хоча і нетривалий час, але їла корм, що свідчить про ослаблення болю.

Фармакологічні анальгетики, дози яких еквівалентні одноразовій дозі для людини, скорочували тривалість больової реакції до 14–27 %, але не відновлювали харчової поведінки тварин (не одна з 10 мишей не їла корму). Слід зазначити, що поряд з великою тривалістю сну (на фоні анальгіну – 73 %) ці тварини перебували у стані загальмованості. Миші, які отримали велику дозу анальгіну або трамалу, значну частину часу знаходилися в нерухомому стані з відкритими очима (застигла поза). Водночас поведінка мишей, які не отримували фармпрепаратів, але піддавалися дії поляризованого світла на протибольову ТА, була ближчою до природної.

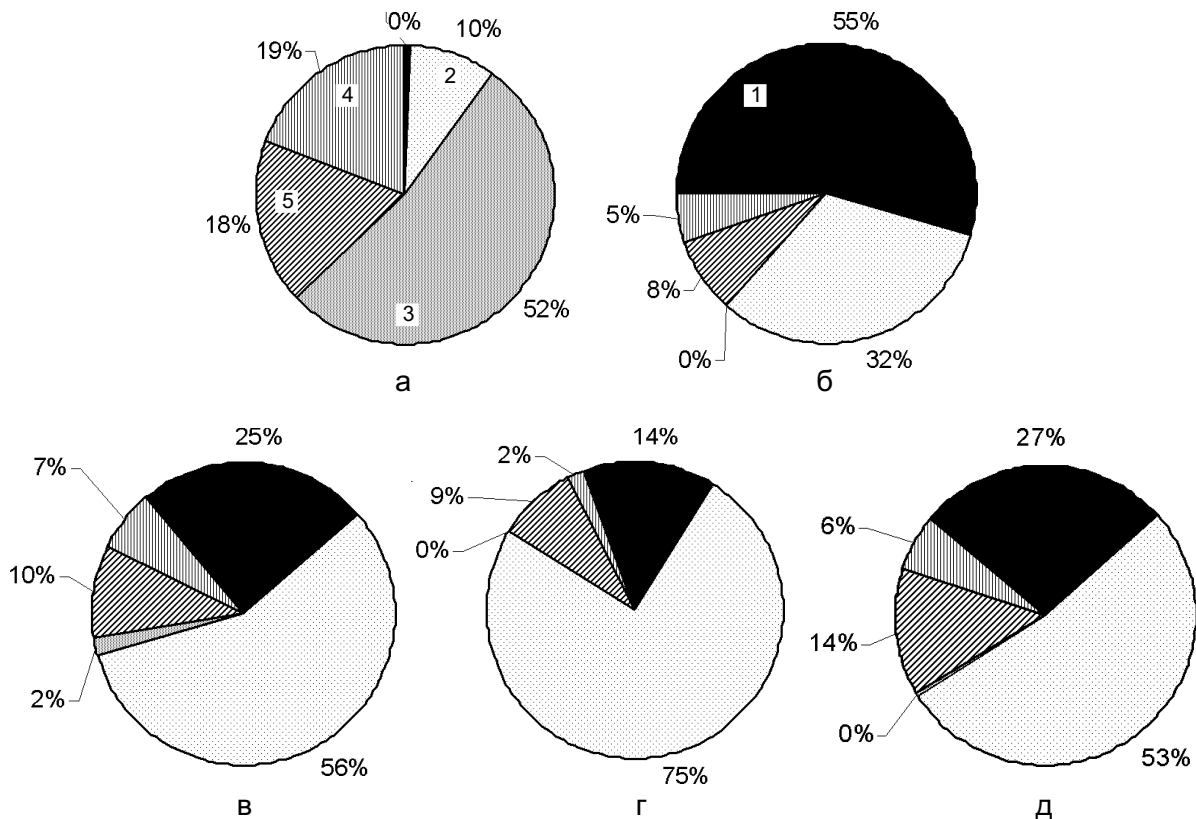


Рис. 3. Співвідношення больової та не больовими реакціями в різних експериментальних групах: а – норма, б – формалін, в – формалін і поляризоване світло, г – формалін і анальгін (8,3 мг/кг), д – формалін і трамал (1,7 мг/кг). Сума всіх п'ятьох поведінкових реакцій (вилузування ушкодженої лапки – 1, сон – 2, прийняття їжі – 3, біг – 4, умивання – 5) прийнята за 100 % (повне коло)

ОБГОВОРЕННЯ

У цій роботі вперше порівнюється інтенсивність анальгетичної дії поляризованого світла та фармакологічних анальгетиків. Показано, що дія поляризованого світла на ТА викликає анальгетичний ефект, який можна порівняти з ефектом помірних доз фармакологічних анальгетиків. Одноразова 10-хвилинна дія поляризованого світла на протибольову ТА Е-36 ослабляла у мишей біль, викликаний підшкірною ін'єкцією розчину формаліну, на 50%. Препарати, що широко використовують для пригнічення болю (анальгін і трамал), в дозах, еквівалентних одноразовій дозі для людини, на нашій експериментальній моделі ослабляли біль на 74,9 і 56,2% відповідно. Половинні дози цих

препаратів викликали анальгезію 28,5 і 34,2%.

Нині механізми протибольової дії фармакологічних препаратів, які ми застосували, вивчено досить добре. Показано, що анальгін викликає знеболювальний ефект завдяки прямій активації ендogenous опіоїдних систем [21], потенціювання дії ендogenous опіоїдів, а також блокування дії альгетиків на закінчення ноцицептивних терміналей [15, 19]. Трамал активує опіоїдні мю-рецептори, а також пригнічує зворотний захват норадреналіну, підсилює ефект дії серотоніну и полегшує дію дофаміну в нейронах мозку [16, 20].

Досліджуючи ефекти поляризованого світла, ми виявили, що достовірно пригнічення болю можна спостерігати при його дії на протибольову ТА. Така сама експози-

ція світла на ділянку шкіри, що не містить протибольових ТА, в наших експериментах не викликала статистично достовірного зниження тривалості больової поведінкової реакції. Механізми протибольової дії поляризованого світла не вивчено, однак є відомості про низькоінтенсивні ЕМП інших діапазонів [7, 8], котрі показують, що мікрохвилі з потужністю потоку $10^{-6} - 10^{-12}$ Вт/см² при дії на ТА викликають анальгезію у мишей з тонічним болем через опіодергічну і серотонінергічну системи стовбура мозку.

Доведено, що болезаспокійлива дія класичної акупунктури (з уведенням голок в ТА) й електроакупунктури здійснюється: а) через активацію низхідних протибольових систем; б) через гальмування нейронів, які передають ноцицептивну інформацію від периферичних структур мозку до його центральних структур; в) завдяки підсиленню синтезу ендогенних опіоїдів нейронами стовбура мозку та гіпоталамуса. Показано послаблення протибольової дії акупунктури при використанні фармакологічних з'єднань, які блокують синтез моноамінів або опіоїдних пептидів [14].

Можливо, як у випадку класичної акупунктури, так і електроакупунктури, анальгетичний ефект при дії поляризованого світла на ТА зумовлений активацією власних протибольових систем мозку, насамперед опіатної і амінергічної. Питання це потребує подальшого вивчення.

Відомо, що при повторних і тривалих прийомах анальгетиків, особливо у великих дозах, поряд з пригніченням болю можуть виникати небажані побічні ефекти, які мають також анальгетики, використані нами: пригнічення кровотворення й алергію під дією анальгіну, розлади вегетативних функцій і медикаментозну залежність під дією трамалу. В наших експериментах на тваринах із штучно створеним осередком тонічного болю введення таких, широко застосованих у медицині анальгетиків, як трамал і анальгін, поряд з ослабленням болю призводило до розвитку вираженої

загальмованості (застигла поза). У мишей, які піддавалися дії поляризованого світла на протибольову ТА, порушень рухової активності не виникало, ближче до норми у них була і харчова поведінка.

Можна вважати, що застосування в клініці поляризованого світла апарата "БІОПТ-РОН" дозволить знизити потребу в анальгетиках і тим самим зменшить небезпеку розвитку небажаних побічних ефектів.

Z.A. Tamarova, Y.P. Limansky, S.A. Gulyar

COMPARATIVE TESTING OF ANALGESIA EVOKED BY POLARIZED LIGHT AND ANALGETICS

In experiments on mice with the tonic pain locus the comparison of analgesia caused by the action of polarized light on an acupuncture point or by two classic analgetics (analginum, tramadol) was performed. The pain was evoked by hypodermic injection of formalin (30 ml of 5% solution) in the plantar region of hindlimb. Intensity of a pain was judged by duration of painful (licking of the pain locus) and non-painful (slipping, eating, running, washing) behavioral reactions for 60 minutes of observation. In animals which received immediately after creation of the tonic pain locus a single intraperitoneal injection of analginum in a doze of 4,2 mg/kg or 8,3 mg/kg the duration of pain response was reduced by 28,5 % and 74,9 %, respectively. Tramadol decreased the duration of pain behavioral response by 34,2 % and 56,2% in a doze 0,8 mg/kg and 8,3 mg/kg, respectively. Statistically significant attenuation of pain (by 50 %) was observed in the group of animals exposed to a 10 minute session of polarized light on the antinociceptive acupoint A-36. Compare to animals that received high dozes of analgetics, activity and behavior in mice subjected to an polarized light differed less from the norm. It is possible to suppose, that polarized light will allow a reduction of pharmacological analgetics use and consequently will reduce the risk of development of undesirable side effects in clinic.

O.O. Bogomoletz Institute of Physiology National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гуляр С.А. Двойная технология сохранения здоровья в экологически неблагоприятных условиях: синергизм ПАЙЛЕР-света и антиоксидантов. – В кн.: Материалы юбил. науч.-практ. конф., посвящ. 5-летию деятельности. Цептер-Интернациональ в Украине. – Киев: Цептер. – 1999. – С. 6–21.
2. Гуляр С.А., Лиманский Ю.П., Тамарова З.А. БІОПТРОН-ПАЙЛЕР-свет: действие на острую боль // Журн. практ. лікаря. – 2000. – 3. – С. 46–49.

3. Гуляр С.А., Лиманский Ю.П., Тамарова З.А., Бидков Е.Г. Анальгетические эффекты БИОПТРОН-ПАЙЛЕР-света // Там же. – 1999. – 4. – С. 21–23.
4. Гуляр С.А., Лиманский Ю.П., Тамарова З.А., Бидков Е.Г. Поляризованный свет аппарата БИОПТРОН побеждает боль // После 2000 года. – 2000. – 1. – С. 40–43.
5. Гуляр С.О., Лиманський Ю.П., Тамарова З.А., Бидков Є.Г. Дослідження анальгетичної дії поляризованого світла // Фізіол. журн. – 2000. – 46. – №6. – С. 105–111.
6. Гуляр С.А., Лиманский Ю.П., Тамарова З.А., Бидков Е.Г. Действие Биоптрон-поляризованного света на точки акупунктуры: ослабление экспериментально вызванной боли. – В кн.: Аппараты «Биоптрон», действие и лечебное применение. Сборник статей под ред. проф. В.С. Улащика. – Бизнесофсет. – Минск. – 2001. – С. 54–66.
7. Гура О.В., Багацька О.В., Лиманський Ю.П. Дослідження механізму анальгезії, викликаной опроміненням мікрохвилями акупунктурної точки у мишей. – У кн.: Матеріали конф., присвяч. 160-річчю нац. мед. університету “Історія та сучасні досягнення фізіології в Україні”. – Київ. – 2001. – С. 27–28.
8. Куликович Ю.Н., Тамарова З.А. Роль опіатних рецепторів у анальгезії, викликаной дією на точку акупунктури низькоінтенсивних міліметрових хвиль // Журн. мед. перспективи. – 1999. – 4. – №3. – С. 9–14.
9. Лиманский Ю.П., Тамарова З.А., Бидков Е.Г. Перспективы применения прибора БИОПТРОН для акупунктурной анальгезии. – В кн.: Биоптрон: теория, клиника, перспективы. – Киев: Центр. – 1999. – С. 29–35.
10. Лиманский Ю.П., Тамарова З.А., Гуляр С.А. Биологические механизмы действия электромагнитных полей и линейно поляризованного света прибора БИОПТРОН // Там же. – С. 22–28.
11. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2-х т. – М.: Медицина. – 1985. – 624 с.
12. Фарминдекс-97. Справочное изд. / Под ред. В.Н. Коваленко. – НПП «МОРИОН ЛТД». – К., 1997. – 1030 с.
13. Albu R, Dragomir P, Voiosu R. Gastro-intestinal lesions induced by non-steroidal anti-inflammatory drug // Rom. J. Intern. Med. – 1998. – 36. – №34. – P. 145–159.
14. Cheng R.S, Pomeranz B. Monoaminergic mechanism of electroacupuncture analgesia // Brain Res. – 1981. – 215. – №1–2. – P. 77–92.
15. De Campos D.I., Cunha F.Q., Ferreira S.H. A new mechanism of action of dipyrone: blockade of the release of a nociceptive factor from macrophages // Braz. J. Med. Biol. Res. – 1988. – 1. – №3. – P. 565–568.
16. Frink M., Hennies H., Englberger W. et al. Influence of tramadol on neurotransmitter systems of the rat brain // Arzneimittelforschung. – 1996. – 46. – №11. – P. 1029–1036.
17. Gulyar S.A., Y.P. Limansky, Z.A. Tamarova. Suppression of acute and tonic pain by means of polarized light irradiation on the acupoints in the mice. – In. Abstract. Euro Pain Congress. 19–22 September 2001. – Warsaw, Poland.
18. Hersh E.V., Moore P.A., Ross G.L. Over-the-counter analgesics and antipyretics: a critical assessment // Clin. Therap. – 2000. – 22. – №5. – P. 500–548.
19. Lorenzetti B.B., Ferreira S.H. Mode of analgesic action of dipyrone: direct antagonism of inflammatory hyperalgesia // Eur. J. Pharmacol. – 1985. – 114. – №3. – P. 375–381.
20. Raffa R.B., Friderichs E., Reimann W., Shank R., Codd E., Vaught J. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an “atypical” opioid analgesic // J. Pharmacol. Exp. Therap. – 1992. – 260. – №1 – P. 275–285.
21. Tortorici V., Vanegas H. Opioid tolerance induced by metamizol (dipyrone) microinjections into the periaqueductal grey of rats // Eur. J. Neurosci. – 2000. – 12. – №11. – P. 4074–4080.

*Ин-т фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України,
Київ*

*Матеріал надійшов до
редакції 08.04.2004*