

**УДК 57.042/615.212:615.214**

## **ИЗМЕНЕНИЕ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА АСПИРИНА НА ФОНЕ ИНТОКСИКАЦИИ СОЛЯМИ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ И ПРИ БЛОКИРОВАНИИ D<sub>2</sub>-РЕЦЕПТОРОВ**

*Шилина В.В., Хусаинов Д.Р., Чертаев И.В., Коренюк И.И.*

*Таврический национальный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь, Украина  
E-mail: langrevik@gmail.com*

В работе был изучен анальгетический эффект аспирина на фоне интоксикации сульфатом ртути и хлоридом кадмия, до и после блокирования D<sub>2</sub>-рецепторов. Выявлено, что на фоне интоксикации сульфатом ртути и хлоридом кадмия противоболевой эффект аспирина существенно изменяется в тестах «электростимуляция» (ЭС) и «горячая пластина» (ГП). Блокирование D<sub>2</sub>-рецепторов у нативных крыс вызывает заметное усиление анальгетического эффекта аспирина в обоих тестах, в условиях интоксикации сульфатом ртути также наблюдается его достоверное усиление, а у интоксигированных хлоридом кадмия животных анальгетический эффект увеличивается только на уровне тенденции в тесте ГП.

**Ключевые слова:** аспирин, анальгетический эффект, сульфат ртути, хлорид кадмия, D<sub>2</sub>-рецепторы.

### **ВВЕДЕНИЕ**

Тяжелые металлы обладают широким спектром токсического действия на живые организмы [1, 2]. Так в некоторых исследованиях была обнаружена способность металлов этой группы влиять на поведение, когнитивные функции, болевые ощущения [3–5], причиной которого являются множественные повреждения на клеточном уровне [2]. Поэтому не исключено, что при попадании тяжелых металлов в организм, могут изменяться эффекты различных препаратов, в том числе и анальгетических средств [3, 5]. Согласно последним рекомендациям ВОЗ, часто используемыми средствами для купирования острого болевого синдрома являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [6–8]. НПВП применяют при болях слабой и средней интенсивности, которые локализуются в мышцах, суставах, сухожилиях, нервных стволах, а также при головной или зубной боли [9]. Нередко их используют в качестве упреждающей анестезии, т.е. до нанесения травмы с целью предупреждения формирования болевого синдрома и дальнейшего введения в послеоперационном периоде [7]. Важно, что НПВП обладают способностью блокировать очаг возникновения боли, а по последним данным также влиять на ее проведение и восприятие [9–12]. В связи с этим актуальным является исследование механизмов действия НПВП на уровне центральной нервной системы (ЦНС) при различных состояниях организма [13].

Целью настоящей работы было выяснить особенности изменения эффекта аспирина после интоксикации сульфатом ртути и хлоридом кадмия, а также

влияния блокирования D<sub>2</sub>-рецепторов на действие препарата в условиях интоксикации.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проведены на белых беспородных крысах самцах массой 230-250 грамм. Животные были разделены на группы по 10 особей в каждой, условные обозначения которых отражены в таблице. Крысам контрольной группы вводили физиологический раствор. Хроническую интоксикацию крыс формировали путем введения растворов HgSO<sub>4</sub> или CdCl<sub>2</sub> в течение семи дней. Далее неинтоксцированным и интоксцированным крысам вводили в течение трех дней блокатор D<sub>2</sub>-рецепторов галоперидол. Аспирин вводили через два часа после последней инъекции блокатора и за 30 минут до тестирования. Все растворы вводили один раз в день внутривентриально в объеме 0,2 мл [14, 15].

Анальгетический эффект аспирина оценивали с помощью стандартных тестов на десятый день от начала введения веществ. В тесте «горячая пластина» (ГП) животное помещали на металлическую площадку, поверхность которой с помощью нагревательного элемента была равномерно нагрета до 45°C, одновременно включали секундомер. В данном тесте фиксировали время до появления реакции облизывания лап - латентный период болевой реакции (ЛПБР) [14, 15].

Таблица.

Условные обозначения групп животных

Введенные вещества, их доза и период проведения инъекций				Группы крыс
1-й - 7-й день	8-й	9-й	10-й	
Физраствор				<b>Контроль</b>
Физраствор			Аспирин 40 мг/кг	<b>ASP</b>
HgSO <sub>4</sub> 20 мг/кг	Физраствор			<b>Hg</b>
CdCl <sub>2</sub> 1 мг/кг				<b>Cd</b>
HgSO <sub>4</sub> 20 мг/кг	Физраствор	Аспирин 40 мг/кг		<b>Hg/ASP</b>
CdCl <sub>2</sub> 1 мг/кг				<b>Cd/ASP</b>
Физраствор	Галоперидол 2,5 мг/кг	Галоперидол 2,5 мг/кг, аспирин 40 мг/кг		<b>D<sub>2</sub>/ASP</b>
HgSO <sub>4</sub> 20 мг/кг				<b>Hg/D<sub>2</sub>/ASP</b>
CdCl <sub>2</sub> 1 мг/кг				<b>Cd/D<sub>2</sub>/ASP</b>

В тесте «электростимуляция» (ЭС) крысу помещали в камеру 20x30x20 см с медным решетчатым полом, через который пропускали электрический ток от электростимулятора, генерирующего импульсы длительностью 10 мс и частотой 40 Гц. Измеряемым показателем служило напряжение, которое плавно увеличивали до вздрагивания или подпрыгивания животного – болевой порог (БП) [14, 15].

Для сравнения данных использовали критерий Mann-Whitney, уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали равным или меньшим чем 0,05. В связи с небольшим количеством особей в группе использовали

медиану, а также верхний и нижний квартили, которые рассчитаны в процентах относительно контроля, принятого за 100%.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выраженный противоболевой эффект аспирина наблюдался в тесте ГП у крыс без интоксикации, где введение препарата вызвало повышение показателя ЛПБР до 188,7 % ( $p < 0,05$ ). На фоне же интоксикации у животных группы «Hg/ASP» достоверных отличий от «контроля» не наблюдалось, а по сравнению с группой «Hg» наблюдалось достоверное снижение. У крыс группы «Cd/ASP» уровень ЛПБР не отличался от «контроля» и группы «Cd». Итак, после накопления сульфата ртути [5], которое приводило к значительному снижению болевой чувствительности, введение аспирина не вызвало видимого анальгетического эффекта. В условиях интоксикации хлоридом кадмия болевая чувствительность не изменялась, а также аспирин не проявлял противоболевого эффекта

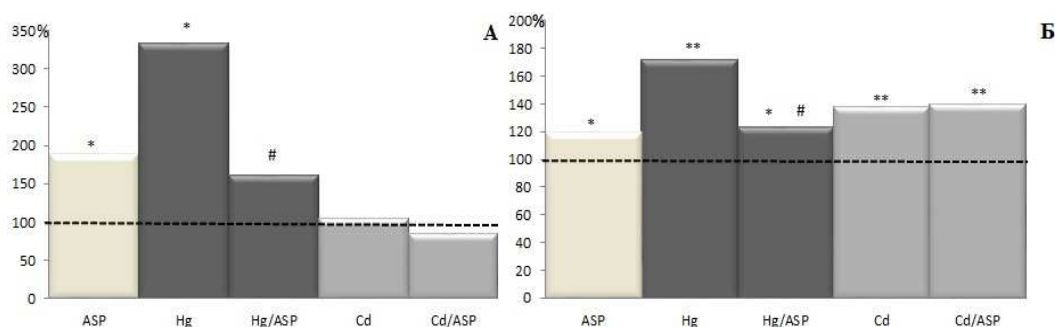


Рис. 1. Анальгетический эффект аспирина в тестах горячая пластина и электростимуляция у неинтоксцированных и интоксцированных крыс.

*Примечание:* А. латентный период болевой реакции в тесте «горячая пластина», Б. болевой порог в тесте «электростимуляция». Данные выражены в процентах, за 100 % принят контроль. «\*» ( $p < 0,05$ ), «\*\*» ( $p < 0,01$ ) – достоверность отличий по сравнению с контролем; «#» ( $p < 0,05$ ), «##» ( $p < 0,01$ ) – достоверность относительно группы после введения только соли металла.

В тесте электростимуляция у крыс без интоксикации введение аспирина вызвало повышение показателя БП до 120 % ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о проявлении противоболевого эффекта препарата. На фоне же интоксикации сульфатом ртути у животных группы «Hg/ASP» показатель БП достиг уровня 123,4 % ( $p < 0,05$ ), что ниже группы «Hg» (172,3 %), но все же достоверно превышает контроль. Введение аспирина крысам интоксцированным хлоридом кадмия не вызвало изменение показателя БП, и его уровень составил 140 % ( $p < 0,01$ ) относительно контроля.

Подводя итог, необходимо отметить, что в тесте ГП на фоне интоксикации крыс хлоридом кадмия анальгетический эффект аспирина не проявляется. Во всех остальных случаях в обоих тестах анальгезия животных очевидна, однако ее

механизмы могут иметь сложную природу. Одной из возможных причин снижения болевой чувствительности крыс является известный факт противоболевого эффекта тяжелых металлов, который был отмечен и в нашем исследовании у группы «Hg» и в меньшей степени - «Cd». Поэтому, логично предположить эффект суммации противоболевой активности аспирина и металлов или «маскировки» эффекта препарата влиянием металлов. Явление «маскировки», вероятнее всего, наблюдалось у группы «Cd/ASP» в тесте ЭС. Но для крыс интоксигированных ртутью такого прогнозируемого результата получено не было. Так, при введении аспирина на фоне интоксикации сульфатом ртути наблюдались яркие особенности: у группы «Hg/ASP» происходило снижение абсолютных значений показателей относительно группы «Hg» в обоих тестах, т. е. противоболевой эффект металлов уменьшался. Это может быть связано с антиоксидантными свойствами аспирина, которые описаны в литературе [15]. Возможно, аспирин снижает количество свободных радикалов, образующихся при накоплении катионов тяжелых металлов в организме [2–4, 15], тем самым уменьшая повреждающее влияние ртути, в том числе и на процессы восприятия боли.

При рассмотрении центральных механизмов необходимо заметить, что при способности препаратов проходить ГЭБ тест ГП позволяет судить о характере влияния веществ на супраспинальном уровне (Спр), а тест ЭС - также и на спинальном (Сп) [16]. После введения аспирина интоксигированным крысам в обоих тестах происходило заметное изменение его эффектов поэтому можно заключить, что нарушение действия препарата связано с процессами на Сп и на Спр уровнях. По литературным данным известно, что противоболевой эффект НПВП связан с ингибированием синтеза простагландинов на периферии, а последние данные свидетельствуют также о их способности действовать в центральной нервной системе посредством процессов косвенно связанных с опиоидной системой, НМДА-рецепторами, ГАМК, оксидом азота. В реализации антиноцицептивного эффекта немаловажную роль играет также дофаминергическая система [17–19], поэтому следующим этапом нашего исследования было изучить эффект анальгетика при блокировании D<sub>2</sub>-рецепторов.

Итак, после блокирования D<sub>2</sub>-рецепторов противоболевой эффект аспирина усиливался у крыс без интоксикации, что отражалось в повышении ЛПБР в группе «D<sub>2</sub>/ASP» до 249,2 % (p < 0,05), однако относительно группы «ASP» повышение показателя было только на уровне тенденции. На фоне интоксикации в группе «Hg/D<sub>2</sub>/ASP» ЛПБР увеличивался до 385,5 % (p < 0,05), что также достоверно превышает уровень «Hg/ASP». У животных группы «Cd/D<sub>2</sub>/ASP» повышение достигало 205,7 % (p < 0,01) относительно контроля, что на уровне тенденции превышает показатель группы «Cd/ASP». Полученные данные свидетельствуют, что блокирование D<sub>2</sub>-рецепторов в условиях интоксикации сульфатом ртути вызывает достоверное повышение противоболевого эффекта, а у интоксигированных хлоридом кадмия животных усиливает анальгетический эффект только на уровне тенденции. Не исключено, что подобный факт связан с резким снижением сродства D<sub>2</sub>-рецепторов к блокатору галоперидолу в условиях интоксикации хлоридом кадмия.

При электрораздражении анальгетический эффект аспирина усиливался у неинтоксцированных крыс после блокирования D<sub>2</sub>-рецепторов, так БП достигал уровня 215,2 % (p < 0,01), что превышает уровень «ASP». Аналогичное усиление действия анальгетика наблюдалось и у крыс группы «Hg/D<sub>2</sub>/ASP», где БП увеличивался до 217,4 % (p < 0,01), превосходя уровень «Hg/ASP». После накопления хлорида кадмия у крыс группы «Cd/D<sub>2</sub>/ASP» наблюдалось повышение БП до 140 % относительно контроля, однако по сравнению со значениями группы «Cd/ASP» отличий не было. Данные указывают, что в тесте ЭС в условиях блокирования D<sub>2</sub>-рецепторов у крыс без интоксикации и интоксцированных сульфатом ртути анальгетический эффект аспирина усиливается, а на фоне интоксикации хлоридом кадмия не изменяется.

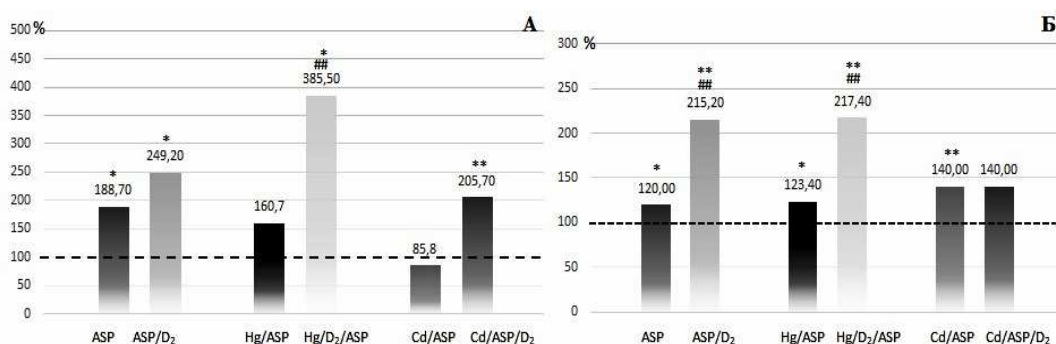


Рис. 2. Изменение анальгетического эффекта аспирина в тестах горячая пластина и электростимуляция у неинтоксцированных и интоксцированных крыс до и после введения блокатора D<sub>2</sub>-рецепторов.

*Примечание:* А. латентный период болевой реакции в тесте «горячая пластина», Б. болевой порог в тесте «электростимуляция», данные выражены в процентах, за 100 % принят контроль. «\*» (p<0,05), «\*\*» (p<0,01) – достоверность отличий по сравнению с контролем; «#» (p<0,05), «##» (p<0,01) – достоверность относительно группы без блокирования D<sub>2</sub>-рецепторов.

Учитывая изменения показателей в обоих тестах, очевидно, что у неинтоксцированных крыс формирование анальгетического эффекта аспирина связано с функциональной активностью D<sub>2</sub>-рецепторов, либо наблюдается эффект суммации параллельных противоболевых воздействий. В условиях интоксикации сульфатом ртути противоболевой эффект также зависит от D<sub>2</sub>-рецепторов и реализуется как на Сп, так и Спр уровнях. Однако, на фоне накопления хлорида кадмия анальгетический эффект аспирина связан с D<sub>2</sub>-рецепторами, вероятно, только на Спр уровне.

Подводя итог необходимо отметить, что на фоне интоксикации сульфатом ртути и хлоридом кадмия участие D<sub>2</sub>-рецепторов в реализации анальгетического эффекта аспирина изменяется, что может быть связано с их функциональными нарушениями под воздействием ионов тяжелых металлов [2, 3, 20].

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

1. Аспирин у нативных крыс (контроль) вызывает снижение болевой чувствительности и его влияние реализуется как на Сп, так и Спр уровнях, которое зависит от функциональной активности D<sub>2</sub>-рецепторов.
2. В условиях интоксикации животных сульфатом ртути введение аспирина подавляет анальгетический эффект ионов ртути и значения показателей группы «Hg/ASP» было практически на уровне «ASP».
3. При интоксикации крыс хлоридом кадмия аспирин не проявляет своих анальгетических свойств в тесте ГП, а в тесте ЭС этот эффект, вероятно, «маскируется» влиянием металла.
4. В условиях интоксикации крыс сульфатом ртути формирование противоболевого эффекта аспирина связано с D<sub>2</sub>-рецепторами на Сп и Спр уровнях, а при интоксикации хлоридом кадмия в малой степени на Спр уровне.

**Список литературы**

1. Трахтенберг И.М. Тяжелые металлы во внешней среде / И.М. Трахтенберг, В.П. Луковенко. - Минск.: Наука и техника, 1994. - 285 с.
2. Duruibe J.O. Heavy metal pollution and human biotoxic effects / J.O. Duruibe, M.O. Ogwuegbu, J.N. Egwurugwu // Int. jour of phys sci. – 2007. – Vol. 2, №5. – P. 112-118.
3. Clarkson Th.W. The Toxicology of Mercury, Current Exposures and Clinical Manifestations / Th.W. Clarkson, L. Magos, G.J. Myers, // N engl j med. – 2003. – Vol. 349. - P. 1731-1737.
4. Антоняк Г. Л. Кадмій в організмі людини і тварин. II. Вплив на функціональну активність органів і систем / Г. Л. Антоняк, Н. О. Бабич, Л. П. Білецька [та ін.] // Біологічні студії. – 2010. - Т. 4, № 3. – С. 125–136.
5. Коренюк И. И. Нейрохимические механизмы изменения показателей болевой чувствительности крыс на фоне интоксикации сульфатом ртути / И. И. Коренюк, В. В. Шилина, Д. Р. Хусаинов // Успехи современного естествознания. - 2013. — №12. — С. 28–31.
6. Насонов Е. Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации / Насонов Е. Л., Каратеев А. Е. // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14, № 25. – С. 1769-17.
7. Борисов Д. Б. Сбалансированное послеоперационное обезболивание в абдоминальной хирургии: эффективность сочетанного применения эпидуральной блокады и неопиоидных анальгетиков / Д.Б. Борисов, А. В. Левин, Д. Н. Уваров и др. // Анестезиол. и реаниматол. — 2009. — № 2. — С. 35–37.
8. Tonner P. H. Balanced anaesthesia today / Tonner P. H. // Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol. — 2005. — Vol. 19, № 3. — P. 475–484.
9. Vane J. R. The mechanism of action of aspirin. / J. R. Vane, R.M. Botting // Thrombosis research. – 2003. – Т. 110. – P. 255-258.
10. Melis M, Diana M, Gessa GL. Cyclo-oxygenase-inhibitors increase morphine effects on mesolimbic dopamine neurons. Eur J Pharmacol. 2000 Jan 3;387(1):R1-3.
11. Ortí E. Site-specific effects of the nonsteroidal anti-inflammatory drug lysine clonixinate on rat brain opioid receptors / E. Ortí, H. Coirini, J.C. Pico // Pharmacology. — 1999. – Vol.58 (4). – P. 190-199.
12. Valeri P. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on withdrawal responses in guinea pig ileum after a brief exposure to morphine / P. Valeri, L.A. Morrone, L. Romanelli, M.C. Amico // J Pharmacol Exp Ther. — 1993. – Vol. 264(3). – P. 1028-1032.
13. Балашов А.М. Центральные механизмы анальгетического действия нестероидных противовоспалительных препаратов / А.М. Балашов, И.Е. Шахбазян // Научно-практическая ревматология. – 2005. - №2. – P. 47-52.

14. Катюшина О.В. Механизмы физиологической діи надмалых доз аспирину та його похідних, Автореф. дис. ... канд. біол. наук, Сімферополь (2013).
15. Shi X. Antioxidant properties of aspirin: characterization of the ability of aspirin to inhibit silica-induced lipid peroxidation, DNA damage, NF- $\kappa$ B activation, and TNF- $\alpha$  production / X.Shi, M. Ding, Z. Dong [et. al] // *Molecular and Cellular Biochem.* – 1999. – Vol. 199 (1-2). – P. 93-102
16. Бутылин А.Г. Влияние гепарина на антиноцицептивные свойства пчелиного яда / А.Г. Бутылин, М.Б. Звонкова, А.Е. Хомутов и др. // *Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского.* – 2010. – Т. 2 (2). - С. 607–610.
17. Брагин Е.Р. Нейрохимические механизмы регуляции болевой чувствительности. / Е.Р. Брагин. - УДН, Москва, 1991. - 248 с.
18. Brown D.A. Some new insights into the molecular mechanisms of pain perception / D.A. Brown, G.M. Passmore // *J Clin Invest.* - 2010. – Vol. 120, №5. – P. 1380–1383.
19. McMahon S. Wall & Melzack's Textbook of Pain / S. McMahon, M. Koltzenburg - Churchill Livingstone, UK, 2005. - 1280 p.
20. Bridges C.C. Molecular and ionic mimicry and the transport of toxic metal / C.C. Bridges, R.K. Zalups // *Toxicol Appl Pharmacol.* — 2005. — Vol. 204. — P. 274–308.

**Шилина В.В. Зміна анальгетичного ефекту аспирину на тлі інтоксикації солями важких металів та при блокуванні D<sub>2</sub>-рецепторів / В.В. Шилина, Д.Р. Хусаинов, І. В. Черетаєв, І.І. Коренюк // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2014. – Т. 27 (66), № 1. – С. 232-240.**

У роботі було досліджено анальгетичний ефект аспирину на тлі інтоксикації сульфатом ртуті та хлоридом кадмію, а також вплив блокування D<sub>2</sub>-рецепторів на його формування. Виявлено, що на тлі інтоксикації сульфатом ртуті та хлоридом кадмію анальгетичні властивості аспирину в тестах «електростимуляція» (ЕС) і «гаряча пластина» (ГП) суттєво змінюються. Блокування D<sub>2</sub>-рецепторів у інтактних тварин викликає збільшення анальгетичного ефекту аспирину в обох тестах, при інтоксикації сульфатом ртуті також спостерігається його посилення, а у при інтоксикації хлоридом кадмію відмічено лише тенденцію посилення ефекту у тесті ГП.

**Ключові слова:** аспірин, анальгетичний ефект, сульфат ртуті, хлорид кадмію, D<sub>2</sub>-рецептори.

## **ANALGESIC EFFECT OF ASPIRIN AGAINST A BACKGROUND OF HEAVY METAL SALTS INTOXICATION AND AFTER BLOCKING D<sub>2</sub>-RECEPTORS**

*Shylina V.V., Khusainov D.R., Cheretaev I.V., Koreniuk I.I.*

*Taurida National V.I. Vernadsky University, Simferopol, Crimea, Ukraine  
E-mail: langrevik@mail.ru*

Heavy metals released into the environment by anthropogenic causes. This group of metals is well known by its biotoxic effects on the human body. Among many pathology by heavy metals, it is important to point out the change of the pain sensitivity that can lead to modification of analgesic effects of some drugs.

In the work it was investigated the analgesic effect of aspirin by testing the reaction of the rats on a «hot plate» (latent period of pain reaction -LPPR was explored) and an «electrostimulation» (threshold of pain – TP – was studied). The investigations were carried out on white outbred male rats weighing between 230-250 grams. The rats were divided into 9 groups, 10 rats in each group. Each group of rats received a symbol,

depending on the type of injected solution of several substances: «control» - saline solution, «ASP» - aspirin, «Hg» - HgSO<sub>4</sub>, «Cd» - CdCl<sub>2</sub>, «Hg/ASP» - HgSO<sub>4</sub> then aspirin, «Cd/ASP» - CdCl<sub>2</sub> then aspirin «D<sub>2</sub>/ASP» - haloperidol, antagonist D<sub>2</sub>-receptors, then aspirin, «Hg/D<sub>2</sub>/ASP» - HgSO<sub>4</sub>, then haloperidol, then aspirin, «Cd/D<sub>2</sub>/ASP» - CdCl<sub>2</sub>, then haloperidol, then aspirin. All data were calculated as a percentage, 100% are the control values.

The purpose was to explore the analgesic effect of aspirin against the background of mercury sulfate and cadmium chloride intoxication. The other part of the experiment was dedicated to studying the role of D<sub>2</sub>-receptors in the formation of analgesic effect of aspirin in unpoisoned and poisoned rats.

The injection of aspirin led to increasing of LPPR up to 188,7 % (p < 0,05) and TP up to 120 % (p < 0,05) relative to control. Against a background of sulfate mercury and cadmium chloride intoxication the injection of aspirin did not cause any significant changes of the indexes. The data indicated that intoxication of mercury sulfate and cadmium chloride reduced the analgesic effect of aspirin in both tests. Such differences between effects in unpoisoned and poisoned rats may be caused by their specific accumulation both in the skin and in the nervous tissues.

It was found that in the group «D<sub>2</sub>/ASP» LPPR increased up to 249,2 % (p < 0,05), but compared to «ASP» there were no significant changes. The rats of group «Hg/D<sub>2</sub>/ASP» had an increase of LPBR to 385,5 % (p < 0,05) that is also higher compared to «Hg/ASP». Rats of group «Cd/D<sub>2</sub>/ASP» had an increase of LPBR to 205,7 % (p < 0,01) but compared to «Cd/ASP» there were no significant changes. So in the test «hot plate» blocking of D<sub>2</sub>-receptors causes significant increases of the analgesic effect in rats with mercury sulfate intoxication.

An increase of level TP up to 215,2 % (p < 0,01) was observed in group «D<sub>2</sub>/ASP» that is also higher compared to «ASP». Rats of group «Hg/D<sub>2</sub>/ASP» had an increase of TP to 217,4 % (p < 0,01) that is also higher compared to «Hg/ASP». Meanwhile, in the group «Cd/D<sub>2</sub>/ASP» any significant changes were not observed compared to control and «Cd/ASP». The data indicates that in the test «electrostimulation» blocking of D<sub>2</sub>-receptors leads to enhancing of the analgesic effect of aspirin in unpoisoned and mercury sulfate poisoned rats.

Based on the obtained results we suppose that the analgesic effect of aspirin is associated with the dopaminergic system in unpoisoned and mercury-poisoned rats. However, the analgesic effect of aspirin slightly depends on the dopaminergic system in the rats with cadmium chloride intoxication.

**Keywords:** aspirin, analgesic effect, mercury sulfate, cadmium chloride, D<sub>2</sub>-receptor..

#### References

24. Trachtenberg I.M., Kolesnikov V.S., Lukovenko V.P., *Heavy metals in the environment: Modern hygienic and toxicological aspects*, - 286 p. (Science and technology, Minsk, 1994).
25. J.O. Duruibe, M.O. Ogwuegbu, J.N. Egwurugwu, "Heavy metal pollution and human biotoxic effects", *Int. jour of phys sci.* **2**, №5, 112 (2007).
26. Carlsson K.H., Monzel W., Jurna I. Depression by morphine and the non-opioid analgesic agents, metamizol (dipyrone), lysine acetylsalicylate, and paracetamol, of activity in rat thalamus neurones evoked by electrical stimulation of nociceptive afferents. *Pain*, **32(3)**, 313 (1988).



27. Antonyak H. L., Babych N. O., Biletska L. P., Panas N. E., Zhylishchych Y. V., Cadmium in human and animal organism. II. Effect on functional activity of organs and systems, *Studia Biologica*, **4**, 125 (2010)
28. Korenyuk I. I., Shylina V. V., Khusainov D. R., Neurochemical mechanisms of changes of pain sensitivity against the background of mercury sulfate intoxication in rats, *Successes contemporary science*. **12**, 28 (2013).
29. Nasonov E. L., Karateev A. E. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical recommendations, *Russian Medical Journal*, **14**, 1769 (2006).
30. Borisov D. B., Levin A. V., Uvarov D. N. Balanced postoperative analgesia in abdominal surgery: efficacy of combined use of epidural blockade and non-opioid analgesics, *Anesth. and reanimatol.*, **2**, 35 (2009).
31. Tonner P. H. Balanced anaesthesia today, *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol*, **19**, 475 (2005).
32. Vane J. R., Botting R.M. The mechanism of action of aspirin. *Thrombosis research*, **110**, 255 (2003).
33. Melis M, Diana M, Gessa GL. Cyclo-oxygenase-inhibitors increase morphine effects on mesolimbic dopamine neurons. *Eur J Pharmacol*, **387(1)**, R1 (2000).
34. Ortí E, Coirini H, Pico JC. Site-specific effects of the nonsteroidal anti-inflammatory drug lysine clonixinate on rat brain opioid receptors. *Pharmacology*, **58(4)**, 190 (1999).
35. Valeri P, Morrone LA, Romanelli L, Amico MC. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on withdrawal responses in guinea pig ileum after a brief exposure to morphine. *J Pharmacol Exp Ther*, **264(3)**, 1028 (1993).
36. Balashov A.M., Shahbazyan I.E. Central mechanisms of analgesic action of non-steroidal anti-inflammatory drug. *Sci and Pract Rheumat*, **2**, 47 (2005).
37. Butylin A.G., Zvonkova M.B., Homutov A.E., Pursanov K.A., Slobodyaniuk V.S. Effect of heparin on the antinociceptive properties of bee venom. *Bulletin of Univer of Nizhny Novgorod N.I. Lobachevskogo*, **2**, 607 (2010).
38. Shi X., Ding M., Dong Z. [et. al] Antioxidant properties of aspirin: characterization of the ability of aspirin to inhibit silica-induced lipid peroxidation, DNA damage, NF- $\kappa$ B activation, and TNF- $\alpha$  production // *Molecular and Cellular Biochem*. **199**, (1-2), 93 (1999).
39. Bragin E.R., *Neurochemical mechanisms of pain sensitivity regulation*. - 248 p. (UDN, Moscow, 1991).
40. Brown D. A., Gayle M. Passmore Some new insights into the molecular mechanisms of pain perception *J Clin Invest*, **120(5)**, 1380 (2010).
41. McMahon S., Koltzenburg M. *Wall & Melzack's Textbook of Pain* - 1280 p. (Churchill Livingstone, UK, 2005).
42. C.C. Bridges, R.K. Zalups, Molecular and ionic mimicry and the transport of toxic metal, *Toxicol Appl Pharmacol*. **204**, 274 (2005).

*Поступила в редакцию 22.01.2014 г.*