

Исследование антиноцицептивных эффектов сочетанного применения лидокаина и димедрола при различных способах введения у лабораторных животных

Н.В. Насибянец¹, О.Г. Тихонович², Ж.А. Гладкова²

Investigation of antinociceptive activity of combined use of lidocaine and diphenhydramine in various methods of administration in laboratory animals

N.V. Nasibyants¹, O.G. Tikhonovich², Zh.A. Gladkova²

¹ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь.

²ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси», г. Минск, Республика Беларусь.

Ключевые слова: анестезия, ноцицептивный компонент, фармакологический эффект, катехоламины, латентный период, лиганды адренорецепторов, психоэмоциональный статус

Резюме

Исследование антиноцицептивной активности сочетанного применения лидокаина и димедрола при различных способах введения у лабораторных животных

Н.В. Насибянец, О.Г. Тихонович, Ж.А. Гладкова

Безболезненность всех диагностических и лечебных манипуляций является важнейшим условием эффективного лечения пациентов.

Цель работы – исследовать острую болевую чувствительность экспериментальных животных (крыс) и потенциальный анальгезирующий эффект новых комбинаций фармакологических препаратов в модели «Регионарная анестезия».

Материал и методы. Объектом экспериментальных исследований явились комбинации лекарственных препаратов лидокаина гидрохлорида 2% (производство Республика Беларусь) и димедрола 1%, при их сочетанном применении в различных дозировках и соотношениях при различных способах введения и 40 лабораторных животных. Выполнено 350 исследований.

Для установления закономерностей проводился всесторонний внутригрупповой и межгрупповой статистический анализ минимальных, максимальных, средних величин, центральной варианты,

Насибянец Наталья Владимировна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник Научно-исследовательской лаборатории Белорусской медицинской академии последипломного образования, докторант кафедры челюстно-лицевой хирургии Государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования». Контактная информация: natalia.nas@rambler.ru, 220013, Республика Беларусь, г. Минск, ул. П. Бровка, 3, к. 3

Тихонович Ольга Геннадьевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории нейрофизиологии Государственного научного учреждения «Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси». Контактная информация: tixon-ol@mail.ru, 220072, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Академическая, 28

Гладкова Жанна Анатольевна – младший научный сотрудник, аспирант лаборатории нейрофизиологии Государственного научного учреждения «Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси». Контактная информация: e-mail:gladkova_z@mail.ru, 220072, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Академическая, 28

среднего отклонения и статистического отклонения. Уровень достоверности определялся с использованием непараметрического критерия Уитни-Манна с помощью программы «Statistica – 10».

Результаты и обсуждение. Анализируя полученные данные, можно констатировать, что максимальная глубина анестезии в группах наблюдения отмечена при сочетании «0,45 мл лидокаина + 0,15 мл димедрола» и «0,45 мл димедрола + 0,15 мл лидокаина», о чем свидетельствует максимальные величины латентного периода ($p < 0,05$). Однако, в ранней серии опытов в группе «0,45 мл димедрола+0,15 мл лидокаина» отмечена гибель животного. Максимальные значения латентного периода через 30 минут отмечены в группах «0,15 мл лидокаина+0,3 мл димедрола» и «0,3 мл димедрола + 0,15 мл лидокаина» и статистически достоверны, что свидетельствует об эффективности исследуемой лекарственной комбинации фармакологических препаратов лидокаина и димедрола в модели «Регионарная анестезия». Кратковременный анальгезирующий эффект, время наступления и максимальные значения через 5 минут отмечены в группах «0,15 мл лидокаина+0,15 мл димедрола», «0,3 мл лидокаина+0,15 мл димедрола».

Выводы. Таким образом, можно резюмировать, полученные данные свидетельствуют об эффекте подавления сенсорной чувствительности предлагаемых лекарственных комбинаций фармакологических препаратов. Соотношение лидокаина гидрохлорида 2% и димедрола 1% позволяет обеспечить адекватную, достаточную по глубине и продолжительности, управляемую анестезию в зависимости от выполняемой манипуляции, что является очень важным моментом в практике врача-стоматолога.

Ключевые слова: анестезия, ноцицептивный компонент, фармакологический эффект, катехоламины, латентный период, лиганды адренорецепторов, психоэмоциональный статус.

Abstract

Investigation of antinociceptive activity of combined use of lidocaine and diphenhydramine in various methods of administration in laboratory animals

N.V. Nasibyants, O.G. Tikhonovich, Zh.A. Gladkova

The painlessness of all diagnostic and therapeutic manipulations is the most important condition for effective treatment of patients.

The aim of the study was to investigate the acute pain sensitivity of experimental animals (rats) and the potential analgesic effect of new combinations of pharmacological drugs in the regional anesthesia model.

Materials and methods. The object of the experimental studies were combinations of lidocaine hydrochloride 2% medicines (manufactured by the Republic of Belarus) and diphenhydramine 1%, when combined in different dosages and ratios for different administration methods and 40 laboratory animals. 350 studies were performed.

To establish the regularities, a comprehensive intergroup and intergroup statistical analysis of the minimum, maximum, average values, central variants, mean deviation and statistical deviation was carried out. The level of reliability was determined using the nonparametric Whitney-Mann criterion using the «Statistica-10» program.

Results and discussion. Analyzing the obtained data, it can be stated that the maximum depth of anesthesia in the observation groups was noted with the combination of «0.45 ml of lidocaine + 0.15 ml of dimedrol» and «0.45 ml of dimedrol + 0.15 ml of lidocaine» as evidenced by the maximum latent Period ($p < 0.05$). However, in the early series of experiments in the group «0.45 ml of dimedrol + 0.15 ml of lidocaine,» the death of the animal was noted. The maximum values of the latent period after 30 minutes were recorded in the groups «0.15 ml of lidocaine + 0.3 ml of dimedrol» and «0.3 ml of dimedrol + 0.15 ml of lidocaine» and statistically significant, which indicates the efficacy of the study drug combination of pharmacological preparations of lidocaine and diphenhydramine in the model of regional anesthesia. The short-term analgesic effect, the onset time and the maximum values after 5 minutes were noted in the groups «0.15 ml of lidocaine + 0.15 ml of dimedrol», «0.3 ml of lidocaine + 0.15 ml of dimedrol».

Conclusions. Thus, it can be summarized, the obtained data testify to the effect of suppressing sensory sensitivity of the proposed medicinal combinations of pharmacological preparations. The ratio of lidocaine hydrochloride 2% and diphenhydramine 1% makes it possible to provide adequate, sufficient in depth and duration, controlled anesthesia depending on the manipulation performed, which is very important in the practice of a dentist.

Keywords: anesthesia, nociceptive component, pharmacological effect, catecholamines, latent period, adrenoceptor ligands, psycho-emotional status.

Эффективное обезболивание при проведении всех диагностических и лечебных манипуляций является важнейшим условием терапии пациентов. Болевые ощущения во время стоматологического приема доставляют беспокойство как пациенту, так и врачу, не позволяя выполнить полный объем вмешательств, снижая качество выполняемой манипуляции, способствуя формированию у пациента негативной доминанты, вплоть до «ятрогенного стресса», вызванного воздействием медицинских факторов. В болевой реакции, условно, выделяют четыре компонента: психоэмоциональный, сенсорный, вегетативный, двигательный [1, 2].

Мировые тенденции развития обезболивания в клинической медицине вообще и в стоматологии, в частности, имеют основные направления:

- совершенствование способов анестезии (развитие малоинвазивных способов (апликационные, инфильтрационные);
- совершенствование качества лекарственных препаратов для выполнения анестезии, а именно, добавление адъювантов;
- использование дифференцированного подхода при обследовании на основе применения клинко-лабораторных методов исследования биологических жидкостей пациента.

Наиболее эффективными группами лекарственных препаратов для достижения максимального фармакологического (клинического) эффекта являются:

- опиоиды (фентанил);
- нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП);
- глюкокортикоиды (дексаметазон);

Факторы, повышающие частоту развития реакций системной токсичности местных анестетиков:

- беременность;
- подростковый и пожилой возраст (старше 60-65 (ВОЗ) лет);
- сердечная недостаточность;
- ИБС;



Рис. 1. Проведение теста «Randall-Selitto»

- заболевания печени;
- метаболический (диабет, острые и хронические инфекционные процессы) и дыхательный ацидоз (астма);
- прием алкоголя, лекарственных препаратов (НПВП, бета-блокаторы, ингибиторы МАО, гормоны щитовидной железы);
- высокая физическая нагрузка;
- использование жирорастворимых анестетиков амидного ряда; превышение дозы местного анестетика (клинический протокол «Диагностика и лечение системной токсичности при применении местных анестетиков», Постановление МЗ РБ от 18.07.2016 № 88) [3-13].

В рамках ГПНИ «Фундаментальные и прикладные науки – медицине» по заданию 3.11. «Разработать новые методики местного обезболивания у стоматологических пациентов (2016–2018 гг.)», предложена схема эксперимента и отработана методика оценки особенностей антиноцицептивной активности лидокаина и димедрола при их сочетанном применении при различных способах введения у лабораторных животных. У экспериментальных животных возникновение ноцицептивного возбуждения можно определить как по электрофизиологическим показателям, так и по регистрации ответных вегетативных реакций [3-13].

Цель работы

Исследовать острую болевую чувствительность экспериментальных животных (крыс) и потенциальный анальгезирующий эффект новых комбинаций фармакологических препаратов в модели регионарной анестезии. Для выполнения поставленной цели необходимо решение следующих задач исследования: определить латентные периоды и порог ноцицептивной чувствительности в модели регионарной анестезии комбинациями фармакологических препаратов у экспериментальных животных; установить частоту развития побочных эффектов сочетанного применения лидокаина и димедрола; определить безопасное и эффективное в отношении антиноцицептивной активности сочетание лидокаина и димедрола; исследовать влияние новых комбинаций фармакологических препаратов на лабораторные показатели биологических жидкостей и ноцицептивные реакции у лабораторного животного при моделировании инфильтрационной анестезии новыми лекарственными комбинациями фармакологических препаратов.

Материал и методы

Программа экспериментальных исследований выполнена в соответствии с международными этическими и научными стандартами качества планирования и проведения исследований на животных, получила одобрение Этической комиссии Института физиологии НАН Беларуси [14-19].

Схема эксперимента

№ п/п	Название эксперимента и схема его проведения	Вид и количество животных	Исследуемые показатели (ЛПБР, г), сроки наблюдения (мин)
I группа			
1.1-1.5	Введение в объеме 0,15 мл лидокаина + 0,15 мл димедрола (смесь препаратов в одном шприце)	Крысы, n=7	Порог ноцицептивной реакции До введения, через 5, 15, 30, 45 мин
II группа			
2.1-2.5	Введение в объеме 0,15 мл лидокаина + 0,3 мл димедрола (смесь препаратов в одном шприце)	Крысы, n=7	Порог ноцицептивной реакции До введения, через 5, 15, 30, 45 мин
III группа			
3.1-3.5	Введение в объеме 0,15 мл лидокаина + 0,45 мл димедрола (смесь препаратов в одном шприце)	Крысы, n=7	Порог ноцицептивной реакции До введения, через 5, 15, 30, 45 мин
IV группа			
4.1-4.5	Введение в объеме 0,15 мл лидокаина + 0,15 мл димедрола (последовательно с интервалом 2 минуты)	Крысы, n=7	Порог ноцицептивной реакции (г) До введения, через 5, 15, 30, 45 мин
V группа			
5.1-5.5	Введение в объеме 0,15 мл лидокаина + 0,3 мл димедрола (последовательно с интервалом 2 минуты)	Крысы, n=7	Порог ноцицептивной реакции До введения, через 5, 15, 30, 45 мин
VI группа			
6.1-6.5	Введение в объеме 0,15 мл лидокаина + 0,45 мл димедрола (последовательно с интервалом 2 минуты)	Крысы, n=7	Порог ноцицептивной реакции До введения, через 5, 15, 30, 45 мин
VII группа			
7.1-7.5	Введение в объеме 0,15 мл димедрола + 0,15 мл лидокаина (последовательно с интервалом 2 минуты)	Крысы, n=7	Порог ноцицептивной реакции До введения, через 5, 15, 30, 45 мин
VIII группа			
8.1-8.8	Введение в объеме 0,30 мл димедрола + 0,15 мл лидокаина (последовательно с интервалом 2 минуты)	Крысы, n=7	Порог ноцицептивной реакции До введения, через 5, 15, 30, 45 мин
IX группа			
9.1-9.5	Введение в объеме 0,45 мл димедрола + 0,15 мл лидокаина (последовательно с интервалом 2 минуты)	Крысы, n=7	Порог ноцицептивной реакции До введения, через 5, 15, 30, 45 мин
X группа			
10.1-0.5	Введение лидокаина в объеме 0,3 мл	Крысы, n=7	Порог ноцицептивной реакции До введения, через 5, 15, 30, 45 мин

Объектом экспериментальных исследований явились лабораторные животные и комбинации лекарственных препаратов лидокаина гидрохлорида 2% и димедрола 1% (Белмедпрепараты), при их сочетанном применении в различных дозировках и соотношениях при различных способах введения. Выполнено 350 исследований.

Для оценки поведенческих защитных реакций животных и оценки ноцицептивного (болевого) порога у экспериментальных животных в условиях применения комбинаций анестетиков, влияющих

на лиганды адрено-, гистаминовых, допаминовых рецепторов, нами использован «тест механической компрессии лапы» (тест «Randall-Selitto»). В качестве раздражителя применялся механический стимул с возрастающим давлением на лапу крысы, при котором болевые ощущения возникали в тот момент, когда сила давления достигала значений, достаточных для возбуждения А-дельта механорецепторов и С-полимодалных ноцицепторов. Уровень болевой чувствительности в данном тесте определяли по величине критического давления на подо-

Протокол исследования (0.15 мл лидокаина + 0.3 мл димедрола, последовательное введение)

№ крысы	порог ноцицептивной реакции (г), до введения	порог ноцицептивной реакции (г), через 5 минут	порог ноцицептивной реакции (г), через 15 минут	порог ноцицептивной реакции (г), через 30 минут	порог ноцицептивной реакции (г), через 45 минут	Приме-чания
1	156	280	280	280	280	Левая лапа
2	116	159	258	280	218	Левая лапа
3	150	145	166	141	175	Левая лапа
4	124	170	252	159	173	Левая лапа
5	121	91	218	255	280	Левая лапа
6	132	145	242	280	232	Левая лапа
7	127	155	251	280	280	Левая лапа

Табл. 3

Результаты статистических исследований (внутри группы 0,15 лид + 0.3 димедрола)

Величины	до	5 мин	15 мин	30 мин	45 мин
Минимальные значения	116,0	91,0	166,0	141,0	173,0
Максимальные значения	156,0	280,0	280,0	280,0	280,0
Средние значения	132,2857	163,5714	238,1429	239,2857	234,0
Медиана	127,0	155,0	251,0	280,0	235,0
Среднее отклонение	11,8367	35,10204	26,36735	51,02041	39,42857
Статистическое отклонение	15,08547	57,22429	36,80774	61,89161	47,97569

Примечание: Критерий Уитни-Манна $p < 0,05$ $p < 0,05$ $p < 0,05$; p – уровень достоверности $< 0,05$

швенную часть задней лапы животного [20].

Исследования проводили в экспериментальном помещении в светлое время суток при $T = 20^{\circ}\text{C}$ на бодрствующих белых крысах-самцах линии Вистар массой тела 300–320 г с учетом рекомендаций Европейской конвенции о гуманном обращении с лабораторными животными [21].

В зависимости от комбинаций препаратов было сформировано 10 групп по 7 особей в каждой группе наблюдения. Измерения латентного периода болевой реакции (ЛПБР, г) проводили пятикратно: до выполнения анестезии (контроль), и через 5, 15, 30, 45 минут. Для изучения порога ноцицептивной реакции до и после введения препаратов в четырехглавую мышцу бедра (*M. quadriceps femoris*) у животных посредством электронного алгезиметра (PanLab, Испания) измеряли силу надавливания (грамм/мм²) пластикового конуса на стопу, при котором отмечалась специфическая болевая реакция (отдергивание лапы или вокализация). Животные, которые не подавали голоса вплоть до максимально допустимого давления, выбраковывались. Схема эксперимента представлена в таблице 1.

После реакции животного на экране отображается значение приложенной силы в граммах [20, 22]. Тест проводили поочередно на обеих задних лапах у каждого животного (рисунок 1).

Протокол исследования в качестве примера представлен в таблице 2.

Результаты и обсуждение

Для установления закономерностей проводился всесторонний внутригрупповой и межгрупповой статистический анализ минимальных, максимальных, средних величин, центральной варианты, среднего отклонения и статистического отклонения. Уровень достоверности определялся с использованием непараметрического критерия Уитни-Манна с помощью программы «Statistica-10». Результаты внутригруппового статистического анализа отражены в таблице 3 на примере группы «0,15 мл лидокаина гидрохлорида 2% + 0.3 мл димедрола 1%».

Анализируя полученные экспериментальные данные, можно констатировать, что максимальная глубина анестезии в группах наблюдения достигается через 15, 30, 45 минут ($p < 0,05$). Однако следует отметить, что в группах лекарственных препаратов фармакологических комбинаций при введении в одном шприце (при смешивании) и при последовательном введении лидокаина и димедрола с интервалом 2 минут статистически значимых различий не выявлено.

Результаты межгруппового статистического ана-

Результаты статистических исследований (межгрупповое сравнение)

Комбинация веществ	ЛПБР (г) до введения	ЛПБР (г) через 5 мин после введения	ЛПБР (г) через 15 мин после введения	ЛПБР (г) через 30 мин после введения	ЛПБР (г) через 45 мин после введения
лидокаин в объеме 0,3 мл	114,8± 37,6	162±80,4	163,4± 105	211±84,3*	198,8±79,1*
0,15 мл лидокаина + 0,15 мл димедрола	111,9±42,2	204,8±80*	157,8±84,1	189,9±98,8	172,8±92,7
0,15 мл лидокаина + 0,3мл димедрола	132,3±15	163,6±57	238,1±36,8*	239,3±61,9*	234 ±50*
0,15 мл лидокаина + 0,45 мл димедрола	117,7±32,5	169,6±38,9*	196,3±34*	235±53,3*	258±41,1*
0,3 мл лидокаина + 0,15 димедрола	157,9±45,5	236,9±39,4*	205,7±85,6	225,4±76,6	236,4±80,1*
0,45 мл лидокаина + 0,15 димедрола	139,3±23,9	164,9±12,1*	247,9±39,6*	272,4±8,6*	271,1±10,6*
0,15 мл димедрола + через 2 мин 0,15 мл лидокаина	174,6±60	160,1±57,3	201,4±48	221,1±36,8*	155,8±14
0,3 мл димедрола + через 2 мин 0,15 мл лидокаина	201,1±30,6	131,1±16*	210,8±38	241,5±12,8*	161,5±21,4*
0,3 мл димедрола + через 2 мин 0,3 мл лидокаина	204,1±27,2	160,±24,7*	188,8±17,2	265±17,2*	271,4±8,3*

Примечание: * – достоверно по отношению к фону ($p<0,05$)

лиза латентного периода, выраженного в граммах (ЛПБР/г) до введения лекарственной комбинации и через 5, 15, 30 минут представлены в таблице 4.

После однократного введения лидокаина и комбинаций препаратов лидокаина с димедролом у крыс-самцов отмечен гипоалгезический эффект, на что указывает достоверное увеличение латентного периода ноцицептивной реакции.

Анализируя полученные данные, можно констатировать, что максимальная глубина анестезии в группах наблюдения отмечена при сочетании «0,45 мл лидокаина + 0,15 мл димедрола» и «0,45 мл димедрола + 0,15 мл лидокаина» о чем свидетельствует наибольшие величины латентного периода ($p<0,05$). Однако, в ранней серии опытов в группе «0,45 мл димедрола + 0,15 мл лидокаина» отмечена гибель животного. Максимальные значения латентного периода через 30 минут отмечены в группах «0,15 мл лидокаина + 0,3 мл димедрола» и «0,3 мл димедрола + 0,15 мл лидокаина» и статистически достоверны, что свидетельствует об эффективности исследуемой лекарственной комбинации фармакологических препаратов лидокаина и димедрола в модели регионарная анестезия. Кратковремен-

ный анальгезирующий эффект, время наступления и максимальные значения через 5 минут отмечены в группах «0,15 мл лидокаина+0,15 мл димедрола», «0,3 мл лидокаина+0,15 мл димедрола»

Выводы

Полученные данные в выполненной серии опытов на лабораторных животных в модели регионарной анестезии при сочетанном применении лидокаина и димедрола свидетельствуют об эффекте подавления сенсорной чувствительности и эффективности предлагаемых лекарственных комбинаций фармакологических препаратов. Соотношение лидокаина гидрохлорида 2% и димедрола 1% позволяет обеспечить адекватную, достаточную по глубине и продолжительности, управляемую анестезию в зависимости от выполняемой манипуляции, что является ключевым моментом в практике врача-стоматолога.

В физиологических экспериментах на лабораторных животных установлено, что побочных эффектов и достоверных изменений в работе кардиореспираторной системы при применении данных

лекарственных комбинаций фармакологических препаратов не зафиксировано.

Комбинация «димедрол+лидокаин» в различных соотношениях при последовательном введении рекомендуется к использованию у пациентов с аллергическим компонентом в анамнезе.

Литература

1. Рабинович С.А. Проблема боли и обезбоживание в стоматологии. Современное состояние стоматологической анестезиологии и перспективы ее развития / С.А. Рабинович, О.Н. Московец // Боль. – 2009. – № 3(24). – С. 12-17.
2. Артюшкевич А.С., Насибяну Н.В., Перспективы разработки новых анестетиков в стоматологии // Материалы 5-го съезда стоматологов Беларуси. – Минск, 2004 г. – С. 231-232.
3. Нейрофизиологические критерии эффективности инфльтрационной анестезии с целью купирования ноцицептивных стимулов, индуцированных раздражением ветвей тройничного нерва / А.С. Артюшкевич, Н.В. Насибяну, О.А. Азев, В.А. Кульчицкий // Юбилейная конференция, посвященная 50-летию со дня основания института физиологии Нац. акад. наук Беларуси, Минск, 7-8 окт. 2003 г. – Минск, 2003. – С.6-7.
4. А.С. Артюшкевич, Н.В. Насибяну Комбинированные методы обезбоживания // «Стоматолог». – 2014. – № 15. – С. 61-64.
5. Артюшкевич А.С. Сравнительная эффективность фармакологических препаратов и их комбинации при инфльтрационной анестезии десны у крысы / А.С. Артюшкевич, Насибяну Н.В., О.А. Азев, О.Г. Тихонович // Стоматологический журнал. – 2012., т.12, №2 – С. 85-92.
6. Насибяну Н.В., Юрага Т.М., Устимчук А.М. «Программа доклинических исследований нейромедиаторов» // Сборник научных статей международной научно-технической конференции Медэлектроника. – Минск, Беларусь, 4-5 декабря 2015 г., С. 79-82.
7. Насибяну Н.В. Изучение местноанестезирующей активности комбинации «лидокаин + димедрол» при моделировании истинной аллергии в эксперименте // Сборник материалов международной научной конференции «Нейрофизиология боли в эксперименте и клинике» Новости медико-биологических наук. – 2015. – Т. 12, № 3. – С. 45-46.
8. Насибяну Н.В., Юрага Т.М., Устимчук А.М. «Программа доклинических исследований нейромедиаторов» // Сборник научных статей международной научно-технической конференции Медэлектроника. – Минск, Беларусь, 4-5 декабря 2015 г. – С.79-82.
9. Насибяну Н.В., Тихонович О.Г., Юрага Т.М. Влияние комбинаций фармакологических препаратов на физиологические и биохимические показатели экспериментальных животных // «Научные исследования в медицине: от теории к практике» сборник научных трудов научно-практической конференции, посвященной 85-летию БелМАПО. – 25 ноября 2016 г. – С. 568 – 573.
10. Насибяну Н.В., Тихонович О.Г., Юрага Т.М. Влияние комбинаций фармакологических препаратов на ноцицептивные реакции крысы // Сборник научных статей X международной научно-технической конференции «Медэлектроника. Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии» – г. Минск, 8-9 декабря 2016 г. – С. 43-49.
11. Насибяну Н.В., Юрага Т.М., Тихонович О.Г. Программа исследования метаболического влияния и эффективности обезболивающих препаратов при моделировании аллергии в эксперименте // Материалы VIII Съезда врачей клиничко-лабораторной службы Министерства здравоохранения Республики Беларусь. – Минск, 10-11 ноября 2016 г.
12. Насибяну Н.В. Динамика показателей катехоламинов при моделировании инфльтрационной анестезии в эксперименте // Крымский терапевтический журнал. 2016. – № 3 – С. 43-47.
13. Насибяну Н.В. Анализ вегетативных эффектов у пациентов стоматологического профиля при разработке новых методов обезбоживания // Сборник трудов 3-го стоматологического конгресса Республики Беларусь. – Минск, 21-23 октября 2015 г. – С. 198-201.
14. Хельсинская Декларация «Всемирной Медицинской Ассоциации» «Этические принципы медицинских исследований с учетом человека в качестве испытуемого»: принята в июне 1964 г. Генеральной ассамблеей Всемир. асоц. врач.; пересмотр. 52 Генеральной ассамблеей Всемир. асоц. врач. Эдинбург, окт. 2000 г. – Эдинбург, 2000. – С.50.
15. Технический кодекс установившейся практики 125-2008 «Надлежащая лабораторная практика», 34 с.
16. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р.У. Хабриева. – 2-изд., перераб. и доп. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 832с.
17. ГОСТ Р 52249-2009 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств».
18. In vivo модели для изучения анальгетической активности / Бондаренко А.А. [и др.] // Биомедицина. – 2011. – № 2. – С. 84-94.
19. Koulichitsky, S.V. Central and peripheral mechanisms of nociceptive reflexes in conditions of a cute phase reaction / S.V. Koulichitsky, V.A. Koulichitsky V.A. // Proc. Natl. Sci. Coun. Repub. Chia B. – 2001. – Vol. 25, № 4. – P. 197-213.
20. Randall L.O. Selitto J.J. A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue / Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. – 1957. – Vol. 111. – P. 409-419.
21. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Strasbourg: Europ. Treaty Series, 1986. – № 123. – 48 p.
22. Barton N.J. [et al.] Pressure application measurement (PAM): “A novel behavioural technique for measuring hypersensitivity in a rat model of joint pain” / J. of Neuroscience Methods. – 2007. – Vol. 163. – P. 67-75.