

DOI: 10.7868/S0869813918060138

**ИССЛЕДОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ МОДУЛЯЦИИ  
НОЦИЦЕПТИВНЫХ СИГНАЛОВ: ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ  
ЛОКАЛЬНОЙ ФИКСАЦИИ ПОТЕНЦИАЛА, КОНФОКАЛЬНОЙ  
И АТОМНО-СИЛОВОЙ МИКРОСКОПИИ**

© В. А. Пеннийянен,<sup>1</sup> В. Б. Плахова,<sup>1</sup> С. А. Подзорова,<sup>1</sup>  
И. Л. Ячнев,<sup>1</sup> А. В. Анкудинов,<sup>2,3</sup> М. М. Халисов,<sup>1,3</sup> С. Г. Терехин,<sup>1</sup>  
А. Д. Калинина,<sup>1</sup> Б. В. Крылов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН,  
Санкт-Петербург, Россия  
E-mail: krylov@infran.ru

<sup>2</sup> Физико-технический институт им. А. Ф. Иоффе РАН,  
Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Университет информационных технологий, механики и оптики,  
Санкт-Петербург, Россия

С помощью методов локальной фиксации потенциала, органотипической культуры нервной ткани, конфокальной и атомно-силовой микроскопии исследованы процессы внутриклеточной сигнализации сенсорного нейрона. Полученные данные позволяют заключить, что в этих процессах, которые запускаются низкоинтенсивным излучением СО<sub>2</sub>-лазера, Src-киназа участвует как последовательное звено: на фоне действия РР2, специфического ингибитора Src-киназы, излучение не приводит к изменению потенциалочувствительности каналов Na<sub>v</sub>1.8 мембраны ноцицептивного нейрона и не влияет на рост нейритов. Можно заключить, что использование низкоинтенсивного инфракрасного излучения, запускающего трансдукторную функцию Na,K-АТФазы, должно приводить как к модуляции ноцицептивных сигналов, так и к регуляции экспрессии генов. Результаты, полученные нами на интактных ноцицептивных нейронах, позволяют разработать физиологически адекватные и безопасные методы купирования хронической боли.

*Ключевые слова:* каналы Na<sub>v</sub>1.8, Na,K-АТФаза, Src-киназа, ноцицепция, локальная фиксация потенциала, органотипическая культура ткани, конфокальная микроскопия, атомно-силовая микроскопия.

Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. Т. 104. № 6. С. 701—708. 2018

V. A. Penniaynen,<sup>1</sup> V. B. Plakhova,<sup>1</sup> S. A. Podzorova,<sup>1</sup> I. L. Yachnev,<sup>1</sup> A. V. Ankudinov,<sup>2,3</sup> M. M. Khalisov,<sup>1,3</sup> S. G. Terekhin,<sup>1</sup> A. D. Kalinina,<sup>1</sup> B. V. Krylov.<sup>1</sup> INVESTIGATION OF MOLECULAR MECHANISMS OF MODULATION OF NOCICEPTIVE SIGNALS: APPLICATION OF PATCH-CLAMP, CONFOCAL MICROSCOPY, AND ATOMIC FORCE MICROSCOPY METHODS. <sup>1</sup> Pavlov Institute of Physiology of the RAS, St. Petersburg, Russia, e-mail: krylov@infran.ru; <sup>2</sup> Ioffe Physical-Technical Institute of the RAS, St. Petersburg, Russia; <sup>3</sup> Saint Petersburg National Research University of Information Technologies, Mechanics and Optics, St. Petersburg, Russia.

Using the patch-clamp, organotypic culture of the nervous tissue, confocal and atomic force microscopy methods, the processes of intracellular signaling in the sensory neuron have been studied. The obtained data allow us to conclude that in these processes, which are triggered by low-power CO<sub>2</sub>-laser radiation, Src-kinase participates as a sequential unit: against the background of the action of PP2, a specific inhibitor of Src-kinase, irradiation does not change the voltage sensitivity of the Na<sub>v</sub>1.8 channels of the membrane of the nociceptive neuron and does not affect the growth of neurites. It can be concluded that the use of low-power infrared irradiation, which triggers the transducer function of Na, K-ATPase, should lead to both modulation of nociceptive signals and regulation of gene expression. The results obtained by us on intact nociceptive neurons will allow us to develop physiologically adequate and safe methods of arresting chronic pain.

*Key words:* channels Na<sub>v</sub>1.8, Na,K-ATPase, Src-kinase, nociception, patch-clamp, organotypic tissue culture, confocal microscopy, atomic force microscopy.

RUSSIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. V. 104. N 6. P. 701—708. 2018

Одним из самых перспективных достижений за последние десятилетия в области нейронаук стала разработка новой методики, которую назвали оптогенетикой. Она позволяет изучать ответы нейронов на воздействие излучения в видимой области спектра. В основе этой методики лежит использование светочувствительных ионных каналов — опсинов. Их внедрение в клеточную мембрану приводит к приобретению клеткой чувствительности к фотонам видимого спектра. Оно достигается с помощью вирусных векторов, кодирующих белки фотоканалов. В результате в ответ на вспышки света происходит возбуждение или ингибирование ответов нейронов. При этом постулируется, что нейроны остаются интактными, а их генетическая модификация не должна сказаться на достоверности результатов изучения нервной системы.

В своих исследованиях мы основывались на несколько ином подходе [4]. Его смысл можно сформулировать в виде вопроса о том, можно ли использовать излучение для активации внутриклеточных каскадных процессов, модулирующих в конечном итоге экспрессию генов, не пользуясь методами геной инженерии. Наши результаты свидетельствуют о возможности применения низкоинтенсивного инфракрасного (ИК) лазерного излучения для модуляции возбудимости ноцицептивного нейрона. Этот подход, как и фармакологическое воздействие на мембрану нервной клетки, позволил нам не только выяснить роль молекулярных структур, участвующих в ряде внутриклеточных сигнальных процессов, но и предложить новые подходы к выяснению механизмов регуляции ноцицептивных сигналов.

Ранее в мембране ноцицептивного нейрона нами был обнаружен новый сигнальный каскад, включающий в себя опиоидоподобный рецептор, Na,K-АТФазу, выступающую здесь в качестве трансдуктора сигнала, и Na<sub>v</sub>1.8 канал [2, 7]. В соответствии с нашими данными, антиноцицептивная реакция указанного нейрона может быть обусловлена модуляцией трех различных молекулярных механизмов, запускаемых указанными выше тремя различными мишенями, причем Na,K-АТФаза, которая, как было отмечено выше, выполняет здесь функцию трансдуктора сигнала. Этот сигнал передается в тангенциальном направлении (вдоль мембраны клетки) к каналам Na<sub>v</sub>1.8, которые, как известно, играют ключевую роль в первичном сенсорном кодировании ноцицептивных сигналов. В радиальном направлении этот «трансдукторный» сигнал передается на геном клетки [6, 10]. Подчеркнем, что специфическая модуляция этой функции Na,K-АТФазы может осуществляться как с наружной стороны мембраны при воздействии низких («эндогенных») концентраций убаина [8, 10], так и с внутренней стороны мембраны клетки при воздействии низкоинтенсивного (нетеплового) излучения СО<sub>2</sub>-лазера. В последнем случае ИК излучение поглощается молекулами АТФ, находящимися в сайте их гидролиза, расположенном на молекуле Na,K-АТФазы с внутренней стороны мембраны [11].

Трансдуктор-опосредованный механизм передачи сигнала в радиальном направлении на геном нервной клетки может привести к изменению плотности вновь синтезированных каналов  $Na_v1.8$  в мембране нейрона. Это позволит установить возможную связь между экспрессией генов (речь идет о влиянии на ген *SCN10A*) и кодом нервных импульсов, ноцицептивная компонента которого определяется функциональной активностью каналов  $Na_v1.8$ . Для этого необходимо выяснить те роли, которые играет каждый из участников внутриклеточных каскадных процессов, запускаемых при активации трансдукторной функции  $Na,K$ -АТФазы. Именно это и явилось целью настоящей работы. Она посвящена выяснению участия Src-киназы в передаче сигналов, возникающих после включения ИК-излучением трансдукторной функции  $Na,K$ -АТФазы, в тангенциальном и радиальном направлениях. С помощью методов локальной фиксации потенциала, конфокальной и атомно-силовой микроскопии нам удалось установить, что Src-киназы играют важнейшую роль в этих процессах внутриклеточной сигнализации.

## МЕТОДИКА

Для выяснения участия Src-киназы в процессах регуляции активности каналов  $Na_v1.8$  и в процессах внутриклеточной сигнализации, запускаемых низкоинтенсивным излучением  $CO_2$ -лазера, использовали следующие подходы.

*Метод локальной фиксации потенциала.* Оптическая схема установки (patch-clamp метод), использующей излучение  $CO_2$ -лазера с длиной волны излучения 10.6 мкм, подробно описана нами ранее [11]. Мощность ИК-излучения контролировали в пучке, отраженном от передней поверхности оптического клина, находящегося на оси оптической схемы, опорным измерителем мощности ИМО-2Н. Для визуализации положения луча  $CO_2$ -лазера использовали полупроводниковый лазер с длиной волны излучения 635 нм, луч которого совмещали с ИК-лучом при помощи оптического клина. Варьирование мощности излучения осуществлялось при помощи дискового ослабителя. Зеркалом излучение направляли в экспериментальную ванночку с наружным раствором, в котором находился нейрон. Температуру раствора строго контролировали. Отметим, что ИК-излучение отвечало критерию низкой интенсивности, т. е. отсутствовал нагрев мембраны нейрона. Влияние температурного фактора было полностью исключено, о чем свидетельствовало отсутствие изменения кинетики токов медленных натриевых каналов [3]. Токи натриевых каналов  $Na_v1.8$  записывали до и после воздействия излучения. Регистрировали величину эффективного заряда активационного воротного устройства этих каналов с помощью метода Алмерса [1]. Применение этого метода подробно описано в наших предыдущих работах [2, 7]. Он позволяет количественно оценить изменение потенциалочувствительности медленного натриевого канала ( $Na_v1.8$ ), показателем которой является величина эффективного заряда ( $Z_{eff}$ ) его активационной воротной системы. Регистрация именно этой характеристики позволила количественно оценить эффект исследуемого воздействия и выяснить роль Src-киназы в передаче сигнала в тангенциальном направлении от  $Na,K$ -АТФазы к медленным натриевым каналам.

Эксперименты выполнены на диссоциированных нейронах спинальных ганглиев новорожденных крыс, которые были получены из ЦКП биocolлекции ИФ РАН, поддерживанной программой ФАНО России по сохранению и развитию биоресурсных коллекций.

*Метод органотипической культуры ткани.* Этот метод, как и оптическая схема, включающая в себя  $CO_2$ -лазер, подробно описаны в нашей предыдущей работе [8]. Исследования проведены на эксплантатах 10—12-дневных куриных эмбрионов, культивируемых в чашках Петри на подложках из коллагена в  $CO_2$ -инкубаторе (Сапуо, Япония) в течение 3 суток при 36.5 °С и 5 %  $CO_2$ . Питательная среда содержала 45 % раствора Хенкса, 40 % среды Игла с добавлением инсули-

на (0.5 ед/мл), глюкозы (0.6 %), глутамина (2 мМ), гентамицина (100 ед/мл), 5%-ного куриного эмбрионального экстракта и 10 % фетальной сыворотки коровы. Контрольными служили эксплантаты, культивируемые только в условиях питательной среды. Во время облучения экспериментального эксплантата в чашке Петри отсутствовала питательная среда. Время экспозиции составило 3 мин. Отметим, что до начала и во время действия излучения контролировали температуру окружающей среды, которая поддерживалась на постоянном уровне (22 °С). Специфический ингибитор Src-киназы (4-amino-5-(4-chlorophenyl)-7-(dimethyl-ethyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidine) PP2 (Sigma, США) добавляли в культуральную среду в концентрации 10 мкМ. Для количественной оценки роста эксплантатов применяли морфометрический метод. Индекс площади (ИП) рассчитывали как отношение площади зоны роста эксплантата к исходной центральной площади, где находятся немигрирующие клетки. Контрольное значение ИП принимали за 100 %. Статистический анализ проводили с помощью программы Statistica 8.0 с применением *t*-критерия Стьюдента. Для визуализации объектов использовали микроскоп Axio Observer Z1 (Carl Zeiss, Германия). Полученные изображения анализировали с использованием программ ImageJ и ZEN\_2012. Работа выполнена на оборудовании ЦКП «Конфокальная микроскопия» Института физиологии им. И. П. Павлова РАН.

*Метод атомно-силовой микроскопии.* Исследование выполнено на диссоциированных сенсорных нейронах 10—12-дневных куриных эмбрионов. Метод атомно-силовой микроскопии (АСМ) был подробно описан нами ранее [5]. Для лучшей адгезии нервных клеток дно чашек Петри покрывали коллагеном с фибронектином или поли-L-лизинном. Уабаин в концентрации 0.1 нМ (Sigma, США) добавляли в питательную среду. Использовали атомно-силовой микроскоп BioScope Catalyst (Bruker, США), совмещенный с инвертированным оптическим микроскопом Axio Observer Z1 (Carl Zeiss, Германия). Постоянная температура (37 °С) поддерживалась с помощью термоконтроллера 335-й модели (Lake Shore Cryotronics, США). Исследование проводили в режиме АСМ PeakForce QNM стандартными острыми зондами с низкой жесткостью кантилевера Bruker SNL-(C) и (D) [5]. Механические характеристики (расчетные модули Юнга) сенсорных нейронов оценивались в рамках модели Снеддона для конического индентора [9]. По измеренным двумерным картам этого параметра каждый сенсорный нейрон характеризовали средним значением модуля Юнга. Сравнение контрольной группы клеток с нейронами, инкубированными в присутствии уабаина, осуществляли по усредненным значениям модуля упругости. АСМ-данные обрабатывали с помощью программных пакетов NanoScope Analysis 1.50 и Gwyddion 2.44.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для проверки предположения об участии Src-киназы в модуляции ответов ноцицептивного нейрона низкоинтенсивным ИК-излучением были проведены исследования влияния ингибитора Src-киназы PP2 (10 мкМ) на величину  $Z_{\text{eff}}$  при воздействии излучения CO<sub>2</sub>-лазера. В контрольных опытах изменение эффективного заряда было зарегистрировано при величине энергии излучения на поверхности мембраны нейрона, равной  $1.2 \cdot 10^{-17}$  Дж. Отметим, что наименьшая энергия излучения на мембране нейрона, при которой еще наблюдалась его реакция, равнялась  $3.0 \cdot 10^{-18}$  Дж [11].

При отсутствии во внеклеточном растворе ингибитора Src-киназы действие излучения вызывало статистически достоверное уменьшение величины эффективного заряда активационной воротной системы каналов Na<sub>v</sub>1.8 от контрольного значения  $7.9 \pm 0.7$  ( $n = 14$ ) до  $4.6 \pm 0.4$  ( $n = 17$ ). Эти значения представлены в единицах заряда электрона. Применение ингибитора Src-киназы PP2 при выключенном излучении не вызывало изменения величины  $Z_{\text{eff}}$ . Это свидетельствует о

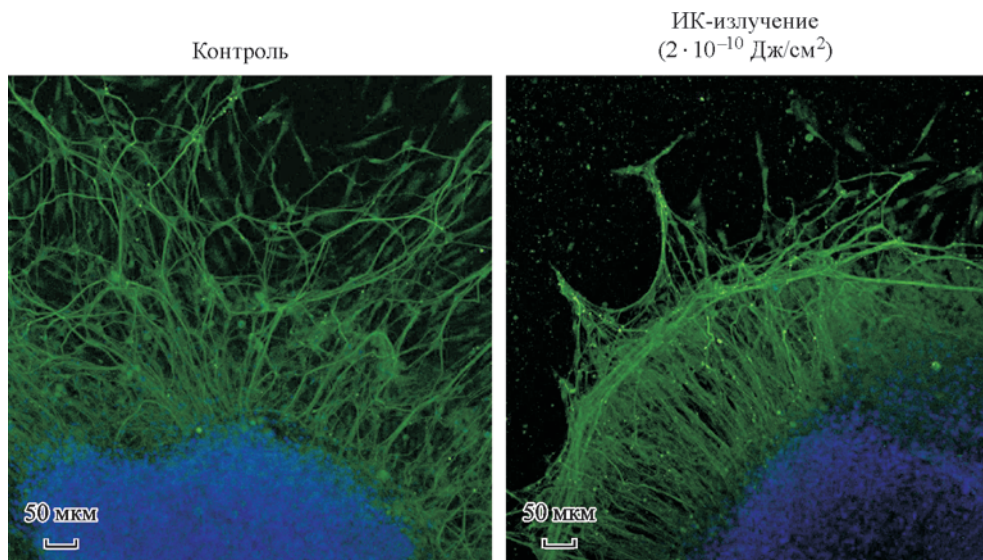


Рис. 1. Действие ИК-излучения на рост нейритов сенсорных ганглиев 10—12-дневных куриных эмбрионов (3-и сутки культивирования) (ув. 10). Окраска антителами к нейрофиламентам (зеленый) и ядер клеток DAPI (синий).

том, что сам по себе ингибитор, добавленный во внеклеточный раствор, не влияет на изменение потенциалочувствительности медленных натриевых каналов. Сочетанное действие излучения и PP2 также не приводило к изменению эффективного заряда. Величина  $Z_{\text{eff}}$  в этом случае соответствовала своим контрольным значениям  $7.6 \pm 0.6$  ( $n = 28$ ). Энергия излучения, падающего на мембрану нейрона, в этих опытах варьировала в области  $(1—2) \cdot 10^{-17}$  Дж. Полученный результат свидетельствует о том, что ингибирование активности Src-киназы приводит к полному выключению ответов каналов  $\text{Na}_v1.8$  на действие низкоинтенсивного ИК-излучения. Можно заключить, что трансдукторный сигнал, идущий в тангенциальном направлении от Na,K-АТФазы к указанным каналам, должен проходить через еще одно звено, которым является Src-киназа.

В серии экспериментов, проведенных методом органотипического культивирования нервной ткани, была исследована роль Src-киназы в процессах внутриклеточной сигнализации, также запускаемых низкоинтенсивным излучением  $\text{CO}_2$ -лазера. Ранее было обнаружено, что его действие при плотности энергии  $2 \cdot 10^{-10}$  Дж/см<sup>2</sup> приводило к запуску трансдукторной функции Na,K-АТФазы. Это проявлялось в ингибировании роста нейритов [8]. Воздействие излучения указанной плотности энергии, как и в наших предыдущих исследованиях, приводило к достоверному ингибированию роста нейритов (рис. 1). ИП был на  $30 \pm 5\%$  ( $n = 17$ ) ниже своего контрольного значения. Совместное воздействие ИК-излучения и PP2 (10 мкМ) устраняло блокирующее рост эксплантатов действие ИК-излучения: индекс площади экспериментальных эксплантатов не отличался от контрольных значений. Полученные данные так же, как и в случае исследования роли Src-киназы методом локальной фиксации потенциала, приводят к аналогичному выводу: указанный белок играет важнейшую роль при передаче трансдукторного сигнала от Na,K-АТФазы. В этом случае, однако, сигнал передается не в тангенциальном, а в радиальном направлении на геном клетки.

Можно предположить, что вследствие активации этого каскада должна измениться еще одна важная характеристика сенсорного нейрона: он может стать более жестким. Другими словами, активация трансдукторной функции Na,K-АТФа-



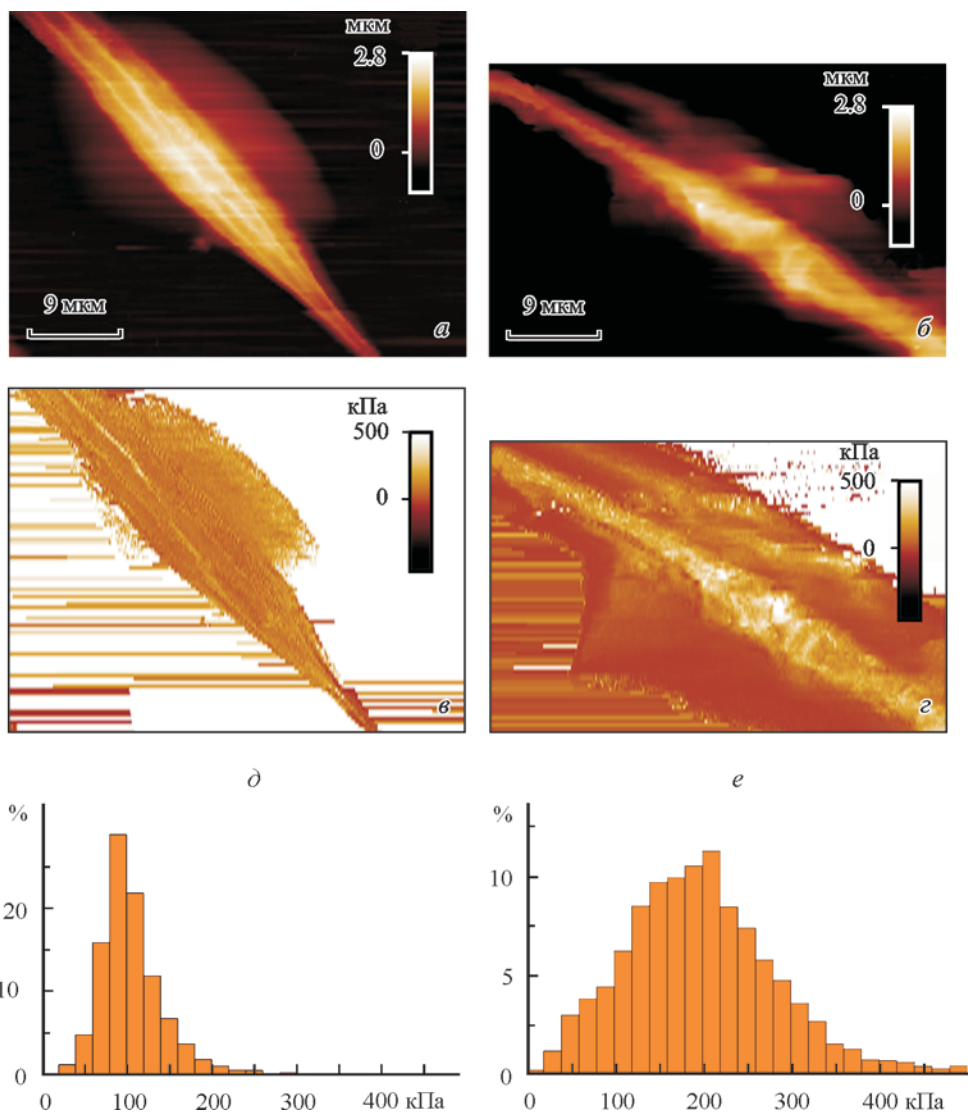


Рис. 2. АСМ-изображения топографии сенсорных нейронов (*а, б*) и АСМ-карты модуля Юнга (*в, г*) соответственно в контроле и после культивирования с уабаином; *д, е* — гистограммы распределения величин модуля Юнга сомы сенсорных нейронов в контроле и после воздействия уабаина соответственно.

зы при участии Src-киназы, передающей сигнал в радиальном направлении на геном клетки, должна привести к изменению величин модулей Юнга, измеренных методом АСМ. Проверку этого предположения мы осуществили, запуская транскрипторную функцию низкими «эндогенными» концентрациями уабаина [8]. Результаты АСМ измерений действительно позволили выявить увеличение жесткости исследуемых нейронов.

В двух сериях экспериментов, проведенных на разных типах подложки (коллаген-фибронектиновой и поли-L-лизиновой), нейроны после добавления уабаина демонстрировали тенденцию к увеличению модуля Юнга. Рис. 2 иллюстрирует распределение величин модулей Юнга в контрольном опыте и после воздейст-

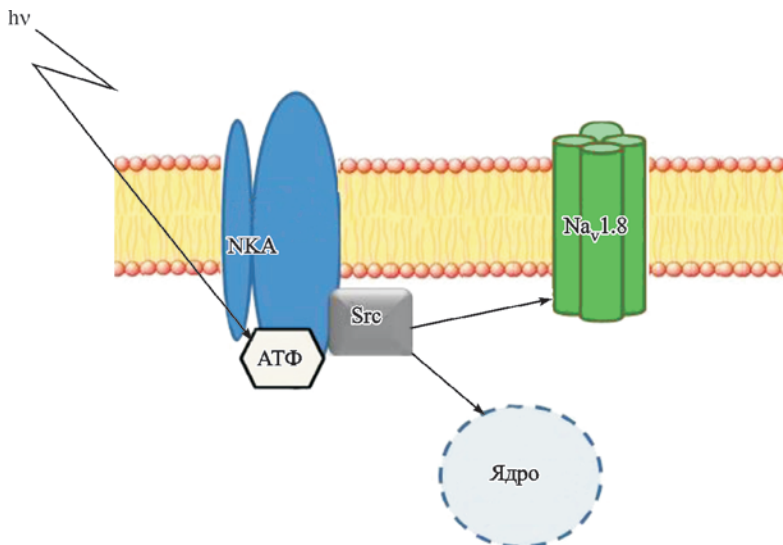


Рис. 3. Src-киназа сенсорных нейронов участвует в передаче трансдукторных сигналов от Na,K-АТФазы в тангенциальном и радиальном направлениях, являясь последовательным звеном внутриклеточных каскадных процессов.

NKA — Na,K-АТФаза; Na<sub>v</sub>1.8 — медленный натриевый канал Na<sub>v</sub>1.8; Src — Src-киназа.

вия убаина. Легко видеть, что в последнем случае распределение сдвигается вправо в сторону больших значений исследуемого параметра. Механические характеристики нейронов, однако, сильно гетерогенны. Видимо, по этой причине различия величин модулей Юнга у контрольных нейронов и у нейронов после воздействия убаина не были статистически значимы (по U-критерию Манна—Уитни). Тем не менее, учитывая наблюдаемое увеличение жесткости нейронов на разных подложках после запуска трансдукторной функции убаином, мы выяснили, что эта тенденция явно выражена [5].

На рис. 3 представлена схема, обобщающая полученные результаты. Очевидно, что Src-киназы сенсорных нейронов передают сигнал не только на геном клетки, но и к соседним мембранным белковым структурам, которыми являются медленные натриевые каналы. Известно, что именно они участвуют в переработке ноцицептивной информации. Поэтому агенты, специфически модулирующие эти механизмы, могут претендовать на роль анальгетиков. К купированию боли, согласно нашим данным, может приводить и воздействие низкоинтенсивного инфракрасного излучения CO<sub>2</sub>-лазера. Детализация этих молекулярных процессов, позволяющая выяснить физиологическую роль Src-киназы и связанных с ней других белковых структур, представляет, на наш взгляд, большой интерес и с практической точки зрения. Таким образом, результаты, полученные в настоящей работе, позволяют заключить, что Src-киназа участвует в передаче трансдукторных сигналов от Na,K-АТФазы в тангенциальном и радиальном направлениях, являясь последовательным звеном, включенным в цепь внутриклеточных каскадных процессов. Можно предположить, что использование низкоинтенсивного инфракрасного излучения, запускающего трансдукторную функцию Na,K-АТФазы, должно приводить как к модуляции ноцицептивных сигналов, так и к регуляции экспрессии генов. Результаты, полученные нами на интактных ноцицептивных нейронах на мембранном и тканевом уровнях, являются, на наш взгляд, более физиологически адекватными, что позволяет разработать новые безопасные методы купирования хронической боли.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, грант № 18-015-00079, а также при финансовой поддержке Программы фундаментальных научных исследований государственных академий на 2014—2020 годы (ГП-14, раздел 64).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Алмерс В. Воротные токи и движение зарядов в возбудимых мембранах. Мембраны: ионные каналы. М.: Мир. 1981.
- [2] Крылов Б. В., Дербенев А. В., Подзорова С. А., Людыно М. И., Кузьмин А. В., Изварина Н. Л. Морфин уменьшает чувствительность к потенциалу медленных натриевых каналов. Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 85(2): 225—236. 1999.
- [3] Подзорова С. А., Катина И. Е., Плахова В. Б., Горобец В. А., Петухов В. О., Ячнев И. Л., Крылов Б. В. Влияние изменения температуры среды на токи медленных натриевых каналов мембраны сенсорного нейрона при воздействии лазерного излучения. Сенсорные системы. 24(2): 168—174. 2010.
- [4] Carvalho-de-Souza J. L., Treger J. S., Dang B., Kent S. B. H., Pepperberg D. R., Bezanilla F. Photosensitivity of neurons enabled by cell-targeted gold nanoparticles. *Neuron*. 86(1): 207—217. 2015.
- [5] Khalisov M. M., Ankudinov A. V., Penniyaynen V. A., Dobrota D., Krylov B. V. Application of atomic force microscopy for investigation of Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase signal-transducing function. *Acta Physiol. Hung.* 102(2): 125—130. 2015.
- [6] Kometiani P., Li J., Gnudi L., Kahn B. B., Askari A., Xie Z. Multiple signal transduction pathways link Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase. *J. Biol. Chem.* 273(24): 15 249—15 256. 1998.
- [7] Krylov B. V., Rogachevskii I. V., Shelykh T. N., Plakhova V. B. *Frontiers in pain science*. Vol. 1. New nonopioid analgesics: understanding molecular mechanisms on the basis of patch-clamp and quantumchemical studies. Sharjah. UAE Bentham Sci. Publ. Ltd. 2017.
- [8] Lopatina E. V., Yachnev I. L., Penniyaynen V. A., Plakhova V. B., Podzorova S. A., Shelykh T. N., Rogachevsky I. V., Butkevich I. P., Mikhailenko V. A., Kipenko A. V., Krylov B. V. Modulation of signal-transducing function of neuronal membrane Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase by endogenous ouabain and low-power infrared radiation leads to pain relief. *Med. Chem.* 8(1): 33—39. 2012.
- [9] Sneddon I. The relation between load and penetration in the axisymmetric boussinesq problem for a punch of arbitrary profile. *Int. J. Engng. Sci.* 3: 47—57. 1965.
- [10] Xie Z. Ouabain interaction with cardiac Na/K-ATPase reveals that the enzyme can act as a pump and a signal transducer. *Cell Mol. Biol. (Noisy-le-grand)*. 47(2): 383—390. 2001.
- [11] Yachnev I. L., Plakhova V. B., Podzorova S. A., Shelykh T. N., Rogachevsky I. V., Krylov B. V. Mechanism of pain relief by low-power infrared irradiation: ATP is an IR-target molecule in nociceptive neurons. *Med. Chem.* 8(1): 14—21. 2012.

Поступила 19 IV 2018