

УДК 612.82/83:612.884

Ю. П. Лиманский

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ БОЛИ

Боль — сложный феномен, включающий ощущения, вызванные болевыми стимулами или повреждением тканей, и реакции на эти ощущения. Ощущения боли отражают способность организма различать качество болевого стимула (как жжение или укол), а также его место, интенсивность и продолжительность. Болевые реакции варьируют от одного индивидуума к другому и бывают различной сложности. Таким образом, феномен боли представляет собой обширное переплетение анатомического, физиологического и психологического компонентов, каждый из которых, в свою очередь, состоит из ряда более простых элементов.

История изучения боли охватывает несколько тысячелетий, однако, до сих пор нет точного и исчерпывающего определения этого феномена. Для дальнейшего рассмотрения вопроса удобны два широких определения понятия «боль», приведенные ниже:

Боль — это понятие, которое отражает, во-первых: а) болезнетворный стимул, который сообщает о происшедшем или предстоящем повреждении тканей; б) личное, индивидуальное ощущение вредоносного фактора; в) комплекс ответов, направленных на защиту организма от болезнетворного фактора. Эти ответы могут быть описаны в терминах, отражающих определенный подход, т. е. в неврологическом, физиологическом, поведенческом и эмоциональном «языках» [67].

Во-вторых, «боль» — категория опыта, означающая множество различных уникальных событий разнообразного происхождения, характеризующихся различными качествами и различающихся по ряду сенсорных и эмоциональных изменений [52].

Поскольку психологические проблемы боли освещены в обзорных работах последних лет [9, 21, 47, 64], мы остановимся на результатах морфо-физиологических исследований периферических и центральных структур, обеспечивающих восприятие и переработку болевой информации, сведениях о роли недавно открытой эндогенной анальгетической системы ствола мозга и современных теориях боли.

Анатомические и физиологические исследования периферических рецепторов боли привели к противоречивым результатам. Морфологическими исследованиями было обнаружено, что периферическими рецепторами боли являются свободные нервные окончания, среди которых не удалось обнаружить каких-либо специфических различий. В нейрофизиологических исследованиях было доказано существование трех классов ноцицепторов — мономодальные механические ноцицепторы, бимодальные механические и термические ноцицепторы и полимодальные ноцицепторы.

Механические ноцицепторы — это мономодальные высокопороговые рецепторы, которые активируются только сильными механическими стимулами и не активируются термическими стимулами, а также химическими веществами. Пороги активации таких ноцицепторов в 5—1000 раз выше порогов активации нормальных механорецепторов. Механические раздражения, разрушающие кожу, вызывают в них разряды максимальной частоты. В зависимости от принадлежности к типу афферентных волокон и локализации в тканях, выделяют две группы механических ноцицепторов. 1) ноцицепторы, лежащие в коже, принадлежат преимущественно к А дельта-группе афферентных волокон, обладающих скоростью проведения от 5 до 50 м/с (в среднем 15—25 м/с); рецептивные поля таких афферентных волокон состоят из 3—20 точек (площадью 1 мм²), рассеянных на 1—8 см² и разделенных областями кожи, в которых те же стимулы явля-

тверждается гистологическим исследованием мозга лиц с врожденным отсутствием чувствительности к боли, у которых не были обнаружены малые нейроны дорсальных ганглиев спинного мозга и тонкие аксоны в периферических нервах [24].

Иммуногистохимические исследования показали, что тонкие периферические волокна, сома сенсорных нейронов и их центральные окончания содержат ряд полипептидов, являющихся нейромедиаторами или нейрорегуляторами, которые играют важную роль в деятельности сенсорных систем. Оказалось, что около 20% малых нейронов содержат полипептид — субстанцию *P*, а еще 10% таких же нейронов содержат другой полипептид — соматостатин [38]. Установлено, что субстанция *P* содержится в больших концентрациях в гипоталамусе, черной субстанции, околосерозном сером веществе, миндалевидных ядрах и медиальной преоптической области. Это вещество обнаружено в терминалах первичных афферентов в I, II и III пластинках дорсального рога, частично в V и VI пластинках, а также в тракте Лиссауэра. Тонкие периферические волокна сенсорных нервов также содержат субстанцию *P* [38]. Соматостатинсодержащие терминалы обнаружены в желатинозной субстанции [38]. Субстанция *P* является передатчиком, который выделяется постсинаптическим путем при деполяризации нервных окончаний с помощью кальцийзависимого механизма [41, 65]. В спинном мозге она возбуждает те же нейроны, которые активируются при болевой периферической стимуляции [36]. При электрофоретическом приложении субстанции *P* возбуждаются 100% высокопороговых нейронов дорсального рога спинного мозга кошки и лишь 14% низкопороговых нейронов [62]. Полипептид соматостатин обладает мощным тормозным действием [38].

При изучении роли отдельных структур спинного мозга, участвующих в передаче и переработке болевой информации, было установлено, что четыре из шести пластин дорсального рога являются звеньями ноцицептивной системы. Как и в периферических рецепторах и их афферентных волокнах, в структурах дорсального рога при этом прослеживается определенная специфичность в передаче качества болевых сигналов. Так маргинальный слой дорсального рога (I пластинка) является специализированным сенсорным ядром, в котором содержится большое количество нейронов, передающих только болевую импульсацию. Нейроны этой пластинки во многих случаях возбуждаются только при активации А дельта- и С волокон сдавливанием или прижиганием кожи [17, 57]. II и III пластинки дорсального рога, лежащие под I пластиной, вместе образуют желатинозную субстанцию — замкнутую систему короткоаксонных нейронов, связанных друг с другом необычно большим количеством аксоаксонных синапсов — системе, выход из которой пока неизвестен [25]. Очевидно, эта область важна для переработки болевой импульсации, однако, ее функциональная роль спорна. По мнению Мелзака [53], желатинозная субстанция осуществляет пресинаптический модулирующий контроль болевых входов; Керр [43] рассматривает ее как структуру постсинаптического модулирующего контроля, тогда как Уолл [76] считает желатинозную субстанцию локальной системой, действующей на сегментарном уровне. В отличие от узкоспециализированных нейронов верхних пластин дорсального рога, нейроны V пластинки возбуждаются при стимуляции миелиновых и немиелиновых болевых афферентов повреждающими механическими стимулами и раздражающими химическими веществами, а также при стимуляции низкопороговых кожных афферентов. Все это позволяет сказать, что в дорсальном роге имеются две популяции ноцицептивных нейронов — нейроны маргинального слоя, которые обычно активируются высокопороговыми полимодальными ноцицепторами и нейроны V пластинки, которые имеют полимодальный ноцицептивный вход со значительным диапазоном порогов активации и вход от низкопороговых неболевых афферентов.

Большинство нейронов каждой из пластинок дорсального рога посылают импульсы к клеткам более глубоких слоев, которые, в свою очередь, формируют длинные восходящие пути, однако, в I, II и V пластинках существуют нейроны, дающие длинные восходящие аксоны [2, 75].

Из спинного мозга в головной сенсорная информация поступает через различные проводящие пути: спино-таламический тракт, спино-ретикулярный тракт и проприоспи-

нальную короткоаксонную систему. Все эти пути в большей или меньшей степени участвуют в передаче болевой информации.

Существовавшее долгое время мнение о том, что спино-таламический тракт служит исключительно для передачи болевой информации, в настоящее время пересмотрено. Сейчас доказано, что боль является не единственной модальностью, передающейся в таламус этим путем. Нейроны спино-таламического тракта активируются также другими сенсорными стимулами, поступающими от низкочастотных механорецепторов, высокочастотных механорецепторов, терморецепторов и суставных рецепторов. Его волокна достигают нейронов вентробазальных ядер таламуса (специфическая система), а также интралиминарных ядер и группы ядер заднего таламуса (неспецифическая система) [29]. Другим важным путем передачи болевой информации является спино-ретикулярный путь, волокна которого, по-видимому, начинаются от глубоких пластин дорсального рога, а также нейронов VII и VIII пластин. Все они распределяются в медиальной ретикулярной формации продолговатого мозга, откуда формируются ретикуло-таламические проекции. Спинально-ретикулярный тракт берет начало от нейронов IV и V пластин дорсального рога. Его нейроны активируются ноцицептивными стимулами, поступающими по А дельта- и С волокнам [68]. Полагают, что проприоспинальная система спинного мозга также принимает участие в передаче болевой информации к структурам головного мозга через системы коротко- и длинноаксонных нейронов [29].

Ретикулярная формация ствола мозга принимает большое участие в центральных ноцицептивных механизмах. В ней, по-видимому, существует обширная нейронная система, простирающаяся от каудального конца продолговатого мозга до мезодиеэнцефалического соединения, активирующаяся преимущественно болевыми импульсами [10]. Образующие ее нейроны в значительном количестве обнаружены в ретикулярном вентральном ядре, гигантоклеточном ретикулярном ядре, ретикулярной формации моста и среднего мозга [4, 15, 26, 46, 74, 78, 79]. Обращает на себя внимание существование в этих структурах выраженных групп мономодальных ноцицептивных ретикулярных нейронов, обычно с фоновой ритмической активностью, которая угнеталась или облегчалась под действием ноцицептивных стимулов. Для таких нейронов были характерны длительные следовые разряды, за которыми наступало прекращение фоновой ритмики [46, 79]. Некоторые исследователи не отмечали, однако, каких-либо характерных особенностей ответов ретикулярных нейронов на ноцицептивную стимуляцию [54].

Участие ретикулярной формации в ноцицептивном контроле не ограничивается центрифугальной передачей болевой информации. Доказана ее важная роль в процессе интеграции болевых сигналов, участие в сложных поведенческих реакциях, таких как ориентировочные и аверсивные [1, 4, 26, 74].

Неожиданные результаты были обнаружены при исследовании роли нейронов таламуса в механизмах ноцицепции. Оказалось, что у кошек под наркозом ноцицептивные импульсы активируют около 60% исследованных нейронов задних ядер таламуса [59], однако, у неанестезированных обезьян число таких нейронов оказалось значительно меньшим, и эти нейроны обнаруживались лишь во время медленноволнового сна [14]. Исследование активности отдельных нейронов вентробазального комплекса и задних ядер таламуса у неанестезированных кошек, находящихся в состоянии легкой гипервентиляции [32], показало, что поток болевых импульсов активирует преимущественно нейроны задних ядер, которые, по мнению авторов, участвуют в определении локализации болевого стимула. В дискриминации ноцицептивных раздражений участвуют нейроны медиальных ядер таламуса [22], которые, как полагают, сигнализируют о продолжительности болевого стимула.

Вопрос о роли ядер вентробазального комплекса в механизмах ноцицепции остается спорным. Некоторые авторы [3, 60] утверждают, что эта группа ядер участвует в определении места болевого стимула, однако, по другим данным [32] — это ядро не выполняет каких-либо функций в ноцицепции, а определение места возникновения болевой посылки выполняет группа задних ядер [32]. Некоторые авторы утверждают [27], что комплекс «центромедианное-парафасцикулярное ядро» формирует кодирован-

ные сенсорные по-
вторую соматосен-

Мы располага-
цицепции. Как пере-
от главных спинал-
сорной области им-
среди которых обн-
ническими стимула-
вают порог защитно

Можно продик-
ноцицептивной инфо-
го стимула, но, оче-
теристики. Эти данн-
жающего стимула в-
[47], что простран-
ронами медиального
таковые, но кодиру-
соматосенсорных мод-
активации таких лем-
ционально-мотиваци-
не располагаем исчер-
ле передачи болевой
восходящей ноцицепт-
мозга. Этот контроль
и тонические системы
изменению в крови и
ноцицептивных интерн-
щественно тормозного
частности ее ретикуля-
ся и ноцицептивные н-
вход немиелиновых С

Давно известное
лировало изучение мех-
клеток, входящих в с-
большом количестве у
опиатные рецепторы
эндогенные опиатопод-
ствуют с опиатными реп-

Несколько групп
вах нового пентапептид-
видности: метионин-энке-
при введении в желудок
мой при инъекции морфи-

Поиски областей р-
мической техники показа-
льного околоспинального
соседствующей с ним ве-
долговатого мозга, в же-
ничного тракта и дорсаль-

Кроме мет- и лей-э-
обладающие морфинопод-
ленных из гормона гипоф-
эндорфинами [19, 20]. Ка-
полагают, именно эндор-
продуктами их распада.

ные сенсорные послышки о возникновении болевого стимула, которые направляются во вторую соматосенсорную область.

Мы располагаем скудной информацией об участии соматосенсорной коры в ноцицепции. Как первичная, так и вторичная соматосенсорные области получают проекции от главных спинальных восходящих путей. В каудальной части вторичной соматосенсорной области имеются нейроны с большими билатеральными рецептивными полями, среди которых обнаружены отдельные нейроны, активирующиеся интенсивными механическими стимулами [12]. Повреждения этой области у кошки значительно увеличивают порог защитной реакции на болевой стимул [7].

Можно предполагать, что восходящие системы мозга, участвующие в передаче ноцицептивной информации, на всех этапах кодируют интенсивность и качество болевого стимула, но, очевидно, в меньшей степени — пространственные и временные характеристики. Эти данные очень важны в информировании организма о появлении угрожающего стимула и в подготовке к интегрированному защитному ответу. Полагают [47], что пространственно-временные характеристики болевого стимула кодируются нейронами медиального лемниска, которые не реагируют сами на болевые стимулы как таковые, но кодируют пространственно-временные характеристики стимулов других соматосенсорных модальностей. Очевидно, восприятие боли происходит от конкурентной активации таких лемнисковых (сенсорно-дискриминативных) и экстралемнисковых (эмоционально-мотивационных) элементов [47]. Несмотря на то, что в настоящее время мы не располагаем исчерпывающими сведениями о роли структур головного мозга в контроле передачи болевой импульсации, становится очевидным, что функциональное состояние восходящей ноцицептивной системы постоянно контролируется структурами ствола мозга. Этот контроль, по-видимому, осуществляется на всех ее уровнях через фазные и тонические системы путем возбуждения ряда нисходящих путей, а также благодаря изменению в крови и тканях мозга концентрации моноаминов. Так показано, что в ноцицептивных интернейронах дорсального рога возникают фазные изменения преимущественно тормозного характера в ответ на активацию ретикулярной формации, в частности ее ретикулярного магнотелломерного ядра [28]. Подобным путем тормозятся и ноцицептивные нейроны спино-таламического тракта [50], а также блокируется вход немиелиновых С волокон к нейронам дорсального рога [35].

Давно известное снижение болевой чувствительности с помощью опиатов стимулировало изучение механизма их действия. Было установлено, что мембрана нервных клеток, входящих в состав отдельных звеньев ноцицептивной системы, содержит в большом количестве участки, с которыми легко соединяются молекулы опиатов — опиатные рецепторы [57, 69]. Вскоре было обнаружено, что в мозге содержатся эндогенные опиатоподобные вещества, которые в естественных условиях взаимодействуют с опиатными рецепторами нервных клеток.

Несколько групп исследователей [39, 56, 70] одновременно сообщили о свойствах нового пентапептида, названного энкефалином. Энкефалин, имеющий две разновидности: метионин-энкефалин (мет-энкефалин) и лейцин-энкефалин (лей-энкефалин), при введении в желудочки мозга крысы, вызывает аналгезию, аналогичную наблюдаемой при инъекции морфия [6].

Поиски областей распределения энкефалина в мозге с помощью иммуногистохимической техники показали, что он содержится в телах нервных клеток вентролатерального околосредоводопроводного серого вещества среднего мозга, большого ядра шва и соседствующей с ним вентромедиальной ретикулярной гигантоклеточной области продолговатого мозга, в желатинозной субстанции каудального ядра спинального тройничного тракта и дорсальных рогов спинного мозга [37].

Кроме мет- и лей-энкефалинов, из мозга выделены некоторые другие вещества, обладающие морфиноподобным действием. Среди них несколько полипептидов, выделенных из гормона гипофиза бета-липотропина и названных альфа- и бета- и гамма-эндорфинами [19, 20]. Каждый из эндорфинов состоит из 15 и более пептидов и, как полагают, именно эндорфины являются активными соединениями, а энкефалины — продуктами их распада. Бета-эндорфин в 18—33 раза более активен, чем морфин,

хроническое введение этого препарата вызывает у крыс симптомы, сходные с симптомами привыкания к морфину [48].

Существуют наркотические антагонисты опиатов, вещества, которые не обладают их физиологическими свойствами, но конкурентно замещают их в опиатных рецепторах. Такие вещества, введенные перед инъекцией наркотика, извращают и блокируют их эффекты. К числу наркотических антагонистов опиатов относится налоксон. В нормальном состоянии организма опиатные рецепторы, по-видимому, не заняты, так как введение даже больших доз налоксона лицам, не склонным к опиатам, не приводило к каким-либо эффектам [31].

Систематическое исследование головного мозга с помощью микроинъекций опиатов показало, что наиболее эффективная аналгезия развивалась, если морфин вводили в околосинаптическое серое вещество среднего и промежуточного мозга. Эффективными областями, кроме того, оказались серое вещество у каудальной части спинного мозга, задний гипоталамус. Повреждения среднего и продолговатого мозга, захватывающие околосинаптическое серое вещество и ядра шва, блокируют аналгетический эффект введенных опиатов [29].

Опыты с электрофоретическим приложением морфия и его антагонистов к нейронам спинного мозга доказали, что опиаты действуют на них, преимущественно тормозя их ритмику. Остается, однако, неясным механизм и место действия опиата на спинальном уровне. Существует мнение [80], что депрессивное действие опиатов осуществляется постсинаптическим путем с участием опиатных рецепторов. Однако опиатные рецепторы обнаружены и на окончаниях первичных афферентов в спинном мозге [45], что позволяет думать, что опиаты действуют также пресинаптическим путем, уменьшая высвобождение передатчика из нервных терминалей [51]. При изучении возбудимости терминалей разных типов эфферентных волокон кожного нерва кошки обнаружен противоположный эффект — внутривенно введенный морфин вызывал гиперполяризацию терминалей С волокон, не влияя на миелиновые А волокна [13].

Представляет большой интерес наблюдение, что действие субстанции Р (возбуждающего передатчика, выделяемого при деполяризации терминалей тонких афферентных волокон) блокируется с помощью энкефалина или морфина, но эта блокада становится неэффективной, если предварительно введен налоксон. Поскольку эффект, как полагают, должен быть пресинаптическим, авторы ставят вопрос — не лежит ли он в основе механизма контроля афферентных входов в гипотезе Мелзака и Уолла [42].

Многочисленные исследования показали, что стимуляция определенных областей мозга вызывает мощную аналгезию, которая не сопровождается угнетением поведения животного. Особое внимание исследователей привлекают в настоящее время околосинаптическое серое вещество в области дорсального ядра шва, серое вещество, лежащее ростральнее в перивентрикулярной области промежуточного мозга, а также большое ядро шва, лежащее в ростральной части продолговатого мозга. Недавно показано [29, 44], что аналгезию у крыс можно также вызвать при стимуляции заднего гипоталамуса, средней области каудального таламуса и претектальной области мезодиаэнцефального соединения [63]. Аналгезия, вызванная стимуляцией мозга, сохранялась долго после прекращения стимуляции, не сопровождалась изменениями моторной активности и не влияла на электрографическую активность [63]. Стимуляция близлежащей ретикулярной формации не вызывала каких-либо аналгетических эффектов, однако при этом возникали моторные реакции [55]. Наиболее эффективный аналгетический эффект возникал при стимуляции большого ядра шва — при длительности стимуляции около 5 мин аналгетический эффект сохранялся около 50 мин и в этот период для получения поведенческих ответов требовались стимулы, в 200 раз превышавшие пороговые [55].

Морфологические исследования указывают на тесные взаимосвязи каудальных и ростральных медиальных областей ствола мозга. Так, из каудальной части околосинаптического серого вещества в дорсальном продольном пучке Шультца поднимается система восходящих волокон, которая оканчивается во многих ядрах каудального

гипоталамуса [16, 18], также посылают сигнал о том, что в системе — медиальная альфа ядер гипоталамуса до ядер шва проторможению ноцицептивного уровня бодрствования, возникающая при ную систему, основным которого оканчиваются в

К настоящему времени олюцию наших знаний оременных гипотез, объясняющих возможные наиболее распространенная активность толстых аксонных терминалов импульсации в антеролатов вызывает пресинаптически активируют ноцицептивные желатинозной субстанции рентных волокон от пр импульсов в антеролате го баланса [43], по кот определяется степенью гшего в результате взаим многие другие [21, 23, 24] с позиций одного двубьянения многим другим

Очевидно, в построении, а также в оценке реакций должны быть процессы конвергенции, ния, а также деятельности сорной системы.

Таким образом, сои механизмах боли можно тельств того, что в мозгостоящая из определенных нервных клеток в спинном В стволе мозга заключены проводного серого вещества путем чувствительность и другие нейропептиды яти на всех уровнях систем боли, остаются, однако, еидействуют со структурами механизма действия такие щью которых в ряде слукакова роль высших нервформации, как влияет эмпричины врожденного от всех этих вопросов предмеханизмов боли и крайне

гипоталамуса [16, 18, 34]. Ростральные ядра околотовопроводного серого вещества также посылают нисходящие проекции в нижележащие ядра [33]. Все это свидетельствует о том, что в стволе мозга существует спино-перивентрикулярная волоконная система — медиальная система, простирающаяся от дорсомедиального и вентромедиального ядер гипоталамуса рострально, через ядра околотовопроводного серого вещества до ядер шва продолговатого мозга. Активация этой системы ведет к мощному торможению ноцицептивной передачи, причем этот эффект протекает без нарушений уровня бодрствования и изменений в других сенсорных модальностях [63]. Аналгезия, возникающая при стимуляции этой системы, осуществляется через рафе-спинальную систему, основным компонентом которой является большое ядро шва [49], аксоны которого оканчиваются на нейронах I, II и V пластин дорсального рога [5].

К настоящему времени мы располагаем множеством теорий, отражающих эволюцию наших знаний о боли. Часть из них имеет историческое значение. Среди современных гипотез, объясняющих феномены, вызванные болевыми импульсами, а также показывающих возможную нейронную организацию ноцицептивных систем мозга, наиболее распространена «воротная» теория [53], которая предполагает, что умеренная активность толстых миелиновых волокон, облегчая пресинаптическую деполяризацию аксонных терминалей дорсального рога, вызывает угнетение передачи болевой импульсации в антеролатеральную систему. Более интенсивный поток кожных стимулов вызывает пресинаптическую гиперполяризацию афферентных волокон, которые активируют ноцицептивные релейные нейроны и одновременно тормозят нейроны желатинозной субстанции. Последнее обстоятельство высвобождает терминали афферентных волокон от пресинаптического торможения и таким путем усиливает поток импульсов в антеролатеральной системе. Существует теория центрального тормозного баланса [43], по которой поток восходящих болевых импульсов из спинного мозга определяется степенью постсинаптического торможения релейных нейронов, возникающего в результате взаимодействия толстых и тонких афферентных волокон. Эти, как и многие другие [21, 23, 25] гипотезы, к сожалению, оценивают ноцицептивные процессы с позиций одного-двух физиологических механизмов, но не могут дать полного объяснения многим другим явлениям, сопровождающим боль.

Очевидно, в построении гипотез о передаче и переработке ноцицептивной информации, а также в оценке ее роли в развитии моторных и висцеральных поведенческих реакций должны быть учтены как ключевые пункты: специфичность рецепторов, процессы конвергенции, суммации, пресинаптического и постсинаптического торможения, а также деятельность ствольных структур, регулирующих чувствительность сенсорной системы.

Таким образом, современное состояние представления о нейрофизиологических механизмах боли можно суммировать следующим образом. Накоплено много доказательств того, что в мозге существует специфическая афферентная система боли, состоящая из определенных типов афферентных волокон и специализированных групп нервных клеток в спинном мозге и стволе мозга, объединенных волоконными путями. В стволе мозга заключена нейронная система, образованная ядрами шва и околотовопроводного серого вещества, которая регулирует синаптическим и нейрогуморальным путем чувствительность различных уровней этой афферентной системы. Энкефалины и другие нейропептиды являются нейротрансмиттерами и модуляторами чувствительности на всех уровнях системы боли. Вместе с тем, многие вопросы связанные с проблемой боли, остаются, однако, еще невыясненными. Пока непонятно, как enkefалины взаимодействуют со структурами, передающими болевые импульсы в мозг. Ждут раскрытия механизма действия такие приемы, как иглоукалывание и электростимуляция, с помощью которых в ряде случаев удается снять болевые ощущения у человека. Неясно, какова роль высших нервных центров мозга в переработке и восприятии болевой информации, как влияет эмоциональное состояние человека на восприятие боли, каковы причины врожденного отсутствия болевой чувствительности. Дальнейшее изучение всех этих вопросов представляет большой интерес для теоретических исследований механизмов боли и крайне важно для клиницистов.

Литература

1. Костюк П. Г., Преображенский Н. Н. Механизмы интеграции висцеральных и соматических афферентных сигналов.—Л., 1975, Наука.—223 с.
2. Albe-Fessard D., Boivie J., Grant G., Levante A. Labelling of cells in the medulla oblongata and the spinal cord of the monkey after injections of horseradish peroxidase in the thalamus.—Neuroscience letters, 1975, N 1, p. 75—80.
3. Albe-Fessard D., Delacour J. Notions anatomo physiologiques sur les voies et les centres d'integration des messages douloureux.—J. Psychologie, 1968, 1, N 1, p. 1—44.
4. Barnes K. L. A quantitative investigation of somatosensory coding in single cells of the cat mesencephalic reticular formation.—Exp. Neurol., 1976, 50, N 1, p. 180—193.
5. Basbaum A. I., Clanton C. H., Fields H. L. Opiate and stimulus-produced analgesia: functional anatomy of medullo-spinal pathway.—Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 1976, 73, p. 4685—4688.
6. Belluzzi J. D., Grant N., Garsky V., Sarantakis D., Wise C. D., Stein L. Analgesia induced in vivo by central administration of enkephalin in the rat.—Nature, 1976, 260, p. 625—626.
7. Berkley K. J., Parmer R. Somatosensory cortical involvement in response to noxious stimulation in the cat.—Exp. Brain Res., 1974, 20, N 3, p. 363—374.
8. Bessou P., Perl E. Response of cutaneous sensory units with unmyelinated fibers to noxious stimuli.—J. Neurophysiol., 1969, 32, N 6, p. 1025—1043.
9. Bond M. R. Psychological and psychiatric aspects of pain.—Anaesthesia, 1978, 33, N 4, p. 355—361.
10. Bowsher D. Role of the reticular formation in responses to noxious stimulation.—Pain, 1976, 2, N 2, p. 361—378.
11. Burgess P., Perl E. Cutaneous mechanoreceptors and nociceptors. In: A. Iggo (ed) Handbook of Sensory physiology, Somatosensory system. Berlin: Springer—Verlag, 1973, p. 30—78.
12. Carreras M., Andersson S. A. Functional properties of neurons of the anterior ectosylvian gyrus of the cat.—J. Neurophysiol., 1963, 26, N 1, p. 100—126.
13. Carstens E., Tulloch I., Ziegelgansberger W., Zimmermann M. Presynaptic excitability changes induced by morphine in single cutaneous afferent C- and A-fibers. Pflugers Arch., 1979, 379, N 1, p. 143—147.
14. Casey K. L. Unit analysis of nociceptive mechanisms in the thalamus of the awake squirrel monkey.—J. Neurophysiol., 1966, 29, N 4, p. 727—750.
15. Casey K. L. Responses of bulboreticular units to somatic stimuli eliciting escape behavior in the cat.—Int. J. Neurosci., 1971, 2, N 1, p. 15—28.
16. Chi C. C. An experimental silver study of the ascending projections of the central gray substance and adjacent tegmentum in the rat.—J. Comp. Neurol., 1970, 139, N 2, p. 259—272.
17. Christensen B. N., Perl E. Spinal neurons specifically excited by noxious or thermal stimuli.—J. Neurophysiol., 1970, 33, N 2, p. 293—307.
18. Conrad L. C., Leonard C., Pfaff D. Connections of the median and dorsal raphe nuclei in the rat: an autoradiographic and degeneration study.—J. Comp. Neurol., 1974, 156, N 1, p. 179—206.
19. Cox B. M., Goldstein A., Li C. H. Opioid activity of a peptide β -lipotropin.—Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1976, 73, p. 1821—1823.
20. Cox B. M., Opheim K. E., Teschemacher H., Goldstein A. A peptidelike substance from pituitary that acts like morphine. 2. Purification and properties.—Life Sci., 1975, 16, N 6, p. 1777—1782.
21. De Sousa C., Wallace R. B. Pain: a review and interpretation.—Intern. J. Neuroscience, 1977, 7, N 1, p. 81—101.
22. Dong W. K., Ryu H., Wagman I. H. Nociceptive responses of neurons in medial thalamus and their relationship to spinothalamic pathways.—J. Neurophysiol., 1978, 41, N 6, p. 1592—1613.
23. Dubner R. Neurophysiology of Pain.—Dent. Clin. North Amer., 1978, 22, N 1, p. 11—30.
24. Dubner R., Gobel S., Price D. D. Peripheral and central trigeminal «pain» pathways.—In: Advances in Pain Res. and Ther. v. I. J. J. Bonica, D. Albe-Fessard, (eds), Raven Press, New York, 1976, p. 137—148.
25. Dykes R. W. Nociception. Brain Res., 1975, 99, N 2, p. 229—245.
26. Eickhoff R., Handwerker H. O., McQueen D. S., Schick E. Noxious and tactile input to medial structures of midbrain and pons in the rat.—Pain, 1978, 5, N 1, p. 99—113.
27. Emmers R. Thalamic mechanisms that process a temporal pulse code for pain.—Brain Res., 1976, 103, N 3, p. 425—441.

28. Engberg L., Lundberg U. J. Neurophysiol., 1968, 194, N 1.
29. Fields H. L., Basbaum A. I. Ann. Rev. Physiol., 1978, 40, p. 315—342.
30. Georgopoulos A. P. fibers innervating p. 31.
31. Grevert P., Goldstein A. mood in humans.—S. 32.
32. Guilbaud G., Caille J. posterior and poster. 33.
33. Guillery R. W. Degeneration. J. Anat., 1957, 91, N 1.
34. Hamilton B. L., Skulsky H. matter in the cat.—J. 35.
35. Handwerker H. O., I. dorsal horn neurons. 1975, 1, N 1, p. 147—151.
36. Henry J. L. Substantia. Abstract., 1975, 1, N 3.
37. Hokfelt T., Ljungdahl L. lysis of peptide pathway. stance P.—Proc. Natl. 38.
38. Hokfelt T., Elde R., J. mical evidence for serotonin. P-containing primary. 136.
39. Hughes J., Smith T. W., Identification of two receptor. activity.—Nature, 1975, 255, N 550, p. 24—26.
40. Iggo A., Ogawa H. P. N 3, 77 p.
41. Jessel T. M. Opiate in vitro.—J. physiol., 1977, 266, N 1, p. 1—12.
42. Jessel T. M., Iversen P. nucleus.—Nature, 1977, 266, N 1, p. 1—12.
43. Kerr F. W. L., Pain. 1975, 16, N 6, p. 685—690.
44. Kerr F. W. L., Wilson P. 45.
45. La Motte C., Pert C. cord: distribution and content. p. 407—412.
46. Le Blanc H. J., Gatipon J. noxious stimuli.—Exp. Neurol., 1975, 45, N 1, p. 1—12.
47. Liebeskind J. C., Paul S. Ann. Rev. Psychol., 1977, 28, p. 1—42.
48. Loh H. H., Tseng L. F., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1976, 73, p. 1821—1823.
49. Lovick T. A., West D. J. bulbar raphe neurones. sci letters, 1978, 8, p. 45—50.
50. McCreery D. B., Bloedel R. neurons to graded mechanical. Brain Res., 1975, 97, N 1, p. 1—12.
51. McDonald L. R., Nelson D. release from dorsal root. 52.
52. Melzack R. The Puzzle of Pain. 53.
53. Melzack R., Wall P. O. P. 1979.
54. Nyquist J. K., Greenhoot J. formation responses to heat. N 1, p. 157—164.
55. Oliveras J. L., Guilbaud G. in stimulation producing. 1979, 164, N 2, p. 317—322.
56. Pasternak G. W., Goodman J. mammalian brain.—Life Sci., 1978, 23, N 1, p. 1—12.
57. Perl E. R. Nociception and substantial gelatinosa.

28. Engberg L., Lundberg A., Ryall R. Reticulospinal inhibition of interneurons.— *J. physiol.*, 1968, **194**, N 1, p. 225—236.
29. Fields H. L., Basbaum A. I. Brainstem control of spinal pain-transmission neurons.— *Ann. Rev. Physiol.*, 1978, **40**, p. 217—248.
30. Georgopoulos A. P. Stimulus responses relations in high threshold mechanothermal fibers innervating primate glabrous skin.— *Brain Res.*, 1977, **128**, N 3, p. 547—541.
31. Grevert P., Goldstein A. Endorphins: naloxone fails to alter experimental pain or mood in humans.— *Science*, 1978, **199**, N 4333, p. 1093—1095.
32. Guilbaud G., Caille D., Besson J. M., Benelli G. Single units activities in ventral posterior and posterior group thalamic nuclei during nociceptive and non nociceptive stimulations in the cat.— *Arch. Ital. Biol.*, 1977, **115**, N 1, p. 38—56.
33. Guillery R. W. Degeneration of the hypothalamic connections of the albino rat.— *J. Anat.*, 1957, **91**, N 1, p. 91—115.
34. Hamilton B. L., Skultety F. M. Efferent connections of the periaqueductal gray matter in the cat.— *J. Comp. Neurol.*, 1970, **139**, N 1, p. 105—114.
35. Handwerker H. O., Iggo A., Zimmerman M. Segmental and supraspinal actions on dorsal horn neurons responding to noxious and nonnoxious skin stimuli.— *Pain.*, 1975, **1**, N 1, p. 147—165.
36. Henry J. L. Substance P excitation of spinal nociceptive neurons.— *Neuroscience Abstract.*, 1975, **1**, N 3, p. 390—393.
37. Hokfelt T., Ljungdahl A., Elde R., Nilsson G., Terenius L. Immunohistochemical analysis of peptide pathway possible related to pain and analgesia: Enkefalin and substance P.— *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1977, **74**, p. 3081—3085.
38. Hokfelt T., Elde R., Johansson O., Luft R., Nilsson G., Arimura A. Immunohistochemical evidence for separate populations of somatostatin—containing and substance-P-containing primary afferent neurons in the rat.— *Neurosci.*, 1976, **1**, N 1, p. 131—136.
39. Hughes J., Smith T. W., Kosterlitz H. W., Forthergill L. A., Morgan B. A., Morris H. R. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity.— *Nature*, 1975, **258**, p. 577—579.
40. Iggo A., Ogawa H. Primate cutaneous thermal nociceptors.— *J. Physiol.*, 1971, **216**, N 3, 77 p.
41. Jessel T. M. Opiate inhibition of substance P release from rat trigeminal nucleus in vitro.— *J. physiol.*, 1977, **270**, N 1, 56 p.
42. Jessel T. M., Iversen L. L. Opiate inhibit substance P release from rat trigeminal nucleus.— *Nature*, 1977, **268**, p. 549—551.
43. Kerr F. W. L., Pain. A central inhibitory balance theory.— *Mayo Clin. Proc.* 1975, **50**, N 12, p. 685—690.
44. Kerr F. W. L., Wilson P. R. Pain. *Ann. Rev. Neurosci.*, 1978, **1**, p. 83—102.
45. La Motte C., Pert C. B., Snyder S. H. Opiate receptor binding in primate spinal cord: distribution and changes after dorsal root section.— *Brain Res.*, 1976, **112**, N 2, p. 407—412.
46. Le Blanc H. J., Gatipon G. B. Medial bulbotreticular responses to peripherally applied noxious stimuli.— *Exp. Neurol.*, 1974, **42**, N 2, p. 264—273.
47. Liebeskind J. C., Paul L. A. Psychological and physiological mechanisms of pain.— *Ann. Rev. Psychol.*, 1977, **28**, p. 41—60.
48. Loh H. H., Tseng L. F., Wei E., Li C. H. β -Endorphin is a potent analgetic agent.— *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1976, **73**, p. 2895—2898.
49. Lovick T. A., West D. C., Wolstencroft J. H. Responses of raphespinal and other bulbar raphe neurones to stimulation of the periaqueductal gray in the cat.— *Neurosci letters*, 1978, **8**, p. 45—49.
50. McCreery D. B., Bloedel J. R. Reduction of the responses of cat spinothalamic neurons to graded mechanical stimuli by electrical stimulation of the lower brain stem.— *Brain Res.*, 1975, **97**, N 1, p. 151—156.
51. McDonald L. R., Nelson P. G. Specific-opiate-induced depression of transmitter release from dorsal root ganglion cells in culture. *Science*, 1978, **199**, p. 144—145.
52. Melzack R. The Puzzle of Pain.— New York: Basic Book Publishers, 1973.—232 p.
53. Melzack R., Wall P. O. Pain mechanisms: a new theory.— *Science*, 1965, **150**, p. 1971—1979.
54. Nyquist J. K., Greenhoot J. H. A single neuron analysis of mesencephalic reticular formation responses to high intensity cutaneous input in cat.— *Brain Res.*, 1974, **70**, N 1, p. 157—164.
55. Oliveras J. L., Guilbaud G., Besson J. M. A map of serotonergic structures involved in stimulation producing analgesia in unrestrained freely moving cats.— *Brain Res.*, 1979, **164**, N 2, p. 317—322.
56. Pasternak G. W., Goodman R., Snyder S. An endogenous morphinelike factor in mammalian brain.— *Life Sci.*, 1975, **16**, p. 1765—1769.
57. Perl E. R. Nociception and the functional organization of dorsal marginal zone and substantial gelatinosa of the spinal cord.— *Proc. IUPS*, 1977, **12**, 582 P.