

© Коллектив авторов, 2019

УДК 616-009.7

Овсянников В.Г., Бойченко А.Е., Алексеев В.В., Каплиев А.В., Шумарин А.Е., Котиева И.М., Алексеева Н.С., Вартанян Э.Э., Кутузова А.А., Гулян М.В.

Антиноцицептивная система. Эндогенные механизмы обезболивания

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344022, г. Ростов-на-Дону, Россия, пер. Нахичеванский, д. 29

Представлен обзор современных данных по изучению антиноцицептивной системы и эндогенных механизмов обезболивания. Контроль болевой чувствительности осуществляется многими структурами ЦНС, каждая из которых функционирует как самостоятельное образование. В комплексе все они входят в состав сложной системы антиноцицепции, аналогично тому, как ощущение боли является результатом интегративной функции ЦНС. Данное сообщение посвящено анализу роли информации, поступающей по толстым миелиновым волокнам в задние рога спинного мозга и нисходящих тормозных влияний на уровне задних рогов спинного мозга. Охарактеризованы структуры, влияющие на антиноцицепцию. На уровне спинного мозга обнаружены два механизма подавления боли – это сегментарный контроль и система нисходящего тормозного контроля. По современным данным обезболивающие эффекты объясняются не только сегментарным контролем, но и включением надсегментарных механизмов контроля, в т.ч. и гуморальных. Центральные структуры головного мозга оказывают не только нисходящее влияние на спинальном уровне, но и модифицируют болевые сигналы в местах их переключения в различных структурах головного мозга. Нисходящая ингибиторная система тесно взаимосвязана с тремя нейротрансмиттерными системами: опиатной, норадренергической и серотонинергической. Возникновение боли зависит не только от интенсивности ноцицептивного повреждения, но и от состояния различных звеньев антиноцицептивной системы. На основании знаний о патогенезе острой боли, структуре и функции антиноцицептивной системы дается определение понятия «боль».

Ключевые слова: боль, антиноцицепция, обезболивание, патогенез, структуры мозга.

Для цитирования: Овсянников В.Г., Бойченко А.Е., Алексеев В.В., Каплиев А.В., Шумарин А.Е., Котиева И.М., Алексеева Н.С., Вартанян Э.Э., Кутузова А.А., Гулян М.В. Антиноцицептивная система. Эндогенные механизмы обезболивания. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2019; 63 (4): 130-136.

DOI: 10.25557/0031-2991.2019.04.130-136

Для корреспонденции: Алексеева Наталья Сергеевна, e-mail: alekseeva_ns@rostgmu.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 01.03.2019

Ovsyannikov V.G., Boychenko A.E., Alekseev V.V., Kapliev A.V., Shumarin A.E., Kotieva I.M., Alekseeva N.S., Vartanyan E.E., Kutuzova A.A., Gulyan M.V.

The antinociceptive system. Endogenous mechanisms of pain control

Department of Pathological Physiology, Rostov State Medical University, Pereulok Nakhichevansky 29, Rostov-on-Don 344022

This review focused on the antinociceptive system and endogenous mechanisms of pain control. Multiple structures of the central nervous system control the pain sensitivity, and each of them functions as an independent entity. Together they constitute a complex system of antinociception consistent with that the sensation of pain is provided by integrative functioning of the central nervous system. This review analyzed the role of information delivered through thick myelin fibers to posterior horns and descending inhibitory effects at the level of the posterior horns. Two pain relief mechanisms were found at the spinal level, the segmental control and the descending inhibitory control system. According to current data anesthetic effects are explained not only by the segmental control but also by involvement of suprasegmental control mechanisms, including humoral ones. Central structures both exert downstream effects at the spinal level and modify pain signals at the locations where they switch over in various cerebral structures. The descending inhibitory system is closely interrelated with three neurotransmitter systems, the opiate, noradrenergic and serotonergic ones. Emergence of pain depends on both the intensity of nociceptive damage and on the condition of multiple parts of the antinociceptive system. Based on studying the pathogenesis of acute pain and the structure and function of antinociceptive system the authors provided a definition for the term of pain.

Keywords: pain; antinociception; anesthesia; pathogenesis; brain structures.

For citation: Ovsyannikov V.G., Boychenko A.E., Alekseev V.V., Kapliev A.V., Shumarin A.E., Kotieva I.M., Alekseeva N.S., Vartanyan E.E., Kutuzova A.A., Gulyan M.V. The antinociceptive system. Endogenous mechanisms of pain control. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2019; 63(4): 130-136 (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2019.04.130-136

For correspondence: **Natalya S. Alekseeva**, Ph.D. in Medicine (pathological physiology). Associate Professor of the Department of pathological Physiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Rostov State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 29 Nakhichevskiy Lane, Rostov-on-Don 344022, Russian Federation, e-mail: alekseeva_ns@rostgmu.ru

Information about authors:

Ovsyannikov V.G., <https://orcid.org/0000-0002-8775-0781>

Boychenko A.E., <https://orcid.org/0000-0001-8034-7044>

Alekseev V.V., <https://orcid.org/0000-0002-8055-2184>

Kapliev A.V., <https://orcid.org/0000-0002-7337-3241>

Alekseeva N.S., <https://orcid.org/0000-0002-5280-6511>

Shumarin A.E., <https://orcid.org/0000-0002-1295-3912>

Kotieva I.M., <https://orcid.org/0000-0001-7657-4762>

Vartanyan E.E., <https://orcid.org/0000-0002-5371-7764>

Kutuzova A.A., <https://orcid.org/0000-0002-9289-355X>

Gulyan M.V., <https://orcid.org/0000-0001-6023-8916>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 01.03.2019

Контроль болевой чувствительности осуществляется многими структурами ЦНС, каждая из которых функционирует как самостоятельное образование. В комплексе все они входят в состав сложной системы антиноцицепции, аналогично тому, как ощущение боли является результатом интегративной функции ЦНС. Возникновение боли, как уже говорилось, зависит не только от интенсивности ноцицептивного повреждения, но и от состояния различных звеньев антиноцицептивной системы.

В модуляции боли, снижении ее интенсивности и исчезновении важная роль принадлежит трем важнейшим механизмам антиноцицепции:

1. Аfferентной информации, поступающей в задние рога спинного мозга от тактильных, температурных рецепторов и рецепторов глубокой чувствительности;

2. Структурам головного мозга, формирующим тормозные нисходящие влияния на уровне задних рогов спинного мозга;

3. Гуморальным механизмам антиноцицепции.

Ранее [1] мы анализировали роль гуморальных факторов (эндогенных опиатов, норадреналина, дофамина, серотонина, ацетилхолина, ГАМК, каннобиноидов и орексина), образующихся при формировании болевой ощущения и играющих важную роль в обезболивании. Проанализированы также механизмы их антиноцицептивного действия.

Данное сообщение посвящено анализу роли информации, поступающей по толстым миелиновым во-

локнам в задние рога спинного мозга и нисходящим тормозным влияниям на уровне задних рогов спинного мозга.

Роль информации, поступающей по толстым миелинизированным волокнам в задние рога спинного мозга в антиноцицепции. Поступающая в спинной мозг по толстым миелиновым волокнам (A α и A β) информация от тактильных, температурных и проприорецепторов стимулирует образование нейронами задних рогов энкефалинов и эндорфинов. Они тормозят образование и выделение в пресинаптическую щель субстанции P из пресинаптической терминали. Конечным итогом является подавление передачи болевой импульса в ЦНС и невозможность формирования болевой ощущения (**рис. 1**).

Классическим примером такой модуляции боли является уменьшение болевой ощущения при массаже, тепловом прогревании, физиопроцедурах, акупунктуре. В то же время, дефицит информации по толстым миелиновым волокнам (например, при ампутации конечностей) способствует формированию фантомной боли, вследствие снижения образования эндогенных опиатов в задних рогах спинного мозга. При этом, вероятно, нейроны задних рогов спинного мозга начинают спонтанно генерировать импульсы, вследствие их деполяризации, которые, поступая по проводящим болевым путям в соматосенсорные проекции отсутствующей конечности, формируют болевое ощущение [2, 3].

Роль нисходящих тормозных влияний антиноцицепции. При формировании вторичной или нелокали-

зованной боли болевые импульсы вызывают возбуждение ряда важнейших зон головного мозга: гигантоклеточного ядра, ядра шва, центрального серого околотовопроводного вещества (ЦСОВ), миндалина, островка, передней и задней поясной коры, префронтальной области коры головного мозга. Именно эти структуры головного мозга рассматриваются как важные центры, формирующие нисходящие тормозные влияния на уровне задних рогов спинного мозга (рис. 2).

По мнению Н. Jones и соавт. [4] нисходящие влияния идут из коры мозга, включая лобную долю коры мозга и переднюю поясную кору, гипоталамус, миндалину, серое околотовопроводное вещество (aqueductus gra), ствол мозга и проявляют тормозный эффект на уровне задних рогов спинного мозга. Реализация нисходящих тормозных влияний осуществляется через ЦСОВ и ядра шва с выделением на уровне задних рогов спинного мозга ряда гуморальных факторов (энкефалины, норадреналин, дофамин, серотонин, ГАМК). Поэтому нисходящие тормозные влияния обозначаются как энкефалин-, серотонин-, адрен-, ГАМК-ергические [4–6] (рис. 2).

Большое количество опиатных рецепторов обнаружено в ЦСОВ и желатинозной субстанции спинного мозга. По данным R. Daroff [5] предшественники опиоидов обнаружены в миндалине, гипоталамусе, ЦСОВ, ядрах шва и задних рогах спинного мозга. Энкефалины, как эндогенные опиаты, высвобождаются

нейронами спинного мозга и в зависимости от взаимодействия с опиатными μ -рецепторами постсинаптической терминали нейрона, гиперполяризуют мембрану путем открытия калиевых каналов, делая невозможной передачу импульса в ЦНС.

Серотонинергические нейроны сосредоточены преимущественно в ЦСОВ, ростральном вентромедиальном отделе продолговатого мозга, ядрах шва [5]. Именно серотонинергические нисходящие пути рассматриваются как главная эндогенная модуляторная система и главная мишень супраспинальной анальгезии. Показано, что введение серотонина в спинной мозг вызывает анальгезию. Более того, блокада обратного захвата серотонина трициклическими антидепрессантами уменьшает боль и увеличивает количество серотонина.

Норадренергические нейроны локализируются в голубом пятне и покрышке мозга. Нисходящие адренергические влияния подавляют поток болевых импульсов на уровне задних рогов спинного мозга через взаимодействие с пресинаптическими α_2 -адренорецепторами терминали первого нейрона болевой системы. Увеличивается входящий ток Ca^{2+} в пресинаптическую терминаль, что блокирует выделение в синаптическую щель основных нейротрансмиттеров боли – глутамата и субстанции P [4].

Дофаминергические нейроны сосредоточены в заднем отделе околожелудочковой области таламуса. Их возбуждение болевыми импульсами вызывает высво-

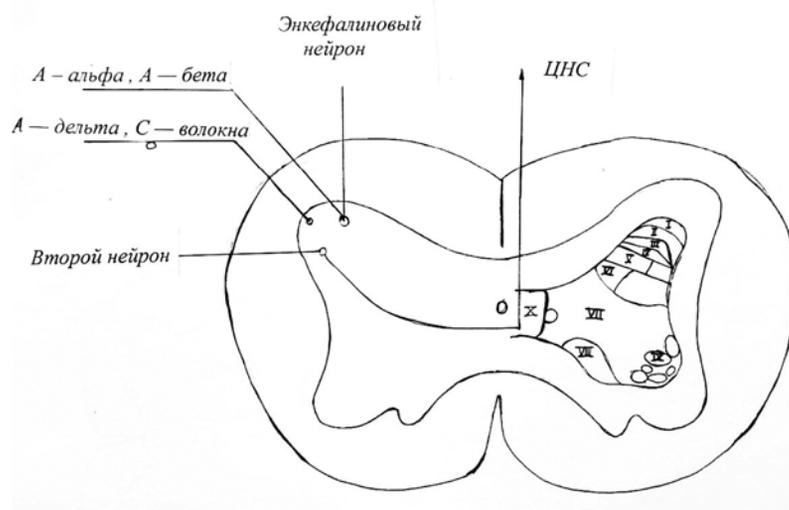


Рис. 1. Блокада передачи болевого импульса эндогенными опиатами (энкефалины) на уровне задних рогов спинного мозга под влиянием афферентации по толстым миелиновым волокнам (А α и А β).

бождение дофамина, который, взаимодействуя с D_2 рецепторами, ослабляет реакцию на боль.

Таким образом, на уровне спинного мозга обнаружены два механизма подавления боли — это сегментарный контроль и система нисходящего тормозного контроля. Сегментарный контроль осуществляется на уровне задних рогов спинного мозга в желатинозной субстанции. Согласно воротной теории P.Wall и R.Melzack [8], восприятие боли зависит от баланса между притоком по толстым нервным волокнам импульсов, возникающих в результате действия неповреждающих факторов (например, поглаживание, растирание, не болевое электрораздражение, акупунктура) и по нервным волокнам малого диаметра (Аδ и С волокна), как следствия действия на ткани повреждающих факторов. Если доминирует приток импульсов по таким болевым афферентам,

то активируются спинно-таламические пути и формируется болевое ощущение. Если доминирует приток импульсов по толстым волокнам нейрона, то возникает пре-синаптическое торможение, входные ворота для болевой информации закрываются (отсюда и название теории боли - «теория входных ворот»), следовательно, спинно-таламические пути не активируются и боль не возникает. Правомочность этой концепции подтверждает эффективность обезболивания при поглаживании или растирании кожи после удара, чрезкожной стимуляции, акупунктуре. По современным данным, эти обезболивающие эффекты объясняются не только сегментарным контролем, но и включением надсегментарных механизмов контроля, в т.ч. и гуморальных.

Обнаружена гипоталамо-спинальная система торможения боли. Аксоны нейронов паравентрикулярного, медиального преоптического ядра, дорсальных отделов гипоталамуса спускаются в спинной мозг и, заканчиваясь в желатинозной субстанции, осуществляют супраспинальный контроль болевой чувствительности на уровне спинного мозга. Эта система активируется анальгетиком циклозоцином [9].

Важное значение в обезболивании на уровне спинного мозга принадлежит нисходящим антиноцицептивным влияниям, которые осуществляются в желатинозной субстанции задних рогов через α_2 -, серотониновые и μ , δ , κ -опиатные рецепторы. Местом приложения действия морфия и морфомиметиков является и желатинозная субстанция спинного мозга. Этот обезболивающий эффект блокируется налуксоном. В настоящее время многие исследования подтверждают, что эндогенные опиаты, как и препараты опиата, блокируют выделение субстанции Р нейронами задних рогов спинного мозга. Уменьшение или отсутствие медиатора боли (субстанции Р) является, вероятно, тем механизмом, который вызывает обезболивание на уровне задних рогов спинного мозга, т.е. осуществляет «воротный» контроль боли. Значение серотонина в обезболивании на спинальном уровне подтверждается наблюдением, что уменьшение серотонина в спинном мозге снижает интенсивность морфиновой анестезии. Обезболивающий эффект антидепрессантов связан с блокадой обратного захвата катехоламинов и серотонина. А.А. Панин и А.А. Карелин [10] считают это следствием влияния нисходящих волокон, а не существованием спинальных серотонинергических нейронов.

Система супраспинального контроля обусловлена влиянием на спинной мозг различных структур головного мозга. Это связано с такими структурами как перивентрикулярные зоны, периакведуктальные субстанции, ядра шва ствола мозга [11].

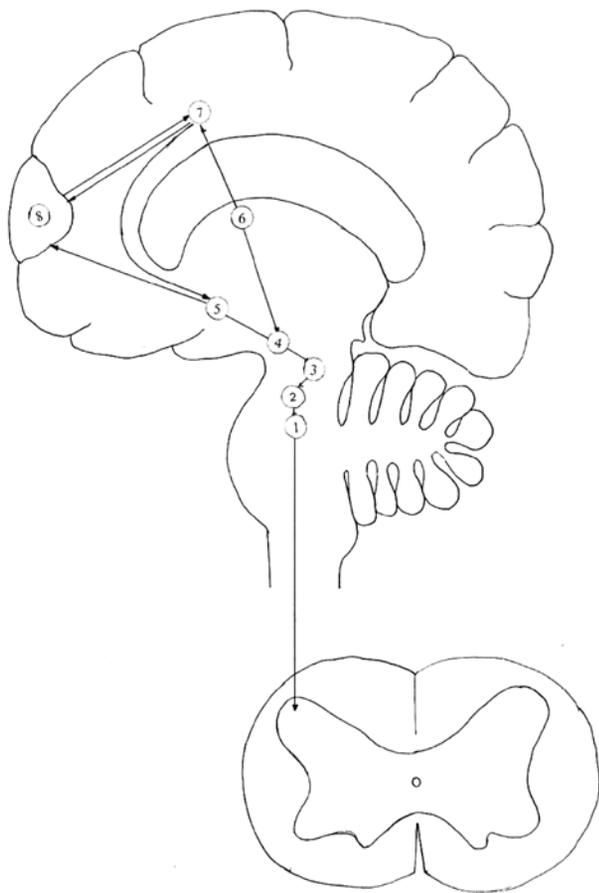


Рис. 2. Схема нисходящих тормозных влияний на уровне задних рогов спинного мозга.

1 – гигантоклеточное ядро, 2 – ядра шва, 3 – центральное серое околоводопроводное вещество (ЦСОВ), 4 – гипоталамус, 5 – миндалина, 6 – островок, 7 – передняя и задняя поясная кора, 8 – фронтальная кора.

По данным В.Н. Шток [9], антиноцицепция зрительного бугра связана с ретикулярным таламическим ядром, при стимуляции которого тормозные импульсы идут к другим ядрам зрительного бугра.

Установлено, что контроль болевой чувствительности системой ЦСОВ – ядра шва не зависит от влияния опиатной системы. В клинике при сильных болях у неоперабельных больных используется стимуляция через вживленные электроды ядер гипоталамуса и ЦСОВ, составляющих важное звено в противоболевой системе [12]. При этом воздействие постоянного тока и прямоугольных импульсов с частотой 77 Гц через 10–15 мин после включения тока вызывает адаптацию к боли, которая продолжается 8–12 ч после его выключения. Эксперименты на животных и клинические наблюдения показывают, что раздражение центрального серого околводопроводного вещества, ядер шва, ядер покрышки среднего мозга, черной субстанции, голубого пятна, ростральной части хвостатого ядра и перегородки вызывает анальгезию [13]. Установлено, что эти эффекты связаны с такими гуморальными факторами как эндорфины и энкефалины, серотонин, норадреналин, а также активацией ГАМК и глицина. Есть основание полагать, что нисходящими путями антиноцицептивной системы являются норадреналин-, серотонин-, дофамин-, а также опиоид-ергические пути. Так, по современным данным, адренергические нисходящие антиноцицептивные пути начинаются преимущественно в центральном сером околводопроводном веществе и ретикулярной формации, серотонинергические – из ядер шва, а опиоидергические – из ядер шва и ретикулярной формации. Последние реализуются через энкефалины и β -эндорфин. Если адренергические влияния опосредуются через пре- и постсинаптические α -адренорецепторы, то эндогенные опиоиды действуют пресинаптически, ингибируя освобождение субстанции *P*. Анализ нисходящих анальгетических влияний констатирует, что при активации ядер шва это происходит через серотонинергические нисходящие влияния; при стимуляции парагигантоклеточного ядра анальгезия возникает за счет эндорфин- и норадренергических систем, а при стимуляции синего пятна в вентральной части ретикулярной формации моста за счет НА-ергических нисходящих влияний на задние рога спинного мозга. Хвостатое ядро, черная субстанция и красное ядро также выполняют функции антиноцицепции.

Центральные структуры головного мозга оказывают не только нисходящее влияние на спинальном уровне, но и модифицируют болевые сигналы в местах их переключения в различных структурах головного мозга. Имеются многочисленные наблюдения, когда раз-

дражение ряда структур мозга приводит к ослаблению боли или эффекту обезболивания и, напротив, их разрушение усиливает боль. Последнее свидетельствует о том, что выключение отдельных компонентов антиноцицептивной системы усиливает боль, и косвенно подтверждает постоянное тормозное влияние антиноцицептивной системы на болевые проводящие пути и формирование боли.

Анальгетическая система головного мозга включает кору больших полушарий, ядра гипоталамуса (паравентрикулярные и медиальные преоптические ядра дорсального отдела), ЦСОВ, ядра шва, гигантоклеточное ядро. При активации медиальных ядер гипоталамуса, центрального серого околводопроводного вещества, ядер шва и ретикулярной формации развивается мощная анальгезия. При разрушении же центрального пучка покрышки дорсомедиальных ядер гипоталамуса, таламуса, введении столбнячного токсина в задние рога спинного мозга, зрительный бугор, ядра тройничного нерва резко усиливаются болевые ощущения или возникают спонтанные боли [8, 14–16].

Таким образом, болевые импульсы поступающие в центральную нервную систему по палеоспиналоталамическому тракту вызывают возбуждение ряда структур ЦНС, выполняющих антиноцицептивную функцию (гигантоклеточное ядро, ядра шва, ЦСОВ, гипоталамус, кора мозга) за счет так называемых нисходящих ГАМК-, энкефалин-, серотонин-, адренергических тормозных влияний на уровне задних рогов спинного мозга.

Нисходящие ГАМК-, норадреналин-, опиоидергические тормозные влияния на уровне задних рогов спинного мозга осуществляются путем освобождения таких нейротрансмиттеров как ГАМК, норадреналин и эндогенные опиаты (энкефалины и эндорфины). Механизм их тормозных влияний различен, но в целом обусловлен уменьшением поступления кальция и натрия в пресинаптические терминалы или гиперполяризацией, то есть выходом калия из постсинаптической терминалы [17–20].

ГАМК – соединяется с ГАМКв-рецепторами, активирует калиевые каналы и формирует гиперполяризацию постсинаптической терминалы, препятствуя, таким образом, передаче болевого импульса в ЦНС.

Норадреналин возбуждает α 2-рецепторы, что способствует увеличению выхода калия из постсинаптической терминалы, формируя ее гиперполяризацию.

Эндорфины и энкефалины взаимодействуя с μ - и δ - опиоидными рецепторами, стимулируют усиленный выход калия из постсинаптической терминалы и тормозят передачу болевого импульса в ЦНС. Полагают также [19], что нисходящие волокна, поступающие

из структур головного мозга в задние рога спинного мозга, выделяют серотонин, который стимулирует выделение энкефалина. Последний вызывает пре- и пост-синаптическое торможение, вследствие чего болевые импульсы, поступающие в спинной мозг по А-дельта и С-волокам, не формируют болевое ощущение и двигательную реакцию спинального уровня (отдергивание, отпрыгивание).

В целом нисходящая тормозная система тесно взаимосвязана с тремя нейротрансмиттерными системами: опиатной, норадренергической и серотонинергической [5]. Эндогенные опиоиды (β -эндорфин, мет- и лейцинэнкефалин, динорфин) обнаружены в миндале (amygdala), гипоталамусе, ЦСОВ, ядрах шва. Норадренергические волокна нейронов ствола мозга и моста через заднелатеральный канатик спинного мозга достигают задних рогов спинного мозга. Стимуляция этих областей головного мозга или введение такого агониста α_2 -адренорецепторов как клонидин формирует аналгезию. Что касается серотонинергических нейронов, то много их обнаруживается в ядрах шва. Их аксоны спускаются в спинной мозг и в составе заднелатерального канатика достигают также задних рогов спинного мозга. Введение серотонина в спинной мозг формирует аналгезию, а повреждение ядер шва снижает интенсивность морфиновой аналгезии. Установлено, что трициклические антидепрессанты и ингибиторы обратного захвата в синапсах серотонина и адреналина снижают интенсивность боли поскольку, полагают, это связано с увеличением их концентрации в нейронах нисходящих ингибиторных путей.

На основании изучения патогенеза острой боли, структуры и функции антиноцицептивной системы нами [21–23] было дано следующее определение понятия боль. «Боль – это типовой, выработанный в ходе эволюции патологический процесс, который возникает при действии повреждающих факторов (аллогенов) или ослаблении противоболевой системы и характеризуется перцепцией, активацией вегетативных, эмоциональных, двигательных реакций, изменением памяти и обязательной активацией различных звеньев противоболевой системы. Эти изменения направлены на исчезновение боли, восстановление поврежденного участка и, в конечном итоге, гомеостаза». Иными словами в самом формировании боли заложены механизмы ее нивелирования.

Литература/References

1. Ovsyannikov V.G., Boichenko A.E., Kotieva I.M., Alekseev V.V., Kapliev A.V., Alekseeva N.S. Antinociceptive system. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii*. 2014; 3: 46-54. (in Russian)
2. Kryzhanovskiy G.N., Danilova Y.I., Grafova V.N., Reshetnyak V.K. Features of the development of pain syndromes in the interaction of generators of pathologically enhanced excitation. *Bulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 1994; 118(10): 364-67. (in Russian)
3. Kryzhanovskiy G.N. Pathological integration in the nervous system. *Bulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2000; 129(2): 124-8. (in Russian)
4. Jones H.R., Burns T.M., Aminoff M.J., Pomeroy S.L. *Pain pathways anatomy ascending pathways endorphin system. The Netter collection of medical illustrations: spinal cord and peripheral motor and sensory systems*. Second Edition; 2013 (Section 8): 201-24.
5. Daroff R.B., Fenichel G.M., Jankovic J., Mazziotto J.C. *Principles of Pain Management*. Bradley, Neurology in Clinical Practice, Sixth Edition; 2012. Chapter 44: 783-801.
6. Hemmings H.C., Talmage D.E. *Pharmacology and physiology for anesthesia: foundations and clinical application*. 2013.
7. Winn H.R. *Youmans Neurological Surgery*. 2011.
8. Wall P., Melzack R. *Textbook of pain*. Livingstone Edinburgh; 1994.
9. Shtok V.N. *Headache. [Golovnaya bol']*. Moscow; 1988. (in Russian)
10. Panin A.A., Karelin A.A. opiate receptors, endorphins and their antagonists. *Anestezjologiya i reanimatologiya*. 1984; 4: 52-61. (in Russian)
11. Bragin E.O. Neurochemical mechanisms of pain sensitivity regulation. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 1985; 16(1): 21-42. (in Russian)
12. Serkov F.N., Kazakov V.N. *Neurophysiology of the thalamus. [Neurofiziologiya talamusa]*. Kiev; Naukova Dumka; 1980. (in Russian)
13. Kukushkin M.L., Tabeeva G.R., Podchufarova E.V. *Pain syndrome: pathophysiology, clinic, treatment. Clinical guidelines. [Bolevoy sindrom: patofiziologiya, klinika, lecheniye. Klinicheskiye rekomendatsii]*. Moscow; IMA-PRESS; 2011. (in Russian)
14. Kryzhanovsky G.N., Grafova V.N., Danilova E.Z., Igonkina S.N., Sakharova O.P. Pain syndrome of spinal origin. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 1973; 9: 31-5. (in Russian)
15. Kryzhanovsky G.N., Grafova V.N., Danilova E.Z., Igonkina S.N. The study of pain syndrome of spinal origin (to the concept of the generator mechanism of pain syndrome). *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 1974; 7: 15-20. (in Russian)
16. Wall P., Melzack R. *Textbook of pain*. Edinburgh; Elsevier Churchill-Livingstone; 2005.
17. Kharkevich D.A. *Pharmacology. [Farmakologiya]*. Moscow; Geotar-Media; 2017. (in Russian)
18. Babos M.B., Grady B., Wisnoff W., McGhee Ch. *Pathophysiology of Pain*. Disease-a-Month; 2013; 59(10): 330-58.
19. Hall J.E. *Somatic Sensations*. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology; 2011.
20. Suzuki R., Dickenson A.H. *Nociception: basic principles*. Cambridge Books Online; 2003.
21. Ovsyannikov V.G. *Pain (etiology, pathogenesis, principles and mechanisms of treatment). [Bol' (etiologiya, patogenez, printsipy i mekhanizmy lecheniya)]*. Rostov-on-Don; 1990 (in Russian)
22. Ovsyannikov V.G. *Essays on the pathophysiology of pain [Ocherki patofiziologii boli]*. Rostov-on-Don; 2003. (in Russian)
23. Ovsyannikov V.G., Kapliev A.V., Shumarin A.E. *Ontogenetic features of central aminergic mechanisms in normal and acute somatic pain. [Ontogeneticheskiye osobennosti tsentral'nykh aminergicheskikh mekhanizmov v norme i pri ostroy somaticheskoy boli]*. Rostov-on-Don; 2012. (in Russian)

Сведения об авторах:

Овсянников Виктор Григорьевич, доктор мед. наук, проф., зав. каф. пат. физиол. ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России;
Бойченко Александр Евгеньевич, канд. мед. наук, проф., каф. пат. физиол. ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, доцент;
Алексеев Владимир Вячеславович, канд. мед. наук, доцент, каф. пат. физиол. ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России;
Каплиев Андрей Викторович, канд. мед. наук, доцент, каф. пат. физиол. ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России;
Шумарин Александр Евгеньевич, канд. мед. наук доцент, каф. пат. физиол. ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России;
Котиева Инга Мовлиевна, канд. мед. наук доцент, каф. пат. физиол. ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России;
Алексеева Наталья Сергеевна, канд. мед. наук, доцент каф. пат. физиол. ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России;
Вартамян Эмма Эмильевна, канд. биол. наук, ассистент каф. пат. физиол. ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России;
Кутузова Александра Александровна, канд. мед. наук, доцент, каф. пат. физиол. ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России;
Гулян Марина Владимировна, канд. мед. наук, ассистент каф. пат. физиол. ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.