

Шеремет Анна Ильинична, студентка,  
Уральский государственный медицинский университет

Глушкова Лада Евгеньевна, студентка,  
Уральский государственный медицинский университет

Зерчанинова Елена Игоревна,  
доцент кафедры нормальной физиологии,  
кандидат медицинских наук  
Уральский государственный медицинский университет

## ФИЗИОЛОГИЯ ОРОФАЦИАЛЬНОЙ БОЛИ PHYSIOLOGY OF OROFACIAL PAIN

**Аннотация.** В статье рассматриваются механизмы возникновения, передачи и регуляции орофациальной боли – от периферических ноцицепторов и их сенситизации до обработки сигнала в ядрах тройничного нерва и работы нисходящей антиноцицептивной системы.

**Abstract.** The article examines the mechanisms of origination, transmission, and regulation of orofacial pain — from peripheral nociceptors and their sensitization to signal processing in the trigeminal nuclei and the function of the descending antinociceptive system.

**Ключевые слова:** Ноцицепция, антиноцицепция, орофациальная боль, периферическая сенситизация, центральная сенситизация, нисходящий тормозной контроль.

**Keywords:** Nociception, antinociception, orofacial pain, peripheral sensitization, central sensitization, descending inhibitory control.

*Ноцицепторы орофациальной области.* Ноцицепторы – это высокоспециализированные первичные сенсорные нейроны, единственная функция которых – обнаружение реального или потенциального повреждающего стимула и передача информации о нем в центральную нервную систему. В зависимости от механизма возбуждения различают следующие виды ноцицепторов: механоноцицепторы, термоноцицепторы, полимодальные ноцицепторы [5].

Ноцицепторы в орофациальной области представлены отростками псевдоуниполярных нейронов, тела которых расположены в тройничном ганглии (для тканей лица, полости рта и зубов). Ноцицептивная иннервация орофациальной области обеспечивается преимущественно двумя классами первичных афферентных нейронов: миелинизированными А $\delta$ -волоками, которые отвечают на сильное механическое раздражение кожи, но не реагируют на химические и термические болевые стимулы, и немиелинизированными С-волоками, которые реагируют на любые болевые стимулы: механические, температурные и химические, тела которых локализованы в Гассеровом ганглии.

А-дельта-ноцицепторы – миелиновые афферентные волокна от части тактильных, температурных и болевых рецепторов кожи, а также суставных рецепторов. Скорость проведения возбуждения относительно высокая 12-30 м/сек. Их мембраны обогащены такими молекулярными веществами, как термочувствительные каналы временного рецепторного потенциала (TRPV1 и TRPA1), которые функционируют в ноцицептивных путях на этапе преобразования внешнего раздражителя в электрический импульс, а также потенциал-зависимые натриевые каналы [6]. А-дельта-ноцицепторы локализованы на периферии пульпы, где отвечают за острую боль в ответ на термические и механические стимулы, и периодонте, где реагируют на механическое давление за зуб.



Полимодалльные С-ноцицепторы – немиелиновые постганглионарные волокна. Скорость проведения возбуждения низкая 0,5-2,3 м/сек. Кодировать вторичную, протопатическую боль. Вызывают диффузное, тупое, ноющее, длительное болевое ощущение, часто сопровождающееся аффективным и эмоциональным компонентом. Их плазмалемма содержит рецепторы: TRPV1, TRPA1, P2X3 (пуринорецепторы), рецепторы к брадикинину (B2) и простагландинам (EP). Именно с С-ноцицепторами в наибольшей степени связан феномен периферической сенситизации. Они локализируются в центральной части пульпы зуба, являясь основными медиаторами боли при пульпите, и в дентине (спящие ноцицепторы), которые активируются при воспалении, усиливая болевую чувствительность [7,17].

TRPV1 активируется капсаицином (компонентом, содержащимся в жгучем перце), протонами (химический ожог кислотой), а также при температуре выше 42 °С. Субъективно активация ощущается как жжение или жгучая боль. В воспалённых тканях выделяются вещества, способствующие сенситизации этого рецептора, поэтому очаги воспаления в теле ощущаются как горячие [7,17].

TRPA1 активируется вторичными мессенджерами воспаления и боли. Его активация приводит к внутриклеточному притоку кальция, что в ноцицептивных терминалях вызывает деполяризацию мембраны и распространение потенциала действия в центральную нервную систему, вызывая ощущение боли [1,7].

Ионотропный рецептор P2X3, как и другие ионные каналы P2X, представляет собой тримерный рецептор на поверхности клетки, проницаемый для катионов Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> и Ca<sup>2+</sup>, и активируется естественным лигандом АТФ. P2X3-рецепторы подвергаются сначала быстрой сенситизации при первом воздействии АТФ или селективного агониста α,β-метилена-АТФ (α,β-meATP), а при продолжительном воздействии АТФ быстрой десенситизации [22].

*Периферическая сенситизация.* Периферическая сенситизация – это увеличение чувствительности ноцицепторов в ответ на воздействие повреждающих стимулов. Проявляется снижением порога и повышением возбудимости периферических окончаний ноцицепторов, которые передают болевой импульс из периферических тканей по нервам в ЦНС. Обычно ноцицепторы активизируются, когда раздражающие стимулы достигают определенного порога. Периферическая сенситизация возникает в результате воздействия медиаторов воспаления на окончания нервов.

На фоне повреждения нерва или окружающих тканей формируются определенные изменения. При этом имеющийся интенсивный и продолжительный болевой стимул обеспечивает длительную сенситизацию нерва. Считается, что окружающие клетки при этом изменяют количественный и качественный состав медиаторов воспаления. Далее следует деструкция нейронов, которая также влияет на характер и количество воспалительных медиаторов. При этом обычные стимулы начинают вызывать болевые ощущения в сенситизированных тканях.

Медиаторы периферической сенситизации: брадикинин; ПГ и лейкотриены; серотонин; гистамин; провоспалительные цитокины (ФНО-α, IL -1 бета); хемокины; нейротрофины, глутамат; субстанция Р.

Некоторые медиаторы воспаления действуют напрямую, открывая ионные каналы в сенсорных нейронах. Например, АТФ (действует через каналы P2X3), протоны (действуют через кислоточувствительные ионные каналы (ASIC) и канал временного рецепторного ваниллоидного потенциала (TRPV1)), и брадикинин (действует через рецепторы B<sub>1</sub> и B<sub>2</sub>, активируя фосфолипазу C (PLC) и протеинкиназу C (PKC), а также потенцируя канал TRPV1, снижая его порог активации теплом и протонами). Во всех случаях ионный ток, возникающий при открытии канала, деполяризует сенсорные нейроны и приводит к их активации [7,17].



При повреждении мембранных фосфолипидов из них выходит арахидоновая кислота, которая впоследствии метаболизируется по циклооксигеназному, образуя тромбоксаны и простагландины, и липооксигеназному, образуя лейкотриены и липоксины. Тромбоксаны и простагландины действуют через G-белок связывающие рецепторы, повышая уровень цАМФ и активируя РКА. Они снижают порог активации ноцицептор-специфического тетродотоксин-резистентного (TTX-г) натриевого канала, модулируют потенциал-зависимые кальциевые каналы, сенситизируют TRPV1. Лейкотриен D4 и лейкотриен B4 – хемоаттрактанты для лейкоцитов, косвенно способствующие боли, усиливая воспалительный инфильтрат, а также могут напрямую способствовать сенситизации боли. Также протоны водорода создают местный ацидоз и активируют ноцицепторы через ASI-каналы. Цитокины (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6) высвобождаются иммунными клетками и могут напрямую возбуждать ноцицепторы или косвенно, стимулируя выработку других медиаторов (простагландинов, нейтрофинов), также повышают экспрессию TRPV1 и натриевых каналов. Нервный фактор роста (NGF) прямо сенситизирует ноцицепторы, его секвестрация уменьшает воспалительную гипералгезию [7,17].

*Комплекс спинномозгового ядра тройничного нерва.* Комплекс спинального (нисходящего) ядра тройничного нерва – протяженная колонка серого вещества в латеральных отделах продолговатого мозга и верхнешейных сегментов спинного мозга. Он является критически важным первым центром обработки и интеграции сенсорной информации, особенно ноцицептивной, для области иннервации тройничного нерва. Функционально и структурно он разделен на субъядра, среди которых ключевую роль играет каудальное.

*Каудальное субъядро.* Субъядро caudalis демонстрирует гистологическое строение с четким разделением на пластины Рекседа (I-V). Каждая пластина специализируется на обработке определенного типа информации: Пластина I (Маргинальная зона): содержит ноцицептивно-специфические (NS) нейроны, которые активируются исключительно ноцицептивными стимулами. Эти нейроны проецируются непосредственно в таламус, обеспечивая быстрое проведение острой, хорошо локализованной боли. Пластина II (Собственная желеобразная субстанция, Substantia Gelatinosa) – главный центр модуляции боли, она наполнена возбуждающими и тормозными интернейронами. Здесь происходит пресинаптическое торможение и "воротный контроль" боли. Пластины III-V: содержат нейроны широкого динамического диапазона (WDR - Wide Dynamic Range). Эти нейроны реагируют на весь спектр стимулов – от легкого прикосновения до интенсивной боли. Они играют ключевую роль в центральной сенситизации и хронизации боли, так как способны "усиливать" сигнал при длительной стимуляции [9,11].

Первичные афференты, оканчивающиеся в субъядре caudalis, используют нейромедиаторы: глутамат – основной быстрый медиатор, действующий через AMPA-рецепторы; Субстанция P и CGRP (Кальцитонин-ген-связанный пептид) - медленные медиаторы, которые выделяются при интенсивном или длительном болевом раздражении. Они вызывают медленную деполяризацию, усиливают и пролонгируют болевой сигнал, а также участвуют в нейрогенном воспалении [19].

*Передача и модуляция сигнала на уровне спинномозгового ядра.* Классическая теория "Воротного контроля" Мелзака и Уолла идеально применима к каудальному субъядру. Активация толстых миелинизированных A $\beta$ -волокон возбуждает тормозные интернейроны пластины II. Эти интернейроны, выделяя ГАМК и глицин, подавляют передачу сигнала с ноцицептивных C-волокон на проекционные нейроны.

Главный эндогенный механизм подавления боли – нисходящая обезболивающая система. Она активируется в ответ на стресс, травму или целенаправленное внимание или



отвлечение. Путь включает в себя: околотоводопроводное серое вещество (PAG), ядра шва продолговатого мозга и каудальное субъядро [14].

Нейроны ядер шва выделяют серотонин (5-НТ), который напрямую или через интернейроны активирует опиоидные системы в самом субъядре caudalis. Действие эндогенных опиоидов (эндорфины, энкефалины) точно и реализуется через G-белок-сопряженные рецепторы ( $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ ) [23].

Пресинаптическое действие реализуется через активацию опиоидных рецепторов на терминалях первичных афферентов, что приводит к закрытию потенциал-зависимых кальциевых каналов (N-типа). Это снижает вход ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в пресинаптическую терминаль (концевую ножку аксона) и значительно уменьшает выброс глутамата и субстанции Р.

Постсинаптическое действие заключается в активации рецепторов на проекционных нейронах, что обуславливает открытие калиевых каналов, вызывая выход ионов  $\text{K}^{+}$  и гиперполяризацию мембраны клетки. Это снижает возбудимость нейрона и его способность генерировать потенциалы действия в ответ на возбуждающие стимулы.

При хронической боли в субъядре caudalis происходит длительная ноцицептивная стимуляция, приводящая к усилению синаптической передачи. Ключевую роль здесь играет феномен "wind-up" (взвинчивания), при котором повторяющаяся стимуляция С-волокон вызывает прогрессирующее увеличение ответа WDR-нейронов. Это связано с массивным входом ионов  $\text{Ca}^{2+}$  через NMDA-рецепторы (рецепторы к глутамату) и запуском внутриклеточных каскадов, повышающих возбудимость нейрона. Также происходит гибель тормозных интернейронов [20].

При хроническом болевом синдроме может наблюдаться апоптоз ГАМК-ергических интернейронов в пластине II, что приводит к необратимому "открытию ворот" для боли и снижению эффективности как эндогенных, так и экзогенных опиоидов.

*Проводящие пути.* Болевая импульсация от кожи лица, слизистой полости рта, периодонта, пульпы зуба по А волокнам («быстрая» боль) и С («медленная» боль) в составе тройничного нерва направляется в продолговатый мозг, где они в основном заканчиваются на нейронах ядра спинального тригеминального тракта. Часть волокон подходит к ядрам ретикулярной формации продолговатого мозга, а также к ядрам шва. Выходные нейроны ядра спинального тригеминального тракта образуют несколько восходящих трактов. Их «быстрая» болевая импульсация, возникающая при действии механических раздражителей на ноцицепторы структур челюстно-лицевой области, проводится по вентральному и дорзальному тройнично-таламическим трактам, заканчивающихся на нейронах специфических ядер и, частично, на нейронах неспецифических ядер таламуса. Главная роль в проведении «медленной» болевой импульсации от органов челюстно-лицевой области отводится тройнично-ретикуло-таламическому тракту, обеспечивающему генерализованную передачу болевой импульсации через нейронные сети ретикулярной формации к ядрам неспецифического таламуса, а также к структурам лимбико-гипоталамической области головного мозга.

*Центральные механизмы проекции и восприятия боли.* В афферентных путях лица и полости рта выделяют две системы – лемнисковую (пути глубокой чувствительности) и экстралемнисковую (поверхностной чувствительности).

Экстралемнисковая система представлена медленно проводящими, слабомиелинизированными волокнами типа В и С, первые нейроны которой расположены в тройничном узле; дендриты составляют ветви тройничного нерва, собирающие сигналы от рецепторных полей лица и полости рта, а аксоны заканчиваются во вторых нейронах ядра спинномозгового пути. В каудальном и интерполярном субъядрах заканчиваются проводники болевой и температурной чувствительности, а в роstralном, – часть проводников, несущих тактильную чувствительность [2].





Аксоны нейронов, составляющих ядро спинномозгового пути тройничного нерва, частично переходят на противоположную сторону, образуя передний спинно-таламический путь, направляющийся к таламусу. Часть аксонов этого пути заканчивается в околопроводном сером веществе, имеющем наибольшую в головном мозге плотность опиоидных рецепторов. Остальная часть аксонов, составляющих передний спинно-таламический путь, частично заканчиваются в палеоталамусе, а частично в неоталамусе. Третьи нейроны, находящиеся в этих структурах, направляются от неоталамуса к постцентральной извилине коры, а от палеоталамуса – к лимбической коре, обеспечивая вегетативный и эмоциональный компонент ощущений. Следует отметить, что проведение болевой и температурной чувствительности осуществляется контралатерально, а тактильной – билатерально.

Лемнисковая система представлена быстропроводящими миелиновыми волокнами типа А, первые нейроны которых в большинстве своем расположены в ядре среднемозгового пути тройничного нерва, и меньшая часть в тройничном узле (первые нейроны, проводящие глубокую чувствительность от жевательной мускулатуры, мышц глазодвигателей, височнонижнечелюстного сустава, находятся в ядре среднемозгового пути тройничного нерва, первые же нейроны, передающие дискриминационную и тактильную чувствительность – в тройничном узле). Чувство положения проводится миелиновыми проводниками типа А, идущими в составе нижнечелюстного нерва; их первые нейроны расположены в ядре среднемозгового пути тройничного нерва.

В лемнисковой системе первые нейроны находятся в двух образованиях: в тройничном узле и ядре среднемозгового пути тройничного нерва. Аксоны первых нейронов глубокой чувствительности тройничного узла, пройдя в составе чувствительного корешка тройничного нерва, заканчиваются в мостовом ядре тройничного нерва. Аксоны вторых нейронов частично заканчиваются в двигательном ядре тройничного нерва (стволовая рефлекторная дуга), а частично идут, нигде не прерываясь, в вентропостеролатеральное ядро таламуса (неоталамус) противоположной стороны в составе лемнискового тройничного пути. Аксоны третьих нейронов глубокой чувствительности проходят через задние отделы задней ножки внутренней капсулы и заканчиваются в первичной сенсорной коре.

*Участие коры больших полушарий в формировании болевых ощущений.* На основании ряда экспериментальных данных казалось очевидным, что ведущими центрами болевой чувствительности организма являются ретикулярная формация ствола мозга, гипоталамус. Конечной собирательной инстанцией болевой импульсации рассматривался таламус, а не кора головного мозга. Один из аргументов в пользу таких представлений основывался на результатах наблюдений над животными, у которых полностью удалялись соматосенсорные корковые поля. Было установлено, что животные после операции в ответ на действие болевых раздражителей демонстрировали признаки «переживания» боли почти во всех компонентах. В дальнейшем стало ясно, что электрическая стимуляция ядер ретикулярной формации, неспецифических ядер таламуса усиливают вегетативные, гормональные, соматические проявления болевой активации оперированных животных. Следовательно, можно было заключить, что корковые структуры в реакциях организма на болевые раздражители функционально выполняют преимущественно вспомогательные функции выделения участков тела, выступающих источником болевой импульсации, оценка качества боли, ее специфического «портрета» [8].

*Антиноцицептивная система.* Из-за быстрого увеличения интенсивности восходящего болевого потока в таламус активируются механизмы антиноцицептивной системы на стволовом уровне. Передаваемые по коллатералям волокон спинно-таламического и тригемино-таламического трактов, болевые импульсы возбуждают нейроны гигантоклеточного ядра ретикулярной формации и они активируют практически весь комплекс стволовых



антиноцицептивных механизмов. В результате активируются нисходящие механизмы торможения поступления болевых импульсов в центральную нервную систему.

Стволовой уровень. Представлен центральным серым околотоводопроводным веществом (РАГ) и ядром шва (ЯШ), которые представляют собой единую функциональную систему посредством аксонов. Серотонин, выделяется большинством окончаний этих аксонов, подавляет активность релейных нейронов, получающих информацию о боли с периферии, и вызывающих возбуждение на энкефалинергических нейронах, находящихся рядом со вставочными. Вовлечение энкефалинергических нейронов активирует механизмы пост- и пресинаптического торможения вставочных нейронов и удлиняет время тормозного состояния релейных нейронов, формирует барьер, препятствующий прохождению болевой импульсации [12,15].

Кроме того, антиноцицептивные механизмы стволового уровня включают Перигеникулярное ядро (ПГЯ) и голубое пятно (ГП). Их стимуляция способна уменьшать силу болевых импульсов от сенсорных ядер тройничного нерва. Данный механизм угнетения импульсации осуществляется с помощью энкефалинергических (ПГЯ) и норадренергических (ГП) воздействий на рецепторы, этот механизм обладает большей избирательностью, не блокируя импульсы безболезненного характера.

Гипоталамический уровень. Было обнаружено, что стимуляция гипоталамической зоны положительного подкрепления вызывает уменьшение боли. Это происходит, во-первых, за счет энкефалинергических воздействий, повышающих активность антиноцицептивных механизмов стволового уровня, во-вторых, за счет  $\beta$ -эндорфинергических влияний, снижающих скорость прохождения болевой импульсации через неспецифические ядра таламуса [18].

Корковый уровень. Нисходящие волокна коркового контроля болевой чувствительности, идущие к задним рогам спинного мозга и сенсорным ядрам тройничного нерва, начинаются в различных областях моторной, орбитальной коры, в полях SI, SII. Кортикофугальное воздействие на нейроны может быть активизирующим, но преобладают пре- и постсинаптические ингибирующие эффекты, особенно на нейроны, контактирующие с афферентами С-типа. Также помимо прямого воздействия на нейроны спинного мозга и тройничного нерва, поле SII контролирует их влияние опосредованно, модулируя возбуждение стволового комплекса антиноцицептивной системы [4].

*Гуморальные механизмы антиноцицептивной системы.* Центральное место в гуморальном обеспечении антиноцицепции занимают эндогенные опиоиды, к которым относятся  $\beta$ -эндорфины, энкефалины и динарфины. Эти вещества синтезируются в организме и связываются со специфическими опиоидными рецепторами ( $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ ), максимальная концентрация которых обнаружена в критических для проведения боли зонах: в желатинозной субстанции задних рогов спинного мозга, РАГ, ЯШ и лимбических структурах. Механизм их действия двоякий. Во-первых, они действуют пресинаптически, тормозя вход  $\text{Ca}^{2+}$  в терминаль первого болевого нейрона и тем самым блокируя выброс основных возбуждающих медиаторов – глутамата и субстанции Р. Во-вторых, активируя опиоидные рецепторы на постсинаптической мембране, они вызывают открытие калиевых каналов и гиперполяризацию, делая нейрон невосприимчивым к передаче возбуждения. Именно с этой системой связывают феномен стресс-аналгезии, когда в ситуации острой угрозы человек не чувствует боли даже от серьезных повреждений [12,21].

Наряду с опиоидами, мощную роль в химической модуляции боли играют моноамины. Серотонинергические нейроны, сосредоточенные в ядрах шва ствола мозга, посылают свои аксоны вниз, в задние рога спинного мозга. Высвобождающийся там серотонин стимулирует местные энкефалинергические интернейроны и напрямую угнетает проведение болевых импульсов. Клинически это подтверждается эффективностью антидепрессантов,



блокирующих обратный захват серотонина, в лечении хронических болей. Не менее важен норадреналин, источником которого является голубое пятно. Норадреналин, взаимодействуя с пресинаптическими  $\alpha$ -2-адренорецепторами, эффективно подавляет выделение медиаторов боли, а его агонисты, такие как клонидин, нашли широкое применение в медицине. Дофамин, известный своей ролью в системе вознаграждения, также вносит вклад в антиноцицепцию, а его дефицит, напротив, может сопровождаться гипералгезией.

Важнейшим тормозным медиатором ЦНС является гамма-аминомасляная кислота (ГАМК). Она обнаруживается на всех уровнях болевой системы и, взаимодействуя со своими рецепторами (ГАМК-А и ГАМК-В), вызывает гиперполяризацию нейронов. В спинном мозге ГАМК блокирует избыточное высвобождение глутамата и субстанции Р, предотвращая развитие периферической и центральной сенситизации, гипералгезии и аллодинии. Снижение уровня ГАМК лишает систему циркулярного тормозного компонента. В модуляции боли участвуют и другие гуморальные факторы, включая ацетилхолин, эндогенные каннабиноиды и аденозин, каждый из которых через свои рецепторные системы вносит вклад в общее тормозное влияние [10].

Однако гуморальные факторы не действуют изолированно. Их выделение и эффекты координируются мощной системой нисходящего тормозного контроля. Эта система представляет собой иерархическую цепь, начинающуюся в высших отделах головного мозга. Кора оценивает эмоциональный и когнитивный контекст боли. Гипоталамус интегрирует болевую реакцию с нейроэндокринными и вегетативными ответами. Ключевым пунктом является РГА, которое получает информацию от коры и гипоталамуса и, в свою очередь, активирует исполнительные структуры ствола мозга – ЯШ (источник серотонина) и ГП (источник норадреналина).

Аксоны нейронов этих ядер спускаются в составе дорсолатеральных канатиков спинного мозга и оканчиваются в его задних рогах. Здесь реализуется конечный эффект нисходящего контроля: серотонин и норадреналин либо напрямую, либо через возбуждение местных энкефалинергических интернейронов, запускают каскад пре- и постсинаптического торможения. Это приводит к блокаде передачи болевого импульса на второй нейрон, в результате чего сигнал просто не поступает в вышележащие отделы мозга для осознанного восприятия [13,16].

#### *Список литературы:*

1. Бесхмельницкая Е. А. Исследование анальгетической и противовоспалительной активности нового неопиоидного анальгетика на основе селективного ингибитора ионных каналов *trpa1* / Е. А. Бесхмельницкая, М. В. Покровский, А. А. Должиков [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2019. – Т. 26, № 1. – С. 77–87.
2. Гусев Е. И. Неврология: национальное руководство / Е. И. Гусев, А. Н. Коновалов, А. Б. Гехт ; под ред. Е. И. Гусева, А. Н. Коновалова, А. Б. Гехта. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 688 с.
3. Давыдов О. С. Хронизация боли: факторы риска, механизмы и возможности предупреждения / О. С. Давыдов // Лечащий врач. – 2017. – № 5. – С. 32–38.
4. Ермолаева А. И. Топическая диагностика заболеваний нервной системы / А. И. Ермолаева, Г. А. Баранова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – С. 32–33.
5. Ковальчук В. В. Особенности этиопатогенеза и патофизиологии боли и роль витаминов группы В в терапии болевых синдромов / В. В. Ковальчук, Э. О. Аманова, Т. И. Миннуллин, Л. Э. Кантеева // Неврологический вестник. – 2016. – Т. 48, № 4. – С. 75–80.
6. Куваева Е. Е. Семейство канальных белков с транзитным рецепторным потенциалом – TRP / Е. Е. Куваева, И. Б. Мерцалов, О. Б. Симонова // Онтогенез. – 2022. – Т. 53, № 5. – С. 332–344. – DOI: 10.31857/S0475145022050044.



7. Никенина Е. В. Нейроиммунные аспекты возникновения острой воспалительной боли / Е. В. Никенина, А. Ю. Абрамова, С. С. Перцов // Российский журнал боли. – 2021. – Т. 19, № 1. – С. 56–62.
8. Правдивцев В. А. Физиология боли и обезболивающей системы организма / В. А. Правдивцев, С. Б. Козлов, С. В. Ефременков [и др.] ; Министерство здравоохранения Российской Федерации, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленская государственная медицинская академия» // Вестник Смоленской медицинской академии. – 2003. – № 4. – С. 89–90.
9. Привес М. Г. Анатомия человека / М. Г. Привес, Н. К. Лысенков, В. И. Бушкович. – 12-е изд., перераб. и доп. – Санкт-Петербург : Гиппократ, 2006. – С. 612–613.
10. Семьянов А. В. ГАМК-ергическое торможение в ЦНС: типы ГАМК-рецепторов и механизмы тонического ГАМК-опосредованного тормозного действия / А. В. Семьянов // Нейрофизиология / Neurophysiology. – 2002. – Т. 34, № 5. – С. 400–417.
11. Blumenfeld H. Neuroanatomy through clinical cases / H. Blumenfeld. – 3rd ed. – New York : Oxford University Press, 2022. – P. 510–513.
12. Daroff R. B. Principles of Pain Management / R. B. Daroff, G. M. Fenichel, J. Jankovic, J. C. Mazziotta // Bradley's Neurology in Clinical Practice. – 6th ed. – 2012. – Chapter 44. – P. 783–801.
13. Hall J. E. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology / J. E. Hall. – 12th ed. – Philadelphia : Saunders Elsevier, 2011. – Chapter 48: Somatic Sensation, I. Sensory Mechanisms and the Senses. – P. 579–592.
14. Heinricher M. M. Descending control of nociception: Specificity, recruitment and plasticity / M. M. Heinricher, I. Tavares, J. L. Leith, B. M. Lumb // Brain Research Reviews. – 2009. – Vol. 60, № 1. – P. 214–225. – DOI: 10.1016/j.brainresrev.2008.12.009.
15. Jones H. R. Netter Collection of Medical Illustrations: Nervous System, Vol. 7, Part II Spinal Cord and Peripheral Motor and Sensory Systems / H. R. Jones, T. M. Burns, M. J. Aminoff, S. L. Pomeroy. – 2nd ed. – Philadelphia : Elsevier Saunders, 2013. – Section 8: Pain Anatomy Ascending Pathways Endorphin System. – P. 201–224.
16. Mary Beth Babos. Pathophysiology of Pain / Mary Beth Babos, Brittany Grady, Warren Wisnoff, Christy McGhee // Disease-a-Month. – 2013. – Vol. 59, Iss. 10. – P. 330–338.
17. McMahon S. B. Wall & Melzack's Textbook of Pain / S. B. McMahon, M. Koltzenburg, I. Tracey, D. C. Turk. – 6th ed. – Philadelphia : Elsevier Saunders, 2013. – 1152 p.
18. Mendell L. M. Constructing and deconstructing the gate theory of pain / L. M. Mendell // Pain. – 2014. – Vol. 155, Iss. 2. – P. 210–216.
19. Messlinger K. The big CGRP flood - sources, sinks and signalling sites in the trigeminovascular system / K. Messlinger // The Journal of Headache and Pain. – 2018. – Vol. 19, № 1. – P. 4–5.
20. Okada-Ogawa A. Astrocyte reorganization in the trigeminal nucleus caudalis following nerve injury / A. Okada-Ogawa, I. Suzuki, B. J. Sessle [et al.] // Glia. – 2009. – Vol. 57, № 9. – P. 949–961. – DOI: 10.1002/glia.20822.
21. Rie Suzuki. Nociception: Basic principles / Rie Suzuki, H. D. Dickenson // Cambridge Books Online. – 2009. – P. 3–18.
22. Spinaci A. P2X3 Receptor Ligands: Structural Features and Potential Therapeutic Applications [Электронный ресурс] / A. Spinaci, M. Buccioni, D. Dal Ben [et al.] // Frontiers in Pharmacology. – 2021. – Vol. 12. – P. 653561.
23. Waldhoer M. Opioid receptors / M. Waldhoer, S. E. Bartlett, J. L. Whistler // Annual Review of Biochemistry. – 2004. – Vol. 73. – P. 953–990. – DOI: 10.1146/annurev.biochem.73.011303.073940.

