

УДК 612. 826; 612.828

Н.В. АКУЛИЧ, М.В. МАЩЕНКО

АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НОЦИЦЕПЦИИ

Введение

Безусловно, нет ничего мучительнее для людей, чем страдания, связанные с жестокой болью. Вопросы обезболивания приобретают ключевое значение в медицине и биологии в связи с расширением хирургических воздействий и

актуальностью проблемы травматического шока. Наркотические анальгетики, долгое время считавшиеся панацеей в борьбе с болью, имеют отрицательные побочные эффекты, что не позволяет в ряде случаев пользоваться ими. Направленный поиск новых неопиатных анальгетиков, понимание существа их действия возможны только при ясных представлениях о нейрофизиологических, нейрохимических, психофизиологических основах боли. Нейрофизиологические критерии болевой чувствительности, применяемые к человеку, у животных заменены понятием ноцицепция (разрядка наша). Суждения о болевом характере воздействия в этом случае основываются на биологических характеристиках афферентного сигнала, на эфферентных (вегетативных и соматических) реакциях.

Согласно современным представлениям, любой агент, способный вызвать повреждение тканей, считается ноцицептивным [2]. Нейронные структуры, активирующиеся вследствие такого повреждающего воздействия, – составляют ноцицептивную систему [4, 5]. При достижении определенной интенсивности ноцицептивного стимула формируется болевая реакция.

Окончательно не установлено, вызываются ли болевые ощущения раздражением специфических рецепторов (ноцицепторов) периферических тканей или чувство боли возникает в результате изменения синхронности и частоты разрядов, генерируемых неспецифическими сенсорными нейронами, при действии химических, термических и механических стимулов сверхпороговой силы.

МЕХАНИЗМЫ ИНТЕГРАЦИИ НОЦИЦЕПТИВНЫХ СИГНАЛОВ

Первым центральным звеном, воспринимающим ноцицептивную импульсацию, является нейрональная система задних рогов спинного мозга. Показано, что нейроны спинальных ганглиев имеют моносинаптические контакты только с нейронами I-III пластин по Рэкседу, тогда как спинальные интернейроны, расположенные в других пластинках, получают сигнализацию уже после переключения в дорсальных отделах заднего рога спинного мозга [11].

После синаптического переключения на нейронах заднего рога спинного мозга, ноцицептивная импульсация поступает в ствол головного мозга по нескольким путям, что, вероятно, необходимо для суммации импульсов и надежности их корреспондирования. Одна группа восходящих путей проходит в вентролатеральном канатике спинного мозга, а спиноцервикальный и постсинаптический путь дорсальных столбов спинного мозга поднимаются, соответственно, в дорсолатеральном канатике и в составе пучков Голля и Бурдаха [11].

Спиноцервикальный тракт формируется аксонами клеток IV-VII пластин, проходит в дорсолатеральных столбах спинного мозга и оканчивается в латеральном цервикальном ядре на уровне C_1 - C_{II} шейных сегментов. От латерального шейного ядра афферентные волокна в составе латеральной части медиального лемниска поднимаются к среднему мозгу и задне-вентральному ядру таламуса, где и переключаются, достигая соматосенсорной зоны коры больших полушарий головного мозга. Дорсальные тракты содержат миелинизированные афференты задних корешков, которые восходят в задних столбах до нежного и клиновидного ядер, откуда через медиальную петлю достигают таламуса, а затем проецируются в соматосенсорные зоны коры больших полушарий головного мозга. Часть коллатералей заднекорешковых волокон оканчивается на нейронах III-IV пластин заднего рога спинного мозга, аксоны которых образуют постсинаптический дорсальный тракт, который оканчивается в ядрах Голля и Бурдаха.

Не вызывает сомнения, что ключевую роль в формировании восходящего ноцицептивного потока играют вентролатеральные столбы спинного мозга. Это

подтверждается практически полным купированием боли после перерезки спиноталамического тракта в 95% случаев [8].

Источниками волокон вентролатеральных столбов являются нейроны I-VII пластин спинного мозга, аксоны которых имеют диаметр от одного до нескольких микрон. В зависимости от места окончания, восходящая вентролатеральная система подразделяется на спиноталамический, спиноретикулярный и спиномезенцефалический тракты. Вместе с тем, такое разделение условно, поскольку доказано, что коллатерали аксонов одних и тех же нейронов могут направляться в различные супрасегментарные структуры [5, 11, 16].

Аксоны спиноталамических нейронов после перекреста в передней комиссуре восходят в вентролатеральном канатике спинного мозга. Спиноталамический тракт в стволе головного мозга проходит дорсолатеральнее пирамид и, не прерываясь, достигает таламуса. В области заднего таламуса он разделяется на латеральную и медиальные части. Первая из них имеет терминалы в каудальной части вентрального заднелатерального ядра, а вторая — в медиальных и интраламинарных ядрах [8, 28, 64].

Спиноретикулярный тракт оканчивается в вентральных отделах каудальной части ствола головного мозга. После перерезки вентролатеральных столбов, дегенерация волокон и нейронов обнаружена в парагигантоклеточном ядре и большом ядре шва. При сопоставлении результатов исследований, полученных при помощи антероградного и ретроградного мечения нейронов, показано, что нервные клетки спинного мозга, формирующие восходящие спиноретикулярные проекции, имеют терминалы, главным образом, в каудальных и латеральных частях ретикулярной формации, (латеральное ретикулярное ядро, С1 группа адренергических клеток), в то время как нейроны, проецирующиеся в интраламинарные ядра таламуса, имеют коллатерали, окончания которых заканчиваются преимущественно в ростральной и медиальной части ретикулярной формации [16]. С помощью трейсинга субъединицы-А холерного токсина, после его введения в каудальную часть вентральных отделов продолговатого мозга (латеральное ретикулярное ядро), ретроградно меченые клетки идентифицированы в I-III пластинах заднего рога спинного мозга [16].

К настоящему времени доказано, что ретикулярная формация ствола головного мозга является не только релейным звеном для передачи ноцицептивной информации. На основе анализа информации, поступающей в ретикулярную формацию, формируются соматические и висцеральные рефлексы. Через связи ретикулярной формации с гипоталамусом, базальными ядрами и лимбической системой реализуются нейроэндокринный и эмоционально-аффективный компоненты боли [1, 2, 3, 10, 13].

При системном введении эндотоксина крысам, обнаружена экспрессия *c-fos* белка в паравентрикулярном, супраоптическом и аркуатном ядрах гипоталамуса, а также в области А1 вентролатеральных отделов продолговатого мозга. Ранее было показано [2], что, по крайней мере, четыре области ствола головного мозга (ядро солитарного тракта, нейроны каудальных участков вентролатеральных отделов продолговатого мозга, парабрахияльные ядра и латеро-теgmentальные ядра) вовлекаются в передачу висцеральной сенсорной информации к перивентрикулярным, паравентрикулярным и аркуатным ядрам гипоталамуса.

Наши эксперименты показали [1, 3, 10, 13, 21], что аппликация липополисахарида *E. coli* на вентральную поверхность гипоталамуса и продолговатого мозга сопровождается изменением порога болевого восприятия. Интересно отметить, что чувствительность структур вентральных отделов продолговатого мозга к эндотоксину (в отношении формирования ноцицептивных ответов) выше, чем у структур вентральных отделов гипоталамуса.

Околыводопроводное серое вещество среднего мозга традиционно рассматривается как одна из ключевых структур регуляции болевой чувствительности. При раздражении этих областей ствола головного мозга у кошек отмечена вокализация, расширение зрачков, прижатие ушей. У людей раздражение этой области мозга через хронически имплантированные электроды вызывает диффузные болевые ощущения, сопровождающиеся дискомфортом, страхом, отрицательными эмоциями, негативными вегетативными проявлениями (нарушение моторики кишечника, диарея).

Общеизвестно, что ядра таламуса являются основным релейным звеном всей соматосенсорной системы. Нейроны задней группы ядер и вентробазального таламуса проецируются в соматосенсорные (S_{II} , S_I) зоны коры, орбитальную кору, что обеспечивает выделение таких признаков сигнала, как модальность, локализация, интенсивность и продолжительность. Разрушение вентробазального комплекса таламуса проявляется преходящим устранением точно локализованной боли и изменяет способность к распознаванию ноцицептивных стимулов. Медиальные и интраламинарные ядра таламуса, получающие многочисленные афферентные входы и имеющие обширные корковые проекции, играют, надо полагать, основную роль в интеграции протопатической, плохо локализованной боли. Эти ядра формируют высокоинтегрированные защитные реакции, мотивационно-поведенческие проявления боли и ее аффективное, дискомфортное восприятие. Деструкция этих ядер у животных или людей сопровождается анальгезией и угнетением соответствующих защитных реакций.

МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ БОЛЕВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

В процессе эволюции в организме млекопитающих сформировались специальные системы (ноцицептивные), направленные не только на индикацию стимулов определенной модальности, но и на выделение из них тех, которые способны оказать повреждающее воздействие на организм. Особенностью этих систем является то, что они активируются лишь на ноцицептивные воздействия. Весьма вероятно, что для поддержания относительно постоянного уровня порога болевой чувствительности и для обеспечения его функциональных колебаний в зависимости от флуктуации других гомеостатических констант организма, должна существовать система регуляции порога болевого восприятия.

Одной из попыток объяснения регуляции потока ноцицептивной информации на уровне ее первой релейной станции была теория *gate-control* [20], суть которой заключается в том, что прохождение ноцицептивной импульсации может тормозиться или облегчаться в зависимости от активности нейронов желатинозной субстанции, имеющих разномодальные афферентные входы. Кроме спинального механизма эта теория постулировала наличие специальных супраспинальных структур, осуществляющих контроль афферентной информации, в том числе и ноцицептивной.

На основании нейрохимических, морфологических, физиологических подходов к исследованию феномена стимуляционной анальгезии сформировалась концепция эндогенной антиноцицептивной системы [7,8]. Данная система имеет сложное строение и гетерогенные звенья. Модулирующее действие на ноцицептивную передачу осуществляют различные биологически активные вещества, в число которых входят: серотонин, γ -аминомасляная кислота, норадреналин, энкефалины, эндорфины, нейротензин, аргинин-вазопрессин, глутамат, аспартат.

В последние годы в этом плане интенсивно изучаются структуры ствола головного мозга, осуществляющие нисходящий контроль ноцицепции на уровне дорсального рога спинного мозга [4, 5]. Снижение порога болевой чувствительности при такого рода воздействии достигается за счет угнетения восходящего ноцицептивного потока, формируемого на сегментарном уровне.

Это выражается, в частности, в торможении нейронов заднего рога спинного мозга, связанных с обработкой ноцицептивной афферентации. Кроме того, активация структур, предположительно входящих в антиноцицептивную систему, приводит к возбуждению тех нейронов желатинозной субстанции, которые участвуют в пресинаптическом торможении ноцицептивной сигнализации.

Электрическая стимуляция нейронов преоптической области переднего гипоталамуса ненаркотизированных крыс сопровождается выраженным анальгетическим эффектом, сопоставимым с эффектом после микроинъекции в эту область мозга *DL*-гомоцистеиновой кислоты (которая, как известно, активирует лишь тела нервных клеток). Анальгезия сопровождается двумя типами реакций сердечно-сосудистой системы: а) увеличение артериального давления непосредственно после стимуляции с последующим восстановлением исходного уровня; б) первоначальное снижение артериального давления с последующим восстановлением исходного уровня.

Исследования нейронального субстрата обоих типов реакций показали, что популяция нейронов, находящаяся в вентромедиальной части переднего гипоталамуса на уровне 0,8-1,0 мм роstralнее от брегмы, наряду с ингибирующим влиянием на болевое восприятие, сопровождается гипертензией. В большинстве случаев прессорные реакции сопровождались тахикардией и дилатацией сосудов мышц конечностей. При микроинъекции *DL*-гомоцистеиновой кислоты в более роstralно расположенный участок вентромедиальной части переднего гипоталамуса (1,8 мм от брегмы), анальгезия сопровождалась снижением артериального давления, вазодилатацией и брадикардией [38, 39].

Нейроны преоптической области переднего гипоталамуса не имеют моносинаптических проекций к спинному мозгу, хотя некоторые более каудально и латерально расположенные нейроны гипоталамуса имеют терминали, оканчивающиеся в спинном мозге. Поскольку установлено [18], что нисходящее торможение ноцицептивной афферентации при активации нейронов преоптической области переднего гипоталамуса происходит на сегментарном уровне, то можно предположить, что этот эффект реализуется с участием других супрасегментарных структур. Продемонстрированы проекции нейронов преоптической области переднего гипоталамуса к популяциям нейронов дорсальной и вентральной части околосредного серого вещества среднего мозга, парабрахияльным ядрам моста, нейронам роstralной части вентральных отделов ствола головного мозга.

Выше изложенное позволяет сделать вывод о том, что интеграция сигналов, обеспечивающих нисходящее торможение при активации нейронов преоптической области переднего гипоталамуса, происходит в структурах ствола головного мозга, расположенных более каудально.

При сопоставлении некоторых основных эффектов анальгезии отмечены два относительно независимых пути ее реализации после электрического или химического раздражения нейронов околосредного серого вещества среднего мозга. Наши наблюдения и результаты других авторов позволяют считать, что при активации дорсальной части околосредного серого вещества анальгезия сопровождается увеличением активности мотонейронов спинного мозга: для животных характерно агрессивное поведение с мышечными подергиваниями и вокализацией. Наблюдаемое при этом селективное торможение входа к нейронам дорсального рога от ноцицепторов не блокируется антагонистом опиатных рецепторов – налоксоном. Одновременно отмечается пилоэрекция, расширение зрачков, возрастание частоты сердечных сокращений, повышение артериального давления, констрикция сосудов кожи и вазодилатация в скелетных мышцах.

Этот тип анальгезии полностью блокируется при разрушении нейронов роstralной части вентральных отделов продолговатого мозга. Поэтому можно

предположить, что нейроны ростральной части вентролатеральных отделов продолговатого мозга являются релейными звеньями, связывающими структуры дорсальной части околowodопроводного серого вещества среднего мозга с нейронами спинного мозга.

При активации вентральных отделов околowodопроводного серого вещества наблюдается неселективное торможение афферентного входа к дорсальному рогу от ноцицепторов, а также угнетение активности нейронов вентрального и бокового рогов спинного мозга. Этот тип обезболивания характерен снижением двигательной активности животных, падением системного артериального давления, уменьшением частоты сердечных сокращений, вазодилатацией в скелетных мышцах и внутренних органах. Возможным релейным звеном реализации этих эффектов являются ядра шва. Показаны проекции вентролатеральной части околowodопроводного серого вещества среднего мозга к большому ядру шва [2, 4]; стимуляция нейронов большого ядра шва сопровождается снижением порога болевой чувствительности и гипотензией. После разрушения нейронов вентромедиального отдела ростральной части продолговатого мозга анальгезия и вегетативные эффекты полностью блокируются.

Установлено модулирующее влияние афферентных входов блуждающего нерва на порог болевой чувствительности. Продемонстрировано как облегчение, так и торможение ноцицептивных рефлексов и реакций нейронов дорсального рога при активации афферентов вагуса. Ядро солитарного тракта является ключевым релейным звеном, обеспечивающим реализацию этого модулирующего влияния. Антиноцицептивный эффект при стимуляции вагуса ослабляется в случае локальной анестезии или деструкции ядра. Микроинъекция глутамата в ядро солитарного тракта или его электрическая стимуляция приводит к ослаблению ноцицептивных рефлексов.

Внутрибугарные связи ядра солитарного тракта имеют определенное значение в регуляции процессов болевой чувствительности. От ядра одиночного пучка билатерально направляются энкефалинсодержащие проекции к ростральной и каудальной части вентролатеральных отделов продолговатого мозга. Через эти связи от ядра солитарного тракта к ростральному вентролатеральному ядру реализуется тормозная модуляция рефлекторных ответов. Афферентные волокна блуждающего нерва изменяют активность спинальных нейронов посредством модуляции нисходящих ингибирующих проекций, берущих начало в большом ядре шва. Блокада локальными анестетиками или деструкция вентролатеральных или вентромедиальных отделов продолговатого мозга в значительной степени ослабляет влияние стимуляции афферентов вагуса.

В ряде работ обсуждается участие опиоидных пептидов в регуляции порога болевой чувствительности при микроинъекции клонидина в ядро солитарного тракта [14]. Анальгетический эффект клонидина блокировался антагонистом опиатных рецепторов налоксоном. Введение антисыворотки к β -эндорфину в желудочки мозга или ядро одиночного пучка также блокировало анальгетический эффект клонидина при его центральном введении.

Продемонстрировано участие в указанных процессах моноаминов. Локальная аппликация α_2 -адреномиметика клонидина к различным участкам вентральной поверхности ствола головного мозга способна закономерно изменять паттерн ноцицептивных ответов (дозозависимый анальгетический эффект, гипотермия и гипотензия) [3]. В экспериментах на крысах доказано участие α_2 -адренергических рецепторов ствола головного мозга в тоническом торможении ноцицептивного входа к структурам ростральной части вентро-

медиального отдела продолговатого мозга. Активация α_2 -адренорецепторов вентромедиальной части продолговатого мозга сопровождалась снижением болевой чувствительности у ненаркотизированных крыс, однако добавление барбитуратов блокировало изменение порога болевой чувствительности после возбуждения адренергических рецепторов на клетках ядер шва. Таким образом, антиноцицептивные действия адренергического входа к нейронам вентральных отделов ствола головного мозга реализуются в зависимости от функционального состояния ретикулярной формации мозга.

Клетки голубоватого места, оказывающие ингибирующее влияние на нейроны дорсального рога, получают модулирующий (включающий, возбуждающий или тормозный) вход от ядра солитарного тракта. Это влияние реализуется через вентролатеральный канатик и опосредуется α_2 -адренорецепторами спинного мозга.

Вентромедиальные отделы роstralной части продолговатого мозга крыс включают большое ядро шва и α -часть гигантоклеточного ядра. Аксоны нейронов вентромедиальных отделов продолговатого мозга через дорсолатеральный канатик спинного мозга достигают I, II, V, VI и VII пластины по Рэкседу, где содержатся терминалы ноцицепторов и нейроны, реагирующие на повреждающие воздействия и проецирующиеся в ствол головного мозга и таламические ядра.

В вентромедиальной части продолговатого мозга идентифицированы три различные популяции нейронов на основе изменений их электрической активности при осуществлении защитных рефлексов в ответ на ноцицептивную стимуляцию. Клетки первого типа («on-клетки») увеличивали частоту своих разрядов непосредственно перед появлением моторного компонента рефлекса. Для клеток второго типа («off-клетки») характерна блокада электрической активности за 400 мс до начала реализации этого рефлекса. Клетки третьего типа не изменяли частоту разрядов на ноцицептивное раздражение.

Популяции «on» и «off-клеток» в вентромедиальных отделах продолговатого мозга распространены диффузно. Каждый класс клеток обладает способностью к реципрокной нейрональной активности, зависящей от ряда условий. Аксоны «off-клеток» имеют большое число разветвлений в пределах этой области, а терминалы «on-клеток» либо вообще не имеют проекций, либо их распределение очень ограничено.

Микроинъекция морфина или опиоидных пептидов в вентромедиальные отделы продолговатого мозга сопровождается анальгетическим эффектом. Введение ингибиторов энкефалиназы в этот участок мозга оказывает дозозависимый антиноцицептивный эффект, блокируемый налоксоном. Поскольку агонисты опиоидных рецепторов ингибируют активность нейронов, то, по-видимому, опиоидные пептиды растормаживают «off-клетки» вентромедиальных отделов продолговатого мозга.

В вентромедиальных и вентролатеральных отделах продолговатого мозга обнаружены терминалы и тела нервных клеток, содержащие энкефалин. Источники энкефалин-содержащих терминалей окончательно не установлены, но ими могут являться нейроны околосредоводопроводного серого вещества среднего мозга и *n. coeruleus/subcoeruleus*.

Ядра шва продолговатого мозга являются источником многочисленных серотонинсодержащих проекций к спинному мозгу. Интратекальное введение веществ, истощающих уровень серотонина в спинном мозгу, блокировало

анальгезию, вызванную микроинъекцией морфина в вентромедиальные отделы продолговатого мозга.

Нейроны, содержащие нейротензин, являются главным компонентом проекций вентролатеральных отделов околосредоводопроводного серого вещества среднего мозга к нейронам вентральных отделов продолговатого мозга. В этой области расположены рецепторы с высоким аффинитетом к нейротензину. Микроинъекция нейротензина в этот участок вентральной поверхности сопровождается дозозависимым снижением порога болевой чувствительности.

Известно, что каждое из пептидных соединений вызывает ряд эффектов, которые лишь на первый взгляд не имеют отношения к системам контроля болевой чувствительности. Например, при исследовании опиоидной анальгезии в периферических тканях установлено нейроиммунное взаимодействие. Инициация воспалительного процесса приводит к усилению транспорта опиоидных рецепторов [24], синтезу эндогенных опиоидных пептидов клетками иммунной системы, что в конечном итоге сопровождается выраженным анальгетическим эффектом. Блокада налоксоном опиоидных рецепторов после введения эндотоксина в субарахноидальное пространство вентральных отделов переднего гипоталамуса ослабляла ноцицептивный и температурный ответы, типичные для аппликации эндотоксина.

Мощным стимулом для секреции опиоидов являются ИЛ-1 β , кортикотропин, поскольку установлено [24], что и кортикотропин и ИЛ-1 β могут стимулировать синтез опиоидов *in vitro*, а введение кортикотропина и ИЛ-1 β в область воспалительного очага сопровождается анальгезией.

Многие из эффектов интерлейкина и, в частности, его влияние на порог болевой чувствительности, связывают с образованием в очаге воспаления разнообразных метаболитов арахидоновой кислоты, и в первую очередь – простагландинов.

Блокада синтеза простагландинов в наших экспериментах с аппликацией эндотоксина на вентральную поверхность переднего гипоталамуса ослабляла ноцицептивный и температурный ответы, характерные для центрального введения липополисахарида *E. coli*.

Подкожное введение простагландина E_2 приводит к снижению порога болевой чувствительности, по-видимому, связанному с активацией ноцицепторов периферических тканей. Центральное (внутрижелудочковое) введение простагландинов D_2 и $F_2\alpha$ сопровождается анальгезией. Разноречивые результаты получены в экспериментах с введением простагландина E_2 в боковой желудочек крыс: введение 0,12-23,5 мкг/кг простагландина E_2 увеличивало латентный период отдергивания лап в тесте горячей пластины [22], а введение 5 и 50 мкг/кг простагландина E_2 по данным [23] сопровождалось гиперальгезией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ноцицептивные раздражители относятся к воздействиям, которые могут привести к изменениям гомеостаза. Считается, что в процессе филогенеза сформировались разноуровневые механизмы, обеспечивающие реакции типа устранения, избегания и т.п., если контакт с внешним воздействием превышает некий оптимальный уровень. У позвоночных эти функции обеспечиваются главным образом на сегментарном уровне.

Не вызывает сомнения, что в условиях биосоциального взаимодействия человек нередко сталкивается с ситуациями, когда он вынужден переносить ноцицептивные стимулы во имя более важных биологических и, возможно, социальных мотиваций (сохранение потомства, продолжение рода и т.д.). Мы полагаем, что в ходе эволюции сформировались нейрональные механизмы, которые оказывают модулирующее воздействие на процессы формирования афферентного потока как на сегментарном, так и, видимо, на супрасегментарном уровне. Подобные биологические системы управления, несомненно, имеют

адаптивное значение, так как способны обеспечивать устойчивое состояние организма в таких ситуациях, когда входной сигнал приобретает физиологически недопустимые значения.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. **Акулич Н.В.** Гипо- и гипералгезия при аппликации липополисахарида *E.coli* на вентральную поверхность ствола головного мозга // IX съезд Белорусского общества физиологов. Тез. докл. Минск, 1996. – С. 3-4.
2. **Кульчицкий В.А.** Фундаментальные и прикладные аспекты физиологии вентральных отделов продолговатого мозга // Успехи физиол. наук. – 1993. – Т. 35, № 3. – С. 77-94.
3. **N.V. Akulich.** The ventral medulla oblongata in rats as a trigger area of physiological effects of clonidine. In: XXXIII World Congress of Physiol., 1997, St. Petersburg.
4. **Basbaum A.I., Fields H.L.** Endogenous pain control systems: Brainstem spinal pathways and endorphin circuitry // *Ann. Rev. Neurosci.* – 1984. – Vol. 7, № 1. – P. 309-338.
5. **Besson J.M., Chaouch A.** Peripheral and spinal mechanism of nociception // *Physiol. Rev.* – 1987. – Vol. 67, № 1. – P. 67-186.
6. **Carstens E.** Neural mechanism of hyperalgesia: peripheral or central sensitisation? // *NIPS.* – 1995. – Vol. 10. – P. 260-265.
7. **Cervero F., Jonig W.** Visceral nociceptors: a new world order? // *TINS.* – 1992. – Vol. 15, № 10. – P. 374-378.
8. Differential induction of *c-Fos* immunoreactivity in hypothalamus and brain stem nuclei following central and peripheral administration of endotoxin / Wan W., Janz L., Vriend C.Y. et al. // *Brain Res. Bull.* – 1993. – Vol. 32, № 3. – P. 581-587.
9. **Fields H.I., Heinricher M.M., Mason P.** Neurotransmitters in nociceptive modulatory circuits // *Ann. Rev. Neurosci.* – 1991. – Vol. 14, № 4. – P. 219-245.
10. First and second phases of biphasic fever: two sequential stages of sickness syndrome? / Romanovsky A.A., Kulchitsky V.A., Akulich N.V. et al. // *Am. J. Physiol.* – 1995. – Vol. 271, № 3. – R244-R253.
11. **Holstege G.** Some anatomical observation on the projection from the hypothalamic to brainstem and spinal and spinal cord: an HRp and autoradiographic tracing study in the cat // *J. Comp. Neurol.* – 1987. – Vol. 260, № 1. – P. 98-126.
12. **Hunt S.P., Lovick T.A.** The distribution of serotonin, Met-enkephalin and β b-lipotropin-like immunoreactivity in neuronal perikarya of the cat brainstem // *Neurosc. Lett.* – 1982. – Vol. 30, № 1. – P. 139-145.
13. **S.V. Koulchitsky, N.V. Akulich, A.A. Sychov & A.A. Romanovsky.** Functional heterogeneity of the ventral surface of the rat brain: thermal and nociceptive responsiveness to the rat brain. // In: *Thermoregulation and temperature adaptation*, edited by V.N. Gourine. Minsk. – 1995. – P. 107-109.
14. **Kunos G., Mosqueda-Garsia R., Mastriani J.A.** Endorphinergic mechanism in the control cardiovascular and analgesic effects of clonidine // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 1986. – Vol. 65, № 8. – P. 1624-1632.
15. **Levine J.D., Fields H.L., Basbaum A.J.** Peptide and primary afferent nociceptors // *J. Neurosci.* – 1993. – Vol. 13, № 6. – P. 2273-2286.
16. **Lima D., Coimbra A.** Neurones in the substantia gelatinosa rolandi (lamina II) project to the medulla oblongata in the rat // *Neurosc. Lett.* – 1991. – Vol. 132, № 1. – P. 16-18.
17. **Lovick T.** Central nervous system integration of pain control and autonomic function // *NIPS.* – 1991. – Vol. 6, № 3. – P. 82-86.
18. **Lumb B.M., Lovick T.A.** The rostral hypothalamus: an area for integration of autonomic

- and sensory responsiveness // J. Neurophysiol. -1993. – Vol. 70, № 4. – P. 1570 - 1577.
19. **McMachon S.B. and Wall P.D.** A system of rat spinal cord lamina I cells projection through the contralateral dorsolateral funiculus // J. Comp. Neurol. – 1983. – Vol. 214, № 3. – P.217-223.
 20. **Melzak R., Wall R.D.** Pain mechanism: a new theory // Science Wash. DC. – 1965. – Vol. 150. – P. 951-979.
 21. Nociception in systemic inflammatory response: hyper- or hypoalgesia? / V.A.Kulchitsky, N.V.Akulich, S.V.Koulchitsky et al. // FASEB J. – 1996. – Vol. 10. – A 120.
 22. **Ohkubo T., Shibata M., Tachashi H.** Effect of prostaglandin D2 on pain and inflammation // Jpn. J. Pharmacol. – 1983. – Vol.33, № 2. – P. 264-266.
 23. **Oka T., Aou S., Hori T.,** Intracerebroventricular injection of interleukin-1b- induces hyperalgesia in rats // Brain Res. – 1993. – Vol. 624, № 1. – P. 61-68.
 24. Opioids from immunocytes interact with receptors on sensory nerves to inhibit nociception in inflammation / Stein C., Hassan A.S., Przewlowski R. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA - 1990. - Vol. 87. - P. 5935-5939.