

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

მანანა ფრუიძე

**ანტიბიოტიკოტერაპიის ცენტრალური
მექანიზმები და მათი ცვლილებები
პათოლოგიის დროს**

(ექსპერიმენტულ-კლინიკური გამოკვლევა)

14.00.16 – პათოფიზიოლოგია

მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორის
სამეცნიერო ხარისხის მოსაპოვებლად წარმოდგენილი

დ ი ს ე რ ტ ა ც ი ა

სამეცნიერო კონსულტანტი:

ვ. მალოლეტნევი,
მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი,
პროფესორი

სარჩემი

შესავალი.....	4
<i>პრობლემის აქტუალობა.....</i>	4
<i>კვლევის მიზანი და ამოცანები.....</i>	12
<i>მიღებული შედეგების მენიერული სიახლე.....</i>	14
<i>მიღებული შედეგების თეორიული და პრაქტიკული მნიშვნელობა.....</i>	16
<i>დასაცავად გამოტანილი ძირითადი დებულებები.....</i>	17
<i>სადისერტაციო ნაშრომის აკრობაცია.....</i>	18
<i>კუბლიკაციები.....</i>	19
<i>სადისერტაციო ნაშრომის სტრუქტურა და მოცულობა.....</i>	19
ლიტერატურის მიმოხილვა.....	20
<i>ტკივილის სახეები.....</i>	20
<i>ტკივილის თეორიები.....</i>	24
<i>ტკივილის პერიფერიული მექანიზმები.....</i>	26
<i>ტკივილის ცენტრალური მექანიზმები.....</i>	30
<i>ტკივილის სპინალური მექანიზმები.....</i>	30
<i>ტკივილის მექანიზმები თავის ტვინის დონეზე.....</i>	39
<i>ანალგეზიის მექანიზმები.....</i>	54
კვლევის მასალა და მეთოდები.....	75
<i>კვლევის ობიექტი.....</i>	75
<i>ზოგადი მეთოდები.....</i>	76
<i>ცალკე გამოკვლევების დიზაინი.....</i>	84

<i>მონაცემების სტატისტიკური დამუშავება</i>	91
მიღებული შედეგები და მათი განხილვა	92
<i>თალამუსის როლი ნოციცივეციის რეგულაციაში</i>	92
<i>მტკივნეული გაღიზიანების აღქმაში მონაწილე ქერქის, გაზალური პირთვეებისა და მეზენცეფალური წარმონაქმნების ინდენტიფიკაცია</i>	117
<i>ნათხემის როლი ნოციცივეტურ პროცესებში</i>	126
<i>ვარმაკოლოგიური ანტინოციცივეციის მექანიზმები</i>	141
<i>ვარმაკოლოგიური ანტინოციცივეციის ევბ-ს მარკერები</i>	160
ზოგადი დასკვნა	166
დასკვნები	168
პრაქტიკული რეკომენდაციები	172
შემოკლებათა ნუსხა	174
ლიტერატურა	175

უესაგალი

პრობლემის აქტუალობა

ყოველწლიურად მზარდი ინტერესი ტკივილის პრობლემისადმი განპირობებულია იმ ადამიანთა კონტინგენტის მატებით, რომლებსაც აღენიშნებათ სხვადასხვა სახის ტკივილის სინდრომი. მკვლევარები ინტენსიურად განაგრძობენ ტკივილისა და ტკივილსაწინააღმდეგო რეაქციების მაკონტროლებელი მიზანმიმართული გზების ძიებას. ასეთი ძიების მნიშვნელოვან მიმართულებას წარმოადგენს ცენტრალური ნეიროქიმიური და ნეიროფიზიოლოგიური მექანიზმების დადგენა, რომლებიც აკონტროლებენ ორგანიზმის საპასუხო რეაქციის ინტენსივობას მტკივნეული გაღიზიანების საპასუხოდ.

ნოციცეპტის უკანასკნელი რგოლი ტკივილის შეგრძნებაა. ტკივილის ინფორმაციას აღიქვამს სენსორული ნეირონები, ე.წ. ნოციცეპტორები, რომელთა სიგნალები აღწევს ზურგის ტვინს და იქიდან სპეციფიკური გზებით – თავის ტვინს [Willis W.D. Jr, Westlund K.N., 2001]. თალამუსი ტვინის ის დრმა სტრუქტურაა, რომელიც ამ იმპულსების ძირითადი მიმღებია [Martin R.J., Apkarian A.V. et al., 1990]. თალამუსის ლატერალური სტრუქტურები უზრუნველყოფს ტკივილის სენსორულ-დისკრიმინაციულ ხარისხს (მტკივნეული სტიმულის სომატოტოპიკა, მისი ხანგრძლივობა, ინტენსივობა და სხვ.), მედიალური თალამური უბნები მონაწილეობენ ტკივილის მოტივაციურ-ემოციურ-აფექტურ

ასპექტებში (ახალი სომესტეტური სტიმულების გამოყოფა, ახალი პოტენციურად საშიში სიტუაციის ინფორმაციის სწრაფი გადაცემა) [Лиманский Ю.П., 1986]. ნოციცეპტური იმპულსაცია აღწევს თალამუსის სპეციფიკურ ვენტრალურ ბირთვებს (უკანა მედიალურსა და ლატერალურს – ვპმბ, ვპლბ და წინას და უკანას – ვაბ, ვპბ) და ნაკლებად – არასპეციფიკურ ბირთვებს (ცენტრომედიალურს – ცმბ და რეტიკულურს – რბ) [Kim D., Park D. et al., 2003; Tang J.S., Yuan B. et al., 1995]. ამ ბირთვებში მრავლად არის წარმოდგენილი ნეირონები, რომლებიც მტკივნეულ გაღიზიანებაზე რეაგირებენ [Bordi F., Quartaroli M.J., 2000; Абзианидзе Е.В., Бутхузи С.М. и др., 1990].

თალამუსის სპეციფიკურ ბირთვებში მტკივნეული გაღიზიანების საპასუხოდ აქტიურდებიან ნეირონების 80%, 15% – როგორც მტკივნეულ, ისე უმტკივნეულო გაღიზიანებაზე, ხოლო ნეირონების 5% მტკივნეულ გაღიზიანებას შეკავებით პასუხობს. ზ. საყვარელიძის (1999), ნ. ინწკირველისა და სხვ. (2000) ექსპერიმენტებით დადგენილ იქნა, რომ თალამუსის არასპეციფიკური ბირთვების ნეირონების 40% შეკავებით რეაგირებს მტკივნეულ სტიმულზე, 47,5% ნეირონებისა აქტივირდება როგორც მტკივნეულ, ისე უმტკივნეულო გაღიზიანებაზე და 12,5% პასუხობს მხოლოდ მტკივნეულ გაღიზიანებას [ინწკირველი ნ., ბოკერია თ. და სხვ., 2000].

1969 წელს რეინოლდსმა [Reynolds D., 1969] პირველმა აჩვენა, რომ

ცენტრალურ რუს ნივთიერებას (ზრნ) აქვს ანალგეზიური მოქმედება. შემდგომი გამოკვლევებით დადგინდა, რომ ანალგეზია და ჰიპოანალგეზია აღინიშნება, აგრეთვე, თავის ტვინის მრავალი წარმონაქმნის გაღიზიანებისას [Bekaia G., Sakvarelidze Z. et al., 1997; Абзианидзе Е.В., Бутхузи С.М. и др., 1990]. თავის ტვინის სტრუქტურებში (ნაკერის ბირთვები, ცენტრალური რუსი ნივთიერება, ჰიპოთალამუსი, სენსომოტორული, სუპრასილვიური ხეველი) და თალამუსის არასპეციფიკურ ბირთვებში [Инцкирвели Н.А., Бокерия Т.Б. и др., 2000; საყვარელიძე ზ., 1999] არის ნეირონები, რომელთა აქტივობა მტკივნეული გაღიზიანების საპასუხოდ ითრგუნება. თალამუსის არასპეციფიკური ცენტრომედიალური და რეტიკულური ბირთვების გაღიზიანებით კავდება სამწვერა ნერვის ბირთვის ნეირონების გამოწვეული ნოციციტური აქტივობა, რაც მიგვანიშნებს ამ ბირთვების დადამავალ ანტინოციციტურ მოქმედებაზე [ინწკირველი ნ., ბოკერია თ. და სხვ., 2000; Bekaya G., Sakvarelidze Z., 1999]. გამოითქვა მოსაზრება, რომ ეს ნეირონები ანტინოციციტურია, და შეიქმნა კონცეფცია თავის ტვინის ენდოგენური ანალგეზიური ანუ ანტინოციციტური სისტემის შესახებ. მალე დადგენილ იქნა, რომ ტკივილისა და გაუტკივარების წარმოქმნის პროცესები ყოველ კონკრეტულ შემთხვევაში უზრუნველყოფილია და ხორციელდება შერჩევითი და სპეციფიკური ნეიროქიმიური (ოპიატური, კატექოლამინური, სეროტონინური და სხვ. პეპტიდური) და ნეირო-

ფიზიოლოგიური მექანიზმებით [Giordano J., Schultea T., 2004; Bordi F., Quartaroli M.J., 2000; Bekaya G., Sakvarelidze Z., 1999, 1997; Vetrile L.A., Basharova L.A. et al., 1993].

ტკივილის მაკონტროლებელი თალამური ნეიროქიმიური მექანიზმები დღემდე დაზუსტებული არ არის, რამდენადაც ამ სტრუქტურის ანტინოციცეპტური უბნები შედარებით გვიან იქნა იდენტიფიცირებული [საყვარელიძე ზ., 1999; Bekaya G., Sakvarelidze Z. et al., 1997]. თალამუსის არასპეციფიკური ბირთვების ანალგეზიური გავლენა თალამუსისა და თავის ტვინის ქერქის ნოციცეპტურ ნეირონებზე ასევე პრაქტიკულად შესწავლილი არ იყო.

ტკივილისა და ანალგეზიის მექანიზმების შესწავლა სამედიცინო და სოციალური მნიშვნელობის ერთ-ერთ აქტუალურ პრობლემად რჩება. ჯმთ-ს მონაცემებით [Latthe P., Latthe M. et al., 2006; WHO, 2004] ქრონიკულ დაავადებათა 70%-ში აღინიშნება თანმხლები ტკივილის სინდრომი, ბევრ შემთხვევაში კი თვითონ ტკივილის სინდრომი (ქრონიკული, ანუ პათოლოგიური ტკივილის არსებობით) იწვევს შრომისუნარიანობის მნიშვნელოვან დაქვეითებას ან სრულ დაკარგვას.

დიდი ხნის განმავლობაში ითვლებოდა, რომ მტკივნეული სტატუსის ჩამოყალიბებასა და ტკივილის მოდულაციაში მხოლოდ ნეირონები მონაწილეობენ. მაგრამ ბოლო წლებში დადგინდა, რომ გლიის უჯრედები – ასტროციტები და მიკროგლიოციტები –

მნიშვნელოვან როლს თამაშობენ ქრონიკული ტკივილის სტატუსის განვითარებასა და შენარჩუნებაში. კერძოდ, ზურგის ტვინის გლიის უჯრედების აქტივაცია აღინიშნება ქრონიკული ტკივილის პირობებში, როგორცაა: ფორმალინის [Fu K-Y., Light A.R. et al., 1999; Sweitzer S.M., Colburn R.W. et al., 1999; Watkins L.R., Martin D. et al., 1997] ან ანთებითი პროცესის სხვა გამომწვევი ნივთიერებების კანქვეშა ინექცია [Watkins L.R., Milligan E.D. et al., 2001a; Watkins L.R., Milligan E.D. et al., 2001b], ინტრაპერიტონეული ანთება [Watkins L.R., Maier S.F., 2000], პერიფერიული ნერვის ტრავმა [DeLeo J.A., Colburn R.W., 1999], ზურგის ტვინის ფესვების დაზიანება ან გადაკვეთა, კბილის პულპის ელექტრული გაღიზიანება [Hashizume H., Rutkowski M.D. et al., 2000; Hashizume H., DeLeo J.A. et al., 2000; Popovich P.G., Wei P. et al., 1997].

ნივთიერებები, რომლებიც არღვევენ გლიის აქტივაციის პროცესს, ტკივილის სტატუსის გაძლიერებასაც აბლოკირებენ [Sweitzer S.M., Shubert P. et al., 2001; Watkins L.R., Milligan E.D. et al., 2001a; Watkins L.R., Milligan E.D. et al., 2001b; Hashizume H., Rutkowski M.D. et al., 2000; Hashizume H., DeLeo J.A. et al., 2000; Watkins L.R., Martin D. et al., 1997]. ზურგის ტვინის ასტროციტების აქტივაცია ითრგუნება ნეიროპათიური ტკივილის მახლოკირებელი ფარმაკოლოგიური პრეპარატების გამოყენებითაც [Garrison C. J., Dougherty P.M. et al., 1994].

ზემოთქმულიდან გამომდინარე, თავის ტვინის სხვადასხვა სტრუქ-

ტურის ასტროციტების რეაქციის შესწავლა ტკივილის და ანალგეზიის ცენტრალური მექანიზმების დადგენისა და ფარმაკოლოგიური ტკივილ-გამაყუჩებელი პრეპარატების ეფექტურობის შეფასების პერსპექტიული მიმართულებაა.

NMDA რეცეპტორები დიდ როლს თამაშობენ ტკივილის გადაცემაში. ისინი მონაწილეობას იღებენ როგორც “გაცხარების” (ფიზიოლოგიური ფენომენი, რომლის გამო ზურგის ტვინის ნეირონები გაძლიერებული აქტივობით პასუხობენ C-ბოჭკოების განმეორებით აქტივაციას) [Diekenson A., Sullivan A., 1987], ასევე ცენტრალური სენსიტიზაციის პროცესებში (ზოგადი ფენომენი, რომლის დროსაც მცირდება სენსორული ნეირონების აგზნებადობის ზღურბლი და ისინი სპონტანურად განიმუხტებიან პერიფერიული მტკივნეული სტიმულაციის შემდეგ) [Dubner R., Ruda M., 1992].

ტკივილის სხვადასხვა ექსპერიმენტულ მოდელში NMDA რეცეპტორების ანტაგონისტებით ბკოლირება იძლევა ანტინოციციკლურ ეფექტს.

კეტამინის პერორალური შეყვანის ანტინოციციკლური ეფექტი პირველად გამოვლენილ იქნა ვირთაგვებში [Baumeister A., Advokat C., 1991] და მაკაკა რეზუსებში [France C., Snyder A.M. et al., 1989] კუდის შეკროთმის ტესტის გამოყენებით, თაგვებში ძმარმჯავით გამოწვეული მტკივნეული გაღიზიანებისას [Finck A., Samaniego E. et al., 1988].

ადამიანებში სუბანესთეტიკური დოზებით, პარენტერალურად შეყვანილ კეტამინს ანალგეზიური თვისებები გააჩნია [Arendt-Nielsen I., Petersen-Felix S. et al., 1995; Sadove M., Shulman M. et al., 1971].

იგივე დოზებით კეტამინის ინექცია კუნთებში ეფექტური იყო პოსტოპერაციული ტკივილის დროს [Maurset A., Skoglund L. et al., 1989; Sadove M., Shulman M. et al., 1971], დამწვრობის ტკივილისას [Slogoff S., Allen G. et al., 1974]. ამას გარდა, კლინიკური გამოკვლევებით დადგინდა, რომ პარენტერალურად შეყვანილი კეტამინი ნეიროპათიურ ტკივილსაც ამცირებს [Max M., Byas-Smith M.G. et al., 1995].

თანამედროვე მონაცემები მიუთითებს ფსიქომოციური სფეროს დისფუნქციასა და თავის ტვინში სეროტონინის დონის ცვალებადობას შორის გარკვეული კავშირის არსებობაზე [Steiner M., 2000]. ასეთი დარღვევების კორექცია შესაძლებელია სეროტონინის უკუტაცების სელექტიური მაინჰიბირებელი ანტიდეპრესანტებით [Dimmock P.W., Wyatt K.M. et al., 2000; Fishbain D., 2000; Freeman E., Sondheimer S. et al., 2000; Fredman S.J., Fava W. et al., 2000]. რადგან ქრონიკული ტკივილის სინდრომის მქონე ადამიანებს ასევე აღენიშნებათ ფსიქომოციური სფეროს გამოსატული დისფუნქცია, ანტიდეპრესანტების ტკივილგამაყუჩებელი მოქმედების შესწავლა პერსპექტიულ ამოცანად გვესახება, რომლის გადაწყვეტა მოგვცემს ქრონიკული ტკივილის მკურნალობის ეფექტურ საშუალებას.

ნებისმიერი სპეციალობის ექიმისთვის ცნობილია ტკივილისა და მისი მკურნალობის პრობლემა. სამწუხაროდ, ტკივილის ფუნდამენტური ნეირობიოლოგიური, პათოფიზიოლოგიური და პათოგენეტიკური ასპექტების შესწავლაში გარკვეული პროგრესის მიუხედავად, ტკივილის მკურნალობასთან დაკავშირებული, კლინიკური მედიცინისთვის პრიორიტეტული საკითხები ჯერჯერობით გადაუჭრელი რჩება. საკმარისია აღვნიშნოთ, რომ დღემდე არ არსებობს ტკივილის ინტენსივობის განმსაზღვრელი საიმედო, ობიექტური და ადეკვატური მეთოდი [Джеймисон Р.Н., 1998; Tollison C.D., 1998]. სავარაუდო მეთოდის დამუშავებისათვის საჭირო ერთიანი თეორიული ბაზაც არ შექმნილა [Price D.D., 2000].

ამ მდგომარეობის ძირითად მიზეზს წარმოადგენს ის ფაქტი, რომ ტკივილი როგორც სენსორული და ემოციური განცდა არის სუბიექტური აღქმის კატეგორია, ანუ შეგრძნება, რომელსაც აკონტროლებენ: შეგნება, ქცევა და სხვა ფაქტორები, მაგალითად, წინასწარი გამოცდილება და აღზრდა. ამიტომ სხვადასხვა ადამიანი აღიქვამს ტკივილს თავისებურად, და ადამიანების მტკივნეული შეგრძნების გაზომვა ან შედარება პრაქტიკულად შეუძლებელი ხდება ინდივიდუალური სხვაობების გამო.

ტკივილის შეფასების ყველა არსებული ციფრული სისტემა შეზღუდულია საიმედოობის თვალსაზრისით [Tollison C.D., 1998]. ტკივილის

ინტენსივობის რაოდენობრივ შეფასებას დიდი მნიშვნელობა აქვს, რადგან იგი ხშირად არის თერაპიული კორექციის ერთადერთი გადამწყვეტი ჩვენება და, ამავე დროს, მისი ადეკვატურობისა და ეფექტურობის ინფორმატიული მაჩვენებელი.

ზემოსხენებული მიზეზების გამო ქრონიკული ტკივილის სინდრომის მქონე პაციენტების მდომარეობის ინფორმატიული მაჩვენებლის დამუშავება, რომელიც შეიძლება გამოყენებულ იქნას სკრინინგული და დიაგნოსტიკური გამოკვლევებისას, თანამედროვე მეცნიერების აქტუალური პრობლემაა. ამ მიზნის მიღწევის ერთ-ერთი პერსპექტიული გზა არის მუბ-ის რაოდენობრივი და თვისობრივი მაჩვენებლების ანალიზი.

კვლევის მიზანი და ამოცანები

კვლევის *მიზანია* ანტინოციცეპციის ცენტრალური ფიზიოლოგიური, ნეიროქიმიური და ფარმაკოლოგიური ასპექტების შესწავლა. ამ მიზნის განხორციელებისათვის დასახულ იქნა შემდეგი კონკრეტული *ამოცანები*:

1. თალამუსის როლის დადგენა ნოციცეპციის რეგულაციაში:

- თალამუსის არასპეციფიკური ბირთვების (ცენტრომედიალური და რეტიკულური) ანტინოციცეპტური გავლენის დადგენა სამწვერა ნერვის ბირთვის, ნაკერის დორსალური ბირთვისა და ჰიპოთალამუსის ნოციცეპტურ ნეირონებზე.

- თალამუსის სპეციფიკური და არასპეციფიკური ბირთვების ანტინოციცეპტური აღმავალი (თავის ტვინის ქერქზე) და დაღმავალი (სამწვერა ნერვისა და ნაკერის ბირთვებზე, ცენტრალურ რუხ ნივთიერებაზე) გავლენის ნეიროქიმიური მექანიზმების დადგენა.
 - თალამუსის არასპეციფიკური ბირთვების (ცენტრომედიალური და რეტიკულური) სტიმულაციით სენსომოტორული ქერქის ნოციცეპტური ნეირონების გამოწვეული აქტივობის შეკავების გზების დადგენა.
2. თავის ტვინის სხვადასხვა სტრუქტურებში მტკივნეული გაღიზიანების შემდეგ ნეირონების, გლიის უჯრედების რაოდენობისა და გლიის ინდექსის განსაზღვრა.
 3. აგრესიასა და ანტინოციცეპციის პროცესებს შორის ურთიერთობის დადგენა:
 - ცენტრალური რუხი ნივთიერების როლის გარკვევა აგრესიული ქცევის პათოგენეზში.
 - 5-ოქსიტრიპტოფანის ეფექტების შეფასება ბუნებით აგრესიული და ტესტოსტერონის გავლენით გააგრესიულებული ვირთაგვების ქცევაზე.
 4. ფარმაკოლოგიური ნივთიერებების ანალგეზიური მოქმედების მექანიზმების დადგენა:

- ბენზოდიაზეპინების (მიდაზოლამის) ანალგეზიური და ქცევითი ეფექტების გამოვლენა ვირთაგვებში.
 - თავის ტვინის სხვადასხვა სტრუქტურებში ადგილობრივ სისხლის ნაკადზე კეტამინის (NMDA რეცეპტორების ბლოკატორის) სხვადასხვა დოზების გავლენის დადგენა.
 - ქრონიკული ტკივილის სინდრომის მქონე პაციენტებში სეროტონინის უკუტაცების მაინჰიბირებელი ანტიდეპრესანტებით მკურნალობის ეფექტურობის შეფასება.
5. მკურნალობის პროცესში ქრონიკული ტკივილის დინამიკის ემბ-ის მარკერების დაფიქსირება.

მიღებული შედეგების მცნიერული სიახლე

- დადგენილია, რომ თალამუსის არასპეციფიკური ბირთვების (ცენტრომედიალური და რეტიკულური) ანტინოციცეპტური გავლენა სამწვერა ნერვის ბირთვისა და ნაკერის დორსალური ბირთვის ნეირონებზე, გარდა პირდაპირი გზებისა, ხორციელდება ცენტრალური რუხი ნივთიერების საშუალებით და ეს ზეგავლენა ოპიატური ბუნებისაა.
- დადგენილია, რომ თალამუსის არასპეციფიკური ბირთვები მოქმედებენ ჰიპოთალამუსის სხვადასხვა უბნებზე, გარდა ცნობილი პირდაპირი გზებისა, ცენტრალური რუხი ნივთიერებისა და ნაკერის დორსალური ბირთვის მეშვეობით. ცენტრალური რუხი

ნივთიერების ზეგავლენა ოპიატური ბუნებისაა, ხოლო ნაკერის დორსალური ბირთვის – სეროტონინერგული.

- დამუშავებულია თავის ტვინის ანტინოციცეპტური სტრუქტურების ნეიროქიმიური ურთიერთკავშირების სქემა.
- გლიის ინდექსის გამოთვლით დადგინდა, რომ ცენტრალურ რუხ ნივთიერებაში, ქერქის ფრონტოპარიეტულ ზონასა და სარტყლის ხვეულში, მტკივნეული გაღიზიანებით გამოიწვევა გლიის უჯრედების რეაქცია, რომელიც გამოიხატება მათ გამრავლებაში, ნეირონების რაოდენობა კი არ იცვლება.
- დადგენილია, რომ ცენტრალური რუხი ნივთიერება მონაწილეობას იღებს, ნათხემისა და ჰიპოთალამუსის ბირთვების გააქტივებით გამოწვეული, აგრესიული ქცევის რეგულაციაში.
- დადგენილია კეტამინის (NMDA რეცეპტორის ბლოკატორის) თავის ტვინის სტრუქტურების ადგილობრივ სისხლის ნაკადზე მოქმედების ორფაზიანი ეფექტი. პირველ ფაზაში ვლინდება ადგილობრივი სისხლის ნაკადის მკვეთრი დოზადამოკიდებული დაქვეითება, მეორე ფაზაში კი მისი შემდგომი მატება. ნაჩვენებია კეტამინის ანალგეზიური თვისებები.
- დადგენილია, რომ სეროტონინის უკუტაცების მახლოკირებელი ანტიდეპრესანტების (ქლომიპრამინი) ანალგეზიური ეფექტი რამდენიმე დღით წინ უსწრებს მათ ფსიქოტროპულ ეფექტს, რაც განაპირობებს

ქრონიკული ტკივილის სინდრომის მკურნალობის სქემაში, მათი ჩართვისას, ტკივილის ინტენსივობის მნიშვნელოვან დაქვეითებას.

- აღმოჩენილია ტკივილის დინამიკისათვის დამახასიათებელი ემბ-ის მაჩვენებლების ცვლილებები.

მიღებული შედეგების თეორიული და პრაქტიკული მნიშვნელობა

ნაშრომი მნიშვნელოვნად აღრმავებს ცოდნას თავის ტვინის ანტინოციცეპტური სისტემის ფიზიოლოგიისა და ნეიროქიმიური მექანიზმების შესახებ. ტკივილის მაკონროლებელი სტრუქტურებისა და მათი ზეგავლენის ელექტროფიზიოლოგიური გზებისა და ნეიროქიმიური (ადრენერგული, დოფამინერგული, სეროტონინერგული, ოპიატური) მექანიზმების დადგენა გვაძლევს ტკივილის კონტროლის მეთოდების (მათ შორის ნეიროფარმაკოლოგიური მეთოდების) დამუშავების საშუალებას.

მტკივნეული გაღიზიანებისას, თავის ტვინის სხვადასხვა უბანში გლიის ინდექსის გამოთვლით ცვლილებების დაფიქსირება, მიუთითებს ტკივილმგრძობიარე სტრუქტურების გამოსავლენად ამ მეთოდის გამოყენების ეფექტურობაზე.

სხვადასხვა ჯგუფის ფარმაკოლოგიური პრეპარატების (ანტიდეპრესანტები, ანესთეტიკები, სედატიური საშუალებები) ანალგეზიური თვისებების წარმოდგენილი დახასიათება გვაძლევს საშუალებას გამო-

ვიყენოთ ისინი არა მხოლოდ პირდაპირი ჩვენებით, არამედ გაუტკივარების მიზნითაც.

ნაშრომში აღმოჩენილი ტკივილის დინამიკისათვის დამახასიათებელი ემბ-ის მაჩვენებლების ცვლილებების გათვალისწინება ტკივილის ობიექტური შეფასების პერსპექტიულ მეთოდად გვევლინება.

დასაცავად გამოტანილი ძირითადი დებულებები

- სამწვერა ნერვის ბირთვის და ნაკერის დორსალური ბირთვის ნეირონებზე თალამუსის არასპეციფიკური ბირთვების ანტინოციცეპტური მოქმედების პირდაპირი გზის გარდა არსებობს მეორე გზაც, რომელიც ოპიატური ბუნებისაა და რეალიზდება ცენტრალური რუხი ნივთიერების საშუალებით.
- თალამუსის არასპეციფიკური ბირთვები ჰიპოთალამუსის სხვადასხვა უბნებს უკავშირდებიან არაპირდაპირი გზითაც, ცენტრალური რუხი ნივთიერების (ოპიატური მექანიზმი) და ნაკერის დორსალური ბირთვის (სეროტონინერგული მექანიზმი) მეშვეობით.
- ცენტრალურ რუხ ნივთიერებაში, ქერქის ფრონტოპარიეტულ ზონასა და სარტყლის ხვეულში მტკივნეული გაღიზიანებისას აღინიშნება გლიის უჯრედების გამრავლება, ნეირონების რაოდენობა კი არ იცვლება.
- ცენტრალური რუხი ნივთიერება აკონტროლებს ნათხემისა და ჰიპოთალამუსის ბირთვების გააქტივებით გამოწვეულ აგრესიულ ქცევას.

- კეტამინის (NMDA რეცეპტორის ბლოკატორი) შეყვანა, თავის ტვინის სხვადასხვა სტრუქტურებში იწვევს ადგილობრივი სისხლის ნაკადის ორფაზიან ცვლილებას – მკვეთრ ღოზადამოკიდებულ დაქვეითებას, რასაც მოსდევს მისი შემდგომი მატება.
- სეროტონინის უკუტაცების მახლოკირებელი ანტიდეპრესანტის, ქლომიპრამინის, ანალგეზიური ეფექტი რამდენიმე დღით წინ უსწრებს მის ფსიქოტროპულ ეფექტს, რაც, ქრონიკული ტკივილის სინდრომის დროს, იწვევს ტკივილის ინტენსივობის მნიშვნელოვან დაქვეითებას.
- ემზ-ის ბეტა-1 დიაპაზონის სიმძლავრის, აბსოლუტური მნიშვნელობის დაქვეითება და ალფა აქტივობის ზონათაშორისი გრადიენტების გაძლიერება, შეესაბამება ტკივილის ინტენსივობის შემცირებას.

სადისერტაციო ნაშრომის აპრობაცია

დისერტაციის მასალები მოხსენებულია საქართველოს ფიზიოლოგთა მეორე ყრილობაზე (თბილისი, 2000, 2-6 ოქტომბერი), საერთაშორისო კონფერენციაზე “სამედიცინო რეაბილიტაცია და რაიტოერაპია” (თბილისი, 2006, 20-24 ივნისი).

ნაშრომი აპრობირებულია ი. ბერიტაშვილის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტის ადამიანის ფსიქოფიზიოლოგიის, ტკივილისა და ანალგეზიის ნეიროფიზიოლოგიის, ცხოველთა ქცევისა და ემოციათა

ფიზიოლოგიის ლაბორატორიების გაფართოებულ სხდომაზე (2006, 25 სექტემბერი).

პუბლიკაციები

დისერტაციის თემაზე გამოქვეყნებულია 11 სამეცნიერო სტატია.

სადისერტაციო ნაშრომის სტრუქტურა და მოცულობა

სადისერტაციო ნაშრომი წარმოდგენილია 227 ნაბეჭდ გვერდზე (კომპიუტერული აკრეფა) და შედგება შემდეგი თავებისაგან: შესავალი, ლიტერატურის მიმოხილვა, გამოკვლევის მასალა და მეთოდები, მიღებული შედეგები და მათი განხილვა, დასკვნები, პრაქტიკული რეკომენდაციები, გამოყენებული ლიტერატურის სია (452 დასახელება). ნაშრომი ილუსტრირებულია 34 სურათით, 1 სქემით და 5 ცხრილით. ნაშრომი შესრულებულია ქართულ ენაზე.

ლიტერატურის მიმოხილვა

ტკივილის შემსწავლელი საერთაშორისო ასოციაციის რეკომენდაციით, ტკივილი წარმოადგენს არასასიამოვნო შეგრძნებასა და ემოციურ განცდას, რომელიც დაკავშირებულია ცოცხალი ქსოვილის რეალურ ან პოტენციურ დაზიანებასთან [ISAP, 1994a].

ტკივილის სახეები

ტკივილის შეგრძნება არაერთგვაროვანია, სხვადასხვა დამაზიანებელი აგენტი ან ფსიქოგენური ფაქტორი ტკივილის განსხვავებულ შეგრძნებას იწვევს, რაც დამოკიდებულია დროის ფაქტორზე, შეგრძნების ინტენსივობასა და კერის ლოკალიზაციაზე. განასხვავებენ: მწვავე და ქრონიკულ, პირველად და მეორად, მწველ და ყრუ, ზედაპირულ და ღრმა, ფიზიკურ და ფსიქოგენურ ტკივილს [ISAP, 1994b].

ზედაპირული და ღრმა ტკივილი

არსებული კლასიფიკაციის მიხედვით, ფიზიკური ტკივილის ერთ-ერთი სახეა ზედაპირული ტკივილი, რომელიც შეიძლება იყოს ჩხვლეტის ან მწველი შეგრძნების მსგავსი. ზედაპირული ტკივილის ამ ორი შეგრძნების ლოკალიზაცია ადვილია, ანუ შესაძლებელია ორგანიზმზე მტკივნეული გამღიზიანებლის ზემოქმედების ადგილის განსაზღვრა და მისგან სწარფი განრიდება [Henderson LA, Bandler R et al., 2006].

ფიზიკური ტკივილის მეორე სახეა შინაგანი ორგანოებისა და საყრდენ-მამოძრავებელი სისტემის დაზიანებით გამოწვეული ტკივილი (ღრმა ტკივილი) [O’neill S, Manniche C, 2006], რომელიც შეიძლება იყოს ყრუ; მისი ლოკალიზაცია გაძნელებულია. ღრმა ტკივილის შეგრძნება დიფუზური ხასიათისაა და შეიძლება პროეცირდებოდეს კანის ზედაპირზეც [Farasyn A., 2006].

ნეიროპათიული ტკივილი

ფიზიკური ტკივილის მესამე სახეა ნეიროპათიული ტკივილი, რომელიც ძლიერი, მწვავე ტკივილის შეგრძნებით ხასიათდება. იგი შეიძლება გამოწვეული იყოს პერიფერიული ნერვის დაზიანებით, მასში პათოლოგიური (მაგალითად, ანთებითი) პროცესის განვითარებით ან მისი კომპრესიით. ნეიროპათიული ტკივილი შეიძლება განვითარდეს ზურგის ტვინის ან თავის ტვინის ღეროვანი და თაღამური სტრუქტურების პათოლოგიითაც [Becerra L, Morris S et al., 2006; Abdi S, Haruo Aet al., 2004].

ზოგიერთ შემთხვევაში ნეიროპათიული ტკივილი წლების განმავლობაში გრძელდება და მისი თავიდან აცილება საკმაოდ რთულია. ამ სახის ტკივილი ზოგჯერ ენდოგენური ანალგეზიური სისტემის პათოლოგიით არის გამოწვეული, რითაც აიხსნება მისი ქრონიკული მიმდინარეობა. აღსანიშნავია ისიც, რომ ქრონიკული ტკივილი შეიძლება იყოს ფსიქოგენურიც.

პირველადი და მეორადი ტკივილი

ფიზიკური ტკივილის სახეობებში განასხვავებენ პირველად და მეორად ტკივილს. პირველადი ტკივილია – ხანმოკლე, ზუსტად ლოკალიზებული, ძლიერი, მწვავე, რომელიც გაივლის 0,5-1 წამის განმავლობაში, შემდეგ კი მოჰყვება მეორადი ხანგრძლივი ტკივილი – მწველი და ძნელად ასატანი, რომლის ლოკალიზაციის დადგენა ძნელია. მეორადი ტკივილის დროს აღინიშნება ცვლილებები გულ-სისხლძარღვთა და სასუნთქ სისტემაში, ზოგჯერ – ცნობიერებაშიც. აღსანიშნავია, რომ მეორად ტკივილს მიაკუთვნებენ აგრეთვე ყრუ ტკივილის შეგრძნებასაც, რომელიც შინაგან ორგანოებსა და სომატურ სისტემაში მიმდინარე პათოლოგიური პროცესების შედეგად წარმოიქმნება და შეიძლება გაგრძელდეს ხანმოკლე პერიოდის განმავლობაში (მწვავე ტკივილი), ან ხანგრძლივად (ქრონიკული ტკივილი) [Shen FH, Samartzis D, Andersson GB., 2006]. ეს უკანასკნელი შეიძლება გახდეს რეაქტიული დეპრესიის მიზეზი.

ფსიქოგენური ტკივილი

ფსიქოგენური ტკივილი ვითარდება ფსიქოლოგიური ან სოციალური ფაქტორების ზეგავლენით. ფსიქოგენური ტკივილის ბუნება, შეიძლება დაუდგენელი დარჩეს, რადგან პაციენტის ქცევა ხშირად არ შეესაბამება მის მიერ აღწერილ მწვავე ტკივილის შეგრძნებას. ფსიქოგენური ტკივილის შეგრძნების ინტენსივობა ხშირად პაციენტის

გუნება-განწყობილების შესაბამისად იცვლება და ფსიქოტროპული პრეპარატებით მკურნალობის შედეგად მცირდება [Covington EC., 2000].

ტკივილის განცდა ხშირად აღენიშნებათ ფსიქიური აშლილობის მქონე პაციენტებს. ღრმა დეპრესია ხშირად ქრონიკული თავის ტკივილის თანხლებით მიმდინარეობს. თავის მხრივ, ქრონიკულმა ტკივილმა შეიძლება გამოიწვიოს რეაქტიული დეპრესია. ასევე ხშირად აღნიშნავენ ტკივილის შეგრძნებას შიზოფრენიით დაავადებულები [Jakubaschk J, Boker W., 1991].

ფანტომური ტკივილი

აღწერილია ტკივილის კიდევ ერთი სახე, ე.წ. ფანტომური ტკივილი. ზოგიერთ შემთხვევაში ის არის ძლიერი, მწვავე, და აღიქმება არარსებული, მოკვეთილი კიდურის რომელიმე ნაწილში. ასეთ პაციენტებს აქვთ იმის განცდა, რომ თითები, მტევანი თუ სხვა დიდი ხნის წინ მოკვეთილი ორგანო, შეიგრძნობს გარე სამყაროში მომხდარ ცვლილებებს, მაგალითად, საწოლთან დაკავშირებულ უხერხულობას, ცუდად დახურულ საბანს ან სახვევის მოცილებას [Flor H, Nikolajsen L, Staehelin Jensen T., 2006]. მათ კარგად აქვთ გაცნობიერებული, რომ ეს მხოლოდ ილუზიაა, მიუხედავად ამისა მაინც ვერ თრგუნავენ ტკივილის შეგრძნებას. ფანტომური ტკივილის ნეიროფიზიოლოგიური მექანიზმი შეიძლება აიხსნას იმით, რომ კიდურის ამპუტაციის შემდეგ ცენტრალური სტრუქტურებისაკენ

ნერვული იმპულსების გატარება გრძელდება. ამიტომ, ტკივილის შეგრძნება მოკვეთილი კიდურის სწორედ იმ ნაწილზე პროეცირდება, საიდანაც ნორმაში სათავეს იღებდა ტკივილის იმპულსაციის გამტარი მგრძნობიარე ნერვული ბოჭკოები [Buschmann D, Opiel F., 1999].

ტკივილის თეორიები

ტკივილის შესახებ არსებული თანამედროვე შეხედულებები სათავეს იღებს XVIII-XIX საუკუნედან, როდესაც ჩამოყალიბდა ორი ერთმანეთისაგან განსხვავებული თეორია: ინტენსივობისა და სპეციფიკურობის.

ინტენსივობის თეორიის თანახმად, ტკივილი გამოიწვევა არა მარტო სპეციფიკური ნოციცეპტორების, არამედ პოლიმოდალური და არანოციცეპტური ნეირონების გაღიზიანებითაც [Tsai PF, Tak S, 2003; Greer KR, Hoyt JW., 1990]. ამ კონცეფციით ტკივილის აღმოცენების ძირითადი ფაქტორია სტიმულის მაღალი ინტენსივობა და სენსორულ გაღიზიანებათა სუმაცია (უმტკივნეულო გაღიზიანების ჩათვლით). ეს თეორია დაფუძნებულია იმ ფაქტზე, რომ ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში ხდება აგზნების პროცესების სუმაცია და განსხვავებული მოდალობის იმპულსაციის კონვერგენცია, შესაბამისად, ტკივილის სპეციფიკური პერიფერიული აპარატი არ არის აუცილებელი.

სპეციფიკურობის თეორიის თანახმად [Greer KR, Hoyt JW., 1990] ტკივილი განიხილება, როგორც სპეციფიკური მოდალობა, რომელიც

ჩამოყალიბდება მხოლოდ მტკივნეული გამაღიზიანებლის მოქმედებით [Algom D, Raphaeli N, Cohen-Raz L., 1987; Bishop B., 1980; Casey KL., 1980]. ტკივილის შეგრძნება სპეციფიკური რეცეპტორებით ხდება, რომელთა აგზნებით იმპულსები აღწევს ზურგის ტვინის უკანა რქებს A-დელტა და C ბოჭკოებით. მტკივნეული სიგნალი გადაირთვება ქელატინოზურ სუბსტანციის დონეზე და გვერდითი სპინოთალამური ტრაქტით მიემართება ტკივილის სპეციფიკურ ცენტრებში (თალამუსი და სხვ.), შემდეგ კი თავის ტვინის ქერქისაკენ, სადაც ჩამოყალიბდება ტკივილის შეგრძნება [Price DD, Verne GN., 2002; Zimmerman M., 1975; Kerr TWL., 1975].

სპეციფიკურობის თეორიის კონცეფციის სასარგებლოდ მოწმობს კანში, მყესებში, კუნთებში, პარენქიმატოზულ ორგანოებში, სეროზულ გარსებსა და სხვა უბნებში ლოკალიზებული მაღალზღურბლოვანი რეცეპტორების (ნოციცეპტორების) არსებობა [Silva R S, Conti PC, 2005; Ochoa JL., 2004; Steen KH, Issberner U, Reeh PW., 1995].

ამჟამად ეჭვს არ იწვევს პერიფერიული სპეციალიზირებული ნოციცეპტორების [Lee J, Tommerdahl M, 2005; Kruger L, Perl ER, Sedivec MJ., 1981] და მტკივნეული აფერენტული ბოჭკოების არსებობა [Rabben T., 2003].

დადგენილია, რომ ზოგიერთი ნოციცეპტორები პასუხობენ მხოლოდ მტკივნეულ გაღიზიანებაზე (მაგ., მექანიკური ან თერმული). ეს ნოციცეპტორები უნიმოდალურია. სხვები პასუხობენ როგორც

მტკივნეულ სტიმულებზე, ასევე მექანიკურ და ძლიერ თერმულ გამაღიზიანებაზე. ისინი პოლიმოდალური ნოციცეპტორებია [Byers MR, Narhi MV., 1999; Lawson SN., 1996].

ტკივილის პერიფერიული მექანიზმები

ტკივილის სპეციფიკურობის თეორიის თანახმად მტკივნეულ გამაღიზიანებელთა მიმართ არსებობს სპეციფიკურად მგრძობიარე რეცეპტორები, ნოციცეპტორები, რომლებიც თავისი სტრუქტურით განსხვავდებიან სხვა რეცეპტორებისგან. ასეთი რეცეპტორული აპარატია მცირე დიამეტრის მქონე, მიელინისანი A-დეელტა და უმიელინო C მგრძობიარე ნერვული ბოჭკოების დაბოლოებები [MacIver MB, Tanelian DL., 1993].

გამაღიზიანებლების ზემოქმედებით, თავისუფალი ნერვული დაბოლოებებიდან, აღმავალ (მგრძობიარე) ნერვულ ბოჭკოებში ვრცელდება აგზნება, რომელიც აამოქმედებს ტკივილის ცენტრალურ მექანიზმებს. დადგენილია, რომ თავისუფალ ნერვულ დაბოლოებათა მემბრანაში ხდება დეპოლარიზაცია, ისევე როგორც სხვა ტიპის რეცეპტორებში – რეცეპტორული ანუ ე.წ. გენერატორული პოტენციალი [Krause JE, Chenard BL, Cortright DN., 2005]. იგი აგზნების პოსტსინაფსური პოტენციალის მსგავსია (მისი ამპლიტუდა გამაღიზიანებლის ინტენსივობის მატების შესაბამისად იზრდება). პოსტსინაფსური პოტენციალისგან განსხვავებით, თავისუფალ ნერვულ დაბოლოებაში გენერატორული პოტენციალის ამპლიტუდა არ მცირდება მტკივნეული

გამაღიზიანებლის ხანგრძლივი ზემოქმედებისას. ის ელექტროტონურად ვრცელდება აღმავალი მიმართულებით და პირველივე რანგის შვეიწროებაში იწვევს გავრცელებადი აგზნების პროცესს [Schwarz JR, Reid G, Bostock H., 1995]. იმპულსაცია ვრცელდება ზურგის ტვინის უკანა რქის სასაზღვრო ზონაში განთავსებული ნერონებისაკენ და სინაფსური გადართვის შემდეგ, აღმავალი გზებით მიემართება თავის ტვინის შესაბამისი სტრუქტურებისაკენ.

თავისუფალი ნერვული დაბოლოებანი, უჯრედშორის სივრცეში განთავსებულია სხვა რეცეპტორების მსგავსად. მცირე (1-6 მიკრონი) დიამეტრის მიელინისანი A-დეელტა ბოჭკოები, სხვა მიელინისან ბოჭკოებთან შედარებით, აგზნებას უფრო სწრაფად ატარებენ (საშუალოდ 15-25 მეტრი წამში) [Tamura Y, Hoshiyama M, 2004]. მცირე დიამეტრის (2 მიკრონი) უმიელინო C ბოჭკოები აგზნების იმპულსებს ატარებენ დაბალი სიჩქარით (0.6-2 მეტრი წამში) [Kimura S, Honda M, 2004]. ნერვული იმპულსების სხვადასხვა გატარების სიჩქარით აიხსნება პირველადი და მეორადი ტკივილის შეგრძნების არსებობა. კერძოდ, პირველად ტკივილს განაპირობებს აგზნების გატარება A-დეელტა ბოჭკოებით, ხოლო მეორადს – C ბოჭკოებით. დადასტურებულია, რომ A-დეელტა ან C ბოჭკოების ნოვოკაინით ან ტეტროდოტოქსინით დამუშავების შემთხვევაში გენერატორული პოტენციალის არსებობის მიუხედავად, არ ხდება გავრცელებადი აგზნება [Steffens H, Eek B, 2003].

შესაბამისად, ამ გზით შესაძლებელი უნდა იყოს პირველადი ან მეორადი ტკივილის შერჩევითად დათრგუნვა.

ტკივილის ნერვული მექანიზმების შეცნობისათვის მნიშვნელოვანია ნოციცეპტორების გააქტივების მექანიზმის შესწავლა. ამ საკითხის შესახებ არსებობს რამდენიმე მოსაზრება, რომელთა შორის აღსანიშნავია ქიმიური ჰიპოთეზა. ამ ჰიპოთეზის თანახმად, კანსა და შინაგან ორგანოებში არსებული თავისუფალი ნერვული დაბოლოებები შეიცავს გრანულებს ან ბუმტუკებს, მათში მოთავსებულია ქიმიური ნივთიერება, რომელიც სპეციფიკური ზემოქმედების შემდეგ განთავისუფლდება. იგი მოქმედებს ამავე დაბოლოების მემბრანაში არსებულ რეცეპტორზე და იწვევს მემბრანის დეპოლარიზაციას. ამ ნივთიერების აქტივობას თრგუნავს შესაბამისი ფერმენტი, რომელიც თავისუფალი ნერვული დაბოლოების ზონაში მოქმედებს და გამოიყოფა ქსოვილის დაზიანებისას [Lischetzki G, Rukwied R, 2001].

ასეთი ნივთიერების როლს კანში ასრულებს აცეტილქოლინესტერაზა, ხოლო შინაგან ორგანოებში – ბუთირილქოლინესტერაზა [Sklan EH, Berson A, 2006; Belinskaia DA, Shestakova NN., 2005]. ეს ფერმენტები აცეტილქოლინის ინაქტივატორებია. ვარაუდობენ, რომ ქიმიური რეცეპტორების გამააქტივებელი ნივთიერებებია აგრეთვე კალიუმის იონები, ჰისტამინი, ბრადიკინინი, სომატოსტატინი, ნივთიერება P და პროსტაგლანდინი E [Trebino CE, Stock JL, 2003; Babenko VV, Graven-Nielsen

T, 1999].

ნოციცეპტორების შესწავლისას აღმოჩნდა, რომ მტკივნეული გამაღიზიანებლის ხანგრძლივი ზემოქმედებისას არ ხდება მათი ადაპტაცია, პირიქით, აღინიშნება მათი მგრძობელობის მომატება (სენსიტიზაცია) [Lischetzki G, Rukwied R, 2001; Aley KO, Martin A, 2001], რაც განპირობებულია გენერატორული პოტენციალის ზღურბლის შემცირებით.

შესაძლოა, ნოციცეპტორის სენსიტიზაცია დაზიანებული ქსოვილიდან გამოყოფილი ნივთიერებების ზემოქმედებით ხდება, რომლებიც იწვევენ რეცეპტორის გამააქტივებელი სუბსტანციების დამშლელი ფერმენტების ინაქტივაციას და შესაბამისად, თავისუფალ ნერვულ დაბოლოებათა მემბრანის ხანგრძლივ დეპოლარიზაციას. ეს კი, თავის მხრივ, ხელს უწყობს სათანადო აფერენტულ ბოჭკოებში მადალსის-შიროვანი, სტაბილური იმპულსაციის წარმოქმნას.

ასეთი მექანიზმის რეალურ არსებობაზე მიუთითებს ის ფაქტი, რომ რაც უფრო მაღალია გენერატორული პოტენციალის ამპლიტუდა, მით უფრო მაღალი სიხშირით წარმოიქმნება აფერენტული იმპულსები [Lieberman EA, Mamikonova TA, Minina SV., 1988]. სავარაუდოა, რომ კანის ჰიპერალგეზიის მოვლენას სწორედ ნოციცეპტორების სენსიტიზაციის ფენომენი უდევს საფუძვლად [Mizumura K., 1997].

სხვა ტიპის რეცეპტორებისგან განსხვავებით, ნოციცეპტორების ძირითად თვისებას წარმოადგენს მათი გააქტივებისათვის აუცილებელი

ძლიერი გამაღიზიანებლის ზემოქმედება, ანუ, ნოციციკტორები გენერატორული პოტენციალის მაღალი ზღურბლით გამოირჩევა [Faber ES, Chambers JP, Evans RH., 1998].

ექსპერიმენტით გამოვლინდა ნერვული ბოჭკოები, რომლებშიც აგზნების იმპულსები რეცეპტორების მხოლოდ ძლიერი გაღიზიანებისას წარმოიქმნება, რასაც თან ახლავს ტკივილის შეგრძნება. შემუშავდა დებულება, რომლის თანახმადაც ტკივილის რეცეპტორი მხოლოდ ძლიერ გამაღიზიანებლებზე რეაგირებს [Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L, Mense S., 2002].

ტკივილის ცენტრალური მექანიზმები

ტკივილის სპინალური მექანიზმები

ზურგის ტვინის ნოციციკტური ნეირონები ლოკალიზებულია უკანა რქის დორსალურ ნაწილში, რომელიც შედგება 5 ფირფიტისაგან. II და III ფირფიტა ქელატინოზურ სუბსტანციას შეადგენს. ნოციციკტორებიდან აღმავალი მგძნობიარე გზა ზურგის ტვინის უკანა რქაში შედის და ზედაპირულად მდებარე I ფირფიტაში – სასაზღვრო ზონაში ბოლოვდება [Pearson AA., 1952]. აქ წარმოიქმნება ამაგზნებელი სინაფსები ე.წ. სარელეო ნეირონებთან, სადაც ნეირომედიატორის როლს ნივთიერება P ასრულებს [Ohno T., 1997; Badalamente MA, Dee R, 1987]. სარელეო ნეირონების აქსონები თავის ტვინისაკენ მიემართება.

ამ აქსონებით იმპულსაციის ნაწილი, სპინოთალამური ტრაქტის შემადგენლობაში, სწრაფად გადაეცემა თალამუსისა და შემდეგ, ქერქულ წარმონაქმნებს [Klop EM, Mouton LJ, 2005]. ეს გზა ტკივილის შეგრძნების იდენტიფიკაციასა და ლოკალიზაციას ემსახურება. ზურგის ტვინის იმპულსაციის შედარებით მცირე ნაწილი სპინორეტიკულო-თალამური ტრაქტით მიემართება თავის ტვინის, კერძოდ, შუა ტვინის, თალამუსის, ჰიპოთალამუსის და შემდეგ, ლიმბური სტრუქტურებისა და ფრონტალური ქერქისაკენ [Nahin RL., 1987]. მაგრამ უკვე ზურგის ტვინის დონეზეც მოქმედებს რთული ნერვული წრეები.

უკანა რქაში ლოკალიზებული ტკივილის ნეიროფიზიოლოგიური მექანიზმების შესახებ სხვადასხვა შეხედულება არსებობს, რომელთაგან აღსანიშნავია 1965 წელს რ.მელზაკისა და პ.უოლის მიერ მოწოდებული ტკივილის ე.წ. ჭიშკრის კონტროლის თეორია [Melzack R., Wall P., 1991; Мелзак P., 1981].

ეს თეორია ითვალისწინებს ზურგის ტვინში შემავალი იმპულსების პირველივე საფეხურზე დამუშავებას. იგულისხმება ტკივილის შეგრძნების გაძლიერების (ჰიპერალგეზია) და გაუტკივარების ნეიროფიზიოლოგიური მექანიზმების ერთობლივი მოქმედება. ტკივილის იმპულსაციის პირველადი დამუშავებისათვის ზურგის ტვინის უკანა რქის დორსალურ ნაწილსა და შესაძლოა, სამწვერა ნერვის ბირთვში მოქმედებს ე.წ. სპინალური ჭიშკარი, რომელიც ზოგიერთ შემთხვევაში

იხსნება და უზრუნველყოფს ჰიპერალგეზიას, ხოლო სხვა შემთხვევაში იხურება, რაც ანალგეზიას განაპირობებს.

ამ თეორიის თანახმად ტკივილით გამოწვეული ნერვული იმპულსების მოდიფიკაცია ხდება, უკვე ზურგის ტვინის უკანა რქების დონეზე. როცა “ჭიშკრები” ღიაა, ნოციციკპტური ინფორმაცია აღწევს თავის ტვინს და იწვევს სპეციფიკურ ფსიქოფიზიოლოგიურ მდგომარეობას – ტკივილს. თუ “ჭიშკრები” ნაწილობრივ ან მთლიანად დახურულია, ნოციციკპტური აფერენტული ნაკადის გატარება თავის ტვინში შემცირებულია ან შეწყვეტილია.

“ჭიშკრების” ფუნქციური მდგომარეობა ე.ი. აფერენტული ნაკადის გატარება სუპრასპინალურ წარმონაქმნებისაკენ დამოკიდებულია, ერთი მხრივ, მსხვილი და წვრილი ნერვულ ბოჭკოებს შორის აქტივობის თანაფარდობაზე და მეორე მხრივ, მათი ურთიერთობით თავის ტვინის უმაღლესი ცენტრებიდან დაღმავალი ბოჭკოების აქტივობაზე.

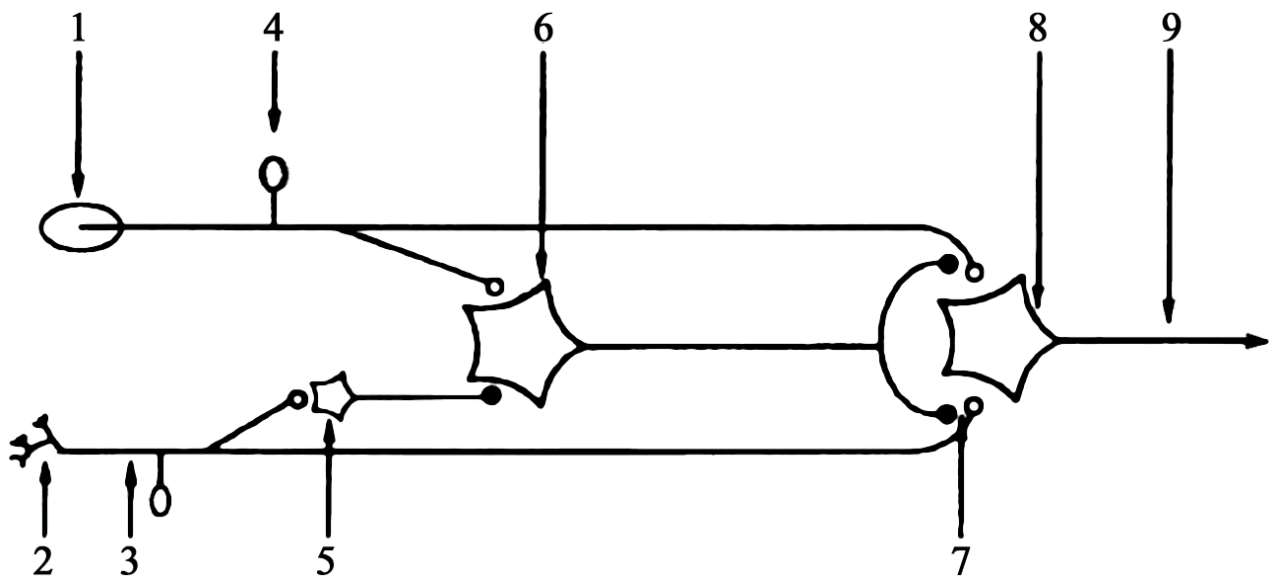
ნოციციკპტური ინფორმაციის გატარებას უზრუნველყოფს თავის ტვინში T-უჯრედები, მათ კონტროლს უწევს წვრილი და მსხვილი ბოჭკოები. ნოციციკპტური ნაკადი T-უჯრედებისაკენ რეგულირდება ქელატინოზური ფორმაციის უჯრედებით, პრე- და, შესაძლოა, პოსტსინაფსური შეკავებით. თავის მხრივ, ქელატინოზური ფორმაციის უჯრედები აქტიურდებიან მსხვილი ბოჭკოების კოლატერალებით, ხოლო კავდებიან წვრილი ნოციციკპტური ბოჭკოებით. ნორმალურ

პირობებში მსხვილი ბოჭკოების სისტემის აქტივობა აჭარბებს წვრილი ბოჭკოების აქტივობას, ამიტომ ქელატინოზური სუბსტანციის ნეირონები აკავებენ T-უჯრედებს, კეტავენ “ჭიშკრებს” და აფერენტული იმპულსაცია თავის ტვინს ვერ აღწევს.

წვრილი ბოჭკოების გაღიზიანების პირობებში კავდება ქელატინოზური სუბსტანციის უჯრედები, შესაბამისად, მათი შემაკავებელი გავლენა T-ნეირონებზე ჩერდება, “ჭიშკრები” იხსნება და მტკივნეული ინფორმაცია გაიშვება ფუნქციურ-სტრუქტურულ კომპლექსში, რომელიც მოიცავს ცნს-ის სხვადასხვა დონეს: რეტიკულურ ფორმაციას, თალამუსს, ჰიპოთალამუსს, ლიმბურ წარმონაქმნებსა და დიდი ჰემისფეროების ქერქს [Dickenson AH., 2002; Humphries SA, Johnson MH, Long NR., 1996].

მელზაკისა და უოლის თეორიის თანამედროვე ვარიანტი წარმოდგენილია სურ. 1-ზე.

ტკივილის იმპულსაციის გამტარი აქსონები სინაფსურ კავშირებს ამყარებს როგორც უკანა რქის სასაზღვრო ზონაში განთავსებულ აღმაავალი ნერვული გზების სარელეო ნეირონებთან, ასევე შემაკავებელი ინტერნეირონებით შემაკავებელ სინაფსებს ქმნის ქელატინოზურ სუბსტანციაში განთავსებულ შემაკავებელ ნეირონებთან, რომლებიც აქსოაქსონურ სინაფსებს ქმნის იგივე ტკივილის გამტარი ბოჭკოების პრესინაფსურ დაბოლოებებთან.



სურ. 1. ტვილის ჭიშკრის კონტროლის მექანიზმის სქემა: 1 – მექანორეცეპტორი, 2 – ნოციცეპტორი, 3 – A-დელტა ან C ბოჭკო, 4 – უჯრედის სხეული უკანა ფესვის განგლიაში, 5 – შემაკავებელი ინტერნეირონი, 6 – შემაკავებელი ნეირონი ჟელატინოზურ სუბსტანციაში, 7 – აქსოაქსონური შემაკავებელი სინაფსი, 8 – სასაზღვრო ზონა (აღმავალი გზის სარეღო ნეირონი), 9 – თავის ტვინისაკენ (თალამუსი) აღმავალი გზა.

ეს უკანასკნელი, თავის მხრივ, სარელეო ნეირონებზე პროეცირდება. გარდა ამისა, პრესინაფსური შეკავების განმსაზღვრელი ნეირონები აქსოაქსონურ კავშირებს ამყარებს მექანორეცეპტორებიდან აღმავალი, მსხვილი მიელინის ბოჭკოების იმ ტერმინალებთან, რომლებიც ასევე სარელეო ნეირონებზე პროეცირდება.

შემაკავებელ ნეირონებზე პროეცირდება, აგრეთვე, მექანორეცეპტორებიდან აღმავალი მგრძობიარე ბოჭკოების კოლატერალების დაბოლოებანი, ანუ არამტკივნეული იმპულსაციის გამტარი ნერვული ბოჭკოების ტერმინალები [Davis P., 1993].

ტკივილის ჭიშკრის კონტროლის თეორიის მიხედვით, ზურგის ტვინის უკანა რქის დორსალურ ზონაში იქმნება ისეთი სინაფსური კავშირები, რომლებიც ერთი მხრივ, ტკივილის იმპულსაციას მიაწვდის სარელეო ნეირონებს, ხოლო მეორე მხრივ, იგივე იმპულსაცია, შემაკავებელ ნეირონებზე განთავსებული შემაკავებელი სინაფსების საშუალებით, ამ შემაკავებელი ნეირონების მოქმედებას აკავებს. შედეგად, იხსნება სპინალური “ჭიშკარი” და ხდება მტკივნეული იმპულსაციის გადაცემის გაადვილება – ჰიპერალგეზიის ფენომენის რეალიზაცია.

მსხვილი მიელინის ბოჭკოებით მექანორეცეპტორებიდან მომავალი იმპულსაცია ააქტივებს შემაკავებელ ნეირონებს, რასაც, პრესინაფსური შეკავების მექანიზმით, თან სდევს, როგორც საკუთრივ

ტაქტილური იმპულსაციის, ასევე ტკივილის იმპულსაციის სინაფსური გადაცემის შეფერხება. ასეთ შემთხვევაში, მოცემული თეორიის თანახმად, სპინალური “ჭიშკარი” ტკივილის იმპულსაციისათვის დახურულია, რაც უკვე სპინალურ დონეზე ანალგეზიას უზრუნველყოფს.

აღსანიშნავია, რომ ასეთი მექანიზმით კარგად აიხსნება აკუპუნქტურის ანალგეზიური ეფექტები [Witt CM, Brinkhaus B, Willich SN., 2006; Man PL, Chen CH., 1972] და კარგად ცნობილი ფაქტი, რომ პერიფერიაზე ტკივილის კერის ირგვლივ ქსოვილის ტაქტილურ გაღიზიანებას ანალგეზიური ეფექტი აქვს [Winnie A., 1989].

ნოციცეპტური ინფორმაციის გამტარი გზები

ნოციცეპტური ინფორმაცია, ნოციცეპტორებიდან, ცნს-ას პირველი აფერენტების სისტემით, A δ და C ბოჭკოებით გადაეცემა [Tamura Y, Hoshiyama M et al., 2004; Shir Y, Seltzer Z., 1990].

წვრილი მიელინიანი A-დედტა ბოჭკოების გააქტივება იწვევს მწვავე ტკივილს [Tamura Y, Hoshiyama M et al., 2004; Price DD., 1996; Kerr TWL., 1978], მაშინ როცა უმიელინო C ბოჭკოების აქტივაცია იწვევს ქრონიკულ ტკივილს [Djouhri L, Koutsikou S et al., 2006; Torebjork HE, LaMotte RH, Robinson CJ., 1984].

ტკივილის ინფორმაცია გადაეცემა ნეო- და პალეოსპინო-თალამური და სპინორეტიკულური ტრაქტებით თალამუსის ბირთვებსა

და რეტიკულურ ფორმაციას [Friehs GM, Schrottner O, Pendl G., 1996; Kevetter GA, Willis WD., 1982; Willis WD. et al., 1977]. ცნობილია, რომ ტკივილი, ტემპერატურის მგრძნობელობასთან ერთად გადაეცემა, ზურგის ტვინის ანტეროლატერალური სვეტის აღმავალი ბოჭკოებით [Trevino DL., 1976; Mayer DJ, Price DD, Becker DP., 1975; Iggo A., 1966]. ნაუტასა და კუიპერსის აზრით [Nauta WJ, Kuypers HG., 1958] კლასიკური აღნიშვნა “სპინოთალამური” არასრულად ასახავს მის შინაარსს, რადგან ბოჭკოების მხოლოდ მცირე ნაწილი აღწევს თალამუსამდე. მათი უმრავლესობა მთავრდება ტვინის ღეროში, თალამუსის ქვევით, ძირითადად ტემპენტუმის რეტიკულურ ფორმაციაში, ზოგიერთი ბოჭკოები შედის ცენტრალურ რუხ ნივთიერებაში (ცრნ), შუა ტვინის დონეზე. ეს გზები პირველად აღწერა კლარკმა [Clark et al., 1935], როგორც სპინოანულარული ტრაქტი. თანამედროვე მოსაზრებებით, ცრნ შეიძლება ჩაითვალოს საკვანძო წერტილად გამტარ სისტემაში, რომელიც, შესაძლოა, წარმოადგენს ტკივილის პირველადი ინტეგრაციის დონეს [Hsieh JC, Stahle-Backdahl M, 2006]. ცრნ-დან გზები აღწევენ ჰიპოთალამუსს და აკავშირებს მას ლიმბურ სისტემასთან. სპინოთალამური ტრაქტის მცირე რაოდენობის ბოჭკოები მთავრდებიან თალამუსის ორ უბანში: ვენტრო-ლატერალურ კომპლექსში და ინტრალამინალურ ბირთვებში. მაიმუნებსა და ადამიანში სპინოთალამური ბოჭკოები მთავრდებიან თალამუსის ვენტროპოსტერო-

მედიალურ ბირთვში [Bishop B., 1980]. ეს ტრაქტი რამდენადმე გადაფარავს აღმაგალ სისტემაში პარალელურად მიმავალ მედიალურ მარყუქს, რომელიც გადასცემს ტაქტილურ და ნოციციკტურ ინფორმაციას.

ზოგიერთი ავტორის აზრით [Калюжный ЛВ, 1984] მედიალური მარყუქისა და სპინოთალამური ტრაქტის დაბოლოებათა შორის მდებარე უბანი წარმოადგენს კონვერგენციისა და სომატოსენსორული ქერქის “ჭიშკრის” ადგილს. დასაშვებია აგრეთვე აზრი, რომ აღნიშნული გზის ეს “ნეოსპინოთალამური” კომპონენტი განსაზღვრავს ტკივილის მგრძნობელობის ხარისხს.

ანტეროლატერალური სვეტის სხვა ბოჭკოები მთავრდებიან არასპეციფიკურ ბირთვებში [Bowsher D., 2005; Lim EK, 1968; Albe-Fessard J, 1966; Massio J, Dormont JF., 1966]. მათი ნაწილი გადაჯვარედინდება, მიემართება მეორე მხარეს უკანა კომისურის საშუალებით და მთავრდება შესაბამის კონტრალატერალურ ბირთვებში.

მედიალური სპინოთალამური ბოჭკოები, შესაძლოა, წარმოადგენს უმდაბლესი ხერხემლიანების სპინოდიენცეფალური სისტემის კომპლექსს, და ამიტომ შეიძლება მისი დახასიათება როგორც პალეო-სპინოთალამური ტრაქტი [Fehlings MG, Hurlbert RJ, Tator CH., 1991; Mathewson M., 1985].

ექსპერიმენტული ტკივილის მოდელი

ექსპერიმენტულად ტკივილის შესწავლა დაკავშირებულია სირთულეებთან იმის გამო, რომ სხეულის ზედაპირიდან ძნელია ტკივილის გაღიზიანების “სუფთა სახით” მიღება, რადგან ტკივილის რეცეპტორებს გააჩნიათ გაღიზიანების ყველაზე მაღალი ზღურბლი, და ნებისმიერი ნოციციკპტური გაღიზიანების დროს (მექანიკური, ელექტრული, თერმული და სხვა), ნოციციკპტურთან ერთად ღიზიანდებიან სხვა რეცეპტორებიც [Tominaga M., 2005]. ამის შედეგად აფერენტული იმპულსაციის ნაკადი არის უაღრესად რთული და პოლიმოდალური.

ამჟამად, “წმინდა” ტკივილის აფერენტაციის მისაღებად წარმატებით გამოიყენება კბილის პულპის გაღიზიანება. დადგენილია, რომ კბილის პულპის აფერენტები შეიცავენ მხოლოდ A და C ბოჭკოებს, რომლებიც მხოლოდ ტკივილის აფერენტაციას ატარებენ [Chidiac JJ, Rifai K et al., 2002; Бутхузи СМ, 1980; Anderson KV, Pearl GS., 1975].

ტკივილის მექანიზმები თავის ტვინის დონეზე

სამწვერა ნერვის ბირთვი

მრავალრიცხოვან ელექტროფიზიოლოგიურ და მორფოლოგიურ გამოკვლევათა მიუხედავად, მონაცემები ტრიგემინულ კომპლექსში, კბილის პულპის პირველადი ნოციციკპტური დაბოლოებების შესახებ ურთიერთსაწინააღმდეგოა [Lillesaar C, Eriksson C, Fried K., 2001; Yousef

Saad A., 1989; Byers MR, Matthews B., 1981; Nord SG, 1976; Jung RF, King RB., 1972]. კლინიკური მონაცემების [Park SJ, Zhang S et al., 2006; Hamba M, Hisamitsu H, Muro M., 1992] საფუძველზე ჩამოყალიბდა აზრი, რომ ნოციციკპტური ინფორმაცია მიემართება სამწვერა ნერვის ბირთვის კაუდალური ნაწილის გავლით. რიგ შრომებში ეს მოსაზრება უარყოფითია [Hu JW, Sessle BJ., 1989; Fields RW, Taeke RB, Savara BS., 1975].

ელექტროფიზიოლოგიური გამოკვლევებით ტრიგემინალური ბირთვის როგორც როსტრალურ, ისე კაუდალური ნაწილებში აღმოაჩინეს უჯრედები, რომლებიც რეაგირებდნენ ნოციციკპტურ გაღიზიანებაზე [Oshima K, Takeda M et al., 2006; Oshima K, Takeda M et al., 2005; Sessle BJ, Hu JW et al., 1986; Nord SG, 1976; Shigenaga Y, Sakai A, Okada K., 1976]. აზერდის და სხვათა გამოკვლევებში [Azerd J, Woda A, Albe-Fessard D., 1982] შესწავლილ იქნა სენსორული ტრიგემინული კომპლექსის ნეირონების აქტივობა ეშვების პულპის სტიმულაციაზე. პულპის პროექციები აღმოჩენილია სამწვერა კომპლექსში, უფრო მეტად მის როსტრალურ ნაწილში. ეს მონაცემები მტკიცდება მორფოლოგიური კვლევის შედეგებით [Ezure H, Goto Net al., 2001; Brown JL, Liu H et al., 1995].

ზოგიერთი ავტორის აზრით, კბილის პულპის აფერენტების წარმომადგენლობას იპსილატერალური ხასიათი აქვს. ანდერსენი და პერლი [Anderson KV, Pearl GS., 1974] სწავლობდნენ კბილის პულპის სხვადასხვა (ზედა და ქვედა) ნერვების აფერენტების პროექციას ტრი-

გემინულ კომპლექსში. შედეგებმა აჩვენეს, რომ კბილის პულპა შეიცავს საკმაო რაოდენობის ბოჭკოებს, რომლებიც პროეცირდებიან იპსილატერალურად, და უმნიშვნელო რაოდენობით – კონტრალატერალურად. შემდგომში, ვესტრუმმა [Westrum LE, Canfield RC, Black RG., 1976] აჩვენა, რომ კატების კბილის პულპის უნილატერალური დაზიანება იწვევს ტრიგემინულ ბირთვში აქსონთა ბილატერალურ ტრანსგანგლიონარულ დეგენერაციას, უფრო ინტენსიურს იპსილატერალურ მხარეს.

სამწვერა ნერვის ბირთვის როსტრალური ნაწილის ნოციციკპტური ნეირონების უმრავლესობას გააჩნია იპსილატერალური შესავალი, რაც მტკიცდება რიგი ელექტროფიზიოლოგიური გამოკვლევებით [Dallel R, Raboisson P et al., 1988; Broton JG, Rosenfeld JP., 1986; Nord SG, 1976]. კატის სამწვერა ნერვის ბირთვის, სპინალური ტრაქტის კაუდალური ნაწილის მრავალი ნეირონი ასევე დებულობს აფერენტულ პროექციებს იპსილატერალური კბილის პულპიდან [Chiang CY, Hu B et al., 2002; Tsubokawa T, Katayama Y, Hirayama T., 1987; Nord SG, Young RF., 1975]. ზოგიერთ შრომებში ნაჩვენებია, რომ სამწვერა ნერვის ბირთვში არის აფერენტული ბოჭკოების ბილატერალური წარმომადგენლობა, რაც დასტურდება მორფოლოგიური გამოკვლევებით, რომლებშიც აფერენტული ბოჭკოების ტერმინალური დეგენერაციით, სამწვერა ნერვის ერთმხრივი დაზიანებისას, აღმოჩენილი იქნა ტრიგემინული ბირთვული

კომპლექსის პირდაპირი ბილატერალური პროექციების არსებობა [Nord SG., 1976].

ნეირონების ფუნქციური დაზიანება, რომლებზეც მთავრდება კბილის პულპის აფერენტები, აღწერილია მხოლოდ რამდენიმე ელექტროფიზიოლოგიურ გამოკვლევაში [Sessle BJ, Hu JW et al., 1986; Hu JW, Sessle BJ., 1984; Nord SG, Young RF., 1975]. ეს ფაქტები მიუთითებს იმაზე, რომ ტრიგემინულ კომპლექსში ნოციციკლური მექანიზმი ჯერ კიდევ არ არის სრულად გამოვლენილი, და რომ საჭიროა სისტემატური გამოკვლევის ჩატარება კომპლექსის ცალკეული ბირთვების კარტოგრაფიისთვის.

ნაჩვენებია, რომ კატეხინური ტრიგემინული ტრაქტომიის შემდეგ, უკანა ტრიგემინულ დორსორეტიკულურ ბირთვში ლოკალიზებული ნეირონები წყვეტენ კბილის პულპის გაღიზიანებაზე რეაგირებას [Jokota T., 1975]. ამ ბირთვების გაღიზიანება იწვევს მოგრძო ტვინის უკანა ნაწილის ვენტრალური რეტიკულური ბირთვის ნეირონების აქტივობას. რეტიკულური ფორმაციის ნეირონები, რომლებიც განლაგებულია ტრიგემინული n. oralis და n. interpolaris ახლოს, ანტიდრომულად აქტივდებიან იპსი- და კონტრალატერალური ვენტრალური რეტიკულური ბირთვის ელექტრული გაღიზიანებით და რეაგირებენ კბილის პულპის სტიმულაციაზე. ზოგიერთი ავტორის აზრით [Jokota T., 1975], ეს ნეირონები ასრულებენ რელესმაგვარი შუამავლის როლს ტრი-

გემინული ნოციცეპტური შესავლისათვის ვენტრალურ რეტიკულურ ბირთვში.

რეტიკულური ფორმაცია

თანამედროვე მონაცემები მიუთითებენ, რომ მოგრძო ტვინის მედიალური რეტიკულური ფორმაციის გიგანტურუჯრედული ბირთვი არის ნოციცეპტური სისტემის ერთ-ერთ ძირითადი ნაწილი და ღებულობს ჰეტეროსენსორულ კონვერგენტულ შესავალს. კერძოდ, ეს უბანი ღებულობს ზურგის ტვინის ანტეროლატერალური კვადრანტიდან სომატოსენსორულ შესავალს, გააჩნია კავშირი მედიალურ თალამუსთან და აძლევს საწყის რეტიკულოსპინალურ პროექციებს, როგორც როსტრალური ისე კაუდალური მიმართულებით [de Oliveira RC, de Oliveira R et al., 2006; Wei F, Dubner R, Ren K., 1999; Casey KL., 1980].

კეისიმ [Casey KL., 1969] აჩვენა, რომ უნარკოზო კატებში მოგრძო ტვინის მედიალური, რეტიკულური ფორმაციის ნეირონების დიდი რაოდენობა აქტიურდება სხვადასხვა სომატური გაღიზიანებებით; ისინი პასუხობენ ძლიერ მექანიკურ ან ნოციცეპტურ გაღიზიანებაზე.

კატებზე ჩატარებულ ცდებში [Casey KL., 1971], განრიდების რეაქციის გამომუშავებისას, მოგრძო ტვინის რეტიკულურ ფორმაციაში, კანის ნერვების ელექტრულ გაღიზიანებაზე რეგისტრირებულ იქნა ერთეული ნეირონების აქტიურობა, რომლებიც რეაგირებდნენ მხოლოდ ნოციცეპტურ სტიმულაციაზე, და არ პასუხობდნენ სხვა მოდალობის

გალიზიანებაზე. იმავე უბნის გალიზიანება იწვევდა განრიდების რეაქციას. ავტორმა დაასკვნა, რომ ზემოაღნიშნული სტრუქტურები და მათი როსტრალური პროექციები მონაწილეობენ, უფრო მეტად, ტკივილის მოტივაციურ კომპონენტებში, ვიდრე სივრცით-დისკრიმინაციულში [Casey KL., 1971]. შედარებით ნაკლებია ცნობები თავის ტვინის ხიდის ლატერალურ რეტიკულურ ფორმაციაზე. ბარტონმა და თანაავტორებმა [Burton JE, Bloedel JR, Gregory RS., 1971] ანესთეზირებულ ან დეცერებრირებულ კატებზე აჩვენეს, რომ მოგრძო ტვინის კაუდალური ნაწილის ლატერალური რეტიკულური ფორმაციის ნეირონები აიგზნებოდნენ მხოლოდ მაღალხელურბლოვანი ნოციცეპტური გალიზიანებით, და რეცეპციული ველი განლაგებული იყო მხოლოდ სახეზე, მაშინ როცა ტაქტილური გალიზიანების რეცეპციული ველი გაცილებით ფართოა და მოიცავს თავის მთელ კანს. ანალოგიური შედეგები იქნა მიღებული ვირთაგვებზეც [Benjamin RM., 1970]. ძაღლებზე შესწავლილ იქნა მოგრძო ტვინის დორსალური ნაწილების ნეირონთა აქტივობა იპსილატერალური ცთომილი ნერვის გალიზიანებისას, რომელიც ძირითადად შეიცავს C ბოჭკოებს [Davis SF, Derbenev AV et al., 2004; Krahl SE, Senanayake SS, Handforth A., 2001]. ავტორებმა აჩვენეს, რომ ეს ბოჭკოები, ძირითადად, მთავრდებიან სოლიტარული ტრაქტის ბირთვებში. მეორე მხრივ, ცთომილი ნერვის დორსალური მოტორული ბირთვის ნეირონები იძლევიან ეფერენტულ C ბოჭკოებს.

შესაძლებელია, რომ ეს კავშირები შუამავლობენ ცირკულატორულ და რესპირატორულ რეაქციებს, რომლებიც წარმოიქმნებიან მტკივნეული გაღიზიანების დროს.

ზოგიერთი ავტორის აზრით ზურგის ტვინის ანტეროლატერალური კვადრანტის ბოჭკოების კოლატერალები, რომლებიც ატარებენ მტკივნეულ აფერენტაციას, მთავრდებიან ხიდის რეტიკულურ ფორმაციასა და ნაკერის ბირთვებში; ე.ი. ისეთ სტრუქტურებში, რომლებიც მონაწილეობენ ძილისა და ღვიძილის პროცესებში [Pollock MS, Mistlberger RE., 2005; Sanford LD, Tang X et al., 2003; Xi MC, Morales FR, Chase MH., 1999]. ნაკერის ბირთვებს გააჩნიათ აგრეთვე აფერენტული შესავალი ქერქიდან (ძირითადად სენსომოტორული უბნიდან) და ნათხემის ფასტიგიალური ბირთვიდან. ეს ბირთვები ურთიერთკავშირში იმყოფებიან რეტიკულურ ფორმაციასთან [Varga V, Kocsis B, Sharp T., 2003; Mason P, Leung CG., 1996; Morris R., 1987].

მეზენცეფალურ უბანში ტკივილგამტარი გზები დაკავშირებულია რეტიკულურ ფორმაციასთან. აგრეთვე, ანტეროლატერალური კვადრანტის აღმავალი ბოჭკოების კოლატერალები დაკავშირებულია შუა ტვინის ტემენტუმთან, ოთხგორაკის ქვედა და ზემო ბორცვებთან და ცენტრალურ რუხ ნივთიერებასთან [Zhou J, Shore S., 2006; Aitkin LM, Dickhaus H et al., 1976].

ნაკერის დორსალური ბირთვი

მედიალური თალამუსის ნეირონები პასუხობენ მტკივნეულ პერიფერიულ გაღიზიანებაზე, რაც ნაჩვენებია ვირთაგვებში [Vos BP, Benoist JM et al., 2000; Andersen E, Dafny N., 1983], კატებში [Peschanski M., Besson JM., 1984], მაიმუნებში [Krauthamer G, Dallass M., 1978] და ადამიანებში [Blomqvist A, Zhang ET, Craig AD., 2000]. ეს ნეირონები, მტკივნეული სტიმულაციის გარდა პასუხობენ ნღბ-ს პირდაპირ გაღიზიანებაზე, ე.ი. კონვერგენტული ხასიათისაა და გააჩნიათ სეროტონინერგული შესავალი ნღბ-დან [Qiao JT, Dafny N., 1988; Andersen E, Dafny N., 1983; Andersen E, Dafny N., 1983].

როგორც ცნობილია, სეროტონინი ჩართულია ტკივილის მოდულაციაში, რადგანაც მისი დონის რეგულაცია ამცირებს როგორც მორფინულ, ასევე სტიმულაციურ ანალგეზიას. ნღბ წარმოადგენს ტვინის ერთერთ უბანს, რომელიც იწვევს ანალგეზიას. აგრეთვე ცნობილია, რომ ნღბ და სეროტონინი ზემოქმედებენ სამწვერა ნერვის ბირთვის სენსორულ და სომატოსენსორულ შესავლებზე. დადმაგალი სეროტონინერგული ტკივილშემაკავებელი გზებით მოდულირდება ტკივილის ინფორმაცია [Kirifides ML, Simpson KL et al., 2001; Li YQ, Takada M, Mizuno N., 1993].

ნაჩვენებია ორნ-დან პროექციები მედიალურ ბირთვში მაიმუნებსა და ვირთაგვებში პირშუშხას პეროქსიდაზას საშუალებით [Mantyh PW,

1983] და კატეგორიაში ვერცხლით გამოწვეული დეგენერაციის გზით [Hamilton BL., 1973]. მედიალური თალამუსი დებულობს პროექციებს ცრნ-ის ნეირონებიდან, რომლებიც შეიცავენ სეროტონინს [Azmitia EC., 1984].

ამრიგად, არსებობს ელექტროფიზიოლოგიური, ანატომიური და ფარმაკოლოგიური მონაცემები იმის შესახებ, რომ ნღბ-ს შეუძლია პროექცირება მედიალურ თალამუსში და თალამუსის დონეზე ნოცი-ცეპტური ინფორმაციის მოდულაცია, აღწერილ დადგენილ გზებთან ერთად.

თალამუსი

თალამუსის ზოგიერთი სტრუქტურები, მაგ., პარაფასციკულური ბირთვი და ინტრალამინური კომპლექსის ბირთვები გარკვეულ როლს ასრულებენ მტკივნეული შეგრძნებების აღქმაში [Rinaldi PC, Young RF et al., 1991; Zhang LJ, Xu T., 1990; Zhao DC, Xu T, Sun MZ., 1988].

აღწერილია შემთხვევები, როდესაც ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულ პაციენტებს, სტერეოტაქსული ტექნიკის გამოყენებით, ელექტროლიზურად დაუზიანეს სპეციფიკური კან-კუნთოვანი სენსორული სარელო თალამური ბირთვები – ვენტროპოსტერომედიალური (მპმბ) და ვენტროპოსტეროლატერალური (მპლბ), რის შედეგად პაციენტებს კანის მგრძობელობა შეხებისა და სითბური გაღიზიანების მიმართ დაეკარგათ, აგრეთვე, შეუწყდათ კანის ზედაპირული

ტკივილის შეგრძნება, მაგრამ მხოლოდ პირველადი (და არა მეორადი) ტკივილისა. თალამუსის პარაფასციკულური ბირთვისა და ინტრალამინური ბირთვების დაზიანების შემდეგ, ავადმყოფებმა მხოლოდ ღრმა ტკივილის შეგრძნება დაკარგეს და არა კანის მგრძნობელობა [Hariz MI, Bergenheim AT., 1995; Tasker RR., 1969; Monnier M., 1952]. ეს მონაცემები ცალსახად მიუთითებს იმაზე, რომ კან-კუნთოვანი მგრძნობელობისა და პირველადი ტკივილის რეალიზაციაში ჩართულია თალამური სპეციფიკური ბირთვები, ხოლო მეორადი ტკივილის შეგრძნების რეალიზაციაში – თალამუსის პარაფასციკულური და ინტრალამინური ბირთვები. ეს მონაცემები აგრეთვე მეტყველებს იმაზე, რომ ტკივილის აღმავალი იმპულსაციის გამტარი, ზურვის ტვინის უკანა რქის სარელო ნეირონების აქსონები უპირატესად ამ თალამური ბირთვების ნეირონებზე პროეცირდება. თალამური ბირთვებიდან აღმავალი ნერვული ბოჭკოები კი ნეოკორტექსის სხვადასხვა უბნების ნეირონებზე ბოლოვდება. ნეოკორტექსში ამ გზით შემოსული იმპულსაციის საშუალებით ხდება ტკივილის კერის ლოკალიზაცია. თალამური ბირთვების ზოგიერთ ნეირონზე, მექანორეცეპტორებიდან ტაქტილური იმპულსაციისა და ტკივილის იმპულსაციის კონვერგენცია უნდა ხდებოდეს, რაც, შესაძლებელია, განაპირობებს ქერქულ საპროექციო უბნებში ზედაპირული ტკივილის კერის ლოკალიზებას.

საინტერესო სურათია აღწერილი თალამუსის დორსომედიალური

ბირთვისა და წინა თალამუსის ბირთვების დაზიანების შემთხვევაში [Spiegel EA, Wycis HT et al., 1964]. დადგინდა, რომ თალამუსის ამ ბირთვების დაზიანების შემდეგ, პაციენტებს შენარჩუნებული ჰქონდათ კანის მგრძობელობა და ტკივილის შეგრძნება, მაგრამ ტკივილის შეგრძნება ასეთ ავადმყოფებს არ აწუხებდათ, ანუ ტკივილის შეგრძნება მოკლებული იყო ემოციურ კომპონენტს. აღსანიშნავია, რომ ასეთივე სურათია აღწერილი ფსიქოლოგიური მდგომარეობის დროსაც. ცნობილია, რომ თალამუსის დორსომედიალური ბირთვის ნეირონების აღმავალი აქსონები პროეცირდება ნეოკორტექსის პრეფრონტალურ ნაწილში, რომელიც განიხილება როგორც ლიმბური სისტემის საპროექციო უბანი, ხოლო წინა თალამუსის ბირთვები უშუალოდ არის ჩართული ემოციების ნერვულ სუბსტრატში – პაპეცის წრეში.

1960 წელს ნახვენები იყო, რომ თალამუსის ნეირონები ხანგრძლივი სტიმულაციისას ნელა აქტიურდებიან შემდეგმოქმედებით, რომელიც გრძელდება 15 სეკუნდი და მეტი [Poggio GF, Mountcastle VB., 1960]. კეისიმ [Casey, 1969] აღმოაჩინა მსგავსი უჯრედები, რომლებიც რეაგირებენ ნოციციკპტურ გაღიზიანებაზე და არიან არა მარტო უკანა ჯგუფში, არამედ ექსტრალემნისკური სისტემის უკანა ბირთვებშიც, თუმცა მან მიუთითა, რომ უნარკოზო მაიმუნებში ეს ნეირონები პასუხობენ აგრეთვე შეხებაზე და მათი პასუხი მტკივნეულ გაღიზიანებაზე უფრო ძლიერია.

კლინიკური გამოკვლევები [Bowsher D., 1999; Schott GD., 1996] და ცხოველებზე ჩატარებული ცდები [Xu MY, Sun MZ et al., 1990] ადასტურებენ თალამუსის ზოგიერთი არასპეციფიკური სტრუქტურების როლს მტკივნეული შეგრძნებების მოდულაციაში. ექსპერიმენტებში [Whittle IR, Jenkinson JL., 1995; Niizuma H, Kwak R et al., 1982] ნაჩვენებია, რომ უნილატერალური დაზიანება ადამიანებში იწვევს მკაფიოდ ლოკალიზებული ტკივილის შეგრძნების შესუსტებას, ხოლო ბილატერალური – დიფუზურ ტკივილს.

დუბკაჩოვის ნაშრომში [Dyubkacheva TA., 1998] ნაჩვენებია კბილის პულპის გაღიზიანებით გამოწვეული, განრიდების რეაქციის მოცილება ცენტრალური მედიალური ბირთვისა და პარაფასციკულური ბირთვის ბილატერალური ან უნილატერალური დაზიანებისას.

ლიმანსკის აზრით [Лиманский ЮП, Лиманская ЛИ., 2001; Лиманский ЮП., 1989] ლატერალური თალამუსის სტრუქტურები უზრუნველყოფენ ტკივილის სენსორულ-დისკრიმინაციული თვისებების ანალიზს (ტკივილის სტიმულის სომატოტოპიკა, მისი ხანგრძლივობა, ინტენსივობა და ა.შ.), მაშინ როცა მედიალური თალამური უბნები მონაწილეობენ ტკივილის მოტივაციურ-აფექტურ გამოვლინებებში (ახალი, პოტენციალურად საშიში სიტუაციის შესახებ ინფორმაციის სწრაფი გადაცემა).

თალამუსის ცენტრალური ლატერალური ბირთვი, შესაძლებელია, ასრულებს გარკვეულ როლს ნოციცეპტიასთან დაკავშირებულ

მექანიზმებში, რადგანაც ის წარმოადგენს ერთადერთ უბანს ინტრაღამინარულ კომპლექსში, რომელიც ღებულობს მრავალ სპინოთალამურ და ტრიგემინო-თალამურ ბოჭკოებს. ლატერალური ბირთვის ნეირონები ასევე პასუხობენ პერიფერიულ მტკივნეულ გაღიზიანებაზე [Price DD, Verne GN., 2002; Radhakrishnan V, Tsoukatos J et al., 1999].

ჰიპოთალამუსი

გამოკვლევებმა, რომლებიც ჩატარდა ტკივილის მექანიზმებში ჰიპოთალამუსის როლის გარკვევისთვის, აჩვენეს, რომ ნოციციკპტური იმპულსაცია ააგზნებს ჰიპოთალამუსის სტრუქტურებს და იწვევს ორგანიზმის ფუნქციების მთელ რიგ ჯაჭვურ ცვლილებებს [Bomholt SF, Harbuz MS et al., 2004; Sinha R, Sharma R et al., 1999; Hsieh JC, Stahle-Backdahl M et al., 1996].

1970-იან წლებში უნარკოზო მაიმუნებზე ჩატარებული ცდებით [Hayward JK, Jennings DP., 1973] ნაჩვენები იყო, რომ ჰიპოთალამუსის სუპრაოპტიკური უბნის ნეირონები აქტიურდებიან, როგორც კანის ნოციციკპტური ელექტრული გაღიზიანებით, ასევე მისი შეწყვეტის შემდეგაც (შემდეგში იგივე მონაცემები მიღებულ იქნა ჰიპოთალამუსის სხვა უბნებისათვის [Lumb BM., 2002]). ეს ავტორები თვლიდნენ, რომ ხანგრძლივი აქტივობა გამოწვეულია ემოციური სტრესით, რომელიც მტკივნეული სტიმულაციისას წარმოიქმნება. ნოციციკპტური გაღიზიანებისას ხდება, ჰიპოთალამუსის პროექტიკური უბნის რიგი ნეირონების

გააქტიურება, თუმცა შრომები, რომლებიც მიუთითებენ ჰიპოთალამუსში ე.წ. “წმინდა” ტკივილის რეცეპტორების არსებობაზე, შედარებით ცოტაა.

დაუნის [Dafny N, Dong WQ et al., 1996] ცდებით, ვირთაგვებზე რეგისტრირდებოდა ლატერალური ჰიპოთალამუსის ნეირონების აქტივობა, კბილის პულპის ელექტრული გაღიზიანებისა და სხეულის სხვა ნაწილების გაღიზიანების საპასუხოდ. პასუხების ლატენტური პერიოდის გამოთვლით გამოითქვა მოსაზრება, რომ კბილის პულპიდან და სახის სხვადასხვა ნაწილებიდან იმპულსები ჰიპოთალამუსს აღწევს სხვადასხვა აღმავალი გზებით.

მედიალური პრეოპტიკური უბნისა და მედიალური სეპტუმის ნეირონები კბილის პულპის ნოციცეპტური გაღიზიანების საპასუხოდ რეაგირებენ აქტივობის ტონური ცვლილებებით, ავლენენ რა როგორც აგზნებად, ისე შემაკავებელ რეაქციებს [Vidal C, Jacob J., 1980].

ცნობილია, რომ ჰიპოთალამუსის ზოგიერთი უბნების გაღიზიანება იწვევს ანალგეზიას [Shiraishi T, Onoe M et al., 1995; Lopez R, Cox VC., 1992; Cunningham PM, Goldsmith GE, Hellon RF., 1986]. ეს მონაცემები დასტურდება ნეიროფიზიოლოგიური გამოკვლევებით, რომლებშიც ნაჩვენებია, რომ ჰიპოთალამუსის გაღიზიანება, იწვევდა სამწვერა ნერვის ბირთვის ნეირონების პასუხების შეკავებას [Bartsch T, Levy MJ et al., 2005; Mokha SS, Goldsmith GE et al., 1997]. ჰიპოთალამუსის მედიალური

პროპტიკური უბნის, ისევე როგორც ცრნ-ის გაღიზიანება, იწვევს ზურგის ტვინის დორსალური რქის პასუხების შეკავებას [Culhane ES, Carstens E., 1988]. თუმცა ჯერ კიდევ გაურკვეველი რჩება რა გზებით ხდება ეს შეკავება და რა ბუნებისაა იგი.

დადგენილია, რომ ჰიპოთალამუსსა და ცრნ-ს შორის არსებობს მჭიდრო რეციპროკული ანატომიური კავშირები [Snowball RK, Semenenko FM, Lumb BM., 2000; Kai Y, Oomura Y, Shimizu N., 1988]. უკანა ჰიპოთალამუსის ბილატერალური დარღვევა, კონტროლთან შედარებით, იწვევდა ტკივილის მგრძობელობის ზღურბლის სარწმუნო დაქვეითებას. ზოგიერთი მკვლევარის აზრით ჰიპოთალამუსის ვენტრომედიალური ნაწილი მონაწილეობს ტკივილის მგრძობელობის ზღურბლის რეგულაციაში და ტკივილსაწინააღმდეგო პასუხის გენერაციაში, გამოწვეულს სტრესით, და არა მორფინით [Borszcz GS., 2006].

დიდი ჰემისფეროები

ქერქის სხვადასხვა ნაწილების მოცილების დროს, კლინიკური მონაცემები ტკივილის მოხსნისა ან ტკივილის სინდრომების შემცირების შესახებ ურთიერთსაწინააღმდეგოა [LaGraize SC, Labuda CJ et al., 2004; Greenspan JD, Lee RR, Lenz FA., 1999]. ვიკლიცკის ცდებში [Vycklicky L., Keller O. et al., 1972] დამტკიცდა კბილის პულპის აფერენტების ბილატერალური ქერქული წარმომადგენლობა. კატების კბილის პულ-

პის აფერენტების სომატური წარმომადგენლობა შეესაბამება მაიმუნებში აღმოჩენილს [Jinghong C, Guoxi T., 1999].

ვირთაგვებზე ჩატარებულ ექსპერიმენტებში [Roos A, Rydenhag B, Andersson S., 1983] ნახვენებია გამოწვეული პოტენციალების განაწილება და ცალკეული ნეირონების განმუხტვები ქერქის ფრონტო-პარიეტული ველების ზედაპირზე და სიღრმეში ზედა და ქვედა ეშვების პულპის ელექტრო სტიმულაციისას, აგრეთვე სახისა და კიდურების კანის გაღიზიანებისას. კორონარულ ხვეულში გამოვლენილია ყველაზე მოკლე ლატენტური პოზიციურ-ნეგატიური გამოწვეულ პოტენციალთა ზონა ზედა და ქვედა ეშვების პულპის ელექტრულ სტიმულაციაზე.

ანალგეზიის მექანიზმები

თავის ტვინის ანტინოციცეპტური მექანიზმები

ტკივილის მექანიზმების სრული გამოვლენისთვის აღნიშნული სტრუქტურების ნეირონული ორგანიზაციის შესწავლის გარდა, განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება ამ წარმონაქმნების ტკივილის შეგრძნების დადმავალი კონტროლის როლის განსაზღვრას. ამ მიმართულებით უკანასკნელ ათწლეულში მიმდინარეობს ინტენსიური გამოკვლევები. რეინოლდსმა [Reynolds DV., 1969] ერთ-ერთმა პირველმა, ხოლო შემდეგ მაიერმა [Mayer DJ, Wolfle TL. et al., 1971] აღმოაჩინეს, რომ პერიაკვედუქტული რუხი ნივთიერების ელექტრული გაღიზიანება

ვირთაგვებში იწვევს ანაღგეზიას. მსგავსი შედეგები იქნა მიღებული სხვა მკვლევარების მიერ [Kamei J, Aoki T et al., 1992; Tive LA, Barr GA., 1992]. ცენტრალური რუხი ნივთიერების ვენტრო-ლატერალური უბნის გაღიზიანება იწვევდა ტკივილზე გამოწვეული, როგორც სხვადასხვა ქცევითი პასუხების დათრგუნვას, ასევე პირის გაღების ნოციციკპტური რეფლექსისას, რომელიც წარმოიქმნება კბილის პულპის ელექტრულ გაღიზიანებაზე [Sukikara MH, Mota-Ortiz SR et al., 2006; Zanoveli JM, Nogueira RL, Zangrossi H Jr., 2003; Gura EV, Iakhnitsa VA, Limanskii IuP., 1984].

არსებული მონაცემებით ცენტრალური რუხი ნივთიერების (ცრნ) გაღიზიანების ძირითადი შედეგი არის ზურგის ტვინისა და ტრიგემინული ნერვის ბირთვების დონეზე ნოციციკპტური ინფორმაციის შეკავება [Budai D, Harasawa I, Fields HL., 1998; Hayashi H, Sumino R, Sessle BJ., 1984]. ცრნ-ის დაზიანებით ჩატარებული ცდები ასევე მიუთითებს, ცრნ-ის მონაწილეობაზე ტკივილის ინტეგრაციაში. მაგ., ცრნ-ის ვენტრალური და არა დორსალური ნეწილების დანგრევა კატებში იწვევდა განრიდების რეაქციის დარღვევას [Moriyama M, Gomita Y et al., 1991]. ამ ცდებამდე, რამდენიმე წლით ადრე, ლიბმანმა და თანაავტორებმა [Liebman JM, Mayer DJ, Liebeskind JC., 1970] აჩვენეს, რომ ვირთაგვები მეზენცეფალური პერიაკვედუქტული რუხი ნივთიერების ვენტროლატერალური ნაწილის დანგრევით ნორმალურად არ პასუხობდნენ სხვადასხვა ტესტურ სტიმულაციაზე. მათ ერღვეოდათ

პასიური განრიდების რეაქციაც. საკონტროლო ცხოველებს სპონტანური მოტორული აქტიურობა უქვეითდებოდათ მტკივნეული გაღიზიანებიდან 2 წუთის განმავლობაში, მაშინ როცა ცხოველებს ცრნ-ის დაზიანებით არ ეცვლებოდათ. საკონტროლო ვირთაგვებს (მათი ღია ველში მოთავსებისას) აღენიშნებოდათ დეფეკაცია, რომელიც არ ჰქონდათ ცხოველებს ცრნ-ის დაზიანებისას. ამ მონაცემებზე დაყრდნობით, ავტორებმა გააკეთეს დასკვნა, რომ ვენტროლატერალური მეზენცეფალური რუხი ნივთიერების მთლიანობა აუცილებელია შიშის ნორმალური გამოვლენისთვის, და რომ ეს უბანი ასრულებს მნიშვნელოვან როლს ემოციური ქცევისა და ტკივილის ინფორმაციის ინტეგრაციაში.

ცრნ-ში გადის გზები ქერქული და დიენცეფალური უბნებიდან ტვინის ღეროსკენ. რეტროგრადული ტრანსპორტით ჩატარებულმა ცდებმა ასევე დაადასტურა, რომ ცრნ ღებულობს მნიშვნელოვან შესავლებს ფრონტალური ქერქიდან, ამიგდალადან და ჰიპოთალამუსიდან [Shane R, Acosta J et al., 2003; Zhang S, Tang JS et al., 1997; Chung SK, Pfaff DW, Cohen RS., 1990].

ნოციცეპტური ინფორმაციის შეკავებაში, შუა ხაზის სტრუქტურების (ცრნ, ნაკერის ბირთვები) გარდა, შეიძლება ჩართული იყოს სხვა სტრუქტურებიც. ნაჩვენებია, რომ ნოციცეპტური აგზნება ტონურად კავდება მრავალი სუპრასპინალური სტრუქტურებით

ანესთეზირებულ ვირთაგვებში [Yien HW, Chan JY et al., 1993], კატებში [Nishikawa Y, Yoshimoto H et al., 1999], მაიმუნებში [Villanueva L, Cliffer KD et al., 1990].

ანესთეზირებულ კატებში ცრნ და ნაკერის ბირთვები ხელს არ უწყობენ ამ ძლიერ დადმავალ შეკავებას, რომელიც მცირდება, ან ქრება რეტიკულური ფორმაციის ლატერალური უბნის ბილატერალური დარღვევით [Hall JG, Diggan AW et al., 1982; Holl JG, Diggan AW et al., 1981]. მეორე მხრივ, როგორც ნაკერის ბირთვების გაღიზიანებისას, რეტიკულური ფორმაციის ლატერალური ნაწილის ელექტრული სტიმულაცია, ასევე აკავებს დორსალური რქის ნეირონების პასუხს უმიელინო აფერენტების გაღიზიანებაზე [Almeida A, Tavares I et al., 1993].

როგორც ნახვენები იყო ცრნ-ის ელექტრული სტიმულაცია იწვევს სპინალური ნეირონების შეკავებას, რომლებიც რეაგირებენ მტკივნეულ გაღიზიანებაზე, და აგრეთვე ტკივილით გამოწვეული რეფლექსებისა და განრიდების რეაქციის დათრგუნვას. ასეთივე ქცევითი და ფიზიოლოგიური ეფექტები გამოიწვევა მოგრძო ტვინის როსტრო-ვენტრალური უბნების ელექტრული სტიმულაციით, რომელიც შუამავლობს შუა ტვინის დადმავალ ანტინოციცეპტურ გავლენას ზურგის ტვინზე [Hernandez N, Vanegas H., 2001].

კრაფტის და თანაავტორების [Craft RM, Morgan MM, Lane DA., 2004] თანახმად, მოგრძო ტვინის ვენტრომედიალური ნაწილის როსტრალურ

უბანში აღწერილია სამი განსხვავებული ტიპის ნეირონები: “on” და “off” ნეირონები, რომლებიც ხასიათდებიან კუდის შეკრთომის რეფლექსის მანიფესტაციის წინ, შესაბამისად მაღალსიხშიროვანი განმუხტვით ან შემაკავებელი პაუზით, და აგრეთვე ნეიტრალური ნეირონები. მორფინის სისტემური შეყვანა ზრდის “off” ნეირონების აქტივობის ზრდას, მაშინ როცა “on” ნეირონების (რომლებიც დაკავშირებულია ნოციცეპტურ სტიმულთან) და ნეიტრალური ნეირონების აქტივობა დათრგუნულია.

სნოუბოლისა და თანაავტორების [Snowball RK, Dampney RA, Lumb BM., 1997] მიერ რეგისტრირდებოდა ნაკერის ბირთვების აქტივობა, რომელიც კავდებოდა პერიფერიული გაღიზიანების საპასუხოდ, ხოლო ცრნ-ის ნეირონები აქტივდებოდნენ ასეთივე გაღიზიანებით.

ზოგიერთი ავტორის აზრით [Reichling D, Basbaum A., 1984], პერი-აკვედუქტული რუხი ნივთიერების ნეირონების ელექტრული აქტივობის უჯრედშიდა რეგისტრაციამ აჩვენა, რომ მტკივნეულ სტიმულაციაზე მორეაგირე ნეირონთა უმრავლესობა ლოკალიზებულია ვენტრო-ლატერალურ და უკანა ცრნ-სა და ნაკერის დორსალურ ბირთვში.

მრავალი გამოკვლევა მიუთითებს ცრნ-ისა და ჰიპოთალამუსის ნეირონებს შორის მჭიდრო ფუნქციურ კავშირზე [Maekawa F, Fujiwara Ket al., 2006; Calizo LH, Flanagan-Cato LM., 2003; Semenenko FM, Lumb BM., 1999]. ნაჩვენებია, რომ უკანა ჰიპოთალამუსის ელექტრული გა-

ღიზიანება იწვევს სპონტანური ნეირონებისა და მტკივნეულ გაღიზიანებაზე შეკავებით მოპასუხე ნეირონების აქტივაციას [Абзианидзе EB и др., 1990].

აღნიშნული ლიტერატურის მონაცემებიდან გამომდინარე, ზოგად მექანიზმად ითვლება ის, რომ ცრნ ან ქერქი ახდენს ტკივილის გატარების მოდულირებას პირველ სეგმენტურ დონეზე, ე.ი. ზურგის ტვინის [Okada K, Murase K, Kawakita K., 1999; Kryzhanovskii GN, Zinkevich VA et al., 1998] ან სამწვერა ნერვის ბირთვის დონეზე [Hayashi H, Sumino R, Sessle BJ., 1984]. უკანასკნელ დროს მიღებულია მონაცემები ტკივილის მოდულაციის წარმოების შესახებ ცნს-ის სხვა უფრო მაღალ დონეებზეც [Klossika I, Flor H et al., 2006; Mylius V, Reis J et al., 2006; Ohara PT, Vit JP, Jasmin L., 2005].

კლინიკურად ნაჩვენებია, რომ თავის ტვინის სხვადასხვა უბნების სტიმულაცია ცრნ-ის [Morgan MM, Gold MS, 1991] და თალამუსის სომატოსენსორული სარელო ბირთვის [Marchand S, Kupers RC et al., 2003] ჩათვლით, ტკივილის მოხსნის ეფექტური საშუალებაა. ნაჩვენები იქნა, რომ მედიალური თალამუსის ელექტრული სტიმულაცია ამსუბუქებს ქრონიკულ ტკივილს [Kupers RC, Gybels JM, Gjedde A., 2000]. ლაბორატორიულ ცხოველებზე წარმოებულმა ცდებმა აჩვენეს, მტკივნეული გაღიზიანებით გამოწვეული ავერსიული რეაქციების რედუქცია, მედიალური თალამუსის ელექტრული სტიმულაციის დროს

[Kupers RC, Gybels JM., 1993].

ანტინოციცეპციის ნეიროქიმია

ცნობილია, რომ სხვადასხვა სენსომოტორულ სისტემებში აფერენტული იმპულსაცია, ტვინის უმაღლესი განყოფილებებისაკენ გავრცელებისას, იცვლება ქერქისა და რიგი ქერქვეშა სტრუქტურებით [Shin HC, Park HJ, Chapin JK., 1994; Shin HC, Chapin JK., 1990]. ნოციცეპტური აფერენტაციის ცენტრიფუგალური მოდულაციის ანალოგიური მექანიზმის არსებობის დადგენა მნიშვნელოვანია ტკივილისა და ანალგეზიის ცენტრალური მექანიზმების შესწავლისთვის. რიგ ელექტროფიზიოლოგიურ გამოკვლევებში დამტკიცებულია ანალგეზიის ენდოგენური “ოპიატური” სისტემის ჩართვა, ნარკოტიკული ნივთიერებების მოქმედებით და აგრეთვე სტიმულაციითა და აკუპუნქტურით [Staud R, Price DD., 2006; Plummer JL., 2000; Chavkin C, Bloom FE., 1986]. ამასთან ერთად, რიგი უახლესი მონაცემები იძლევა საფუძველს იმ მოსაზრებისთვის, რომ ანალგეზიის “ოპიატური” სისტემა არ წარმოადგენს ერთადერთ სისტემას, რომელსაც შეუძლია ნოციცეპტური აფერენტაციისა და მასთან დაკავშირებული ტკივილის გამოვლენის სენსორულ-დისკრიმინალური და ემოციურ-აფექტური რეაქციების კონტროლი და მოდულაცია.

ენდოგენური ოპიატები (ოპიოიდები)

XIX საუკუნის 60-იან წლებში თავის ტვინში გამოავლინეს ნერვული წრეები, რომელთა გააქტივებით ხდება გაუტკივარება. აღმოჩნდა, რომ ამ წრეების ამოქმედება შეუძლია, ნეირომოდულატორების ჯგუფის ენდოგენურ ოპიატებს. გამოირკვა, რომ ასეთი ეფექტი აქვს ეგზოგენურ (ორგანიზმში შეყვანილ) ოპიატებსაც. მაგალითად, მორფინს [Pryor SC, Zhu W et al., 2005], რომელიც ნეირონის მემბრანაში განთავსებულ სპეციფიკურ რეცეპტორულ ცილაზე მოქმედებით ანალგეზიის ეფექტს იწვევს [Cheney BV., 1988]. თავის ტვინის ნეირონებზე, მორფინის უშუალო ზემოქმედების ეფექტი, ყველაზე კარგად, შუა ტვინის ცენტრალურ რუხ ნივთიერებაში ვლინდება. 1974 წელს თავის ტვინში აღმოაჩინეს მორფინის მიმართ მგრძნობიარე სპეციფიკური რეცეპტორები. არსებობს ოპიატური რეცეპტორების რამდენიმე ტიპი. დღეისათვის დადასტურებულია მიუ (μ) რეცეპტორების არსებობა, რომლებიც ჩართულია ტკივილისა და გაუტკივარების განმსაზღვრელ ნერვულ წრეებში [Lishmanov IuB, Maslov LN, Solenkova NV., 2006; Arttamangkul S, Torrecilla M., 2006]. მათი ბლოკირება შესაძლებელია ნალოქსონით. დადგენილია, აგრეთვე, დელტა (δ) რეცეპტორების არსებობა ლიმბურ სისტემაში, რომლებიც სავარაუდოდ, გუნება-განწყობილების რეგულაციაში მონაწილეობს [Zhang X, Bao L, Guan JS., 2006; Fristad I, Berggreen E, Haug SR., 2006]. კაპა (κ) რეცეპტორები

აღმოჩენილია ნეოკორტექსში და, სავარაუდოდ, განაპირობებს ოპიატებით აღძრულ სედატიურ ეფექტს [Yamada H, Shimoyama N et al., 2006; Harris JA, Chang PC, Drake CT., 2004]. აღმოჩენილია, აგრეთვე, ჰიპოკამპში კაპპა და სიგმა (σ) [Church J., 1991], ხოლო ტვინის ფუძეზე განთავსებულ სტრუქტურებში (მათ შორის ჰიპოთალამუსში, ეფსილონ (ϵ) რეცეპტორები) [Giordano AL, Nock B, Cicero TJ., 1990].

უკანასკნელ წლებში დადგენილ იქნა ოპიატების პოსტსინაფსურ ნეირონებზე შემაკავებელი გავლენა [Chizhnikov I, Yudin Y, 2005]. კაპპა ოპიატური რეცეპტორები ლოკალიზებულია არა მარტო პოსტსინაფსურ მემბრანებზე, არამედ პრესინაფსურ დაბოლოებებზეც, რაც ოპიოიდების რეტროგრადულ შემაკავებელ ფუნქციაზე მიუთითებს [Nomura Y, Hayashi S., 1992]. დინორფინ β -ს მაგალითზე ნაჩვენებია, რომ ოპიოიდები განთავისუფლდება არა მარტო პრესინაფსური დაბოლოებიდან, არამედ ნეირონის სხვა ნაწილებიდანაც [Loewen JJ, Peters RI, Terrian DM., 1992]. შემაკავებელი ფუნქციის მქონე სხვა ნეიროტრანსმიტერებთან (მაგალითად, გამა-ამინოერბოს მჟავა) შედარებით, მათი მოქმედება, ნეირონთაშორის სივრცეში დიფუზიით გავრცელების გამო, საგრძნობლად ნელი კინეტიკით ხასიათდება [Ingram S, Wilding TJ et al., 1997]. მაგალითად, თუ გამა-ამინოერბოს მჟავას მოქმედება სეკუნდის ფარგლებში გრძელდება, დინორფინ β -ს ეფექტი წუთებით იზომება. რადგან ნეირონიდან განთავისუფლების შემდეგ ოპიოიდები დიფუზიით

რამდენიმე მილიმეტრზე ვრცელდება, მათი მოქმედება არ უნდა შემოიფარგლებოდეს მხოლოდ ერთი, პრესინაფსური, პოსტინაფსური ან მეზობლად მდებარე ნეირონით [Mollereau C, Roumy M, Zajac JM., 2005; Ingram SL., 2000]. თუ გავითვალისწინებთ იმ ფაქტს, რომ ოპიოიდები მათდამი მგრძნობიარე რეცეპტორებთან მაღალი აფინურობით ხასიათდება [Cardillo G, Gentilucci L et al., 2003], გასაგები გახდება დიდ ფართობზე მათი ნეირომოდულატორული გავლენის მექანიზმი.

ცხოველთა ანალგეზია შესაძლებელია ისეთი სტრესული მანიპულაციებით, როგორცაა თათის ელექტროსტიმულაცია და ცენტრიფუგალური როტაცია, ცივ წყალში ცურვა და ჰიპერტონული ხსნარის ინტრაპერიტონული ინექცია [Fuchs PN, Melzack R., 1997; Ossenkopp KP, Bettin MA, Kavaliers M., 1989]. ყველა ამ შემთხვევაში ანალგეზია რეალიზდება ოპიატური მექანიზმის მონაწილეობის გარეშე, რომლის მოცილება შეუძლებელია, ან ნაწილობრივ არის შესაძლებელი ოპიატური ანტაგონისტებით.

ტვინის დეროვანი სტრუქტურების სტიმულაციით გამოწვეული ანალგეზიის მექანიზმების შესწავლაში, მნიშვნელოვან ეტაპს წარმოადგენდა ნარკოზული ანალგეტიკების მოქმედების ზესეგმენტური დონეებისა და ცნს-ში ენდოგენური ოპიატური ლიგანდების აღმოჩენა. მაგალითად, სხვადასხვა ცენტრალურ სტრუქტურებში მორფინის მიკროინექციის საშუალებით აღმოჩენილ იქნა, რომ ბოცვერებში

მორფინის მინიმალური დოზის (1 მკლ) ბილატერალური შეყვანა პერიაკვედუქტული რუხი ნივთიერების მიდამოში უკანა კიდურის მტკივნეულ გაღიზიანებაზე (სხივური სითბო) იწვევდა კარგად გამოხატულ ანალგეზიას [Tsou K, Jang CS, 1964]. ეს ანალგეზია მორფინის ერთჯერადი შეყვანის შემთხვევაში გრძელდებოდა 1-3 საათის განმავლობაში [Krzanowska EK, Bodnar RJ., 1999]. მორფინის სისტემური შეყვანით გამოწვეული ანალგეზია განიცდიდა რევერსიას ნაღორფინით, რომელიც შეყავდათ ლოკალურად პერივენტრიკულურ და პერიაკვედუქტულ უბნებში [Fournier T, Besserve P et al., 1988].

ორი მთავარი აღმოჩენა გახდა შემდგომი კვლევის საგანი – ოპიატური რეცეპტორების აღწერა და ბუნებრივი ნივთიერების იდენტიფიკაცია, რომლებიც უკავშირდებიან ამ რეცეპტორებს – ენკეფალინები და ენდორფინები [McCarthy L, Wetzel M et al., 2001; Suaudeau C, Costentin J., 2000; Chen JJ, Dymshitz J, Vasko MR., 1997; Cesselin F., 1991; Doi M, Tanaka M et al., 1988].

ოპიატური რეცეპტორების ყველაზე მაღალი შემცველობა აღმოჩენილია ცრნ-ში, ჰიპოთალამუსში, ნუშისებრ ბირთვში, შავ სუბსტანციაში და ზურგის ტვინის ზოგიერთ უბნებში [Gutstein HB, Mansour A et al., 1998; Desjardins GC, Brawer JR, Beaudet A., 1990; Havemann U, Turski L, Kuschinsky K., 1982].

ენკეფალინების რეგიონალური განაწილება თავის ტვინში,

კორელაციაშია ოპიატური რეცეპტორების განაწილებასთან [Nieto MM, Guen SL et al., 2005], რაც მიუთითებს ამ სტრუქტურების მოქმედებაში მათ მნიშვნელოვან როლზე, როგორც ბუნებრივი ლიგანდებისა. ამის სასარგებლოდ მეტყველებს მონაცემები ოპიოიდური პეპტიდების ლოკალური შეყვანის შესახებ ტვინის სტრუქტურებში, რომლებიც შეიცავენ ბევრ ოპიატურ რეცეპტორებს. მაგალითად, ნაჩვენები იქნა, რომ მეტ- და ლეი-ენკეფალინების შეყვანა ვირთავების ტვინის პარაკუჭებში იწვევდა ძლიერ ანალგეზიას, რომელიც იხსნებოდა ნალოქსონით [Zubrzycka M, Fichna J, Janecka A., 2002]. ეს ანალგეზია ემსგავსებოდა მორფინით გამოწვეულს, რამაც მისცა ავტორებს საფუძველი დასკვნისათვის, რომ ენკეფალინები ასრულებენ პერივენტრიკულური სტრუქტურების ოპიატური რეცეპტორების ბუნებრივი ლიგანდების როლს. აღნიშნული სტრუქტურები კი მონაწილეობენ ტკივილის რეაქციების შეკავებაში.

ენკეფალინების შემდეგ აღმოაჩინეს სხვა ოპიატური ტიპის პეპტიდები, უფრო დიდი მოლეკულური წონით – ენდორფინები [Cox BM, Goldstein A, Li CH., 1976; Guillemin R, Ling N, Burgus R., 1976]. მათი განაწილება ცხოველთა ტვინში შეესაბამებოდა ოპიატური რეცეპტორებით მდიდარ უბნებს [Ableitner A, Schulz R., 1992; Cesselin F., 1991]. ასევე დამტკიცებულ იქნა ამ პეპტიდების მონაწილეობა სხვადასხვა წარმოშობის ანალგეზიაში [Tseng LF., 2001; Pavlovic ZW, Cooper ML,

Bodnar RJ., 1996].

ენკეფალინებისა და ენდორფინების, როგორც ოპიატური რეცეპტორების ბუნებრივი ლიგანდების ფიზიოლოგიური როლი დამტკიცდა მრავალრიცხოვანი ცდებით, რომლებშიც ანალგეზია მიიღებოდა მათი ტვინის პარკუჭებსა და პერიაკვედუქტულ რუხ ნივთიერებაში შეყვანით [Roerig SC, Hoffman RG et al., 1991; Tseng LL, Suh HH., 1989; Rosenfeld JP, Keresztes-Nagy P., 1980]. ნაჩვენებია, რომ ენდორფინები და ენკეფალინები გამოიყოფა ცერებროსპინალურ სითხეში ცრნ-ის ელექტროსტიმულაციით [Bach FW, Yaksh TL., 1995], სტრესორული ანალგეზიით [Owens PC, Chan EC et al., 1998; Baker DG, West SA et al., 1997; Kalin NH, Carnes M et al., 1985] და აკუპუნქტურით [Ma C, Tan L et al., 1995] გამოწვეული ანალგეზიის დროს.

ზემოაღწერილი ცდების შემდეგ სხვადასხვა ცენტრალურ სტრუქტურებში, მორფინის მიკროინექციით ჩატარებულმა უახლესმა გამოკვლევებმა, აჩვენეს ტვინის დეროს გარკვეული მედიალური სტრუქტურების გადამწყვეტი მნიშვნელობა ოპიატური აგონისტების ანალგეზიურ ეფექტში. რიგ შრომებში ნაჩვენებია პარალელიზმი ნაკერის დორსალური ბირთვის გაღიზიანებით და მორფინის შეყვანით გამოწვეულ ანალგეზიას შორის [Romandini S, Pich EM et al., 1986]. პერიაკვედუქტურ სტრუქტურებში მორფინის მიკროინექცია იწვევდა ძლიერ ანალგეზიურ ეფექტს [Manning BH, Franklin KB., 1998]. მორფინის

სუბანალგეზიური დოზა და ნაკერის დორზალური ბირთვის სუბანალგეზიური ელექტრული გაღიზიანება სინერგისტულად მოქმედებს და იწვევს გამოსატულ ანალგეზიას [Alaei H, Pourshanazari AA, Rafati A., 2002].

მორფინის მიკროინექციით [Manning BH, Franklin KB., 1998], ისევე როგორც ცრნ-ის ელექტროსტიმულაციით [de Luca MC, Brandao ML et al., 2003] გამოწვეული ანალგეზია და ზურგის ტვინისა და სამწვერა ნერვის ბირთვის ნოციციტური ნეირონების აქტივობის შეკავება [Okada K, Murase K, Kawakita K., 1999; Abzianidze EV, Butkhuzi SM et al., 1990], გვაძლევს უფლებას ვივარაუდოთ, რომ ორივე შემთხვევაში მოქმედებს ერთი და იგივე მექანიზმი.

რადგან ცენტრალური რუხი ნივთიერების გაღიზიანების ანალგეზიური ეფექტი ნალოქსონის გავლენით ითრგუნება, ამიტომ აღნიშნული ელექტრული გაღიზიანება ოპიოიდური ანალგეზიის ენდოგენურ მექანიზმებს ააქტივებს [Ichitani Y, Iwasaki T., 1986]. აღსანიშნავია, რომ ტკივილის ასიმბოლით დაავადებულ ავადმყოფებს, ნალოქსონის შეყვანის შემდეგ, ტკივილის შეგრძნების უნარი აღუდგებათ [Ramanhandran VS., 1998], რაც მიუთითებს ენდოგენური ოპიატების გათავისუფლების მექანიზმის ზედმეტად გააქტივებაზე. შესაბამისად, ტკივილის ასიმბოლია გამოწვეულია ცენტრალური, და არა პერიფერიული მექანიზმების პათოლოგიით.

დადგენილია, რომ გაუტკივარების ეფექტი აღიძვრება მოგრძო

ტვინის როსტროვენტრალური მიდამოს, კერძოდ კი n.raphe-ს გაღიზიანებითაც [Saade NE, Atweh SF et al., 1999]. საგარაუდოა, რომ ცენტრალური რუხი ნივთიერება და მოგრძო ტვინის როსტროვენტრალური მიდამო ანალგეზიის განმსაზღვრელი ნერვული წრის ორ კომპონენტს, ანუ ანალგეზიის ფუნქციური სისტემის ორ რგოლს წარმოადგენს. ამ სტრუქტურების გააქტივებისას ხდება ზურგის ტვინის უკანა რქის იმ სარელო ნეირონების შეკავება [Okada K, Murase K, Kawakita K., 1999; Zhuo M, Gebhart GF., 1997], საიდანაც ტკივილის იმპულსების გამტარი ცენტრისკენული (აღმავალი) სპინოთალამური ტრაქტი იწყება.

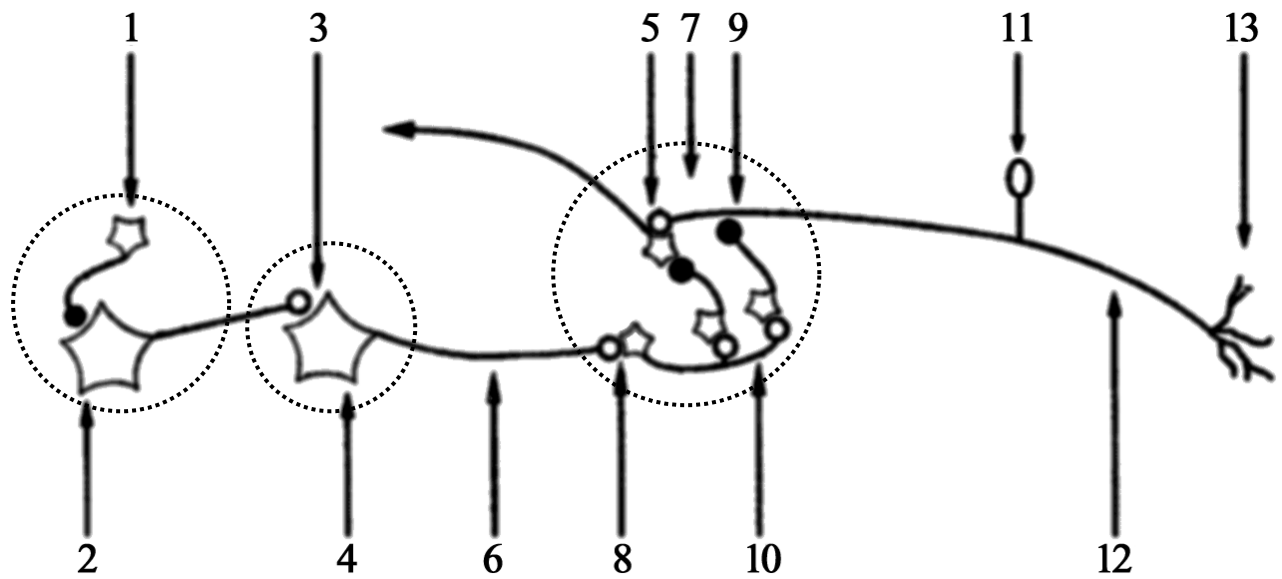
ნოციცეპტური და ანალგეზიური სისტემების ცენტრალური მექანიზმების შესახებ არსებულ შეხედულებებისგან, ექსპერიმენტული შედეგებით ყველაზე უკეთ დასაბუთებულია რ.ბასბაუმისა და პ.ფილდსის 1978 წელს მოწოდებული და შემდგომში დახვეწილი თეორია (სურ. 2), რომლის თანახმად, გარეშე გამღიზიანებელთა ზემოქმედებისას გამონთავისუფლებელი ოპიოიდები ან ეგზოგენური ოპიატები ცენტრალური რუხი ნივთიერების ოპიატური რეცეპტორების გააქტივებას იწვევს [Levine JD, Fields HL, Basbaum AI., 1993; Basbaum AI, Fields HL., 1978; Fields HL, Basbaum AI., 1978].

ამ შეხედულების სასარგებლოდ მეტყველებს ის ფაქტიც, რომ ცენტრალურ რუხ ნივთიერებაში ნალოქსონის ინექცია თრგუნავს ოპიატების ანალგეზიურ ეფექტს, ხოლო მორფინის ინექცია ამ უბანში

ლოკალიზებულ ნეირონებს ააქტივებს. შეიძლება, ამ ეფექტის რეალიზაციას საფუძვლად უდევს μ რეცეპტორების გააქტივება [Smith DJ, Robertson B et al., 1992]. μ რეცეპტორები განლაგებულია შემაკავებელი ფუნქციის მქონე ინტერნეირონებზე. მათ გააქტივებას მოყვება მათი საპროექციო ნეირონების შეკავება. ოპიატების მიმართ მგრძობიარე ნეირონების შემაკავებელი ფუნქციიდან გამომდინარე, ოპიატების ზემოქმედებით მოცემული ინტერნეირონების შეკავებას, თან სდევს საპროექციო ნეირონების გააქტივება [Stein C., 2003; Cesselin F., 1991].

ეს საპროექციო ნეირონები თავის აქსონებს აგზავნის მოგრძო ტვინის როსტროვენტრალურ მიდამოში, უპირატესად n. raphe magnus-ში. ნაჩვენებია, რომ ამ აქსონების აგზავნისას ტერმინალებიდან ამაგზნებელი პეპტიდი – ნეიროტენზინი განთავისუფლდება [Li AH, Yeh TH et al., 2001; Urban MO, Smith DJ., 1993].

მოცემული შეხედულების სასარგებლოდ მეტყველებს ის ფაქტი, რომ n. raphe magnus-ში ნეიროტენზინის მიკროინექცია ანალგეზიის ეფექტს იწვევს [Dubuc I, Remande S, Costentin J., 1999; Dubuc I, Sarret P et al., 1999]. ამ ბირთვის აქსონები, ზურგის ტვინის დორსოლატერალური სვეტების შემადგენლობაში, შუამდებარე ნეირონებზე ერთი ან ორი გადართვის შემდეგ, ზურგის ტვინის რუხი ნივთიერების უკანა რქაში ლოკალიზებულ სპინალური ჭიშკრის მექანიზმში ჩართულ ინტერნეირონებზე პროეცირდება [Sorkin LS, McAdoo DJ, Willis WD., 1993].



სურ. 2. ოპიატებით გამოწვეული ანალგეზიის მექანიზმის სქემატური გამოსახულება ბასბაუმისა და ფილდსის მიხედვით: 1 – ოპიატები აკავებს შემაკავებელ ნეირონებს, შემაკავებელ გავლენებს მოკლებული ძირითადი ნეირონები ააქტივებს n. raphe-ს ნეირონებს; 2 – შუა ტვინის ცენტრალური რუხი ნივთიერების ძირითადი ნეირონი; 3 – ამაგზნებელი სინაფსი (ნეიროტენზინი); 4 – მოგრძო ტვინი (n. raphe magnus); 5 – თავის ტვინისაკენ აღმავალი გზის სარელეო ნეირონი; 6 – ზურგის ტვინის დორსოლატერალური სექტი; 7 – ზურგის ტვინის უკანა რქა; 8 – სეროტონინი, ნივთიერება P; 9 – ოპიატური რეცეპტორი აქსონზე; 10 – ინტერნეირონები პოსტ- და/ან პრესინაფსური შეკავების მექანიზმით თრგუნავს ტკივილის იმპულსაციის სინაფსურ გადაცემას; 11 – უჯრედის სხეული უკანა რქების განგლიაში; 12. A-დელტა ან C ბოჭკო; 13 – ნოციციტოპტორი.

ამ უკანასკნელთა გააქტივება კი, პრესინაფსური ან პოსტ-სინაფსური შეკავების მექანიზმით, პერიფერიიდან A-დელტა და C ბოჭკოებით მისული იმპულსაციის სარელეო ნეირონებზე სინაფსური გადაცემის შერჩევით ბლოკირებას იწვევს [Lu Y, Sweitzer SM et al., 2004]. ამის შედეგად, ხდება ტკივილის იმპულსაციის ცენტრისკენული გადაცემის ბლოკადა ანუ სპინალური “ჭიშკრის” დახურვა და გაუტკივარება. N. raphe-ში ლოკალიზებულია სეროტონინერგული ნეირონები [Allen GV, Cechetto DF., 1994], ე.ი. ცენტრალური დადმავალი გაუტკივარება სეროტონინერგული მოქმედებით ხდება. ანალგეზიის ასეთი მექანიზმების რეალურ არსებობაზე მიუთითებს ის ფაქტი, რომ დორსო-ლატერალური სვეტების დაზიანების შემდეგ, ცენტრალურ რუხ ნივთიერებაში მორფინის ინექცია ანალგეზიის ეფექტს აღარ იწვევს. ამ მექანიზმში სეროტონინის როლს ადასტურებს მორფინით გამოწვეული ანალგეზიის პარაქლორფენილაზიანით ბლოკირება [Van Der Kooy D, Fibiger HC, Phillips AG., 1978]. სავარაუდოა, რომ დადმავალი ბოჭკოები სეროტონინთან ერთად ნივთიერება P-საც ათავისუფლებს [Li YQ, Wang ZM et al., 1999].

სეროტონინი

ცნობილია, რომ ნაკერის დორსალურ ბირთვში მრავლად არის სეროტონინის შემცველი ნეირონები [Tao R, Ma Z et al., 2006; Tao R,

Auerbach SB., 2005]. სეროტონინის ინჰიბიტორი β-ქლორფენილალანი აბლოკირებს ანალგეზიას, გამოწვეულს ნაკერის ბირთვებიდან და არ მოქმედებს ანალგეზიაზე, რომელიც მიიღება სხვა უბნების გალიზიანებით [Taber RI, Latranyi MB., 1981]. LSD-ს შეყვანა, რომელიც წარმოადგენს სეროტონინის ბლოკატორს, თრგუნავს ნაკერის ბირთვების მეზენცეფალური ნაწილის ნეირონების სპონტანურ აქტიურობას [Larson AA., 1984]. ნაკერის დორსალური ბირთვის გალიზიანება არ იწვევს ზურგის ტვინის V შრის ნეირონების პასუხების შეკავებას მტკივნეულ გალიზიანებაზე. ამიტომ დასაშვებია, რომ შეკავება დაკავშირებულია სეროტონინერგულ მექანიზმებთან [Tseng LL, Tang R., 1989].

ნაკერის ბირთვების დარღვევა იმ ზონაში, რომელთა სტიმულაცია იწვევს მკვეთრ ანტინოციცეპტურ ეფექტს, ასუსტებს მორფინის ანალგეტიკურ ეფექტს [Sounvoravong S, Nakashima MN et al., 2004; Gao K, Chen DO et al., 1998], რაც მიუთითებს იმაზე, რომ აღნიშნული ეფექტი უმთავრესად განპირობებულია სეგმენტურ დონეზე ტკივილის გადაცემის დაღმავალი შეკავებით.

ოპიოიდურ სისტემასთან ერთად, სტიმულაციური ანალგეზიის რეალიზაციაში მონაწილეობს სხვა ნეირომედიატორული სისტემები: ადრენერგული, გაემ-ერგული, ქოლინერგული [Jasmin L, Rabkin SD, et al., 2003; Ghelardini C, Galeotti N, Bartolini A., 1997; Nance PW, Sawynok J., 1987].

ზოგიერთ ნაშრომში ნაჩვენებია იყო ცრნ-დან ნაკერის დიდ ბირთვზე ამაგზნებელი კავშირის მნიშვნელობა ნოციცეპტური რეაქციის დადამავალი შეკავების გენერაციაში [Paul D, Phillips AG., 1986]. ვირთაგვების ცრნ-ში მორფინისა და გლუტამატის მიკროინექციით ან მისი პირდაპირი ელექტრული გალიზიანებით გამოწვეულ ანალგეზიას თან ახლდა ნაკერის დიდი ბირთვის აგზნება [Maione S, Oliva P et al., 2000]. ამ ბირთვის ელექტრული დაზიანების ან ნალოქსონის ვენაში შეყვანის შემდეგ, არც ცრნ-ის ელექტრული სტიმულაცია და არც მორფინის ვენაში ინექცია არ იწვევდა ანალგეზიას [Sounvoravong S, Nakashima MN et al., 2004]. მოგვიანებით ნეიროტენზინის მიკროინექციით ცრნ-ში დადასტურდა ცრნ-ნღბ-ის ამაგზნებელი კავშირის მნიშვნელობა ანალგეზიაში, რომელიც მოისპო ნღბ-ს დაზიანების შემდეგ, მაგრამ არა ნალოქსონის შეყვანის შემდეგ [Urban MO, Smith DJ., 1993]. ავტორებმა დაასკვნეს, რომ ანალგეზიას, გამოწვეულს ნეიროტენზინის ინექციით ცრნ-ში, გააჩნია არაოპიატური ბუნება.

ნორადრენალინი

ნაჩვენებია, რომ ნღბ-ის ელექტრული დაზიანების შემდეგ მორფინის ანალგეზიური ეფექტი შესუსტდა [Mohrland JS, Gebhart GF., 1980]. ასევე მნიშვნელოვნად შემცირდა ნორეპინეფრინის დონე [Ordway GA, Stockmeier CA et al., 1997]. გამოითქვა მოსაზრება, ტკივილის

დადმავალ მოდულაციასა და ოპიატურ ანალგეზიაში სხვა მედიკორული, კერძოდ, კატექოლამინერგული მექანიზმების მონაწილეობაზე, რაზეც მიუთითებს მონაცემები მიღებული ნაზ-ის სეროტონინერგული ნეირონების ნეიროტოქსიური დაზიანების შემდეგ, რომელიც მიიღწეოდა ცხოველთათვის 5,7 დიჰიდროოქსიტრიპტამინის შეყვანით [Le Maitre E, Vilpoux C et al., 2005]. ამ დროს ადგილი ჰქონდა ზურგის ტვინის უკანა რქებში სეროტონინის დონის 50%-ით დაქვეითებას, მიუხედავად ამისა, მორფინის ანალგეზიის მნიშვნელოვანი ცვლილება არ აღინიშნებოდა.

კვლევის მასალა და მეთოდები

კვლევის ობიექტი

გამოყენებული ცხოველების დახასიათება

ანტინოციციკლის ცენტრალური ელექტროფიზიოლოგიური და ნეიროქიმიური მექანიზმების შესწავლა წარმოებდა კატებზე; ფარმაკოლოგიური ნივთიერებების ანალგეზიური ეფექტების გამოსავლენად, ექსპერიმენტები ჩატარდა უჯიშო მამრ თეთრ ვირთაგვებზე მასით 250-300 გ. სულ გამოყენებული იყო 42 კატა და 332 ვირთაგვა.

გამოკვლევული კონტინგენტის დახასიათება

ქლომიპრამინის ანალგეზიური ეფექტის დასადგენად კვლევა ჩატარდა ქრონიკული ტკივილის სინდრომის მქონე ქალებში. კვლევაში მონაწილეობა მიიღო 59 ქალმა, მათგან 44 შედიოდა ექსპერიმენტულ, ხოლო 15 – საკონტროლო ჯგუფში. პაციენტთა ასაკი მერყეობდა 20-დან 60 წლამდე.

პაციენტების გამოკვლევის სქემაში შედიოდა საერთო, ნევროლოგიური გასინჯვა და ლაბორატორული გამოკვლევები (საჭიროებისამებრ, რენტგენოგრაფია, კომპიუტერული ტომოგრაფია და სხვ.). ყველა პაციენტს დინამიკაში ჩაუტარდა ელექტროენცეფალოგრაფიული გამოკვლევა. ჩვენებებით ტარდებოდა თერაპევტის, ქირურგის, ენდოკრინოლოგის და სხვა სპეციალისტთა დამატებითი კონსულტაციები.

ყველა პაციენტი კონსულტირებული იყო გინეკოლოგის მიერ. რეპროდუქტიული ასაკის ქალებს პრეპარატი ენიშნებოდათ მენსტრუალური ციკლის ფაზების გათვალისწინებით, აღგოდისმენორეა იყო კვლევიდან გათიშვის კრიტერიუმი. პაციენტების განაწილება ასაკის და ნოზოლოგიების მიხედვით მითითებულია ცხრილ 1 და 2-ში.

ზოგადი მეთოდები

ელექტროფიზიოლოგიური ანალიზი

ცდები ჩატარდა ქლორაზოლის (40-50 მგ/კგ ინტრავენურად) მსუბუქი ნარკოზის ქვეშ მყოფ კურარიზებულ კატებზე, წონით 2,5-3,5 კგ. სტერეოტაქსიკურ ხელსაწყოში ფიქსირებული ცხოველები იმყოფებოდნენ მართვითი სუნთქვის პირობებში. კონტროლდებოდა მათი არტერიული წნევა და ტემპერატურა. წინასწარი მანიპულაციები კეთდებოდა სტერილურ პირობებში, ეთერის ღრმა ნარკოზის ქვეშ. ტკივილის გამოწვევის მიზნით გამაღიზიანებელი ელექტროდები იმპლანტირებული იყო კბილის პულპაში. გამოყოფილი თვალბუდის ქვედა ნერვის სხვადასხვა ძალით გაღიზიანება საშუალებას გვაძლევდა გამოგვეწვია “მტკივნეული” (ზეზღურბლოვანი გაღიზიანება) და “უმტკივნეულო” (ზღურბლოვანი გაღიზიანება) რეაქციები. გამომყვანი და გამაღიზიანებელი მიკრო- და მაკროელექტროდები ინერგებოდა სენტაგოტაის ატლასის სტერეოტაქსიკური კოორდინატებით [Szentagotai J., 1958].

ქრონიკული ტკივილის სინდრომის მქონე პაციენტების განაწილება
ასაკისა და ნოზოლოგიების მიხედვით (ექსპერიმენტული ჯგუფი)

ნოზოლოგია	ასაკი			
	20–30	21-40	41-50	51-60
<i>ართრიტები</i>				
მხრის სახსრის	1	2	2	–
მუხლის სახსრის	–	1	–	–
მსხვილი სახსრების პოლიართრიტი	–	1	1	1
ბარძაყის სახსრის	1	1	–	1
<i>ნევრიტები</i>				
სამწვერა ნერვის	–	2	1	–
საჯდომი ნერვის (იშიასი, იშიალგია)	–	–	3	3
კეფის ნერვის	–	1	–	–
<i>რადიკულიტები</i>				
კისრის	2	1	2	1
გაგა-წელის	1	5	5	3
<i>კომბინირებული (ართრიტები და რადიკულიტი)</i>	1	–	1	–
სულ	6	14	15	9

ქრონიკული ტკივილის სინდრომის მქონე პაციენტების განაწილება
ასაკისა და ნოზოლოგიების მიხედვით (საკონტროლო ჯგუფი)

ნოზოლოგია	ასაკი			
	20–30	21-40	41-50	51-60
<i>ართრიტები</i>				
მხრის სახსრის	1	1	–	–
მუხლის სახსრის	–	–	–	–
მსხვილი სახსრების პოლიართრიტი	–	–	1	–
ბარძაყის სახსრის	–	–	–	1
<i>ნევრიტები</i>				
სამწვერა ნერვის	1	–	2	–
საჯდომი ნერვის (იშიასი, იშიალგია)	–	1	–	2
კეფის ნერვის	–	–	–	–
<i>რადიკულიტები</i>				
კისრის	1	1	1	–
გავა-წელის	–	–	–	2
<i>კომბინირებული (ართრიტები და რადიკულიტი)</i>	–	–	–	–
სულ	3	3	4	5

თალამუსის სპეციფიკური ბირთვებისა და თავის ტვინის ქერქის ტკივილზე მორეაგირე ნეირონების აქტივობა, აღირიცხებოდა უჯრედ-გარეთა მინის მიკროელექტროდებით, ამოვსებული კალიუმის ციტრატის 3 მოლ ხსნარით (წვერის დიამეტრი 0,5-1,0 მკმ, წინააღობა 5-6 მეგაომი). თალამუსის არასპეციფიკური (რბ, ცმბ, პარაფასკიკულური – პპზ) და სპეციფიკური (ვაბ და ვპმბ) ბირთვების, ცენტრალური რუხი ნივთიერების (ცრნ), ნათხემის ქერქისა და ქერქქვეშა წარმონაქმნების, დიდი ჰემისფეროების კორონალური ხვეულისა და სომატოსენსორული II ველის გამაღიზიანებლად ან დასაზიანებლად გამოიყენებოდა კონსტანტანის შეწყვილებული ელექტროდები 100-150 მკმ არა-იზოლირებული წვერით.

გაღიზიანება ტარდებოდა მაღალსიხშიროვანი გამოსავლის მქონე გენერატორის მართკუთხა იმპულსებით. არასპეციფიკური ბირთვებისა და ცრნ-ის დაზიანებას ვახდენდით, ჩანერგილ მაკროელექტროდებში მუდმივი დენის გატარებით 30 წამის განმავლობაში (5-10 მა), რაც საშუალებას იძლეოდა ცდის დასასრულს მორფოლოგიურად დაგვედგინა ელექტროდების ზუსტი ლოკალიზაცია. ექსპერიმენტის დამთავრების შემდეგ ცხოველების ევტანაზიას ვახდენდით ნემბუტალის სასიკვდილო დოზის ინტრავენური ინექციით.

გაანალიზებულია თალამუსისა და თავის ტვინის ქერქის 268 ნეირონი.

ნეიროქიმიური ანალიზი

ნეიროქიმიური ანალიზისათვის გამოიყენებოდა მორფინი, ნალოქსონი (ოპიატური ანტაგონისტი), ფენტოლამინი, პროპრანოლოლი (ადრენობლოკატორები), მიანსერინი, პარაქლორფენილალანინი (სეროტონინის ანტაგონისტები), ჰალოპერიდოლი, კლოზაპინი β (დოფამინის ანტაგონისტები), პიკროტოქსინი (გამაამინოერბომუჟავას ანტაგონისტი), რომლებიც ცხოველებში შეგვეყავდა სხვადასხვა დოზითა და გზებით: ინტრავენურად, ინტრაპერიტონეულად, მიკროინექციით (ქემიტროდით), ინტრავენტრიკულურად და უშუალოდ თავის ტვინის ქერქზე აპლიკაციით.

ელექტროდების ლოკალიზაციის ვერიფიკაცია

ცხოველების თავის ტვინს ვაფიქსირებდით ინტრაკარდიალურად პერფუზირებული 36°C -მდე გამთბარი 4%-იანი პარაფორმალდეჰიდისა და 2,5%-იანი გლუტარალდეჰიდის ნარევით. პოსტფიქსაციის მიზნით პერფუზიის დაწყებიდან 30 წუთის შემდეგ ცხოველის თავის ტვინს 4 დღე-ღამის განმავლობაში ვათავსებდით ზემოაღნიშნულ ხსნარში. შემდგომ თავის ტვინს ვყოფდით ბლოკებად, რომლებიც შეიცავდა შესასწავლ სტრუქტურებს და ვაანალიზებდით მაკროსკოპულად.

ტკივილის ექსპერიმენტული მოდელი

მწვავე და შემდეგ ქრონიკული ტკივილის გამოყენებულ ექსპერი-

მენტულ მოდელს წარმოადგენდა “ფორმალინის ტესტი” [Tjolsen et al., 1992] – ცხოველის ერთ-ერთი თათის კანქვეშ ფორმალინის ხსნარის ინექცია (გამოიყენებოდა 0,05 მლ 2,5%-იანი ფორმალინის ხსნარი, დამზადებული 30%-იანი ფორმალდეჰიდის ხსნარიდან).

ადგილობრივი სისხლის ნაკადის გაზომვა თავის ტვინის

სტრუქტურებში

თავის ტვინის სხვადასხვა სტრუქტურებში ადგილობრივი სისხლის ნაკადის გაზომვა წარმოებდა წყალბადის კლირენსის მეთოდით [Aukland, 1968].

წყალბადის კლირენსის რეგისტრაციის ელექტრული წრედი შედგებოდა, 100 მკმ დიამეტრის ტეფლონირებული პლატინის ელექტროდისგან, ქლორირებული ვერცხლის ინდიფერენტული ელექტროდისგან (დიამეტრით 5 მმ) და პოლაროგრაფისგან, სარეგისტრაციო მოწყობილობით (Universal Polarograph OH-105, Radelkis, Budapest). პოლარიზაციის ძაბვა უდრიდა +250 მვ-ს.

ვირთაგვების მოძრაობითი აქტივობის დარღვევის შეფასება

ვირთაგვების მოძრაობითი აქტივობისა და მისი დარღვევის შეფასება ხდებოდა შიმოიამას და სხვ. [Shimoyama et al., 1999] მიერ მოწოდებული სკალის მიხედვით.

შიმოიამას სკალა

ქულები	ქცევა
0	ნორმალური
1	მცირე ატაქსია (დარღვეულია უკანა კიდურების ბალანსი)
2	ატაქსია
3	პოსტურალური რეფლექსის დაკარგვა
4	იმობილიზაცია (ტკივილზე რეაქცია შენახულია)
5	ანესთეზია (ტკივილზე რეაქცია არ არის)

ვირთაგების ემოციური ქცევის შეფასება

ცხოველთა ემოციური ქცევა შეისწავლებოდა პასიური განრიდების მეთოდით [Essman W.B., Alpern H.R., 1964], რომელიც დამყარებულია მღრღნელების ეტოლოგიურ თვისებაზე, გაერიდონ განათებულ გარემოს. საექსპერიმენტო საკანი შედგებოდა ორი განყოფილებისაგან: ნათელი (დიდი) და ბნელი (პატარა), რომლებიც ერთმანეთთან დაკავშირებული იყო 5 × 6 სმ-ის ხვრელით. ნათელ განყოფილებაში მოთავსებული ვირთაგა სწრაფად (3-8 ს) შედიოდა ხვრელით ბნელ საკანში, სადაც 5 სეკუნდის განმავლობაში მეტალის იატაკიდან წყვეტილად ღებულობდა ელექტროგალიზიანებას (60 ვ). ამ გზით ფორმირდებოდა შიშის ემოციური რეაქცია. ვირთაგვა სწრაფად გამორბოდა ნათელ განყოფილებაში და აღარ ბრუნდებოდა ბნელში.

შიშის რეაქციის შემონახვა (ანუ პასიური განრიდების პირობითი რეაქციის გამომუშავება) მოწმდებოდა 20 წუთის, 2, 4 და 24 საათის შემდეგ, და საჭიროებისამებრ მე-2, მე-4 და შემდგომ დღეებში. თუნათელ განყოფილებაში ჩასმული ვირთაგვა არ გადარბოდა ბნელში, ითვლებოდა, რომ შიშის ემოციური რეაქცია შემონახულია.

მეზ-ის რეგისტრაცია და ანალიზის მეთოდები

მეზ რეგისტრირდებოდა პაციენტის დვიდილის მდგომარეობაში. ფუნქციურ სინჯად გამოიყენებოდა ფოტოსტიმულაცია (3-27 ჰც-ის დიაპაზონი), ჰიპერვენტილაცია (3 წუთის განმავლობაში), სუნთქვის შეკავება (15-25 წამის განმავლობაში) ჰიპერვენტილაციის შემდეგ. პროცედურის საერთო ხანგრძლივობა იყო 25-35 წუთი.

მეზ-ის რეგისტრაცია ჩატარდა კომპიუტერული ენცეფალოგრაფით “Encephalan-131-03, professional version”, ელექტროდების ლოკალიზაცია 10-20 საერთაშორისო სისტემის მიხედვით. გამაძლიერებლების გატარების დიაპაზონი იყო 0,5-100 ჰც, სიხშიროვანი ფილტრაცია – 50 ჰც. ყველა გამოყვანის სიგნალები ციფრულ ფორმაში გადაიყვანებოდა on-line რეჟიმში, დისკრეტიზაციის სიხშირე 256 ჰც, გადაწყვეტილება 12 ბიტი, ელექტროდების წინაღობა არანაკლებ 5 კილომი.

არტეფაქტებისაგან გასუფთავებული მეზ-დან შემდგომი ანალიზისთვის გამოყენებული იყო 20-წამიანი ჩანაწერები, რეგისტრირებული მშვიდ მდგომარეობაში ღია და დახუჭული თვალებით, ფუნქციური

დატვირთვის ფონზე და მათი დამთავრებიდან 20 წამის შემდეგ (10-15 ფრაგმენტი ყოველი პაციენტისთვის).

ჩატარებულ იქნა ემბ-ის შემდეგი მაჩვენებლების ანალიზი:

- ემბ-ის პირველადი (დაუმუშავებელი) პატერნი ელექტროდების მონოპოლუსური და ბიპოლუსური ფიქსაციისას და გამოყვანების საშუალორეფერენტული (Common Average Reference) სქემის გამოყენებით ფონური აქტივობის თავისებურებების გამოსავლენად;
- ემბ-ის ყოველი გამოყვანისათვის ბერგ-ფურიეს გარდაქმნის შემდეგ გამოყოფილი სიხშიროვანი კომპონენტები: დელტა (0,5-4,0 ჰც), თეტა-1 (4-6 ჰც), თეტა-2 (6-8 ჰც), ალფა (8-13 ჰც), ბეტა-1 (13-24 ჰც) და ბეტა-2 (24-50,8 ჰც) დიაპაზონებში;
- სიმძლავრეების აბსოლუტური (მკვ²) და შედარებითი (%) მნიშვნელობები;
- ემბ-ის სპექტრის პარამეტრების მნიშვნელობების პატერნი ტვინის სხვადასხვა უბანში (Brain mapping technique) – გამოყოფილ სიხშიროვან დიაპაზონებში აქტივობის სივრცითი განაწილება თავის ტვინის კონვექსიტალური ზედაპირის გასწვრივ.

ცალკე გამოკვლევების დიზაინი

გლიის ინდექსის გამოთვლა

მორფოლოგიური გამოკვლევისთვის მასალას ვიდეზღოთ ინექციიდან 6 საათის, 1, 3 და 7 დღის შემდეგ. თავის ტვინის ფიქსაციის

შემდეგ ვაწარმოებდით მის დეჰიდრატაციას და ვაყალიბებდით პარაფინში. 15-20 მკმ სისქის ანათლები იღებებოდა კრეზილ-ვიოლეტით ნისლის მეთოდით.

ექსპერიმენტები ჩატარდა ცხოველების 2 ჯგუფზე. ეთერის მსუბუქი ნარკოზის ქვეშ მყოფი პირველი ჯგუფის ცხოველებს (16 ვირთაგვა) უკეთდებოდა ფორმალინის ტესტი, მეორე ჯგუფი შეადგინა ინტაქტურმა ცხოველებმა (4 ვირთაგვა). ტვინის ფიქსაციის შემდეგ რაოდენობრივი გამოკვლევა ტარდებოდა ბინოკულარული სინათლის მიკროსკოპით (გადიდება: ობ. $\times 40$, ოკ. $\times 16$). გამოყენებული იყო $0,13 \times 0,13$ მმ ზომის მორფომეტრიული ბადე. ქერქვეშა წარმონაქმნებისათვის გამოთვლა ჩატარდა 30 შემთხვევით არჩეულ მხედველობის არეში, ხოლო ქერქული სტრუქტურისათვის 30 სვეტში, რომლებიც შეიცავდა ყველა შრეს; თითოეული სვეტი ჩვენ შემთხვევაში, როგორც წესი, შედგებოდა მხედველობის 8 არისაგან.

დათვლილი იყო ნეირონებისა და მაკროგლიური უჯრედების რაოდენობა, აგრეთვე განვსაზღვრეთ გლიის ინდექსი (გლიის უჯრედების რაოდენობის შეფარდება ნეირონების რაოდენობასთან).

ცენტრალური რუხი ნივთიერების როლის გამოკვლევა ნათხემისა და პიპოთალამუსის სტრუქტურით გამოწვეული აგრესიული ქცევის რეგულაციაში

ცდები ჩატარდა 12 კატაზე, ქრონიკული ექსპერიმენტის პი-

რობებში. ელექტროდები ჩანერგილი იყო დიდი ტვინისა და ნათხემის ქერქსა და ქერქქვეშა წარმონაქმნებში. ოპერაციიდან 10-14 დღის შემდეგ ცხოველებზე დაკვირვება ხდებოდა მცირე ზომის ეკრანირებულ, გამჭვირვალე კედლებიან საკანში (1,5 × 1,0 × 1,0 მ), რომელშიც შესაძლებელი იყო თავის ტვინის სტრუქტურების სტიმულაცია და ელექტრული აქტივობის რეგისტრაცია. პარალელურად ელექტროენცეფალოგრაფზე აღირიცხებოდა გულისცემის სიხშირე.

ცხოველთა ქცევაზე მიდაზოლამის გავლენის გამოკვლევა

ცხოველთა ემოციური ქცევა შეისწავლებოდა პასიური განრიდების მეთოდით [Essman W.B., Alpern H.R., 1964]. პასიური განრიდების რეაქციის განხორციელებისას აღირიცხებოდა დეფეკაციის, ურინაციის, გრუმინგისა და ვერტიკალურად წამოდგომის რაოდენობა, დროის გარკვეულ მონაკვეთში. ამით განრიდების მეთოდიკაში შეგვქონდა “ღია ველის” ტესტირების ელემენტები.

ცდების პირველ სერიაში 24 ცხოველი დაყოფილი იყო ოთხ ჯგუფად (6-6 თითოეულში). ვირთაგვებს per os ეძლეოდათ სხვადასხვა დოზით 0,6; 1,2; 2,5; 5 მგ/კგ მიდაზოლამი (0,5 მლ ფიზიოლოგიურ ხსნარში გახსნილი და დაწვეთებული მყარი, გრანულირებული საკვების ერთ გრანულაზე). წამლის მიღებიდან 15 წუთის შემდეგ ცხოველს ვათავსებდით საექსპერიმენტო საკანში და 60-120 წუთის განმავლობაში ვაკვირდებოდით მის ქცევას მიდაზოლამის დოზის

შესარჩევად, რომელიც არ აფერხებს მოძრაობით აქტივობას.

ექსპერიმენტის მეორე სერიაში შესწავლილ იქნა მიდაზოლამის გავლენა ცხოველთა შიშის ემოციურ რეაქციაზე. ცდები ჩატარდა ცხოველთა 3 ჯგუფზე: ორი საექსპერიმენტო (12-12 თითოეულში) და მესამე – საკონტროლო (6 ცხოველი).

პირველი ექსპერიმენტული ჯგუფის ცხოველებს მიეცათ მიდაზოლამი დოზით 2,5 მგ/კგ, მეორე საექსპერიმენტო ჯგუფის ცხოველებს – 5 მგ/კგ. მიდაზოლამის მიღებიდან 30 წუთის შემდეგ ვირთაგვები ჩასმულ იქნა ნათელ განყოფილებაში და მათ ჩაუტარდათ პასიური განრიდების ტესტის სრული პროცედურა.

ცხოველთა ქცევაზე და თავის ტვინის ადგილობრივ სისხლის ნაკადზე კეტამინის მოქმედების გამოკვლევა

წინასწარ ცდებში ფიზიოლოგიურ ხსნარში გახსნილი კეტამინი 30, 60, 100 და 150 მგ/კგ დოზით (მოცულობით 0,5 მლ/100 გ) ცხოველებში შეგვეყავდა პერორალურად სპეციალური პოლიეთილენის კათეტერით. კეტამინის მიცემისთანავე აღინიშნებოდა სედატიური მოქმედების ქცევითი გამოვლინებანი. ფორმალინის ინექციის შემდეგ ცხოველს ვათავსებდით ქცევით საკანში და შემდგომი 60 წუთის განმავლობაში ვაკვირდებოდით მის მოძრაობით აქტივობას (შეფასება ხდებოდა შიმოიამასა და სხვ. [Shimoyama et al., 1999] მიერ მოწოდებული სკალის მიხედვით).

წინასწარ ცდებში მიღებული მონაცემების გათვალისწინებით გამოკვლევაში შერჩეული და გამოყენებული იყო კეტამინის უმცირესი (30 მგ/კგ) და უმაღლესი (150 მგ/კგ) დოზები.

ძირითადი ცდები ჩატარდა ცხოველთა 12 ჯგუფზე (თითოეულ ჯგუფში 6-6 ვირთაგვა), რომელთა შორის 8 ჯგუფი იყო ექსპერიმენტული და 4 – საკონტროლო.

ცხრილი 4

კეტამინის სინჯის დროს ელექტროდების ლოკალიზაცია

თავის ტვინის სტრუქტურა	ელექტროდის ლოკალიზაცია
ცენტრალური რუხი ნივთიერება	A -6,8; H 5,5; L 0,6
კუდიანი ბირთვი	A +0,7; H 5,5; L 3,0
სარტყლის ხვეული	A -0,3; H 1,5; L 0,4
ფრონტო-პარიეტული ქერქი	A -1,3; H 5,5; L 3,0

ფორმალინის ტესტი ტარდებოდა კეტამინის (ექსპერიმენტული ჯგუფი) და ფიზიოლოგიური ხსნარის (საკონტროლო ჯგუფი) per os შეყვანიდან 90 წუთის შემდეგ.

თავის ტვინის ზემოაღნიშნულ უბნებში ელექტროდების იმპლანტაციიდან მესამე-მეოთხე დღეს (ცხოველის მდგომარეობის შესაბამისად) ვირთაგვებს ვათავსებდით ქცევით კამერაში და ვატარებდით ადგილობრივი სისხლის ნაკადის ფონურ გაზომვას. შემდეგ ექსპერიმენტულ ცხოველებს პერ ოს ეძლეოდა კეტამინი,

საკონტროლოს კი – ფიზიოლოგიური ხსნარი. აღნიშნული ნივთიერებების შეყვანიდან პირველ და მეათე წუთზე ტარდებოდა თავის ტვინში ადგილობრივი სისხლის ნაკადის გაზომვა და ფასდებოდა ცხოველის ქცევა შიმშიამას სკალით. კეტამინის შეყვანიდან 90-ე წუთზე უკანა თათში კანქვეშ შეგვეყავდა 0,05 მლ 2,5%-იანი ფორმალინი ან 0,05 მლ ფიზიოლოგიური ხსნარი და ინექციიდან მეორე და მე-60 წუთზე ხელახლა ვახდენდით ადგილობრივი სისხლის ნაკადის გაზომვას.

5-ოქსიტრიპტოფანის მოქმედების შეფასება აგრესიულ ქცევაზე

ბუნებით აგრესიული და არააგრესიული ცხოველები შერჩეულ იქნა კარლი-ს მეთოდით [Karli P., 1956].

ექსპერიმენტებში გამოყენებულ იქნა 64 ცხოველი, რომლებიც დაყოფილი იყო 4 ჯგუფად (16-16 ვირთაგვა): 1) ბუნებით აგრესიული, 2) ბუნებით არააგრესიული, 3) ვირთაგვები, რომლებმაც აგრესიულობა დაკარგეს კასტრაციის შემდეგ, 4) ვირთაგვები, რომლებიც აგრესიული გახდნენ ტესტოსტერონის გავლენით.

ცხოველების აგრესიულობა დგინდებოდა “ღია ველის” და პასიური განრიდების რეაქციის პირობებში რეგისტრირებული ქცევის პატერნით [Берадзе Г., Берелашვილი Т. и др., 2004; Barkaia Lela, Barkaia Lali et al., 1998; Надарейшвили К.Ш., Иорданишвили Г.С. и др., 1991].

0,1 მლ 1%-იანი ტესტოსტერონის პროპიონატი შეგვეყავდა ინტრაპერიტონეულად დღე-ღამეში ორჯერ, 12-საათიანი ინტერვალით.

ფარმაკოლოგიური ანალიზისათვის გამოყენებულ იქნა 5-ოქსიტრიპტოფანი (30 მკგ/კგ ინტრავენურად), ნორადრენალინი (50 მკგ/კგ ინტრაკრანიალურად), პროპრანოლოლი (2 მკგ/კგ ინტრავენურად). საკონტროლო ცხოველები იღებდნენ ფიზიოლოგიურ ხსნარს.

ქლომიპრამინის მოქმედების ეფექტების გამოკვლევა ქრონიკული ტკივილის სინდრომის დროს

რეპროდუქციული ასაკის ყველა პაციენტს, მენსტრუაციამდე 15, 5 დღით ადრე და მენსტრუაციიდან 5 დღის შემდეგ უტარდებოდა ტესტირება სპილბერგ-ხანინისა და O₃ბ (თვითშეგრძნება, აგრესიულობა, გუნებ-განწყობა) კითხვარების გამოყენებით [Карелина А.А., 1999], რომელთა საფუძველზე გამოითვლებოდა რეაქტიული და პირადი შფოთვის მაჩვენებლები. ამასთან ერთად პაციენტები ახასიათებდნენ ტკივილის ინტენსივობას ციფრული რეიტინგის სკალის მიხედვით [Джеймисон Р.Н., 1998]. კლიმაქტერული ასაკის ქალებს უტარდებოდათ გამოკითხვა იგივე სქემით, ხოლო ტესტირების ვადა განისაზღვრებოდა ანამნეზის მონაცემებზე დაყრდნობით.

ზემოხსენებული ტესტების კომპლექსი ჩატარდა სამჯერ: მკურნალობამდე, მკურნალობის პროცესში და მკურნალობის შემდეგ.

წინასწარი გასინჯვის შემდეგ ყველა პაციენტს ენიშნებოდა ქრონიკული ტკივილის სინდრომის დროს რეკომენდირებული სქემით მკურნალობა [Шиман А.Г., Сайкова Л.А., Кирьянова В.В., 2001; Осипова Н.А.,

Новиков Г.А., Прохоров Б.М., 1998] ინდივიდუალური სიმპტომატიკის გათვალისწინებით.

ქლომიპრამინი ინიშნებოდა მენსტრუაციამდე 14-15 დღით ადრე საწყისი დოზით 10-25 მგ საღამოს, ძილის წინ. შემდგომში დღე-ღამის დოზას ვზრდიდით, ყოველ 3-5 დღეში ორჯერ. მენსტრუაციამდე 5 დღით ადრე სადღეღამისო დოზა შეადგენდა 75-100 მგ-ს. მენსტრუაციის შემდეგ დოზას თანდათან ვამცირებდით, მენსტრუაციიდან მე-5 – მე-6 დღეს პრეპარატის მიცემა წყდებოდა.

მონაცემების სტატისტიკური დამუშავება

მიღებული შედეგების სტატისტიკური ანალიზი ჩატარდა SPSS (ვერსია 11.5), MS Excel (MS Office 2000 Professional Package, v. 9.0.3821-SR1) და Biostat კომპიუტერული პროგრამებით. შედეგები მიიღებოდა საშუალო და საშუალო სიდიდეების სტანდარტული ცდომილების სახით. ჯგუფებს შორის სხვაობა ანალიზდებოდა კრიუსკალ-ვოლისის (ANOVA, One way) მეთოდით, ჯგუფებს შიგნით ვილკონსონის მეთოდით, ხოლო სხვაობა საშუალო სიდიდეებს შორის ფასდებოდა სტიუდენტის t კრიტერიუმით. ამორჩევების მონაცემების არაპარამეტრული მეთოდებით დამუშავებისას გამოიყენებოდა მან-უიტნის U კრიტერიუმი.

ყველა შემთხვევაში სტატისტიკური სარწმუნოობა განისაზღვრებოდა $P < 0,05$ -ით.

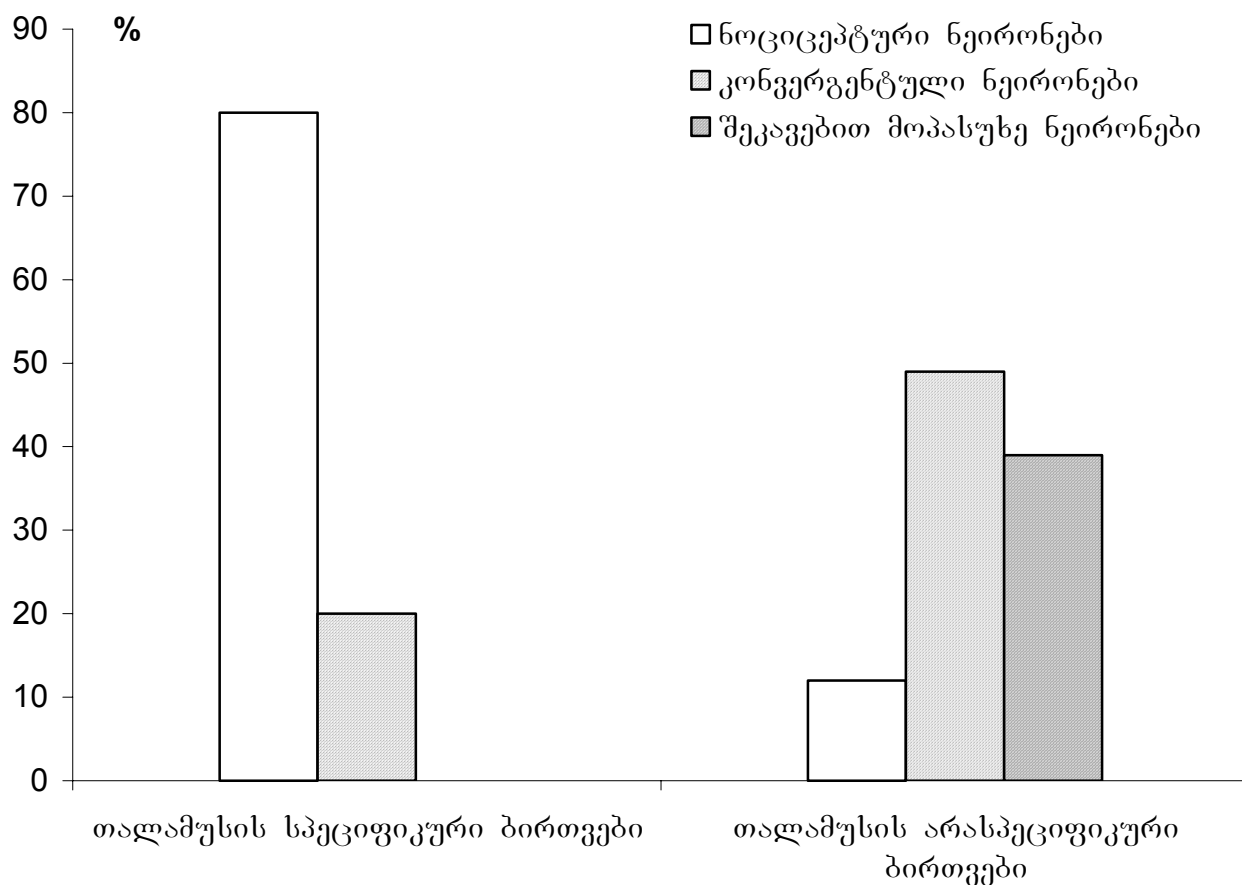
მიღებული შედეგები და მათი განხილვა

თალამუსის როლი ნოციციკლების რეგულაციაში

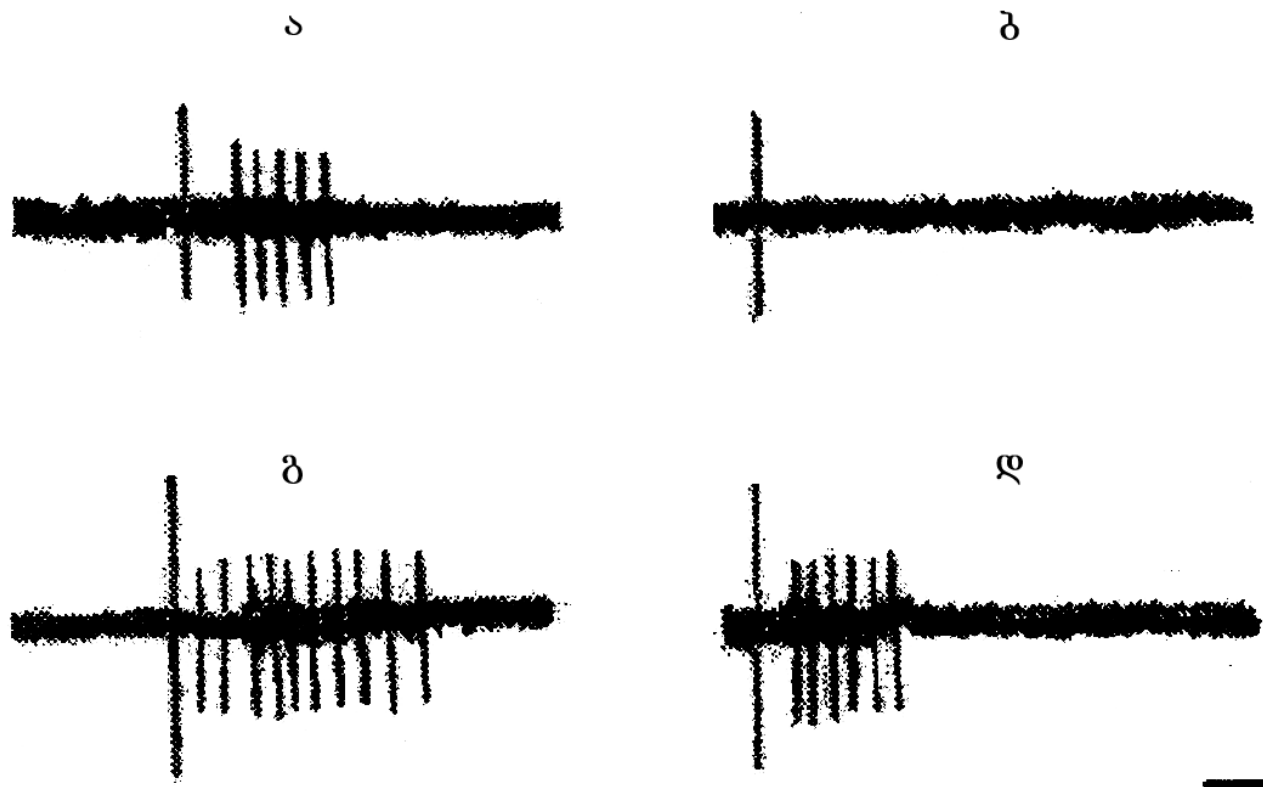
თალამუსის ანტინოციციკლური სისტემა

ნოციციკლური და კონვერგენტული (ნეირონები, რომლებიც რეაგირებენ როგორც უმტკივნეულო, ისე მტკივნეულ გაღიზიანებაზე) ნეირონების გამოწვეული აქტივობის ფონზე, თალამუსის არასპეციფიკური ბირთვების (ცენტრომედიალური, რეტიკულური, პარაფასციკულური) და თალამუსის სპეციფიკური მედიალური ბირთვების გაღიზიანებით ითრგუნებოდა ნოციციკლური ნეირონული აქტივობა, რაც ერთხელ კიდევ ადასტურებს, რომ თალამუსში ფუნქციონირებს ანტინოციციკლური სისტემა [საყვარელიძე ზ., 1999; Лиманский Ю.П., 1986], რომელიც თავის ამ გავლენას ახდენს როგორც აღმაავალი, ისე დაღმაავალი მიმართულებით.

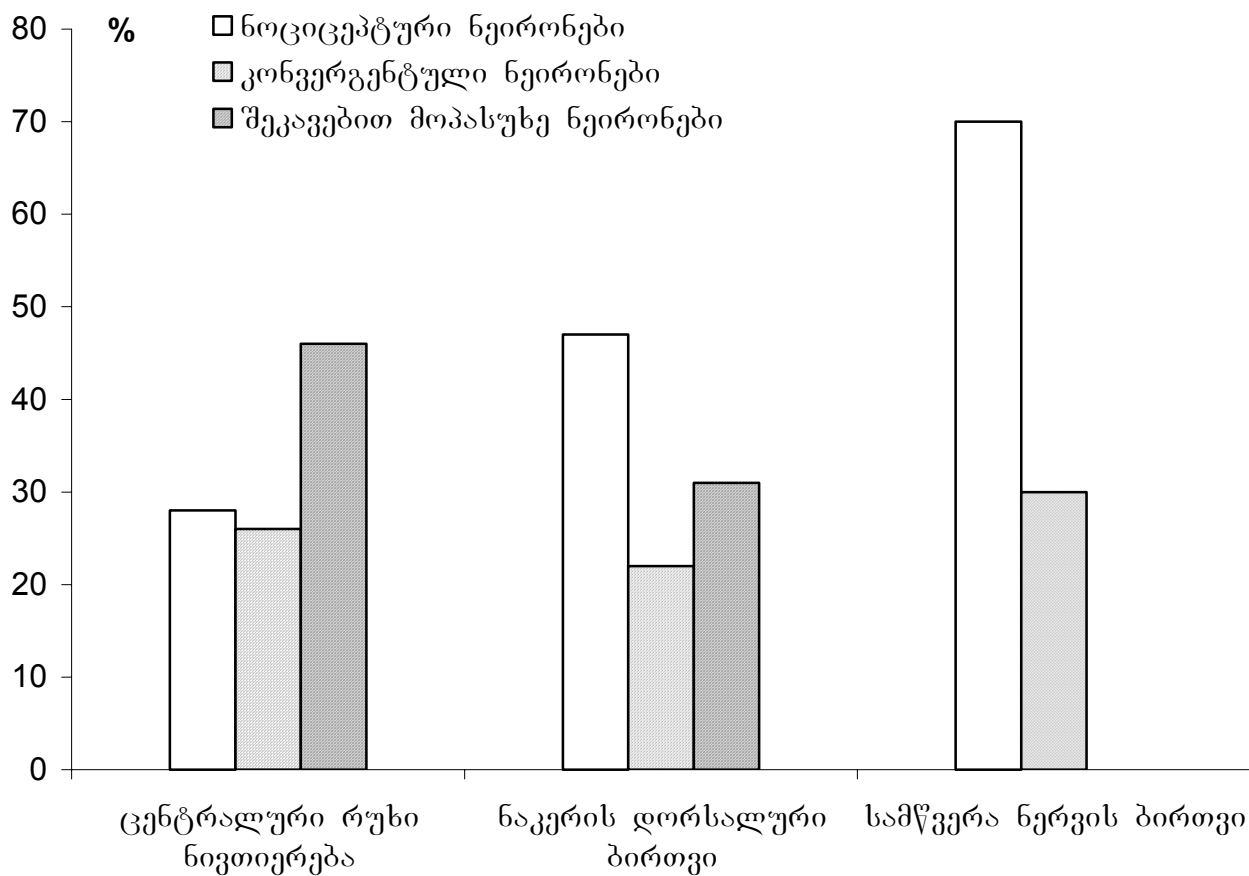
თალამუსის არასპეციფიკური ბირთვების დაღმაავალი ანალგეზიური მოქმედება, სამწვერა ნერვისა და ნაკერის ბირთვებზე, გარდა პირდაპირი გავლენის, ცრნ-ის მეშვეობითაც ხორციელდება, რადგან ცრნ-ის ელექტროლიზური დაზიანების შემდეგ მნიშვნელოვნად შემცირდა თალამუსის შემაკავებელი მოქმედება ამ ბირთვების ნეირონების ნოციციკლურ აქტივობაზე. იგი სრულიად მოისპო ნალოქსონის შეყვანით, რაც მიანიშნებს იმაზე, რომ ცრნ-ის ანალგეზიური გავლენა ოპიოიდური ბუნების უნდა იყოს.



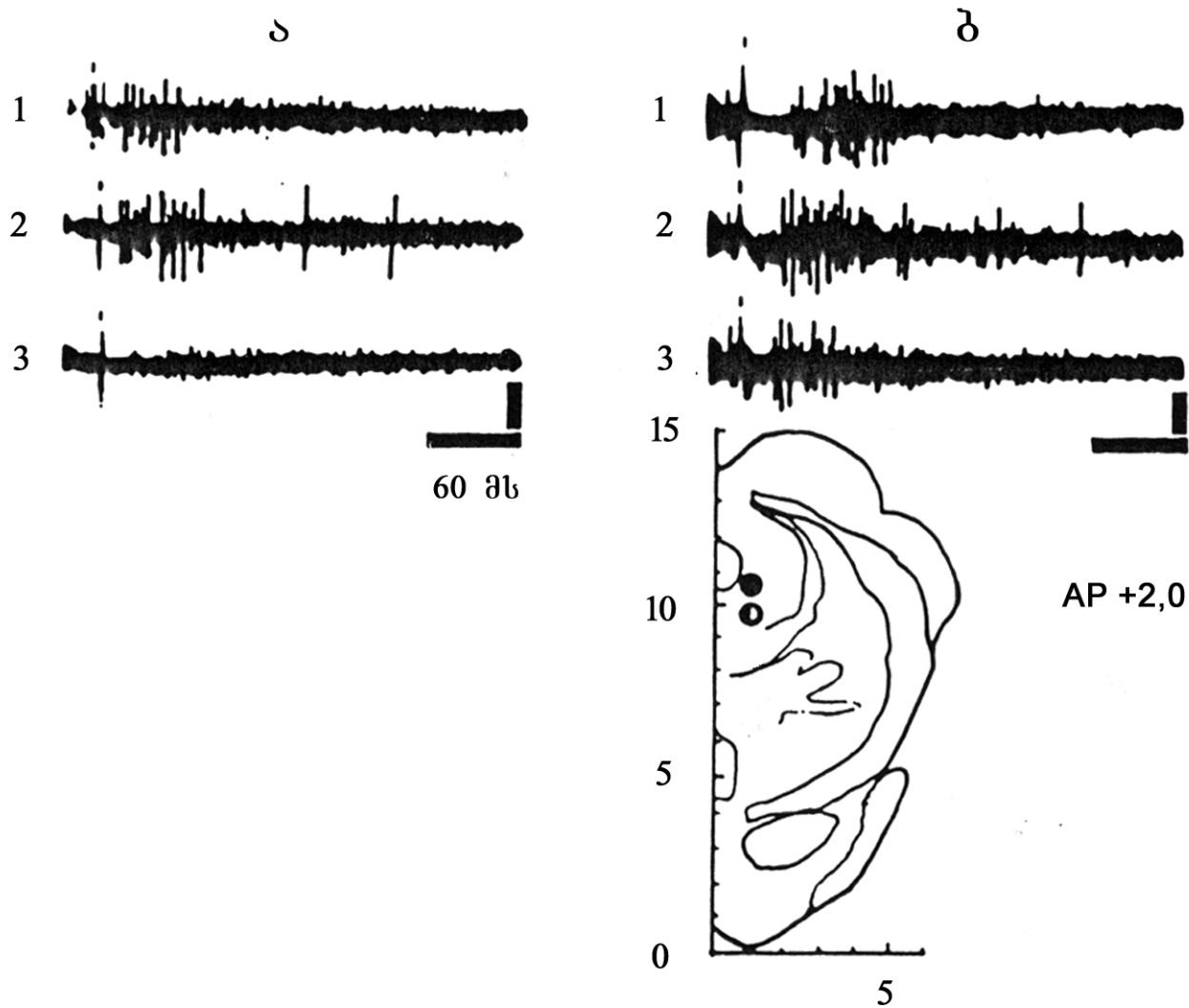
სურ. 3. მტკივნეულ გაღიზიანებაზე მოპასუხე ნეირონების რაოდენობრივი განაწილება თალამუსში.



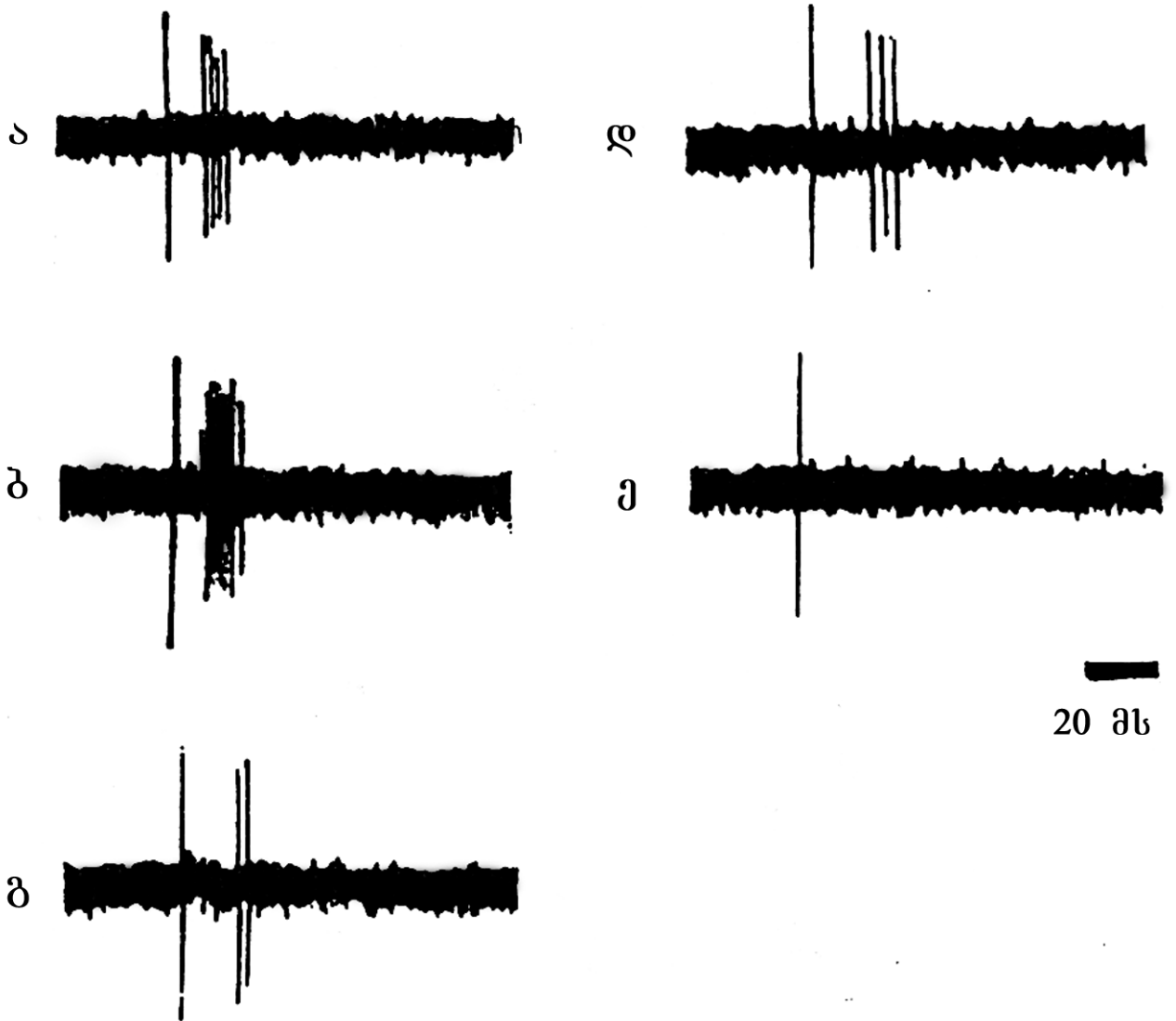
სურ. 4. თალამუსის ცენტრომედიალური ბირთვის ნოციციკტური და კონვერგენტული ნეირონების აქტივობა მორფინის ინექციის შემდეგ. ა – თალამუსის ცენტრომედიალური ბირთვის, ნოციციკტური ნეირონის აქტივობა კბილის პულპის გაღიზიანებაზე; ბ – იგივე ნეირონის რეაქცია მორფინის შეყვანის შემდეგ; გ – კონვერგენტული ნეირონის აქტივობა თვალბუდის ქვედა ნერვის ზეზღურბლოვან გაღიზიანებაზე; დ – იგივე ნეირონის რეაქცია მორფინის შეყვანის შემდეგ თვალბუდის ქვედა ნერვის ზეზღურბლოვან გაღიზიანებაზე. დრო – 20 მს.



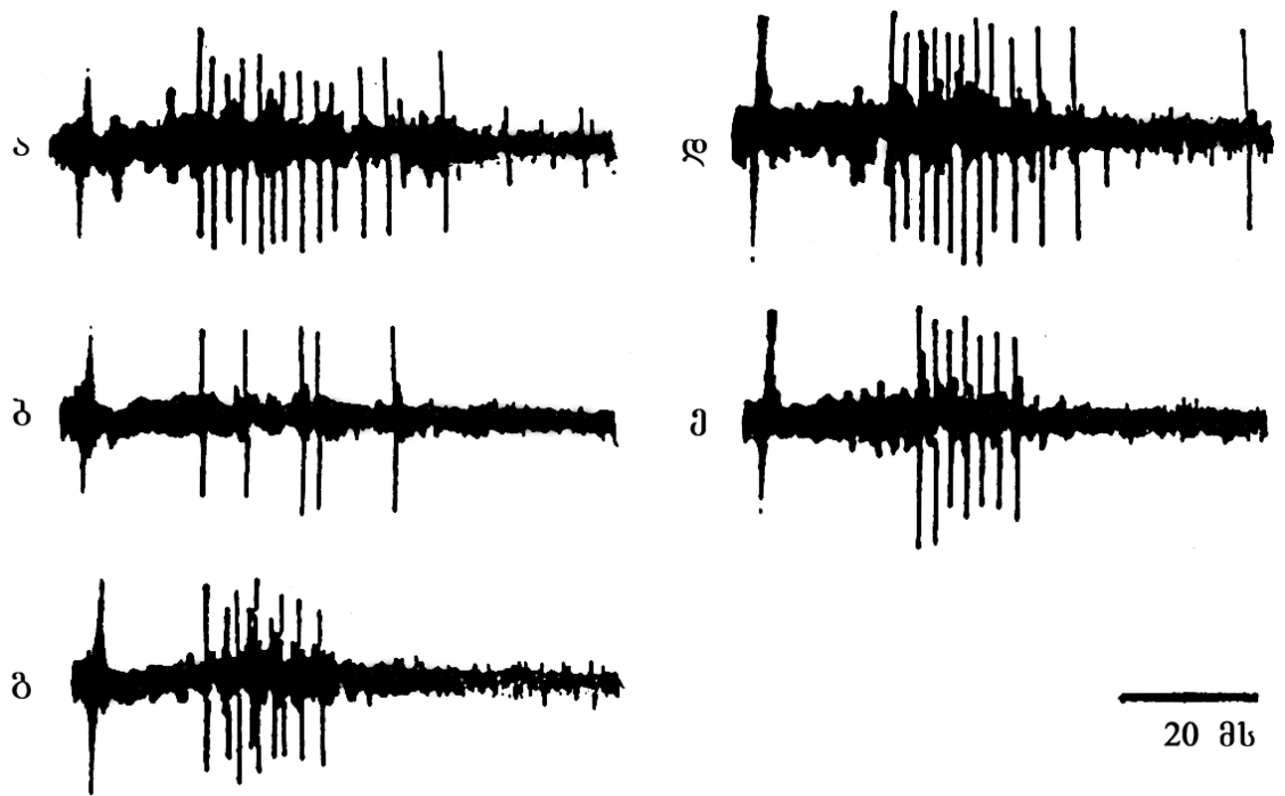
სურ. 5. მტკივნეულ გაღიზიანებაზე მოპასუხე ნეირონების რაოდენობრივი განაწილება ცრნ-ში, ნღბ-სა და სნბ-ში.



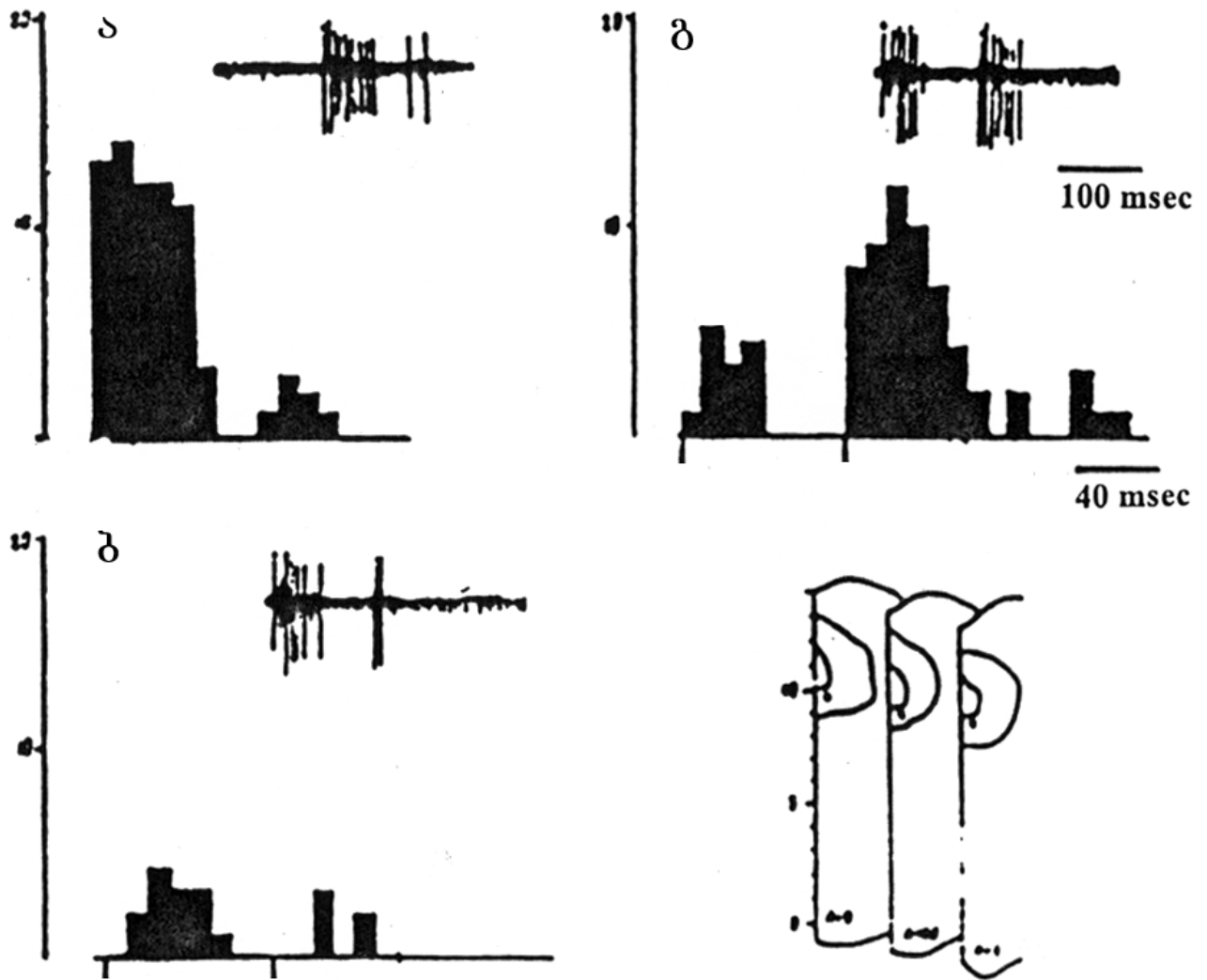
სურ. 6. ცრნ-ის ნოციცეპტური (ა) და კონვერგენტული (ბ) ნეირონის რეაქცია კბილის პულპის (1), თვალბუდის ნერვის ზეზღურბლოვანი (2) და ზღურბლოვანი (3) ძალით გაღიზიანებისას.



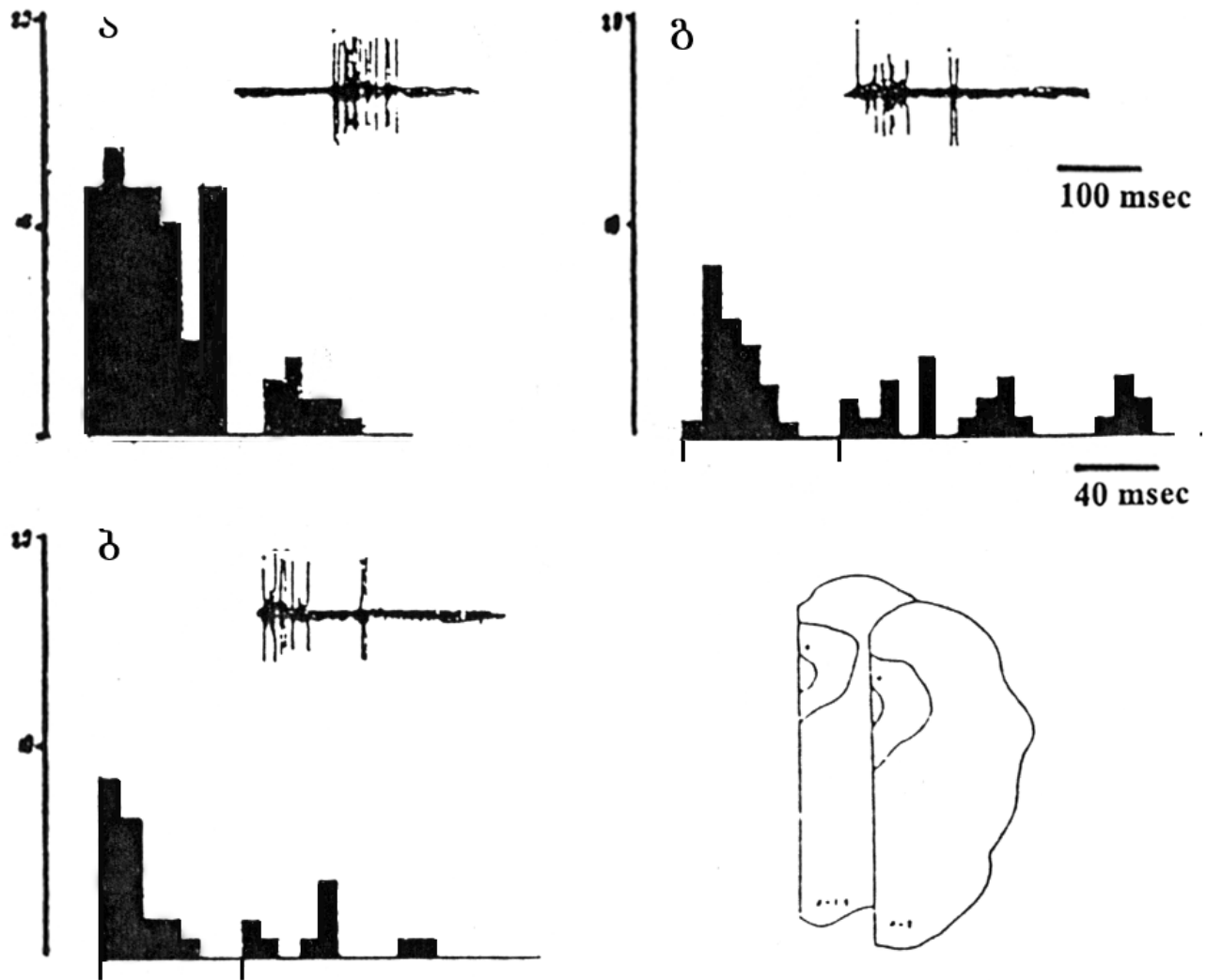
სურ. 7. სნბ-ის ნოციცეპტური ნეირონის რეაქცია იპსილატერალური ზედა (ა) და ქვედა (ბ), კონტრალატერალური ქვედა (გ) ეშვების პულპის და თვალბუდის ნერვის ზეზღურბლოვანი (დ) და ზღურბლოვანი (ე) გაღიზიანების საპასუხოდ.



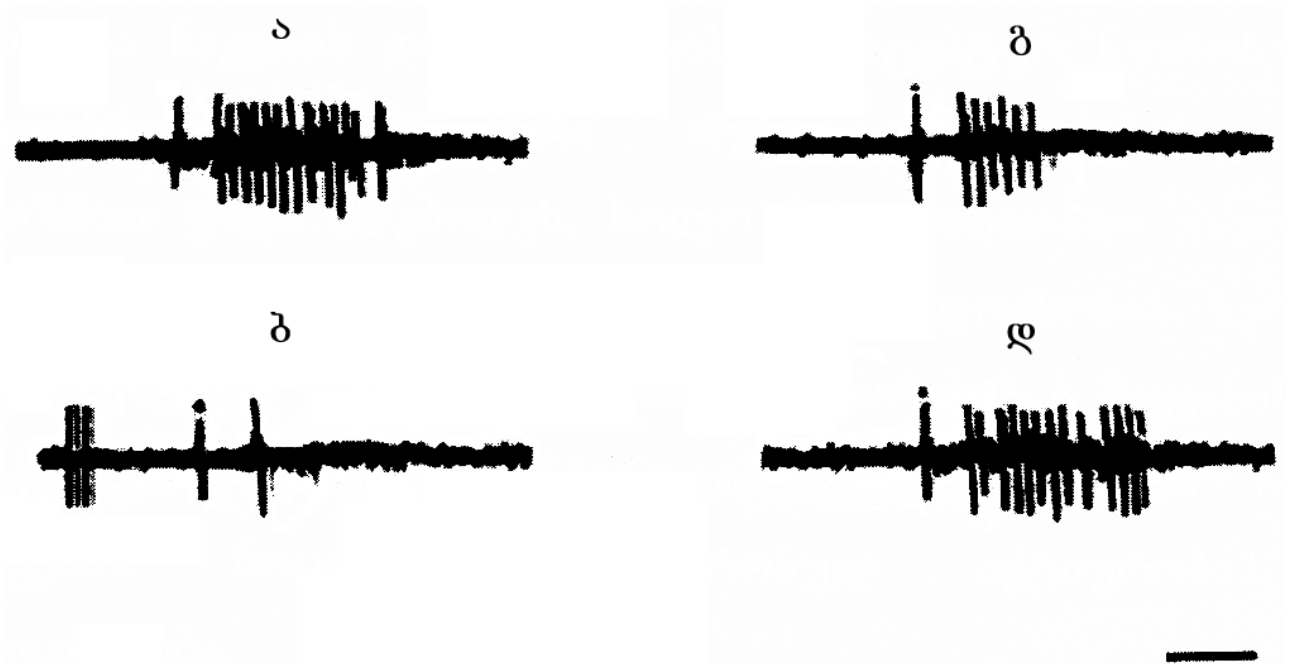
სურ. 8. სნბ-ის კონვერგენტული ნეირონის რეაქცია იპსილატერალური ზედა (ა) და ქვედა (ბ), კონტრალატერალური ქვედა (გ) ეშვების პულპის და თვალბუდის ნერვის ზეზღურბლოვანი (დ) და ზღურბლოვანი (ე) გაღიზიანების საპასუხოდ.



სურ. 9. სამწვერა ნერვის ბირთვის ნეირონის ნოციცეპტური აქტივობის ცვალებადობა, ცრნ-ის ვენტრალური უბნის მაკონდიცირებელი გალიზიანებით. ა - ნეირონის პოსტსტიმულაციური პისტოგრამა და ოსცილოგრამა მტკივნეულ გალიზიანებაზე, ბ - ნეირონის პასუხი მაკონდიცირებელ და ტესტურ გალიზიანებაზე, გ - ნეირონის პასუხი მაკონდიცირებელ და ტესტურ გალიზიანებაზე ნალოქსონის (0,3 მგ/კგ) შეყვანის შემდეგ. პისტოგრამები - სპაიკების რიცხვი / 10 მს.



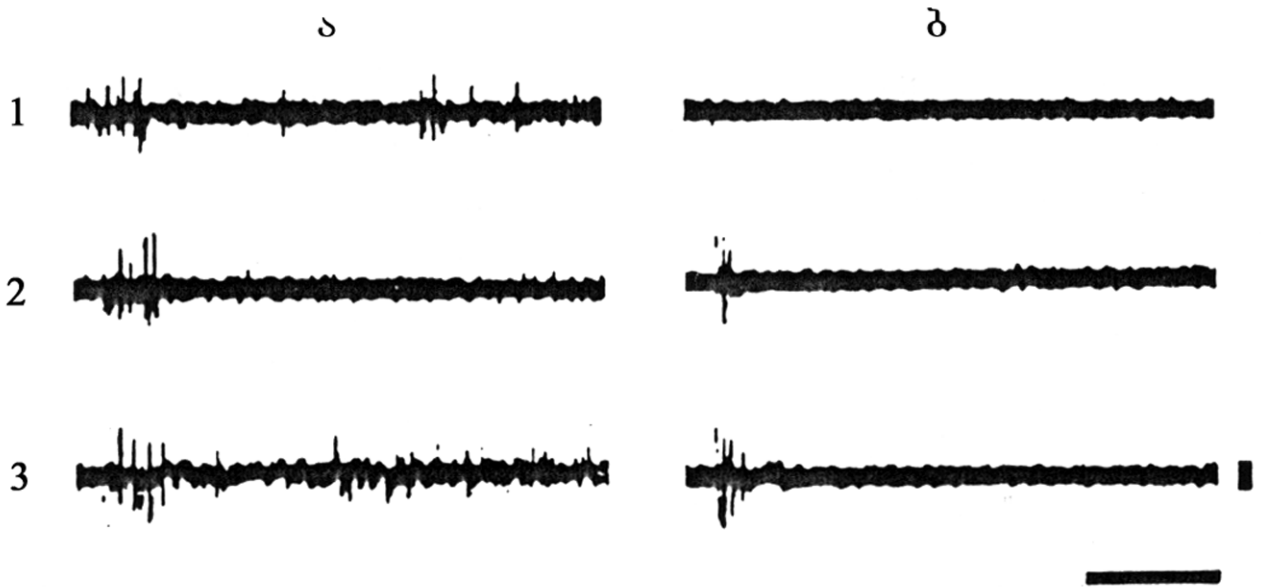
სურ. 10. სამწვერა ნერვის ბირთვის ნეირონის ნოციცეპტური აქტივობის ცვალებადობა, ცრნ-ის დორსომედიალური უბნის მაკონდიციონირებელი გაღიზიანებით. ა - ნეირონის პოსტსტიმულაციური ჰისტოგრამა და ოსცილოგრამა მტკივნეულ გაღიზიანებაზე, ბ - ნეირონის პასუხი მაკონდიციონირებელ და ტესტურ გაღიზიანებაზე, გ - ნეირონის პასუხი მაკონდიციონირებელ და ტესტურ გაღიზიანებაზე ნალოქსონის (0,3 მგ/კგ) შეყვანის შემდეგ. ჰისტოგრამები - სპაიკების რიცხვი / 10 მს.



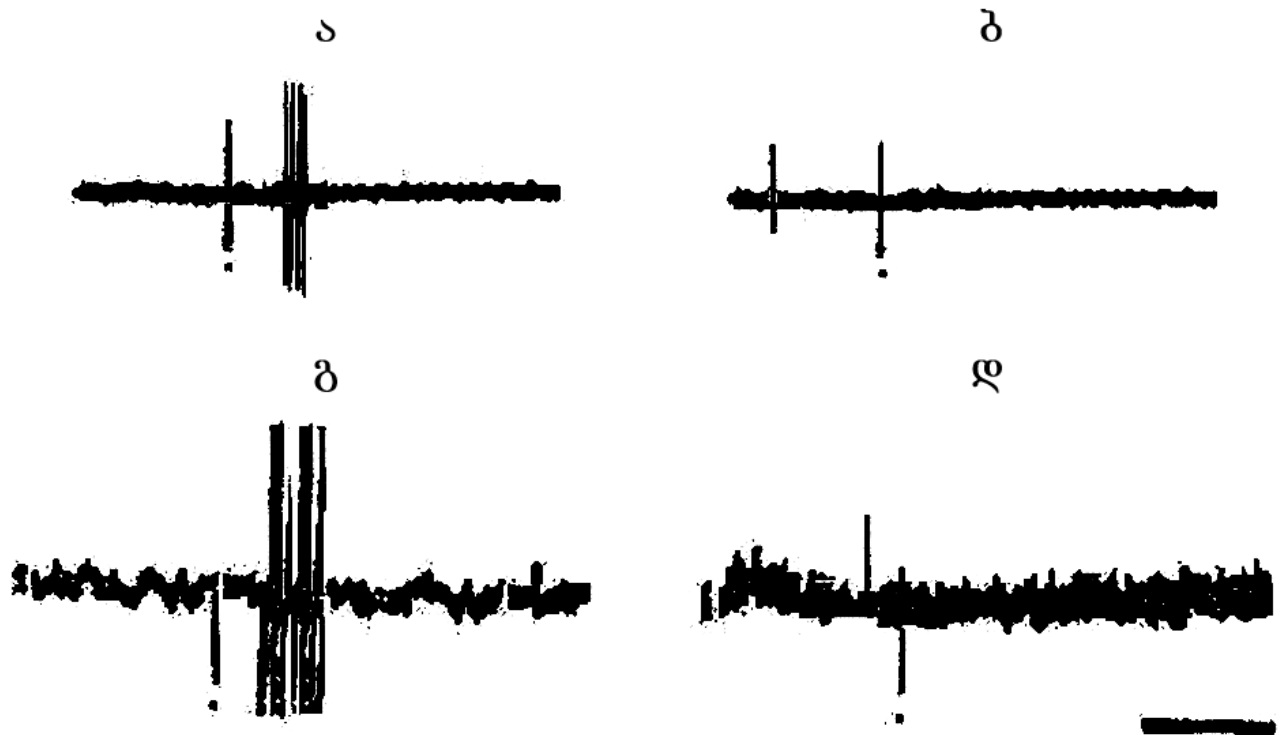
სურ. 11. ნაკერის დორსალური ბირთვის ნოციცეპტური ნეირონის პასუხი, კბილის პულპის და თალამუსის ცენტრომედიალური ბირთვის გალიზიანებისას, ოპიატური და ადრენობლოკატორების ინექციის ფონზე. ა - ნღბ-ის ნოციცეპტური ნეირონის პასუხი, კბილის პულპის გალიზიანებაზე, ბ - ნღბ-ის ნოციცეპტური ნეირონის პასუხი, თალამუსის ცენტრომედიალური ბირთვის (მაკონდიცირებელი) და კბილის პულპის (მატესტირებელი) გალიზიანებისას, გ - ნღბ-ის ნოციცეპტური ნეირონის პასუხი, თალამუსის ცენტრომედიალური ბირთვის (მაკონდიცირებელი) და კბილის პულპის (მატესტირებელი) გალიზიანებისას ნალოქსონის შეყვანის შემდეგ, დ - ნღბ-ის ნოციცეპტური ნეირონის პასუხი, თალამუსის ცენტრომედიალური ბირთვის (მაკონდიცირებელი) და კბილის პულპის (მატესტირებელი) გალიზიანებისას ნალოქსონისა და პროპრანოლოლის ერთდროული შეყვანისას. დრო - 20 მს.



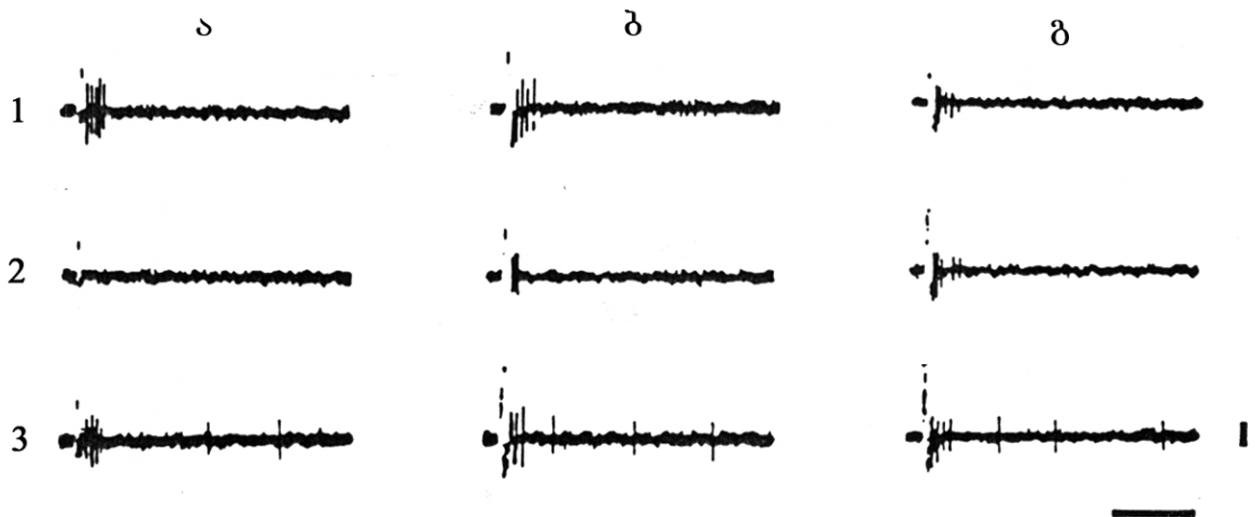
სურ. 12. ნაკერის დორსალური ბირთვის ნოციცეპტური ნეირონის რეაქცია, მტკივნეულ გაღიზიანებაზე: ა - მაკონდიცირებელი ზეგავლენის გარეშე, ბ - ცრნ-ის მაკონდიცირებელი ზეგავლენით, გ - ცრნ-ის მაკონდიცირებელი ზეგავლენით ნალოქსონის (0,3 მგ/კგ) შეყვანის შემდეგ.



სურ. 13. ცენტრალური რუხი ნივთიერების ტეტანური გაღიზიანების გავლენა სამწვერა ნერვის ბირთვის ნეირონების აქტივობაზე. ნეირონების პასუხი კბილის პულპის (1), თვალბუდის ნერვის ზეზღურბლოვან (2) და ზღურბლოვან (3) გაღიზიანებაზე. ა – ტეტანიზაციამდე, ბ – ტეტანიზაციის შემდეგ. ამპლიტუდა – 250 მკვ, დრო – 150 მს.



სურ. 14. თალამუსის ცენტრომედიალური და რეტიკულური ბირთვების გაღიზიანების გავლენა, ცენტრალური რუხი ნივთიერებისა და ნაკერის დორსალური ბირთვის ნეირონებზე. ა – ცენტრალური რუხი ნივთიერების ნოციცეპტური ნეირონის აქტივობა; ბ – ცენტრალური რუხი ნივთიერების ნოციცეპტური ნეირონის აქტივობა ცენტრომედიალური ბირთვის (მაკონდიცირებელი და კბილის პულპის (მატესტირებელი) გაღიზიანებისას; გ – ნაკერის დორსალური ბირთვის ნოციცეპტური ნეირონის აქტივობა; დ – ნაკერის დორსალური ბირთვის ნოციცეპტური ნეირონის აქტივობა რეტიკულური ბირთვის (მაკონდიცირებელი) და კბილის პულპის (მატესტირებელი) გაღიზიანებისას. დრო – 20 მს.



სურ. 15. სამწვერა ნერვის ბირთვის ნეირონების საპასუხო რეაქცია კბილის პულპის (ა), თვალბუდის ნერვის ზეზღურბლოვან (ბ) და ზღურბლოვან (გ) გალიზიანებაზე. 1 - ცენტრალური რუხი ნითიერების ტეტანურ გალიზიანებამდე, 2 - ცენტრალური რუხი ნითიერების ტეტანური გალიზიანების შემდეგ, 3 - ნალოქსონის ინტრავენური შეყვანის შემდეგ. ამპლიტუდა - 250 მკვ, დრო - 60 მს.

რაც შეეხება თალამუსის არასპეციფიკური ბირთვების ანალგეზიური მოქმედების ბუნებას, აღმოჩნდა, რომ ცმბ ადრენერგული მექანიზმით თრგუნავს ნოციციკლურ აქტივობას, რადგანაც ადრენობლოკატორების (ფენტოლამინი, პროპრანოლოლი) შეყვანით იხსნება ცმბ-ის დამთრგუნველი მოქმედება როგორც აღმაგალი, ისე დაღმაგალი მიმართულებით.

თალამური რბ-ის ანალგეზიურ მოქმედებაზე გავლენას არ ახდენდა არც ნალოქსონის, არც პარაქლორფენილალანინის (სეროტონინის ანტაგონისტი) და არც ადრენობლოკატორების შეყვანა ცხოველებში. ეს გვაფიქრებინებდა, რომ რბ-ის ანტინოციციკლური გავლენა გაემერგული ბუნების უნდა იყოს. შემდგომი ნატიფი ცდებით, სადაც დოზირებულად იყო გამოყენებული პიკროტოქსინი, რომელმაც მოხსნა რბ-ის შემაკავებელი ეფექტი თავის ტვინის ქერქისა და თალამუსის სპეციფიკური ბირთვების გამოწვეულ ნოციციკლურ აქტივობაზე, დადასტურებულ იქნა ვარაუდი რეტიკულური ბირთვის გაემერგული ბუნებისა ანტინოციციკლიაზე. მიანსერინის გავლენით იზოლირებულად მოიხსნა ვმმბ-ის, ხოლო ჰალოპერიდოლით პვზ-ის დამთრგუნველი გავლენა, ე.ი. უნდა ვიფიქროთ, რომ ვმმბ-ის ანტინოციციკლური ეფექტი სეროტონინერგული, პვზ-ის კი დოფამინერგული მექანიზმებით ხორციელდება.

მიღებული მონაცემები მიუთითებს, რომ თავის ტვინის

სხვადასხვა უბნებში განთავსებულ ტკივილის მარეგულირებელ და მაკონტროლებელ სტრუქტურებს გააჩნიათ სპეციფიკური ნეიროქიმიური და მორფოლოგიური ორგანიზაცია და მულტიფუნქციური თავისებურებებით ხასიათდებიან.

თალამუსის ანტინოციცეპტური სისტემის ნეიროქიმიური მექანიზმები

თალამუსის არასპეციფიკური ბირთვების, დაღმავალ სტრუქტურებზე, ანტინოციცეპტური მოქმედების გზების გამოსავლენად ელექტროლიზურად დაზიანებულ იქნა ცრნ. 2 საათის შემდეგ სნბ-ის და ნღბ-ის ნეირონების გამოწვეული აქტივობა, ნაკლებად ითრგუნებოდა თალამუსის არასპეციფიკური ბირთვების გაღიზიანებით (სურ. 11). აღნიშნული მონაცემები გვაფიქრებინებს იმაზე, რომ, პირდაპირ გზებთან ერთად, თალამუსის არასპეციფიკური ბირთვების შემაკავებელი მოქმედება, სნბ-ის და ნღბ-ის ნოციცეპტურ ნეირონებზე რეალიზდება ცრნ-ის საშუალებითაც.

შემდგომ ექსპერიმენტებში ჩატარებულ იქნა ნეიროფარმაკოლოგიური ანალიზი. ნალოქსონის (ოპიატური რეცეპტორების ანტაგონისტი) შეყვანის შემდეგ, ცრნ-ის შემაკავებელი ეფექტი მნიშვნელოვნად შემცირდა. ეს ფაქტი მოსალოდნელი იყო, რადგან ცნობილია, რომ ცრნ, ცნს-ის მთავარი ანალგეზიური სტრუქტურა, თავის ანტინოციცეპტურ გავლენას უზრუნველყოფს ოპიატური მექანიზმით [Neto F., Castro-Lopes I., 2000; Сакварелидзе З.А., 1995; Hsieh J., Belfrage M. et al.,

1995; Yang S., Foelett K. et al., 1993; Абзианидзе Е.В., 1990.; Лиманский Ю.П., 1986].

ნალოქსონის ფონზე, პროპრანოლოლის (ადრენობლოკატორი) შეყვანით სრულიად მოიხსნა ცმბ-ის შემაკავებელი ეფექტი სნბ-ის და ნღბ-ის ნოციციკტურ ნეირონებზე. ეს მიუთითებს იმაზე, რომ აღნიშნულ ბირთვებზე ცმბ-ის დადმავალი ანტინოციციკტური მოქმედება ოპიატური ბუნებისაა, თუ ხორციელდება ცრნ-ის საშუალებით, და ადრენერგულია, თუ რეალიზდება პირდაპირი გზით.

სნბ-ის და ნღბ-ის ნოციციკტურ ნეირონებზე, რბ-ის ანტინოციციკტური გავლენის რეალიზაციაში ასევე მონაწილეობს ოპიატური მექანიზმი, ცრნ-ის საშუალებით, პირდაპირი გავლენა კი ბამმერგულია, რადგან რბ-ის პირდაპირი დადმავალი ანტინოციციკტური მოქმედება ბლოკირდება პიკროტოქსინით (ბამმ-ბლოკატორი).

ექსპერიმენტების შემდეგ სერიაში გამოკვლეულ იქნა, თალამუსის არასპეციფიკური ანტინოციციკტური გავლენა ჰიპოთალამუსის ნოციციკტურ ნეირონებზე. მტკივნეული პერიფერიული გაღიზიანებისა და სნბ-ის სტიმულაციისას, ჰიპოთალამუსის ნოციციკტური ნეირონების გამოწვეული აქტივობა ითრგუნებოდა ცმბ-ის და რბ-ის გაღიზიანებით, ხოლო ის ნეირონები, რომლებიც დათრგუნული იყვნენ მტკივნეული სტიმულაციის გამო, თალამუსის არასპეციფიკური ბირთვების გაღიზიანებისას გადადიოდა ტონური აქტივაციის რეჟიმში.



სურ. 16. ა - სნბ-ის ნოციცეპტური ნეირონის პასუხი მტკივნეულ გაღიზიანებაზე; ბ - ნოციცეპტური პასუხის დათრგუნვა ცმბ-ის წინმსწრები გაღიზიანებით; გ - ცმბ-ის შემცირებული შემაკავებელი ეფექტი ცრნ-ის დაზიანების შემდეგ.

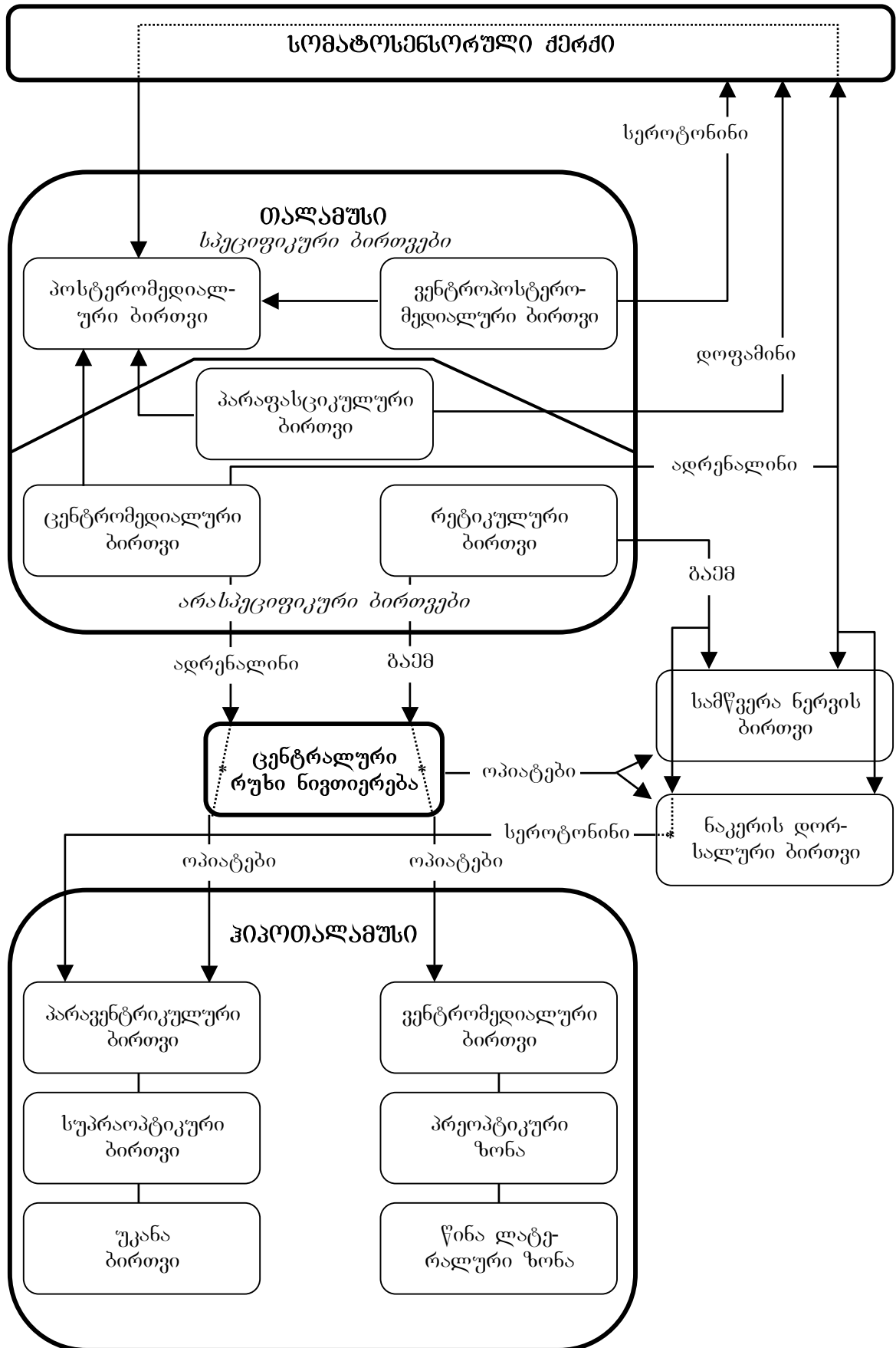
თალამუსის არასპეციფიკური ბირთვების, ჰიპოთალამურ ნოციციტურ ნეირონებზე ანტინოციციტური მოქმედების გზებისა და მექანიზმების გამოსაკვლევად ელექტროლიზურად დაზიანებულ იქნა ცრნ და ნღბ. შემდომში ჩატარებული იყო ნეიროფარმაკოლოგიური ცდები. გამოირკვა, რომ ცმბ-ის გაღიზიანება თრგუნავს ჰიპოთალამუსის უკანა ბირთვის, სუპრაოპტიკური და პარავენტრიკულური ბირთვების ნოციციტური ნეირონების აქტივობას, რომელიც გამოიწვევა სნბ-ის სტიმულაციით. ეს შემაკავებელი გავლენა მნიშვნელოვნად მცირდება ცრნ-ის და ნღბ-ის დაზიანების შემდეგ.

ნალოქსონის, პროპრანოლოლისა და მიანსერინის (სეროტონინის ანტაგონისტი) გამოყენებით დადგინდა, რომ ცმბ-ით, ჰიპოთალამუსის ნოციციტური ნეირონების დათრგუნვა, ხორციელდება სხვადასხვა გზებითა და მექანიზმებით: პირდაპირი გავლენა ადრენერგული ბუნებისაა, რეგულაცია ცრნ-ის საშუალებით – ოპიატური, ხოლო ნღბ-ის საშუალებით – სეროტონინერგული მექანიზმით ხორციელდება.

რბ-ის გაღიზიანებით ითრგუნება ჰიპოთალამუსის ვენტრომედიალური ბირთვი, პროპტიკური ზონა და წინა ლატერალური ზონა.

რბ-ის დამთრგუნველი გავლენა ნაწილობრივად ხორციელდება ცრნ-ის საშუალებით (რადგან ცრნ-ის დაზიანების შემდეგ რბ-ის შემაკავებელი ეფექტი მცირდება), ამ შემთხვევაში მოქმედებს ოპიატური მექანიზმი.

თავის ტვინის ანტინოციცეპტური სტრუქტურების ნეიროქიმიური კავშირები



რბ-ის პირდაპირი, ანტინოციცეპტური გავლენა კი ბამმერგულია, რადგან არ იცვლება ნალოქსონის, მიანსერინისა და პროპრანოლოლის შეყვანის შემდეგ, მაგრამ პიკროტოქსინის გამოყენებით იხსნება.

თავის ტვინის ქერქის კორონარული ხვეულის გამოთიშვის შედეგად (ქლორეთილით გაციების გამო) თალამუსის არასპეციფიკური ბირთვების (ცმბ და რბ) ანტინოციცეპტური ეფექტი მნიშვნელოვნად კლებულობდა. ეს ფაქტი მიუთითებს იმაზე, რომ აღნიშნული ბირთვების გავლენა ნაწილობრივ რეალიზდება თალამოკორტიკო-კორტიკოფუგალური პროექციების საშუალებითაც.

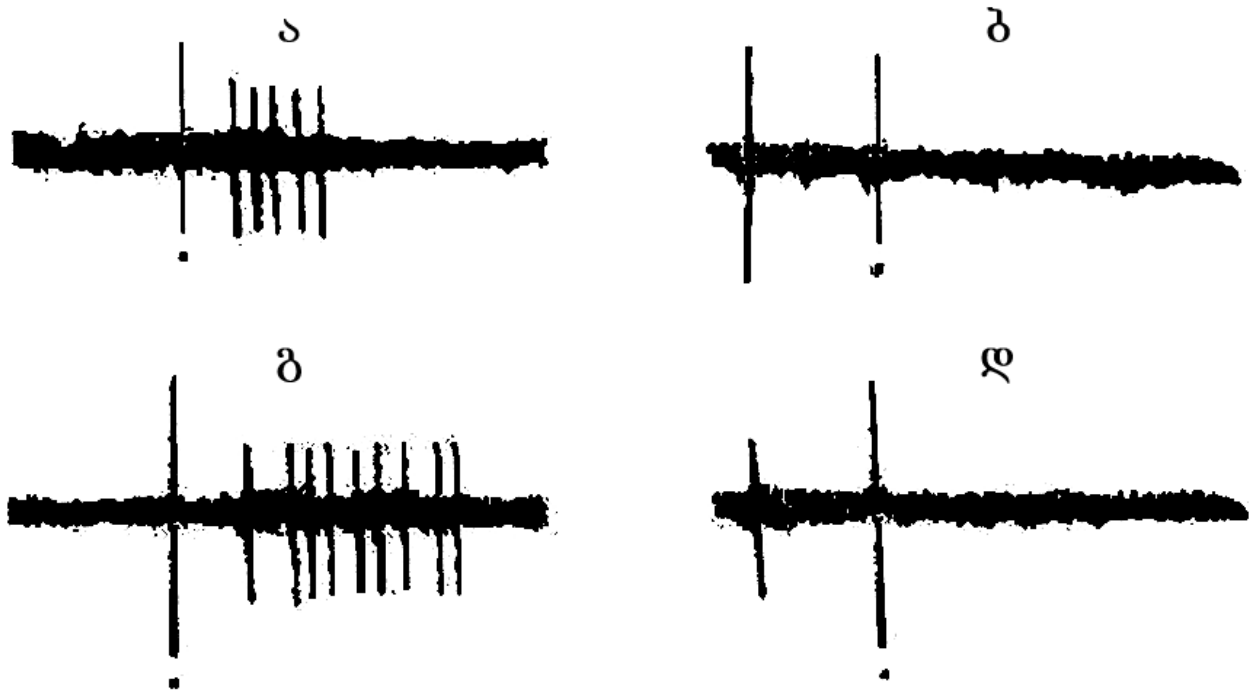
თავის ტვინის ანტინოციცეპტური სტრუქტურების დადგენილი ნეიროქიმიური კავშირების სქემა წარმოდგენილია სქემა 1-ზე.

ნოციცეპციის თალამო-კორტიკული რეგულაცია

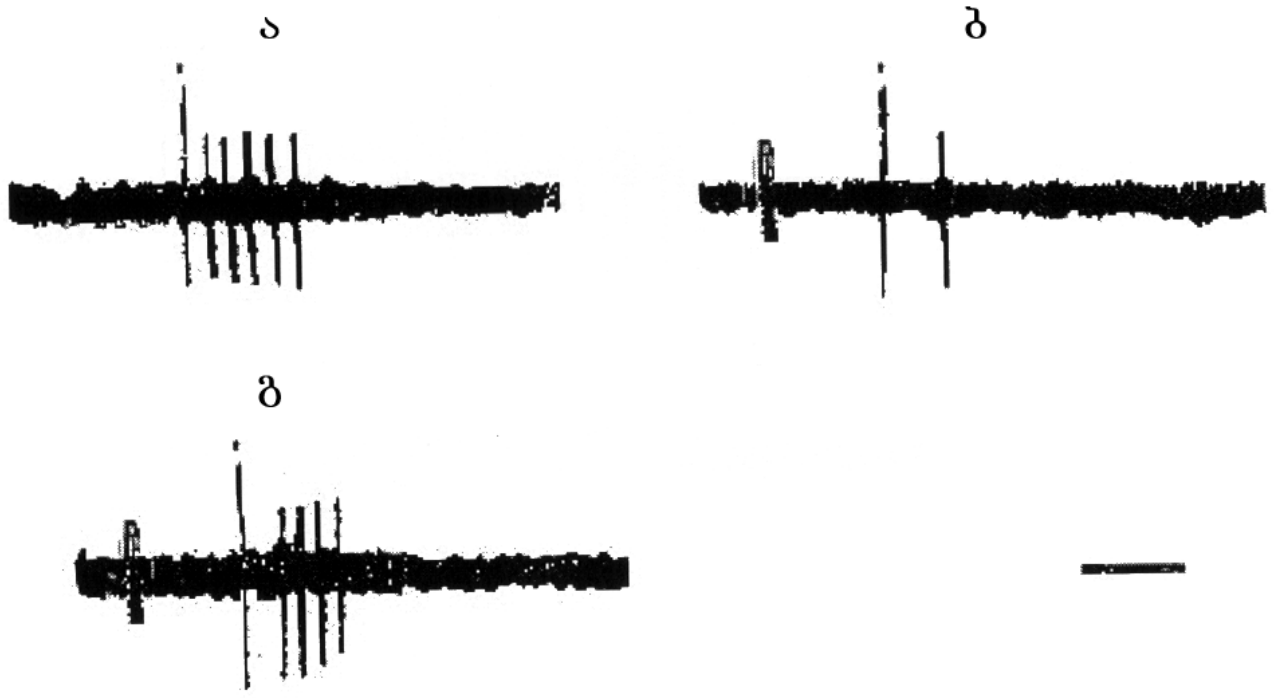
თავდაპირველად იდენტიფიცირებულ იქნა ნოციცეპტური ნეირონები სომატოსენსორული (II) ქერქიდან (25) და თალამუსის სპეციფიკური ბირთვებიდან (54) (ვაბ, ვპლზ, ვპმბ), რომლებიც გააქტიურებით პასუხობდნენ კბილის პულპისა და თვალბუდის ქვედა ნერვის ზეზღურბლოვან გაღიზიანებაზე. სომატოსენსორული ქერქის 11 ნოციცეპტური და 7 კონვერგენტული ნეირონი, აგზნებით რეაგირებდა თალამუსის უკანა მედიალური ბირთვის გაღიზიანებას. როგორც ქერქიდან (26), ისე თალამუსის არასპეციფიკური ბირთვებიდან (15) აღირიცხა კონვერგენტული ნეირონები, რომლებიც არამტკივნეულ გაღიზიანებაზეც რეაგირებდნენ.

სხვადასხვა ცხოველებზე ჩატარებული ცდებით გამოირკვა, რომ თალამუსის არასპეციფიკური ბირთვების (CMB და რბ) წინმსწრები გალიზიანებით კავდება, სპეციფიკური ბირთვების ნოციციკპტური ნეირონების გამოწვეული აქტივობა, იმ დროს როდესაც კონვერგენტული ნეირონის პასუხი თვალბუდის ქვედა ნერვის არამტკივნეულ გალიზიანებაზე ცვლილებას არ განიცდის. ეს მონაცემები პირდაპირ მიანიშნებს თალამური არასპეციფიკური ბირთვის ანტინოციციკპტურ მოქმედებაზე თალამუსის დონეზე. თალამუსის სპეციფიკური ბირთვების ნეირონების ნოციციკპტური აქტივობა შენარჩუნებული იყო, CBN-ის ელექტროლიზური დაზიანების შემდეგაც, მაგრამ საგრძნობლად კლებულობდა თავის ტვინის ქერქის სენსომოტორული უბნის დროებით ქლორეთილით გაციებისას. თალამური არასპეციფიკური სტრუქტურები, მათი სტიმულაციისას, ერთი მხრივ, პირდაპირი კავშირებით და, მეორე მხრივ, ცნობილი თალამო-კორტიკო-თალამური გზებით [Mountcastle V., Powell T., 1959] თრგუნავენ სპეციფიკური ბირთვების ნეირონებში აღმოცენებულ ნოციციკპტურ აქტივობას.

მაშასადამე, თალამუსში წარმოდგენილია არა მარტო ნოციციკპტური აფერენტაციის მიმღები სტრუქტურები, არამედ ამ წარმონაქმნების ტკივილდამთრგუნველი უბნები (ძირითადად არასპეციფიკურ ბირთვებში), რომელთა ურთიერთობა განაპირობებს თალამუსის დონეზე ნოციციკპტური ინფორმაციის მოდულაციას და არეგულირებს თავის ტვინის ქერქისაკენ მათ გაგზავნას.



სურ. 17. თალამუსის ცენტრომედიალური და რეტიკულური ბირთვების გაღიზიანების გავლენა თალამუსის სპეციფიკური ბირთვების, პარაფასციკულური ბირთვის ნეირონებზე. ა - თალამუსის წინა ვენტრალური ბირთვის ნეირონის პასუხი ნოციცეპტურ გაღიზიანებაზე; ბ - თალამუსის წინა ვენტრალური ბირთვის ნეირონის აქტივობა ცენტრომედიალური ბირთვის (მაკონდიცირებელი) და კბილის პულპის (მატესტირებელი) გაღიზიანების საპასუხოდ; გ - თალამუსის პარაფასციკულური ბირთვის ნოციცეპტური ნეირონის გამოწვეული აქტივობა; დ - პარაფასციკულური ბირთვის ნოციცეპტური ნეირონის აქტივობა თალამუსის რეტიკულური ბირთვის (მაკონდიცირებელი) და კბილის პულპის (მატესტირებელი) გაღიზიანებისას. დრო - 20 მს.



სურ. 18. მეორადი სომატოსენსორული ქერქის, ნოციცეპტური ნეირონის პასუხი, თალამუსის სპეციფიკური ვენტროპოსტერომედიალური და არასპეციფიკური ცენტრომედიალური ბირთვის გალიზიანებაზე ფენტოლამინის შეყვანამდე და შეყვანის შემდეგ. ა - ქერქული ნოციცეპტური ნეირონის პასუხი თალამუსის სპეციფიკური ვპმბ-ს გალიზიანებაზე, ბ - იგივე ნეირონის პასუხი ცმბ-ს (მაკონდიცირებელი) და თალამუსის სპეციფიკური ვპმბ-ს (მატესტირებელი) გალიზიანებაზე, გ - იგივე ნეირონის პასუხი ცმბ-ს (მაკონდიცირებელი) და თალამუსის სპეციფიკური ვპმბ-ს (მატესტირებელი) გალიზიანებაზე ფენტოლამინის შეყვანის შემდეგ. დრო - 20 მს.

თალამუსის არასპეციფიკური ბირთვების (ცმბ და რბ) გაღიზიანებამ მთლიანად შეაკავა სენსომოტორული ქერქის ნოციციკპტური ნეირონების გამოწვეული აქტივობა, აღმოცენებული როგორც პერიფერიული მტკივნეული გაღიზიანების, ისე თალამუსის ვპმბ-ის გაღიზიანების საპასუხოდ. ეს მონაცემები კი გვაფიქრებინებს, რომ თალამუსის არასპეციფიკური ბირთვების ანალგეზიური მოქმედება, ქერქულ ნოციციკპტურ ნეირონებზე, ხორციელდება არა მარტო თალამურ გადამრთავ ნოციციკპტურ გზებზე, არამედ უშუალოდ ქერქულ ნეირონებზე ზემოქმედებით [Labakhua T., Butkhuzi S. et al., 2000].

**მტკივნეული გაღიზიანების აღქმაში მონაწილე ქერქის,
გაზალური ბირთვებისა და მეზენცეფალური წარმონაქმნების
იდენტიფიკაცია**

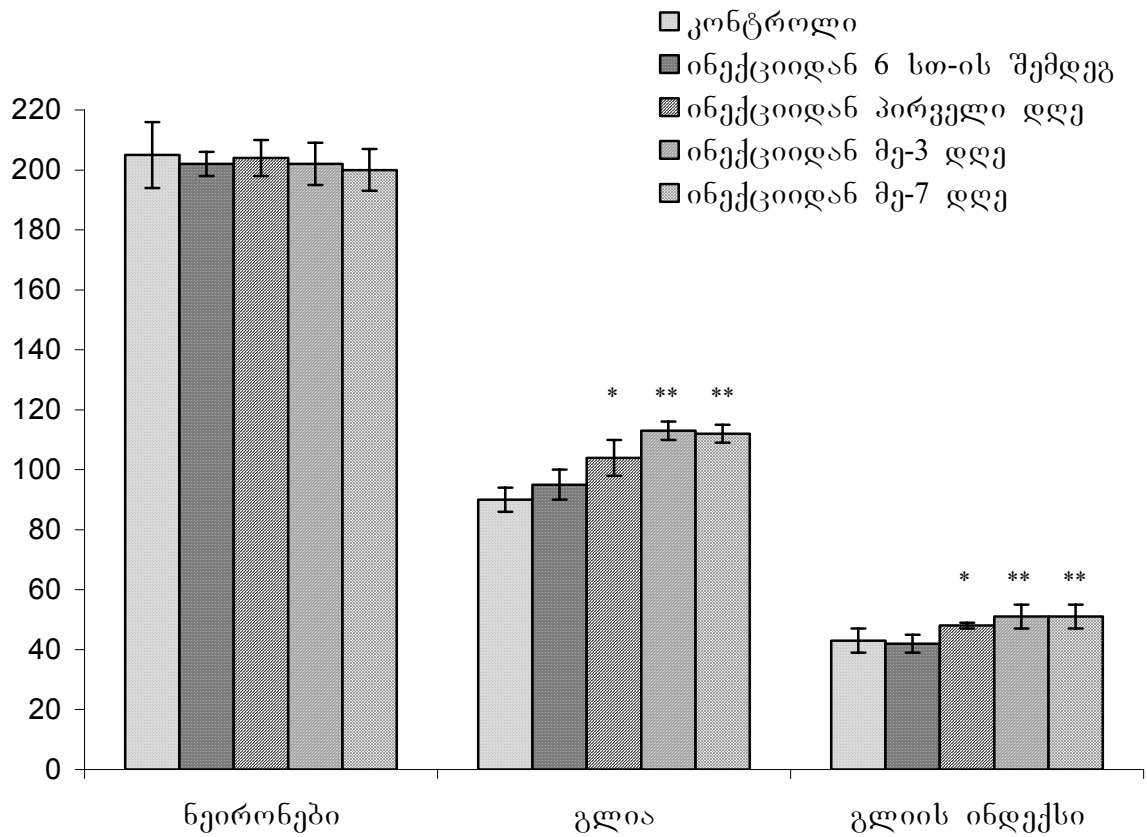
თავის ტვინის ნოციციკპტურ ქერქულ უბნებში, მტკივნეული გაღი-
ზიანების (ფორმალინის ტესტის) შემდეგ, განვითარებული ციტოლო-
გიური ცვლილებების რაოდენობრივი ანალიზის შედეგები წარმოდ-
გენილია სურ. 19, 20, 21, და 22-ზე. სურათებიდან ჩანს, რომ თავის
ტვინის ქერქის შესწავლილი უბნები და ქერქქვეშა წარმონაქმნები
ინტაქტურ ვირთაგვებშიც განსხვავდება არა მხოლოდ ნეირონების,
არამედ გლიის უჯრედების განაწილების პატერნით. ეს მონაცემები
კიდევ ერთხელ ადასტურებს მკვლევარების უმრავლესობის აზრს
გლიის ზონურ არაერთგვაროვნებაზე მორფოლოგიური, ბიოქიმიური და
ფარმაკოლოგიური თვალსაზრისით [Лазриев И.Л., Костенко Н.А. и др.,
2000; Hashizume H., DeLeo J.A. et al., 2000; Ройтбак А.И., 1993; Лордкипанидзе
Т.Г., Лазриев И.Л. и др., 1991; Garey L.J., Leuba G.A., 1986]. გლიის ზონური
სპეციფიკურობის გათვალისწინებას დიდი მნიშვნელობა აქვს, რადგან,
თავის ტვინის ფუნქციონირების თეორიის შექმნისა და მისი
დარღვევების მექანიზმების გარკვევისას, ტვინი უნდა განვიხილოთ
როგორც ნეირონო-გლიური სისტემა, და არა მხოლოდ როგორც
ნეირონების ანსამბლი.

ცნობილია, რომ გლიის უჯრედების რეაქცია გამღიზიანებელზე

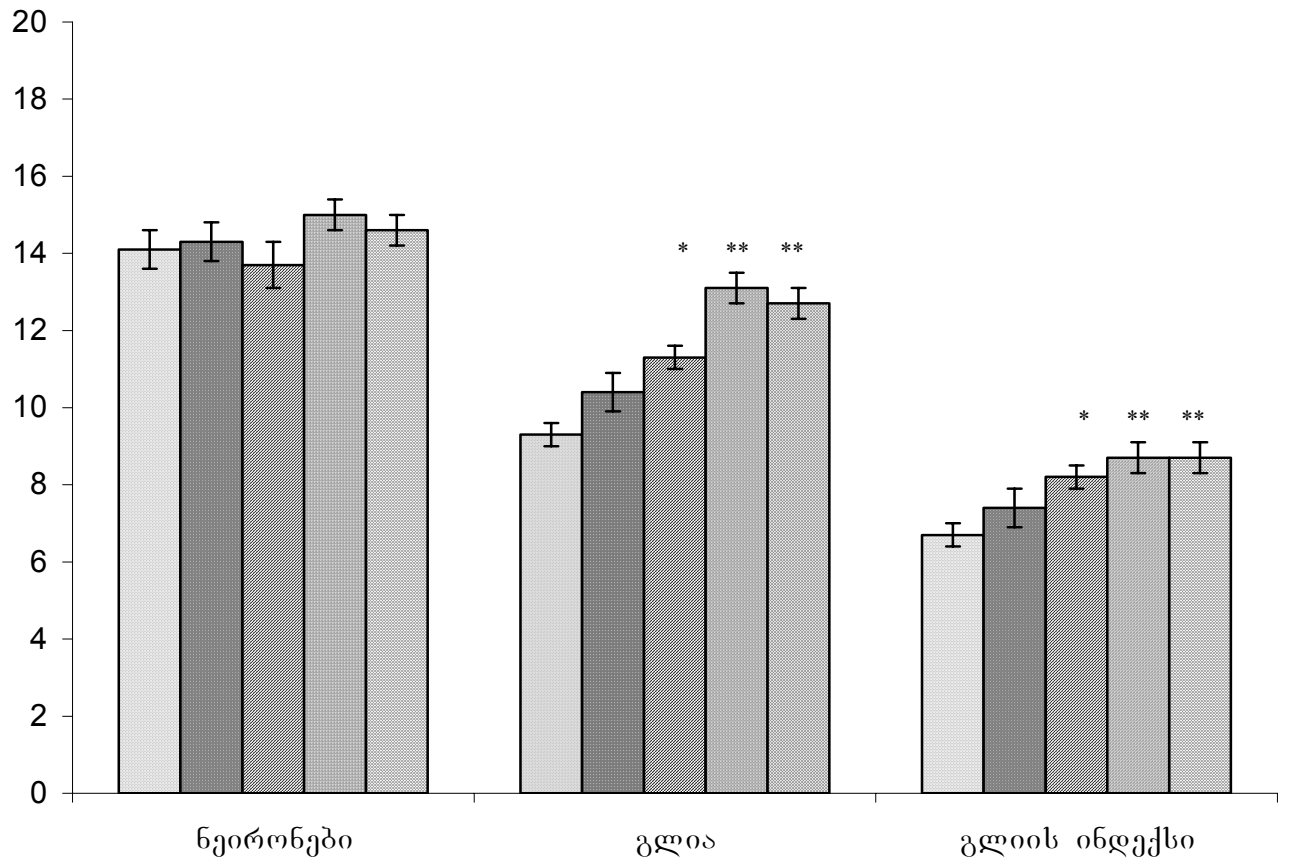
შენელებულია (ნეირონების რეაქციასთან შედარებით). ამის გათვალისწინებით შერჩეულ იქნა მასალის პოსტინექციური გამოკვლევის ვადები.

როგორც მოსალოდნელი იყო, ყველა შესწავლილ სტრუქტურაში ფორმალინის კანქვეშა ინექცია არ იწვევდა ნეირონთა რაოდენობის ცვლილებას (სურ. 19, 20, 21, 22), გლიის რეაქცია კი სხვადასხვანაირი იყო. თავის ტვინის ყველა უბანში ფორმალინის ინექციიდან 6 საათის შემდეგ, გლიის უჯრედების რიცხვი მხედველობის არეში არ განსხვავდებოდა საკონტროლო მასალის ციფრებიდან. 1, 3 და 7 დღის შემდეგ კი ყველაზე გამოხატული რეაქცია აღინიშნებოდა ცრნ-სა და ფრონტოპარიეტულ ქერქში (შპქ), რაც გამოიხატებოდა მაკროგლიოციტების რიცხვის მატებაში. მათი რიცხვი მაქსიმუმს აღწევდა მე-3 დღეს, მე-7-დღეს კი იგივე დონეზე რჩებოდა. კერძოდ, ცნრ-ში ინექციიდან პირველ დღეს გლიის უჯრედების რაოდენობა 22%-ით იზრდებოდა, მე-3 დღეს – 41%-ით, მე-7 დღეს სხვაობა საწყის დონესთან შედარებით 37% იყო (1 და მე-7 დღეებს შორის სხვაობა არასარწმუნოა). შპქ-ისათვის იგივე მაჩვენებლებია 16%, 26% და 24%, შესაბამისად.

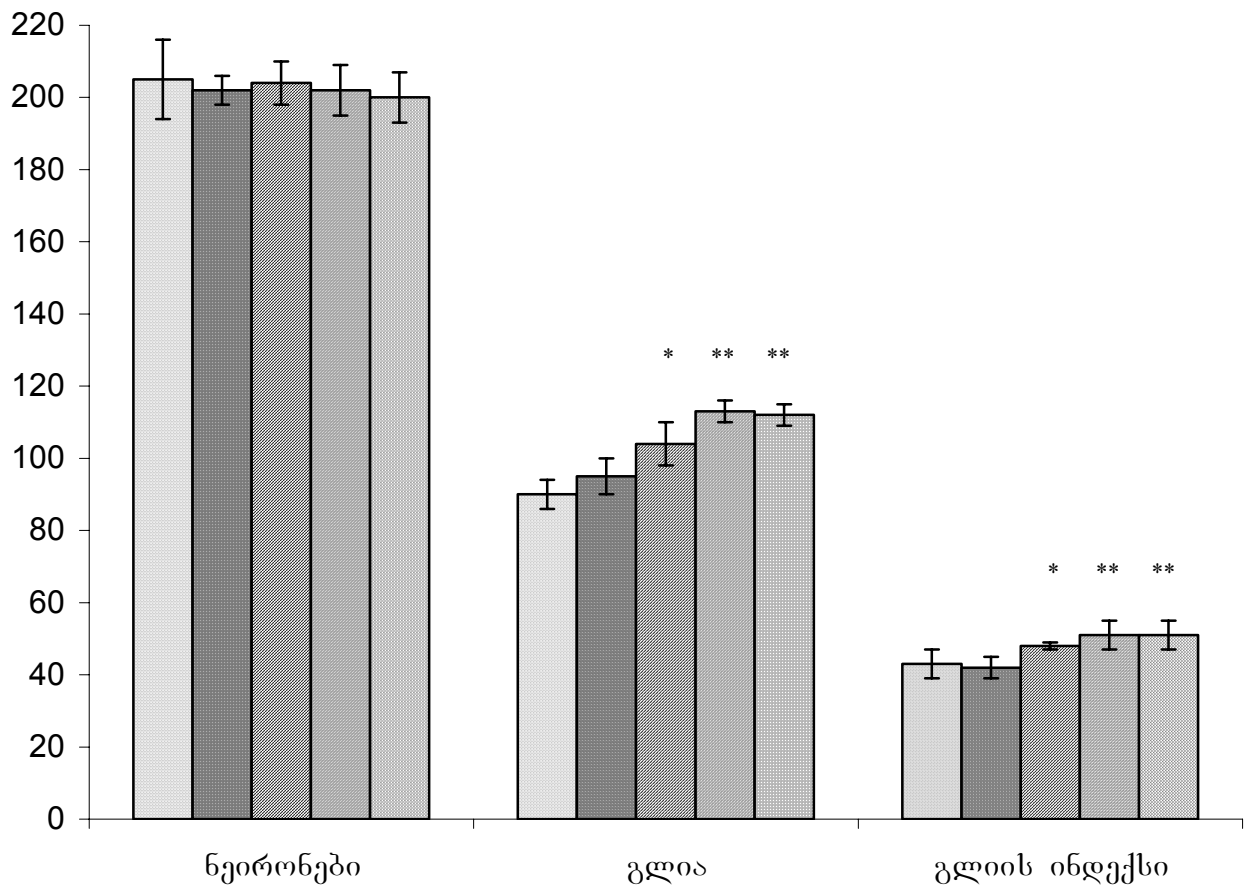
ცნობილია, რომ რაოდენობრივი გამოკვლევებისას გლიის ინდექსის განსაზღვრა საშუალებას გვაძლევს თავიდან ავიცილოთ ცდომილება მხოლოდ ნეირონების ან მხოლოდ გლიის უჯრედების დათვლისას.



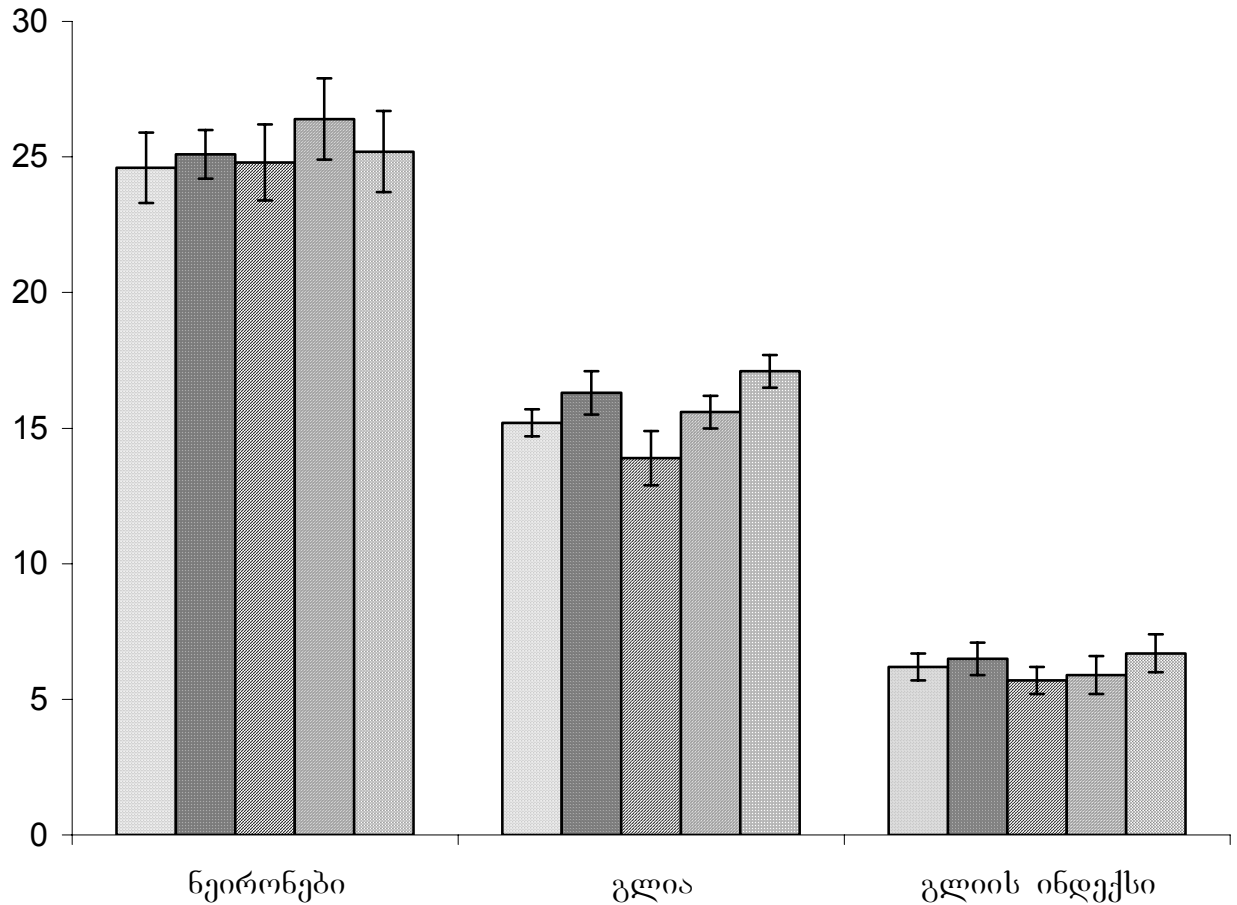
სურ. 19. ქერქის ფრონტოპარიეტული ზონა. ქერქის სვეტებში ნეირონებისა და გლიის უჯრედების რაოდენობა და გლიური ინდექსი ფორმალინის ინექციამდე და ინექციის შემდეგ. * – $p < 0,05$ კონტროლთან შედარებით, ** – $p < 0,01$ კონტროლთან შედარებით.



სურ. 20. ცენტრალური რუხი ნივთიერება. მხედველობის არეში ნეირონებისა და გლიის უჯრედების რაოდენობა და გლიური ინდექსი ფორმალინის ინექციამდე და ინექციის შემდეგ. დანარჩენი აღნიშვნები იგივეა, რაც სურ. 19-ზე.



სურ. 21. ქერქის სარტყლის სვეული. ქერქის სვეტებში ნეირონებისა და გლიის უჯრედების რაოდენობა და გლიური ინდექსი ფორმალინის ინექციამდე და ინექციის შემდეგ. დანარჩენი აღნიშვნები იგივეა, რაც სურ. 19-ზე.



სურ. 22. კუდიანი ბირთვი. მხედველობის არეში ნეირონებისა და გლიის უჯრედების რაოდენობა და გლიური ინდექსი ფორმალინის ინექციამდე და ინექციის შემდეგ. დანარჩენი აღნიშვნები იგივეა, რაც სურ. 19-ზე.

ასეთი ცდომილება წარმოიქმნება მასალის ჰისტოლოგიური დამუშავების პროცესში (ფიქსაცია, დეჰიდრატაცია, პარაფინში ჩამოყალიბება და სხვ.), შეიძლება, განპირობებული იყოს ანათლების სისქის ვარიაბელობით. შესაბამისად, გლიის ინდექსის განსაზღვრით მიღებული მონაცემები უფრო ობიექტურია.

ცრნ-ში გლიის ინდექსი, ინექციიდან პირველ დღეს იზრდებოდა 22%-ით, მე-3 და მე-7 დღეს – 30%-ით, შპქ-ისათვის იგივე მაჩვენებლები იყო 19%, 30% და 30%.

დიდი ჰემისფეროების ქერქის სარტყლის ხვეულში, გლიის უჯრედების რეაქცია უფრო სუსტად იყო გამოხატული, გლიოციტების რიცხვი, მხედველობის არეში, ფორმალინის ინექციის შემდეგ, პირველ დღეს იზრდებოდა 12%-ით, მე-3 დღეს – 17%-ით, მე-7 დღეს – 19%-ით. გლიის ინდექსის მატება შეადგენდა 12%, 19% და 19%, შესაბამისად.

თავის ტვინის შესწავლილი წარმონაქმნებიდან გამონაკლისია კუდიანი ბირთვი (კბ), რადგან ფორმანილის ინექცია არ იწვევს გლიის უჯრედებისა და გლიის ინდექსის სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლილებას.

თანამედროვე მონაცემებით, თავის ტვინის ასტროციტებსა და მაკროგლიოციტებს შეუძლია მდგრადი ტკივილის სტატუსის შენარჩუნება. პათოგენებით (ვირუსები, ბაქტერიები) და აფერენტული ტერმინალებისა და ტკივილის იმპულსაციის გამტარი ნეირონებით (pain

transmission neurons) გამოყოფილი ნივთიერებები (სუბსტანცია P, აზვ, ბრადიკინინი, ქოლეცისტოკინინი, NO, პროსტაგლანდინები და სხვ.) იწვევს გლიოციტების აქტივაციას.

გლიის უჯრედები, თავის მხრივ, გამოყოფენ შემდეგ ნეიროაქტიურ ნივთიერებს, როგორცაა NO [Saha R.N., Pahan K., 2006], გლუტამატი [Matute C., Domercq M. et al., 2006], ასპარტატი [Rao T.S., Lariosa-Willingham K.D., 2003], ცისტეინი [Reymond I., Almarghini K. et al., 1996], ნერვის ზრდის ფაქტორი (NGF) [Ramer M.S., Kawaja M.D. et al., 1998], სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი (TNF) [Stellwagen D., Malenka R.C., 2006], ინტერლეიკინები (IL-1, IL-6) [Fu D., Guo Q. et al., 2006], ჟანგბადის რეაქტიული ფორმები და სხვ. ეს ნივთიერებები აძლიერებენ ტკივილს აფერენტული ნერვული ბოჭკოებიდან ამაგზნებელი ამინომჟავების, სუბსტანცია P-ს გამოყოფის სტიმულაციით და ტკივილის გამტარი ნეირონების რეაქტულობის გაძლიერებით.

ქრონიკული ტკივილით მიმდინარე პროცესებში, გლიის უჯრედების მონაწილეობის პირველი ექსპერიმენტული დამტკიცება მიღებულ იქნა ზურგის ტვინის შესწავლის დროს [Watkins L.R., Milligan E.D. et al., 2001a; Watkins L.R., Milligan E.D. et al., 2001b].

მტკივნეული გაღიზიანებისას (ფორმალინის ინექციის შედეგად) ზურგის ტვინის ასტროციტებისა და მიკროგლიოციტების რეაქცია აღინიშნება დაახლოებით ინექციიდან 6 საათის შემდეგ, მე-3 დღეს

მიაღწევს მაქსიმუმს და შემდგომში თანდათანობით მცირდება [Fu K-Y., Light A.R. et al., 1999; Sweitzer S.M., Colburn R.W. et al., 1999].

ასე, მაგალითად, ფორმალინის ინექციიდან მე-3 დღეს ზურგის ტვინის მიკროგლიოციტების აქტივობა იზრდება 300%-ით. ჩვენი მონაცემებით კი თავის ტვინის სხვადასხვა წარმონაქმნების გლიოციტების რეაქცია გამოხატულია შედარებით სუსტად.

ეს შეგვიძლია ავხსნათ იმით, რომ პერიფერიული მტკივნეული გაღიზიანებისას, ტკივილის პირველადი დამუშავება და მოდულაცია ხორციელდება ზურგის ტვინში.

თავის ტვინის სხვა შესწავლილ უბნებთან შედარებით ცრნ-ისა და შპქ-ში გლიოციტების უფრო გამოხატული რეაქცია ვითარდება იმის გამო, რომ ეს წარმონაქმნები აქტიურად მონაწილეობენ მტკივნეული იმპულსაციის დამუშავებისა და მოდულაციის პროცესებში.

ნათხემის როლი ნოციცეკატურ პროცესებში

ნათხემის ნოციცეკატური სტრუქტურები

გამომდინარე იქიდან, რომ განრიდების რეაქციისას აქტივირდება მეზენცეფალური რეტიკულური ფორმაციის მხოლოდ ნოციცეკატური ნეირონები [Бутхузи и др., 1985] და ნათხემის ჭიის გარკვეული უბნის გაღიზიანება იწვევს შიშის და განრიდების რეაქციას, ხოლო ნათხემის ჭიის სხვა უბნის ელექტრული სტიმულაცია თრგუნავს განრიდების რეაქციას, გამოწვეულს ნათხემის ან უკანა ჰიპოთალამუსის გაღიზიანებით, ჩავატარეთ სპეციალური კვლევა ტკივილის მექანიზმებში ნათხემის როლის განსაზღვრის მიზნით.

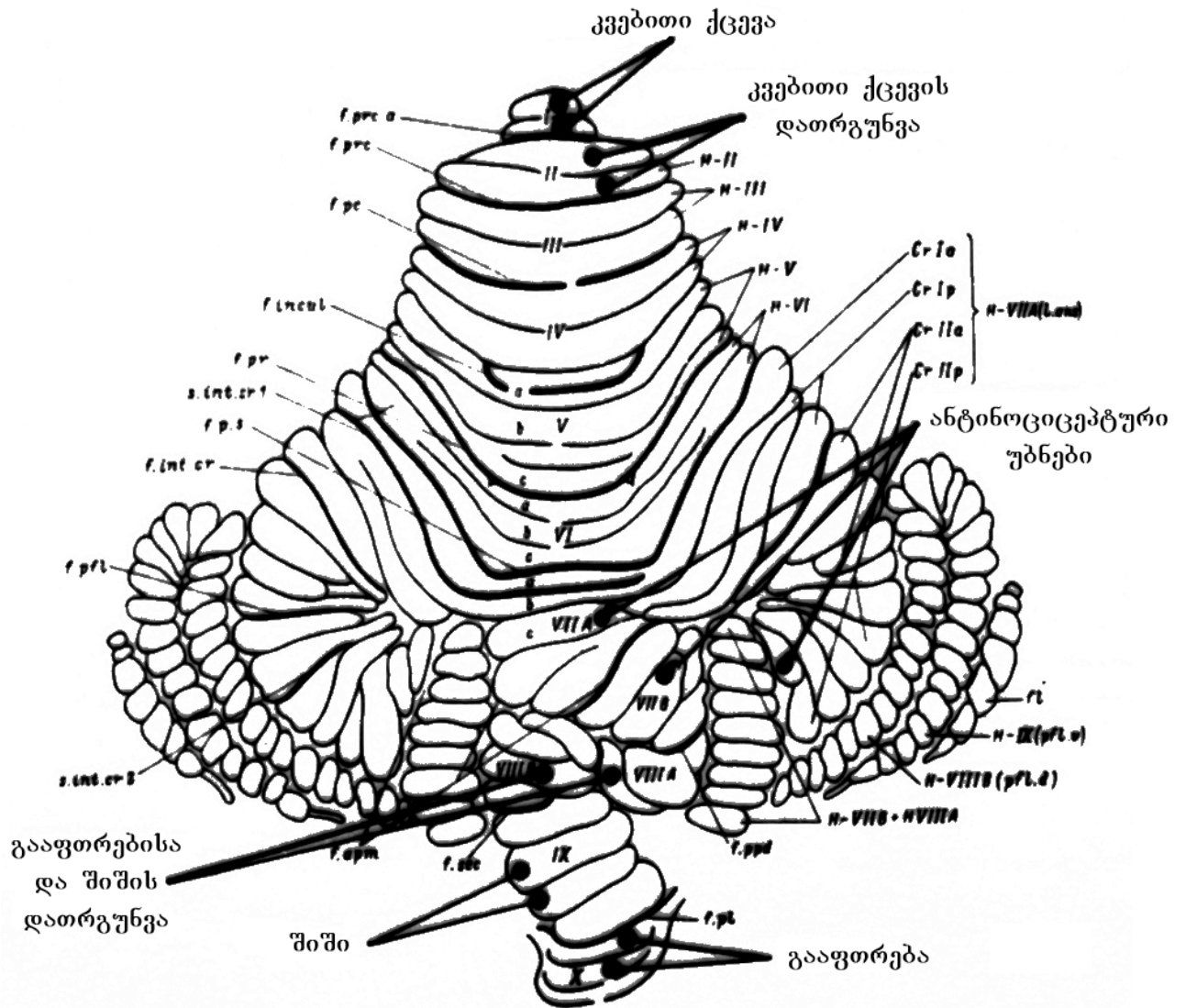
სხვადასხვა მოდალობის პერიფერიული გაღიზიანების საპასუხოდ ნათხემში, ისევე როგორც ცნს-ის სხვა სტრუქტურებში ნანახი იქნა, ორი ტიპის ნეირონები: ნოციცეკატური და კონვერგენტული. კერძოდ, ნოციცეკატური და კონვერგენტული ნეირონების დაახლოებით თანაბარი რაოდენობა (48% და 52%) აღვრიცხეთ ნათხემის ჭიის ნაქში, პირამიდასა და ფასტიგიალურ ბირთვში. ნათხემის სტრუქტურებში საპასუხოდ რეაქცია ტკივილზე, მცირე ფარული პერიოდის შემდეგ (2-6 მს) აღმოცენდებოდა, ხოლო უმტკივნეულო გაღიზიანებაზე 8-20 მს შემდეგ. ეს მონაცემები მიუთითებენ ნათხემის მონაწილეობაზე ნოციცეკატური ინფორმაციის მოდულაციაში.

ცენტრალური რუხი ნივთიერების როლი ნათხემის გაღიზიანებით

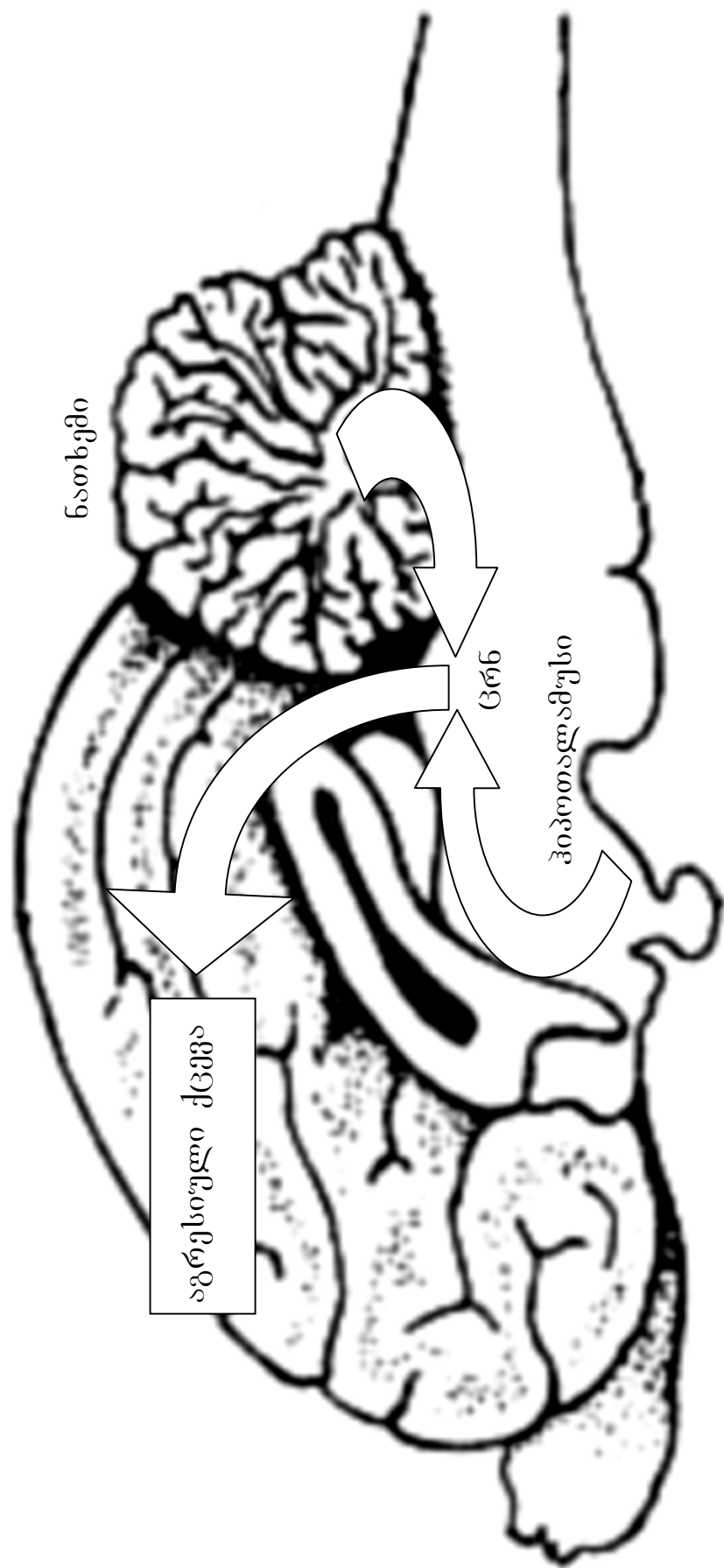
გამოწვეული აგრესიული ქცევის რეგულაციაში

პალეოცერებელუმისა და ფასტიგიალური ბირთვის სხვადასხვა პარამეტრებით გაღიზიანებისას, შესაძლებელია არა მხოლოდ გაქცევის, არამედ მთელი რიგი დაყურადების, საორიენტაციო-კვლევიითი, აგრესიულ-თავდაცვითი და ეპილეფსიური რეაქციის გამოწვევა.

ქცევითი რეაქციების მრავალფეროვნების მიუხედავად, ჩვენს ცდებში მოხერხდა პალეოცერებელუმის იმ უბნების განსაზღვრა, რომელთა წერტილოვანი გაღიზიანება გააფთრების რეაქციის განვითარებას იწვევდა. კერძოდ, ნათხემის ჭის კვანძის (nodulus, X წილაკი) და, აგრეთვე, ფასტიგიალური ბირთვის მედიალური უბნის, დაბალი ინტენსივობით ელექტროსტიმულაციისას კატა დებულობდა თავდასხმისათვის მზადყოფნის პოზას, იწყებდა შიშინს, აღინიშნებოდა პილოერექცია, გუგების გაფართოება, გულის რიტმის ცვალებადობა (ბრადი- ან ტაქიკარდია), ჰიპოკამპური თეტა რიტმის სინქრონიზაცია. აღსანიშნავია კვებითი ქცევის შეკავება – მშიერი ცხოველი თავს ანებებდა ჭამას და შორდებოდა საკვებს. გაღიზიანების შეწყვეტისთანავე კატა სწრაფად წყნარდებოდა, გულის რიტმი საწყის მაჩვენებელს უბრუნდებოდა, თეტა რიტმი სწრაფად ითრგუნებოდა. გაღიზიანების ინტენსივობის შემდგომი, უმნიშვნელო მატებით, აგრესია უკვე აქტიურ, როგორც გამიზნულ, ისე უმიზნო თავდასხმაში გამოიხატებოდა.



სურ. X. ნათხემის ანტინოციცეპტური, შიშის, გააფთრებისა და მათი დათრგუნვის უბნები.



სურ. 23. ცრნ-ის საშუალებით პიპოთალამუსის და ნათხემის უბნების გალიზიანებით გამოწვეული აგრესიული ქცევის კონტროლი.



სურ. 24. კატა აგრესიულ მდგომარეობაში.

კატას შეეძლო თავს დასხდომოდა კაბინაში მეოფ სხვა ცხოველს, ან საერთოდ არ მიექცია ყურადღება მეორე ცხოველისთვის და გაშმაგებით გადამხტარიყო წინ. გუგები ძლიერ გაფართოებული იყო, თვალები უბრწყინავდა, კლანჭები გამოწეული ჰქონდა. ამ დროს ჰიპოკამპში აღინიშნებოდა რეგულარული თეტა რიტმის ამპლიტუდის ხანგრძლივი, სტაბილური ზრდა, ხოლო თავის ტვინის ახალ ქერქში – დესინქრონიზაცია. გულისცემა მკვეთრად გახშირებული იყო. გალიზიანების შეწყვეტისთანავე, თავდასხმის აგრესიული რეაქცია წყდებოდა, ცხოველი მშვიდდებოდა ან შეშინებული კუთხეში, კაბინის კედელთან იყუჩებოდა.

გააფთრების, აგრესიის ემოციური რეაქციის განვითარებაში თავის ტვინის მთელი რიგი სტრუქტურები მონაწილეობს. ექსპერიმენტებით ნაჩვენებია, რომ ჰიპოთალამუსის ვენტრომედიალური ბირთვის, ნუშისებრი ბირთვის, სეპტუმის, ჰიპოკამპის, თალამუსის დორსომედიალური ბირთვისა და ცრნ-ის სტიმულაციით შესაძლებელია აგრესიის ემოციური რეაქციის გამოწვევა და/ან მისი დათრგუნვა [Parsey R., Oquendo M.A. et al., 2002; Kriegsfeld L., Eliasson M.K. et al., 1999; Russo Neustadt A., Cotman C.W., 1997; Копели А.Г., 1989; Spillantini M.G., Aloe L. et al., 1989]. ამ სტრუქტურათა შორის, ჰიპოთალამუსის ვენტრომედიალურ ბირვთან ერთად, წამყვან როლს ცრნ-ს მიაკუთვნებენ. ნაჩვენებია, რომ ცრნ-ის დაზიანების შემდეგ ჰიპოთალამუსის

ვენტრომედიალური ბირთვის გაღიზიანებით აგრესიული ქცევა აღარ გამოიწვევა [Spillantini M.G., Aloe L. et al., 1989; Ониани Т.Н., 1980].

ჩვენს ცდებში ჰიპოთალამუსის ვენტრომედიალური ბირთვის დაბალი ინტენსივობით გაღიზიანებისას, გამოვიწვიეთ გააფთრების რეაქციისათვის დამახასიათებელი საწყისი მდგომარეობა – თავდასხმისათვის მზადების იმიტაცია, რის შემდეგაც, ამ სტიმულაციის ფონზე, დაბალი ინტენსივობით გავაღიზიანეთ ნათხემის ჭიის კვანძი (რომლის იზოლირებული გაღიზიანება ქცევით მოქმედებას არ იწვევდა); კატებმა დაიწყეს შიშინი, აგრესიულად ხტებოდნენ წინ, თავს ესხმოდნენ “მეტოქეს” (რეალურს ან წარმოსახვითს). პრაქტიკულად მშვიდ მდგომარეობაში მყოფი კატების ჰიპოთალამუსის ვენტრომედიალური ბირთვის “ქვეზღურბლოვანი” სტიმულაციის ფონზე, ნათხემის ჭიის კვანძის სუსტმა გაღიზიანებამ მათში გამოხატული აგრესიული რეაქცია გამოიწვია. საინტერესოა, რომ საკმარისი იყო ერთ-ერთი გაღიზიანების გამორთვა, რომ ცხოველები მაშინვე წყნარდებოდნენ და მშვიდად წვებოდნენ. ასეთი ცდები მიუთითებს, აგრესიული ემოციური ქცევის გამოწვევაში, ნათხემისა და ჰიპოთალამური სტრუქტურების შეუღლებულ მოქმედებაზე.

ნათხემის “ემოციოგენური” უბნების პარალელურად, ჩვენს მიერ გამოვლენილ იქნა ნათხემის უბნები, რომელთა მეშვეობით ითრგუნებოდა ან საგრძნობლად მცირდებოდა გამოწვეული აგრესიული

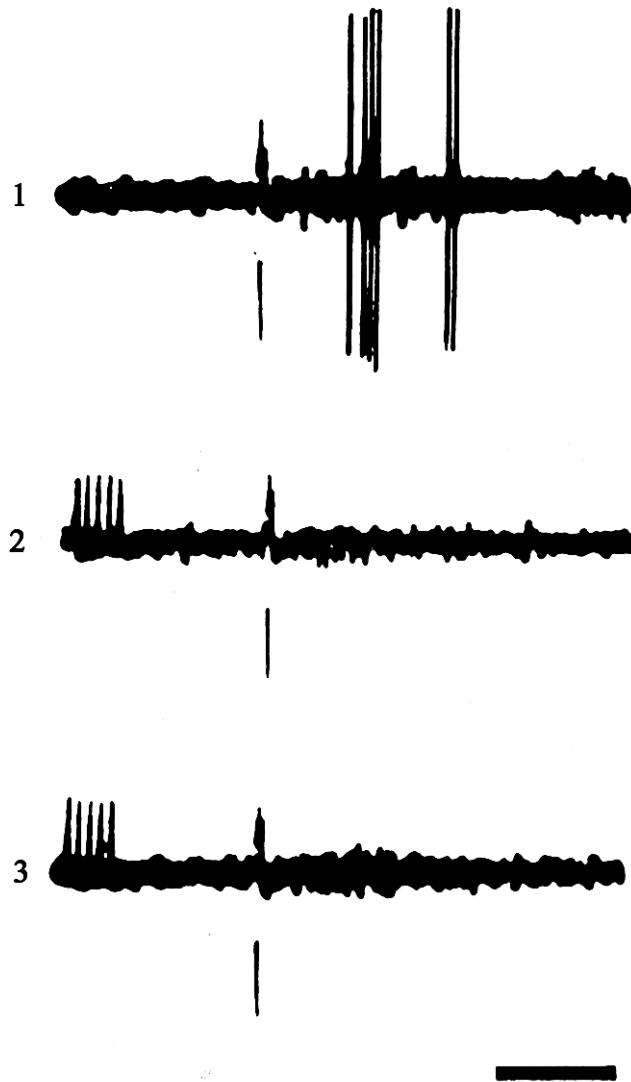
რეაქცია. კერძოდ, ნათხემის პირამიდისა (VIII წილაკი) და პარამედიაანური წილაკის სტიმულაციით ადვილად ითრგუნებოდა ჰიპოთალამუსის, ნათხემისა და თავის ტვინის სხვა “ემოციოგენური” სტრუქტურების გაღიზიანებით გამოწვეული გააფთრების ემოციური რეაქცია. საკმარისი იყო ნათხემის “ანტიემოციური” უბნების გაღიზიანების შეწყვეტა, რომ ემოციური უბნების გაღიზიანების პირობებში აგრესიული ქცევისათვის დამახასიათებელი ყველა კორელატი ვლინდებოდა, თავდაპირველი ინტენსივობით.

ესე იგი, პალეოცერებელუმის სტრუქტურები (ჭიის კვანძი, ფასტიგიალური ბირთვი, პირამიდა, პარამედიაანური წილაკი) შეიძლება ჩართულ იქნას თავის ტვინის იმ სტრუქტურათა კომპლექსში, რომლებიც ინტეგრირებულად ახორციელებენ ცხოველთა აგრესიული ქცევის წარმოქმნას, მიმდინარეობასა და რეგულირებას.

ცდების შემდგომ სერიაში მოვახდინეთ ცრნ-ის მედიალური უბნის ელექტროლიზური დაზიანება. რამდენიმე დღის შემდეგ ვცადეთ ნათხემის “აგრესიის” უბნების სტიმულაცია ისეთი ინტენსივობით, რომელიც, ჩვეულებრივ, გამოხატულ აგრესიულ რეაქციას იწვევდა. ამჯერად, აგრესიული რეაქციის გამოწვევა ვერ მოხერხდა: ცხოველი ან თვლემდა ან უმოძრაოდ იწვა ღია თვალებით. უნდა ვიფიქროთ, რომ ნათხემის უბნების სტიმულაციით განპირობებული აგრესიული მოქმედება ხორციელდება ცრნ-ის საშუალებით.

ჩატარებული ექსპერიმენტებისა და არსებული მონაცემების [Parsey R., Oquendo M.A. et al., 2002; Russo Neustadt A., Cotman C.W., 1997; Husain R., Adhami V.M. et al., 1996; Muñoz Blanco J., Porras Castillo A., 1987] საფუძველზე შეიძლება გამოითქვას მოსაზრება, რომ ნათხემის “აგრესიული” უბნების (ჭიის კვანძი, ფასტიგიალური ბირთვი) აღმავალი ბოჭკოები, ჰიპოთალამუსის ვენტრომედიალურ აფერენტებთან ერთად, მთავრდებიან აგრესიის რეაქციის მთავარ მარეგულირებელ წარმონაქმნში – ორნ-ში, სადაც ინტეგრირდება მოსული იმპულსაცია და, აქედან გამოსული ინფორმაციით, ხორციელდება აღწერილი აგრესიის ემოციური რეაქცია.

ორნ აგრეთვე არის ანტინოციცეპციის ერთ-ერთი წამყვანი მარეგულირებელი ორგანო. აგრესიული ქცევისა და ნოციცეპციის პროცესების ერთი და იგივე ცენტრიდან კონტროლი სასარგებლო მექანიზმად მიგვაჩნია, რადგან აგრესიის დროს ორგანიზმის შესაძლებელი დაზიანების შედეგად აღმოცენებულმა ჭარბმა ნოციცეპტურმა იმპულსაციამ, შესაძლოა ხელი შეუშალოს აგრესიული ქცევის მიზნების მიღწევას. ჩვენს მიერ ჩატარებული ექსპერიმენტების ერთ-ერთ სერიაში ეს ვარაუდი დადასტურდა ორნ-ის ნოციცეპტური (მხოლოდ ნოციცეპტური) ნეირონების აღმოჩენით, რომელთა აქტივობა იცვლებოდა (ითრგუნებოდა) ნათხემის სხვადასხვა სტრუქტურების გაღიზიანებით (სურ. 25).



სურ. 25. ნათხემის გაღიზიანების გავლენა ცრნ-ის ნოციცეპტურ ნეირონზე. 1 – ცრნ-ის ნეირონის პასუხი მტკივნეულ გაღიზიანებაზე, 2 და 3 – ცრნ-ის ნეირონის ნოციცეპტურ სტიმულაციაზე პასუხის დათრგუნვა ნათხემის ბორცვისა და პირამიდის მაკონდიცირებელ გაღიზიანებზე. დრო - 40 მს.

აგრესიისა და ნოციციკლების დარღვევები აღინიშნებოდა თავგებში ერთ-ერთი გენის მუტაციის დროს [De Felipe C., Herrero J.F., 1998]. ადამიანებში აღწერილია კლინიკური შემთხვევები, როდესაც ტკივილის შეუგრძნობელობა შერწყმული იყო თვითაგრესიასთან [Emad Y., El Yasaki A. et al., 2006]. დადგინდა ტკივილისადმი დაბალი მგრძნობელობისა და სტაბილური აგრესიულობის კავშირი ბავშვებში [Seguin J.R., Pihl R.O. et al., 1996]. ჩვენი ელექტროფიზიოლოგიური ექსპერიმენტების შედეგები ადასტურებენ აღნიშნულ კონცეპციას და მიუთითებენ აგრესიისა და ანტინოციციკლების ერთ-ერთ შესაძლებელ მაკონტროლებელ ცენტრზე.

სეროტონინის მოქმედება ტესტოსტერონით გამოწვეული აგრესიის დროს

ცნობილია, რომ აგრესიის დროს ორგანიზმში ვითარდება ბიოქიმიური ცვლილებები, რაც განპირობებულია ბიოგენური ამინების, მედიატორული ამინომჟავებისა და სხვა მედიატორების (მათ შორის სეროტონის) დონის ცვალებადობით [Tamaki T., Shiraishi T. et al., 2003; Николайшвили М.И., 1998; Blanchard D.J., Sakai R.R. et al., 1998; Надарейшвили К.Ш., Иорданишвили Г.С. и др., 1991]. სეროტონინი მონაწილეობს ანტინოციციკტური სტრუქტურების ნეიროქიმიური ურთიერთკავშირების ფუნქციონირებაში. ამავე დროს ცრნ-ის, დადგენილი აგრესიის

მაკონტროლებელი გავლენიდან გამომდინარე, საინტერესოდ ჩავთვალეთ სეროტონინის გავლენის შესწავლა ბუნებით აგრესიულ და არააგრესიულ, კასტრაციის შედეგად აგრესიადაკარგულ და ტესტოსტერონის გავლენით გააგრესიულებულ ვირთაგვებში.

ცდების პირველ სერიაში 6-დან 5 ვირთაგვას, რომლებიც არააგრესიული გახდნენ კასტრაციის შემდეგ, კასტრაციიდან მე-2 დღეს, ტესტოსტერონის შეყვანის შემდეგ, “ღია ველში” აღენიშნათ აგრესიის გამოსატული ეტოლოგიური ნიშნები. ინექციიდან 48 ± 12 საათის შემდეგ ცხოველების ქცევა საწყის (კასტრაციამდელ) მაჩვენებელს დაუბრუნდა. ამით კიდევ ერთხელ დადასტურებულ იქნა ტესტოსტერონის როლი აგრესიული ქცევის ჩამოყალიბებაში. ცდების მეორე სერიაში 6 ჰორმონდამოკიდებულ და 6 ბუნებით აგრესიულ ვირთაგვაში ინტრავენურად შეყვანილ იქნა 5-ოქსიტრიპტოფანის ხსნარი. შეყვანიდან 10-20 წუთის შემდეგ ცხოველების აგრესია მოიხსნა. პირველადი აგრესიული ეტოლოგიური მაჩვენებლები აღდგა $6,5 \pm 2,2$ საათში. საყურადღებოა, რომ 6 აგრესიულ ვირთაგვაში, რომელთაც ადრე შეყვანილი ჰქონდათ 5-ოქსიტრიპტოფანი, ტესტოსტერონი არ იწვევდა აგრესიულ ქცევას.

ტესტოსტერონისა და ნორადრენალინის ურთიერთკავშირზე აგრესიული ქცევის რეალიზაციის დროს მიუთითებს შემდეგი მონაცემები.

6 ბუნებით არააგრესიულ და 6 კასტრაციის შემდეგ აგრესიად-
კარგულ ვირთაგვებში ნორადრენალინის ინტრავენტრიკულური შეყვანა
20-30 წუთის შემდეგ იწვევდა აგრესიისთვის დამახასიათებელ ნიშნებს,
ეფექტი აღინიშნებოდა $8,4 \pm 2,3$ საათის განმავლობაში. ცდების ბოლო
სერიაში როგორც ბუნებით აგრესიულ (6), ასევე ჰორმონდამოკიდებულ
(6) ცხოველებში, პროპრანოლოლის (ადრენობლოკატორის) ინტრა-
ვენური შეყვანის შემდეგ აგრესია მოიხსნა $6,4 \pm 2,4$ საათით.
ვირთაგვები არააგრესიული გახდნენ, რაც დადასტურებულ იქნა
ეტოლოგიური მაჩვენებლებით.

უნდა აღვნიშნოთ, რომ ყველა საკონტროლო ცხოველს ფიზიო-
ლოგიური ხსნარის შეყვანის შემდეგ აღვნიშნებოდა ქცევის უმნიშ-
ვნელო ცვლილებები, მაგრამ თავისი ჯგუფის ნორმის ფარგლებში.

ნეიროქიმიური გამოკვლევები მოწმობს, რომ სხვადასხვა ფარმა-
კოლოგიური პრეპარატებით (პარაქლორფენილალანინი, ფენამინი, პი-
ლოკარპინი) გამოწვეული აგრესიულობის დროს თავის ტვინის
სხვადასხვა სტრუქტურებში (ამიგდალა, ჰიპოკამპი, ჰიპოთალამუსი,
ენოსვითი ბოლქვები) აღინიშნება სეროტონინის კონცენტრაციის
დაქვეითება. ამასთან ერთად, იზრდება შეფარდება ნორადრენალინი /
სეროტონინი, რის გამოც ამაგზნებელი ამინომჟავები (ასპარტატი,
გლუტამატი) სჭარბობენ შემაკავებელ ამინომჟავებს (ასპარაგინი,
გლუტამინი, ბაჰმ, გლიცინი) [Kindlundh A.M., Lindblom J. et al., 2003;

Grimes J.M., Melloni R.H. Jr., 2002; Lindqvist A.S., Johansson-Steensland P. et al., 2002; Микиашвили Н.А., Гогоадзе Р.П. et al., 1995; Надарейшвили К.Ш., Иорданишвили Г.С. и др., 1991].

როგორც არააგრესიული, ასევე ექსპერიმენტულ პირობებში აგრესიადაკარგული ვირთაგვების თავის ტვინის სტრუქტურებში ჭარბობს შეკავების პროცესები. ეს დასტურდება შემდეგ ნივთიერებათა შეფარდებების შემცირებით: ამიაკი / გლუტამატი, გლუტამინის მჟავა / გლუტამატი, გლუტამინის მჟავა / ბაჰმ, ნორადრენალინი / სეროტონინი [Tamaki T., Shiraishi T. et al., 2003; Николайшвили М.И., 1998; Blanchard D.J., Sakai R.R. et al., 1998; Микиашвили Н.А., Гогоадзе Р.П. и др., 1995; Надарейшвили К.Ш., Иорданишвили Г.С. и др., 1991; Valzelli L., 1982].

ამგვარად, შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ აგრესიული ქცევის ჩამოყალიბებისას ტესტოსტერონი მონაწილეობს ბიოგენური ამინებისა და მედიატორული ამინომჟავების ცვლაში. ტესტოსტერონის ნორადრენალინზე გავლენაზე მიუთითებს ჩვენი ექსპერიმენტები, რომლებშიც ჰორმონდამოკიდებულ ვირთაგვებში ადრენობლოკატორის, პროპრანოლოლის შეყვანა ხსნის ცხოველების აგრესიას.

5-ოქსიტრიპტოფანის ინექციის ფონზე ტესტოსტერონით დავთვითვა არ იწვევს არააგრესიული ვირთაგვების გააგრესიულებას, ამ ნივთიერების შეყვანა კი ბუნებით აგრესიულ ცხოველებში და ცხოველებში, რომლებიც აგრესიული გახდნენ პარაკლორფენილა-

ნინისა და ტესტოსტერონის გავლენით, აბლოკირებს აგრესიის ქცევით გამოვლინებებს. ეს ფაქტი ძალზე საინტერესოა, რადგან, ერთი მხრივ, სეროტონინი ანტინოციცეპტური სისტემის ერთ-ერთი მედიატორია, და მეორე მხრივ, ტესტოსტერონის გამოყენებით იზრდება მტკივნეული გაღიზიანების ზღურბლი [Barkaia Lela, Barkaia Lali et al., 1998], ანუ გამოიწვევა ანტინოციცეპტური სისტემის მექანიზმების აქტივაცია.

ფარმაკოლოგიური ანტინოციცეპციის მექანიზმები

კეტამინის ანტინოციცეპტური ეფექტი

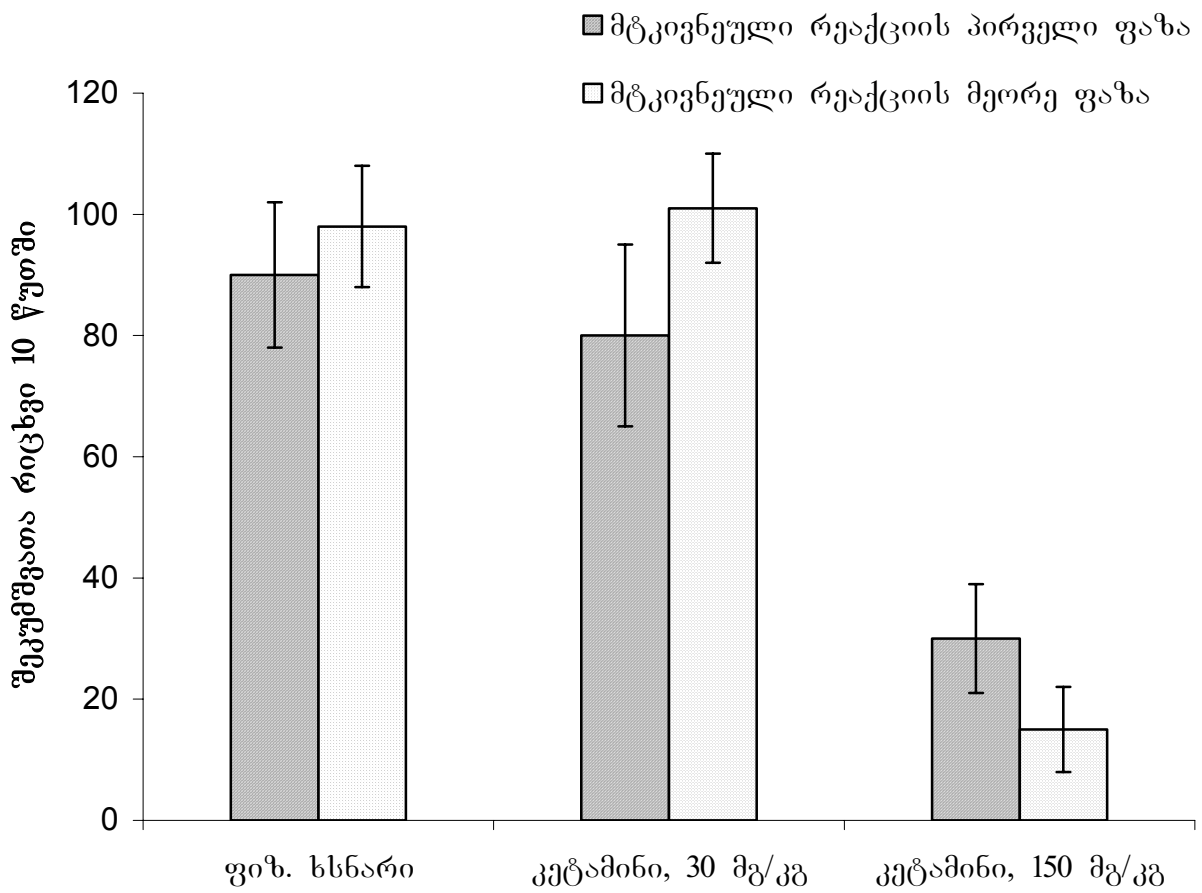
ფორმალინის ინექცია, ვირთაგვის უკანა კიდურში მტკივნეული გაღიზიანების გამო, იწვევდა ქცევის ორფაზიან რეაქციას, თათის შეკუმშვის სახით. ფორმალინის ტესტამდე, 90 წუთით ადრე, 30 მგ/კგ დოზით შეყვანილი კეტამინი, ტკივილის ქცევით გამოვლენაზე არსებით ზეგავლენას არ ახდენდა, რეაქციის როგორც პირველ, ასევე მეორე ფაზაში. მაგრამ მისი მაღალი დოზის (150 მგ/კგ) გამოყენებით თათის შეკუმშვათა რაოდენობა საგრძნობლად შემცირდა მტკივნეული რეაქციის ორივე ფაზაში (სურ. 26). ცრნ-ში, სარტყელის ხვეულში (სხ), კბ-სა და ქერქის თხემის წილში (ძოწ), ადგილობრივი სისხლის ნაკადის გაზომვის მონაცემები, ექსპერიმენტის ყველა ეტაპზე და ცხოველების ყველა ჯგუფში მოყვანილია ცხრილ 5-ში.

როგორც ცხრილიდან ჩანს, ფიზიოლოგიური ხსნარი არ იწვევდა ასნ-ის სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლილებებს არც ერთ შესწავლილ ტვინის სტრუქტურაში. კეტამინის შეყვანის ფონზე თავის ტვინში აღინიშნებოდა ასნ-ის დონის ორფაზიანი რეაქცია. პირველივე წუთზე თავის ტვინის ყველა შესწავლილ სტრუქტურაში რეგისტრირდებოდა ასნ-ის მკვეთრი შემცირება, მე-10 წუთამდე – ნაწილობრივი კომპენსაცია, შემდეგ კი ასნ-ის დონე ყველა წარმონაქმნში იზრდებოდა, თუმცა სხვადასხვა ხარისხით. კერძოდ, კეტამინის მცირე

დოზით შეყვანის შემდეგ ერთ წუთში ასნ შემცირდა ცრნ-ში 25%-ით, სხ-ში – 22%-ით, კბ-ში – 28%-ით და ძმწ-ში – 34%-ით. სხვაობა საწყის მონაცემებთან შედარებით ყველა შემთხვევაში იყო სარწმუნო ($p < 0,01$).

10 წუთის შემდეგ იგივე სტრუქტურებში სხვაობა შეადგენდა 14%, 11%, 13% და 9%-ს, შესაბამისად. კეტამინის მაღალი დოზის (150 მგ/კგ) შედეგად 1 წუთში ასნ შემცირდა ცრნ-ში 46%-ით, სხ-ში – 49%-ით, კბ-ში – 43%-ით და ძმწ-ში – 45%-ით. ამ შემთხვევაშიც მონაცემები სტატისტიკურად სარწმუნოდ განსხვავდებოდნენ საწყისი მაჩვენებლებისაგან ($p < 0,01$). 10 წუთის შემდეგ ასნ-ის დონე ნორმასთან შედარებით შემცირებული იყო 24%, 30%, 22% და 23%-ით, შესაბამისად. ცხოველების საკონტროლო ჯგუფებში ფორმალინის ტესტის ჩატარებისას ასნ-ის მომატება ინექციიდან მე-2 წუთზე სარწმუნო იყო მხოლოდ ძმწ-ში ($p < 0,05$), 75-ე წუთზე – ცრნ-ში ($p < 0,01$) და ძმწ-ში ($p < 0,01$). სხვა სტრუქტურებში ასნ-ის ცვლილება აღინიშნებოდა, მაგრამ სარწმუნო არ იყო.

ფორმალინის ტესტამდე 90 წუთით ადრე სხვადასხვა დოზით შეყვანილი კეტამინის ფონზე, ფორმალინის ინექციიდან 2 წუთის შემდეგ, საცდელი ჯგუფების ვირთაგვების თავის ტვინის ყველა სტრუქტურაში აღინიშნებოდა ასნ-ის მატების ტენდენცია, მაგრამ სტატისტიკურად სარწმუნო მაჩვენებლები დაფიქსირდა მხოლოდ ძმწ-ში, იმ ცხოველებში, რომლებმაც მიიღეს კეტამინის მაღალი დოზა.



სურ. 26. თათის კრუნჩხვათა რაოდენობა 0,05 მლ 2,5%-იანი ფორმალინის ხსნარის ინექციის შემდეგ, 90 წუთით ადრე ფიზიოლოგიური ხსნარის ან კეტამინის (30 ან 150 მგ/კგ) per os შეყვანის (0,5 მლ / 100 გ) ფონზე.

კეტიამინის გავლენა თავის ტვინის სხვადასხვა სტრუქტურების

ადგილობრივ სისხლის ნაკადზე (მლ/100 გ/წთ)*

თავის ტვინის სტრუქტურა	ასნ-ის საწყისი დონე	შეყვანილი ნივთიერება	ასნ-ის დონე ნივთიერების შეყვანის შემდეგ		ასნ-ის დონე ფორმალინის ტესტის შემდეგ	
			1 წუთში	10 წუთში	2 წუთში	75 წუთში
ცენტრალური რუხი ნივთიერება	68 ± 5,3	ფიზ. ხსნარი (n = 6)	66 ± 6,8	70 ± 4,9	74 ± 6,1	110 ± 7,2
		კეტიამინი 30 მგ/კგ (n = 6)	51 ± 4,4	59 ± 5,5	62 ± 6,6	98 ± 7,6
		კეტიამინი 150 მგ/კგ (n = 6)	37 ± 3,3	52 ± 4,1	60 ± 7,2	95 ± 6,9
სარტყლის ხვეული	78 ± 6,1	ფიზ. ხსნარი (n = 6)	75 ± 6,5	77 ± 5,2	88 ± 6,1	85 ± 5,3
		კეტიამინი 30 მგ/კგ (n = 6)	61 ± 5,1	70 ± 6,3	75 ± 5,9	81 ± 7,7
		კეტიამინი 150 მგ/კგ (n = 6)	40 ± 5,2	55 ± 5,7	62 ± 5,5	66 ± 7,1
კუდიანი ბირთვი	73 ± 4,2	ფიზ. ხსნარი (n = 6)	70 ± 4,6	71 ± 5,8	76 ± 4,8	84 ± 5,5
		კეტიამინი 30 მგ/კგ (n = 6)	53 ± 5,0	64 ± 5,7	70 ± 6,6	77 ± 6,8
		კეტიამინი 150 მგ/კგ (n = 6)	42 ± 4,6	57 ± 6,2	64 ± 6,5	69 ± 6,6
ქერქის თხემის წილი	90 ± 3,4	ფიზ. ხსნარი (n = 6)	92 ± 6,3	91 ± 5,1	120 ± 7,8	140 ± 8,2
		კეტიამინი 30 მგ/კგ (n = 6)	60 ± 4,9	82 ± 6,2	88 ± 5,7	101 ± 6,5
		კეტიამინი 150 მგ/კგ (n = 6)	50 ± 6,6	70 ± 5,6	100 ± 8,2	110 ± 7,8

* გაზომვები ხორციელდებოდა კონტრალატერალურ მხარეს, კეტიამინის ან ფიზიოლოგიური ხსნარის შეყვანისა და ფორმალინის ტესტის ჩატარების შემდეგ.

ფორმალინის ინექციიდან 75-ე წუთზე ასნ-ის სარწმუნო მატება დაფიქსირდა ცრნ-ში ($p < 0,001$) და ძმწ-ში ($p < 0,01$), კეტამინის ორივე დოზის გამოყენებით. ყველა სხვა შემთხვევაში ასნ-ის მატების ტენდენცია სარწმუნო არ იყო.

ფორმალინის ტესტიდან მე-2 და 75-ე წუთზე მიღებულ ასნ-ის მონაცემებს შორის სხვაობა კეტამინის ორივე დოზისთვის სარწმუნო აღმოჩნდა მხოლოდ ცრნ-ისათვის ($p < 0,01$).

ქირურგიული ოპერაცია, როგორც წესი, იწვევს ორფაზიან მტკივნეულ სტიმულაციას. ოპერაციის პროცესში ქსოვილების ტრავმატიზაციის გამო, აღმოცენდება მტკივნეული ნოციციკპტური იმპულსები. ოპერაციის შემდეგ კი დაზიანებულ ქსოვილებში ვითარდება ანთებითი პროცესი, რომელიც ასევე გენერირებს მტკივნეულ იმპულსებს. ორივე ეს პროცესი იწვევს ტკივილის გამტარი გზების სენსიტიზაციას. ეს ხდება როგორც პერიფერიის დონეზე, სადაც ვითარდება ნოციციკპტორების აგზნებადობის ზღურბლის შემცირება, ასევე ცენტრალურ დონეზე, რომელიც უზრუნველყოფს ტკივილის იმპულსების გატარებაში მონაწილე ზურგის ტვინის ნეირონთა აგზნებადობის გაზრდას.

ტკივილის მექანიზმების დასადგენად წარმოებულ გამოკვლევებში განსაკუთრებული ყურადღება დაეთმო იმ პროცესების შესწავლას, რომლებიც მოქმედებენ ზურგის ტვინის უკანა რქების დონეზე. ცნობილია, რომ ქსოვილების ტრავმატიზაციისას აღინიშნება გაძლიერებ-

ული პასუხი ნორმალურ, უვნებელ მექანიკურ გამაღიზიანებლებზე (ალოდინია), რის გამოც უშუალოდ დაზიანების ადგილის გარემომცველ დაზიანებულ ქსოვილში ჩამოყალიბდება მეორადი ჰიპერალგეზიის ზონა [Iadarola M., Berman K. et al., 1998]. ითვლება, რომ მოცემული ცვლილებები არის იმ პროცესების შედეგი, რომლებიც ხორციელდება ზურგის ტვინის უკანა რქებში, ქსოვილების დაზიანების საპასუხოდ. ეს ფენომენი (ცენტრალური სენსიტიზაცია) აკონტროლებს უკანა რქებში მიმდინარე სხვა პროცესებსაც. კერძოდ, აღინიშნება ნეირონების რეცეპტორული ველის გაფართოება. ზურგის ტვინის ნეირონი უკვე პასუხობს იმ ნოციციტურ სტიმულებზე, რომლებიც ნორმალურ პირობებში მისი “კომპეტენციის” ზონაში არ იყო.მატულობს ნეირონის პასუხის ინტენსივობა და ხანგრძლივობა ზედღურბლოვან გამაღიზიანებლებზე. მცირდება აგზნებადობის ზღურბლი, და გამაღიზიანებლები, რომლებიც ბუნებრივად არ აღიქმება როგორც მტკივნეული, იწვევენ ნოციციტური ნეირონების აქტივაციას.

ამ ცვლილებებს დიდი მნიშვნელობა აქვთ როგორც მწვავე ტკივილის (მაგალითად, ოპერაციისშემდგომი ტკივილი), ასევე ქრონიკული ტკივილის დროს. ფარმაკოლოგიური ექსპერიმენტებით იდენტიფიცირებულ იქნა ბევრი ნეიროტრანსმიტერი და ნეირომოდულატორი, რომლებიც მონაწილეობენ უკანა რქებში მიმდინარე მტკივნეულ გაღიზიანებასთან დაკავშირებულ პროცესებში. ზოგ

ნაშრომში ნახვენებია NMDA რეცეპტორებზე მოქმედი ამაგზნებელი ამინომჟავების როლი ცენტრალური სენსიტიზაციის, ნეირონთა პერიფერიული რეცეპტორული ველის გაფართოებასა და ზურგის ტვინის ნეირონების აქტივობის გაძლიერებაში. NMDA რეცეპტორის აქტივაციის გამო უჯრედში, კალციუმის იონების შესვლის შედეგად წარმოიქმნება NO. ამიტომ NMDA რეცეპტორის აქტივაციასთან დაკავშირებული პროცესები შეიძლება ნაწილობრივად განპირობებული იყოს აზოტის ოქსიდის ეფექტებით.

კეტამინი (NMDA რეცეპტორების არაკონკურენტული ანტაგონისტი) მოქმედებს ფენილციკლიდინის რეცეპტორზე, რომელიც წარმოადგენს N-მეთილ-D-ასპარტატის (NMDA) კომპლექსის ნაწილს. კეტამინის მოქმედება მუსკარინის რეცეპტორებზე შესწავლილ იქნა დურექსის მიერ [Durieux M., 1995] იმ პირობებში, როდესაც დაცული იყო კეტამინის თერაპიული კონცენტრაცია პლაზმაში. პრეპარატი აბლოკირებს M1 რეცეპტორებით სიგნალების გატარებას. მაგრამ საეჭვოა, რომ მისი ანალგეზიური თვისებები ანტიქოლინერგული ეფექტით იყო განპირობებული, რადგან ანტინოციციკტური ეფექტი გამოიწვევა, ზურგის ტვინში მუსკარინის რეცეპტორებით სიგნალების გატარების სტიმულაციისას და არა ინჰიბირების დროს.

ადამიანებში ჩატარებულმა გამოკვლევამ [Arendt-Nielsen I., Petersen-Felix S. et al., 1995] გვიჩვენა, რომ კეტამინს მნიშვნელოვანი ჰიპო-

ალგეზიური ეფექტი გააჩნია მაღალი ინტენსივობის მექანიკური და ელექტრული ნოციცეპტური გაღიზიანების დროს.

კეტამინი არის არაკონკურენტული ანტაგონისტი, რომელიც აბლოკირებს NMDA რეცეპტორთან დაკავშირებულ იონურ არხს და მოქმედებას იწყებს მხოლოდ იმ მომენტიდან, როდესაც არხი იხსნება პირველადი ნოციცეპტური ფაქტორით. ზემოხსენებული მექანიზმით შეიძლება ავსნათ კეტამინის სუსტი ანალგეზიური ეფექტი მწვავე და ფაზური ტკივილის დროს (სურ. 26), ასევე ცენტრალური ნეირონების ჰიპერაგზნებადობის მნიშვნელოვანი შემცირებით და ზურგის ტვინის უკანა რქების ნეირონების აგზნებადობის მატების შეკავებით.

ჩვენს ექსპერიმენტებში, კეტამინის ეფექტი, ყველაზე მკაფიოდ ვლინდება მტკივნეული რეაქციის მეორე ფაზაში. ცნობილია, რომ ანთებითი პასუხის ერთ-ერთი შემადგენელი ნაწილია ანთებით პროცესში ჩართული დაზიანებული უჯრედებიდან (მაკროფაგები, ლიმფოციტები) ციტოზოლის კომპონენტების უჯრედგარეთა სივრცეში გასვლა. ნოციცეპტური სტიმულაციით ნეიროგენული ანთებითი პასუხიც გამოიწვევა, რომელსაც თან ახლავს ვაზოდილატაცია და პლაზმის ცილების გადასვლა ინტერსტიციაში. უჯრედებიდან გამოიყოფა მთელი რიგი ანთების მედიატორები, როგორცაა: სეროტონინი, ბრადიკინინი, სუბსტანცია P, ჰისტამინი, არაქიდონის მჟავის მეტაბოლიზმის ციკლო-ოქსიგენაზური და ლიპოოქსიგენაზური გზების პროდუქტები და სხვ.

პერიფერიული სენსიტიზაციის აღნიშნული მოვლენები ვითარდება ქსოვილის დაზიანების შედეგად, რომელიც ხასიათდება გაძლიერებული პასუხით ქსოვილის დესტრუქციის ადგილიდან გამომდინარე ნოციციტურ სტიმულებზე. პერიფერიული სენსიტიზაციის ფენომენის ეფექტის შემცირებისათვის საჭიროა ზემოაღნიშნული ქიმიური მედიატორების აქტივობის დათრგუნვა. ასეთი მექანიზმით მოქმედებს მთელი რიგი ფარმაკოლოგიური პრეპარატებისა, როგორცაა არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებები, ოპიოიდები, ადგილობრივი ანესთეტიკები და სხვ. ცნობილია, რომ ანთებით განპირობებული პერიფერიული ტკივილის მდგომარეობა გავლენას ახდენს ჰემატოენცეფალური ბარიერის როგორც ფუნქციურ, ასევე მოლეკულურ მახასიათებლებზე [Huber J.D., Witt K.A. et al., 2001] და ზრდის მის შეღწევადობას. ამ ფაქტის გათვალისწინებით ჩვენს მიერ დარეგისტრირებული კეტამინის შეყვანით გამოწვეული თავის ტვინის ასნ-ის ცვლილება ძალზე მნიშვნელოვანი ფენომენია. გარდა არასტეროიდული ანალგეტიკისა და NMDA რეცეპტორის ბლოკატორის სხვა აღნიშნული თვისებებისა, კეტამინი იწვევს ასნ-ის დონის ორფაზიან ცვლილებას ტვინის სხვადასხვა სტრუქტურებში. როგორც ჩვენმა ექსპერიმენტებმა გვიჩვენა, კეტამინის შეყვანიდან პირველივე წუთზე ასნ შემცირდა 22-34%-ით პრეპარატის დაბალი დოზით, ხოლო 43-49%-ით – პრეპარატის მაღალი დოზით გამოყენებისას.

მე-10 წუთზე აღინიშნებოდა კეტამინის ეფექტის ნაწილობრივი კომპენსაცია, დაბალი დოზის შემთხვევაში ასნ-ის სტაბილიზაცია ხდება 9-14%-ის დონეზე, მაღალი დოზის შემთხვევაში – 22-23%-ის დონეზე. კეტამინით გამოწვეული ასნ-ის ბიფაზური ეფექტი შეიძლება განპირობებული იყოს იმით, რომ მისი საწყისი მკვეთრი დაქვეითებით, არსებითად მცირდება პრეპარატის ტრანსპორტირება თავის ტვინში, რის გამო ნაწილობრივად აღდგება ასნ-ის დონე.

დარღვეული ჰემატოენცეფალური ბარიერის პირობებში ასნ-ის შემცირება ცერებროპროტექტორულ როლს თამაშობს. უნდა აღვნიშნოთ, რომ კეტამინის თუნდაც სუბანესთეტიკური დოზა (10 მგ/კგ), რომელიც ცვლის ასნ-ის დონეს, ამასთან ერთად მკვეთრად, 42%-მდე, ზრდის ჟანგბადის მოხმარებას [Bjurkman S., Akesson J. et al., 1992]. აქედან გამომდინარე, სისხლის მომარაგების შემცირება არ იწვევს ჰიპოქსიურ მოვლენებს.

უნდა აღვნიშნოთ, რომ ცხოველის თათში ფორმალინის კანკეშა ინექცია იწვევს გლუტამატისა და ასპარტატის გამოთავისუფლებას დორსალურ რქებში [Skilling S.R., Smulli D. et al., 1988]. ნორმალურ ფიზიოლოგიურ პირობებში გლუტამატის დონე ერთი და იგივე დონეზე რჩება, მაგრამ პათოლოგიურ მდგომარეობებში მნიშვნელოვნად იზრდება, რაც განაპირობებს უჯრედული დარღვევების მთელი სპექტრის განვითარებას [Квривишвили Г.Г., Митагвария Н.П., 1999; Regan R.F., Choi

D.W., 1991; Choi D.W., 1989]. საფუძვლიანია მოსაზრება, რომ გლუტამატით განპირობებული ნეიროტოქსიურობა შესაძლოა განხორციელდეს აზოტის ოქსიდით [Garthwaite J., 1991]. სხვა მხრივ, გამოთქმულ იქნა ჰიპოთეზა გლუტამატის ნეიროპროტექტორული როლის შესახებ, რომელიც მდგომარეობს NMDA რეცეპტორების შესაძლებელ ინჰიბიციციაში, მათი აქტივობის დაქვეითებაში და NMDA რეცეპტორებზე NO-ს პირდაპირი გავლენით ნეიროტოქსიურობის შემცირებაში [Jantzen J., 1994]. ამ ასპექტში კეტამინის, როგორც NMDA რეცეპტორების არაკონკურენტული ბლოკატორის, როლი ძალზე მნიშვნელოვანია.

მიდაზოლამის ანტინოციცეპტური ეფექტი

პირველი სერიის ცდებით დადგინდა, რომ მიდაზოლამის უმცირესი დოზა (0,6 მგ/კგ) ცხოველებზე სედატიურ გავლენას არ ახდენს. გაორმაგებულმა დოზამ 5 ცხოველში (84,4%), პრეპარატის შეყვანიდან 30-ე წუთზე, გამოიწვია გამოხატული ატაქსია (2 ქულა), ხოლო ერთში (16,6%) სუსტი ატაქსია (1 ქულა). შემდგომი დოზის მოქმედებით 5 ცხოველს 30-ე წუთზე გამოეხატა ატაქსია (2 ქულა), ხოლო ერთს, მცირე დროით, დაეკარგა პოსტურალური რეფლექსი (3 ქულა), რის შემდეგაც ჩამოყალიბდა ატაქსია (2 ქულა). 5 მგ/კგ დოზამ ყველა ცხოველში გამოიწვია ძლიერი ატაქსია პოსტურალური რეფლექსის დაკარგვით (3 ქულა), რომელიც პრეპარატის შეყვანიდან

30-ე და მე-60 წუთებზე ფასდებოდა 2-3 ქულით და მხოლოდ 90-ე წუთისათვის ატაქსიის დონე დაქვეითდა 1 ქულამდე.

მიუხედავად გარკვეული ცვლილებებისა ქცევით აქტებში, ყველა ვირთაგვას პრაქტიკულად შენარჩუნებული ჰქონდა მოძრაობითი აქტივობა. ისინი თავისუფლად გადაადგილდებოდნენ საკანში, თუმცა ერთგვარად შენელებული მოძრაობა აღინიშნებოდა იმ ცხოველებში, რომლებსაც მიეცათ მიდაზოლამის უმაღლესი დოზა.

საკონტროლო ჯგუფის 4 ვირთაგვას (რომლებსაც ქცევითი აქტივობა აღერიცხებოდა ფიზიოლოგიური ხსნარის მიცემის შემდეგ) ქცევითი გამოვლინებები შეუცვლელი ჰქონდათ. ჩვენს მიერ ნახმარი მიდაზოლამის დოზები მნიშვნელოვნად არ აფერხებდა ვირთაგვების ლოკომოციურ აქტივობას. ექსპერიმენტის შემდეგ ეტაპზე შესწავლილი იქნა მიდაზოლამის გავლენა ცხოველთა შიშის ემოციურ რეაქციაზე.

საკონტროლო ცხოველებზე ჩატარებულმა დაკვირვებამ გვიჩვენა, რომ შიშის ემოციური რეაქცია, გამომუშავებული პასიური განრიდების მეთოდით, ვირთაგვებს შემონახული ჰქონდათ $24 \pm 5,2$ საათის განმავლობაში (ხანგრძლივი მეხსიერება).

პირველი ექსპერიმენტული ჯგუფის ცხოველები (მიდაზოლამის დოზა 2,5 მგ/კგ) პასიური განრიდების ტესტის ჩატარებიდან 20 წუთის შემდეგ 7 ± 3 სეკუნდის დაყოვნებით შედიოდნენ ბნელ საკანში. ასევე იქცეოდნენ 2 და 4 საათის შემდეგ. მტკივნეული გაღიზიანებიდან ოთხი

საათის შემდეგ ცხოველები მართალია, ნათელ განყოფილებაში ჩასმის შემდეგ (10-12 სეკუნდის განმავლობაში) შედიოდნენ ბნელ განყოფილებაში, მაგრამ მალევე ($5,5 \pm 2,1$ ს) ბრუნდებოდნენ ნათელ განყოფილებაში და ასე რამდენჯერმე.

პასიური განრიდების ტესტირებიდან, 24 საათის შემდეგ, 12 ვირთაგვიდან მხოლოდ ერთი შევიდა ბნელ განყოფილებაში. შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ მიდაზოლამის გავლენით თავდაპირველად დათრგუნა შიშის მარეგულირებელი სტრუქტურების აქტივობა, მაგრამ ემოციური რეაქცია კვალის სახით დარჩა მესსიერებაში და პრეპარატის სედატიური მოქმედების გავლის შემდეგ (24 საათი) ცნს-ის შიშის ემოციურ რეაქციაზე პასუხისმგებელი სტრუქტურების აგზნებადობა დაუბრუნდა პირვანდელ დონეს, ამოქმედდა ხანგრძლივი მესსიერების მექანიზმი და ცხოველი არ შევიდა “სახიფათო” გარემოში. მიდაზოლამმა მხოლოდ დროებით დათრგუნა შიშის ემოციური რეაქცია.

მეორე ექსპერიმენტული ჯგუფის 12 ცხოველიდან (მიდაზოლამის დოზა 5 მგ/კგ) პასიური განრიდების პროცედურის ტესტის მხოლოდ 3 (25%) დაბრუნდა ნათელ განყოფილებაში, თუმცა 2 მათგანი – მცირე დაყოვნების შემდეგ ($2,5 \pm 0,9$ სეკუნდი), კვლავ შევიდა ბნელ საკანში. საინტერესოა, რომ შემდგომი დაკვირვებისას ეს ვირთაგვები (11) 20 წუთის, 2 და 4 საათის და აგრეთვე 24 საათის შემდეგ, ნათელ გან-

ყოფილებაში მოთავსებისას, სწრაფად გადარბოდნენ ბნელ საკანში (განმეორებითი მტკივნეული გაღიზიანება მათ არ ეძლეოდათ).

ცდების ეს სერია მიანიშნებს, რომ მიდაზოლამის მოქმედების შედეგად შიშის პირობითი ემოციური რეაქცია არ გამოემუშავდა, რამდენადაც პრეპარატის მოქმედებით დაითრგუნა არა მარტო შიში (სედატიური მოქმედება), არამედ, ანალგეზიური მოქმედებით, მნიშვნელოვნად შემცირდა ტკივილის რეცეპტორების ან საერთოდ, ნოციციკლური სისტემის, აგზნებადობა და მიყენებული მტკივნეული გაღიზიანება აღმოჩნდა ქვეზღურბლოვანი.

შესაძლებელია მიდაზოლამის სედატიური მოქმედება ცნს-ის, კერძოდ, ჰიპოთალამური ცენტრების დათრგუნვით ხორციელდება, ხოლო ანალგეზიური – ნოციციკლური სისტემის აგზნებადობის დაქვეითებით და/ან ანტინოციციკლური სისტემის ამოქმედებით.

შიშის ემოციის ჩამოყალიბების პროცესში იმუნური სისტემის აქტივობის ცვლილება დაფიქსირებულ იქნა სისხლში ინტერფერონის დონის განსაზღვრით. აღმოჩნდა, რომ ორივე დოზადამოკიდებულ ჯგუფში მტკივნეული გაღიზიანებიდან 20 წუთის შემდეგ ინტერფერონის დონე მნიშვნელოვნად შემცირდა კონტროლთან შედარებით ($p < 0,01$). 2 და 4 საათში ცხოველებს აღენიშნებოდათ ინტერფერონის აქტივობის მატების უმნიშვნელო ტენდენცია, 24 საათში კი მისი დონე საწყის ციფრებს მიუახლოვდა.

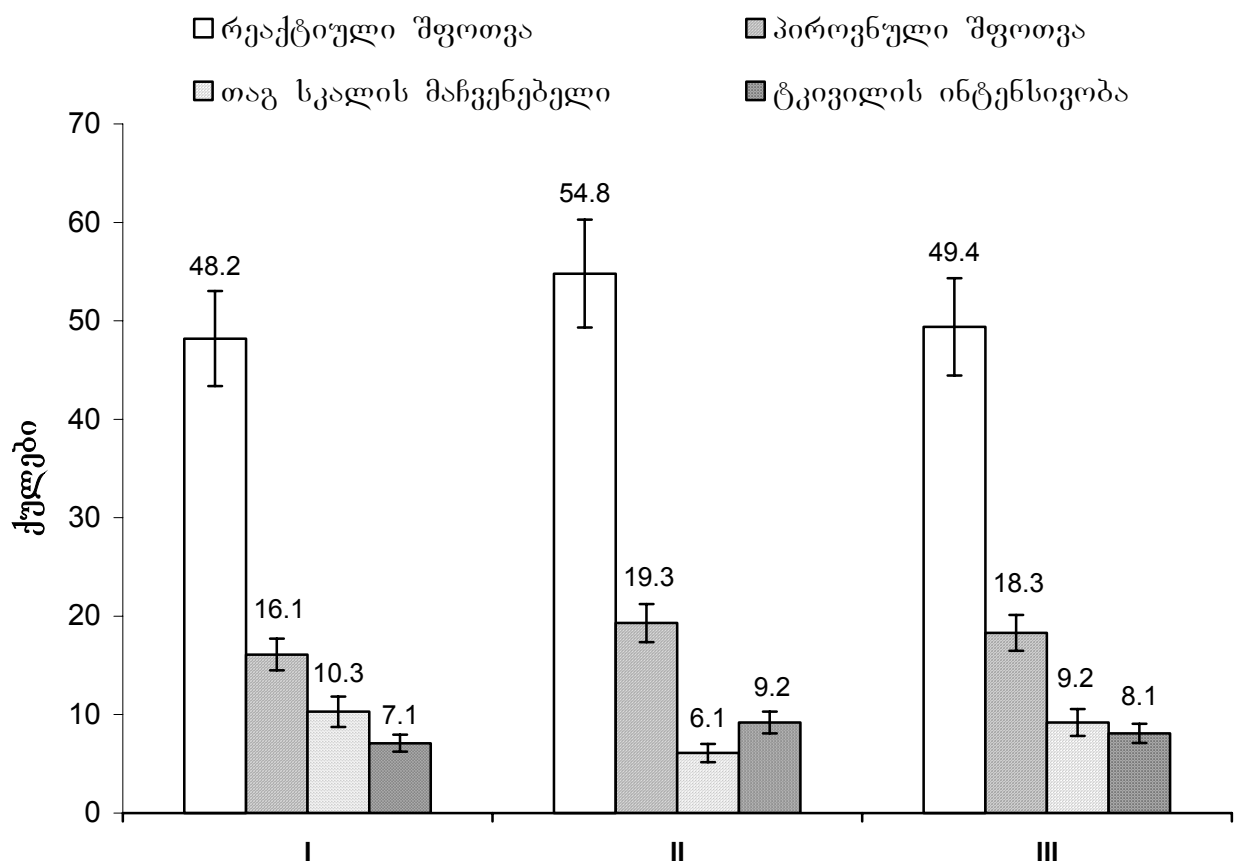
ქლომიპრამინის ანტინოციცეპტური ეფექტი

როგორც წინასწარმა (მკურნალობამდე) ტესტირებამ გვიჩვენა, ექსპერიმენტულ (ქლომიპრამინის გამოყენება) და საკონტროლო ჯგუფების მაჩვენებლების დინამიკა სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა. პაციენტების 87,5%-ს მენსტრუაციამდე 5 დღით ადრე აღენიშნებოდა ყველა შესწავლილი მაჩვენებლების სარწმუნო გაუარესება ($p < 0,05$). მენსტრუაციიდან მე-5 დღეს პიროვნული შფოთვის, თავ და ტკივილის ინტენსივობის შეფასების მაჩვენებლები უბრუნდებოდნენ მენსტრუაციამდე 15 დღით ადრე დაფიქსირებულ დონეს. რეაქტიული შფოთვის მაჩვენებელი ამ დროს მომატებული რჩებოდა.

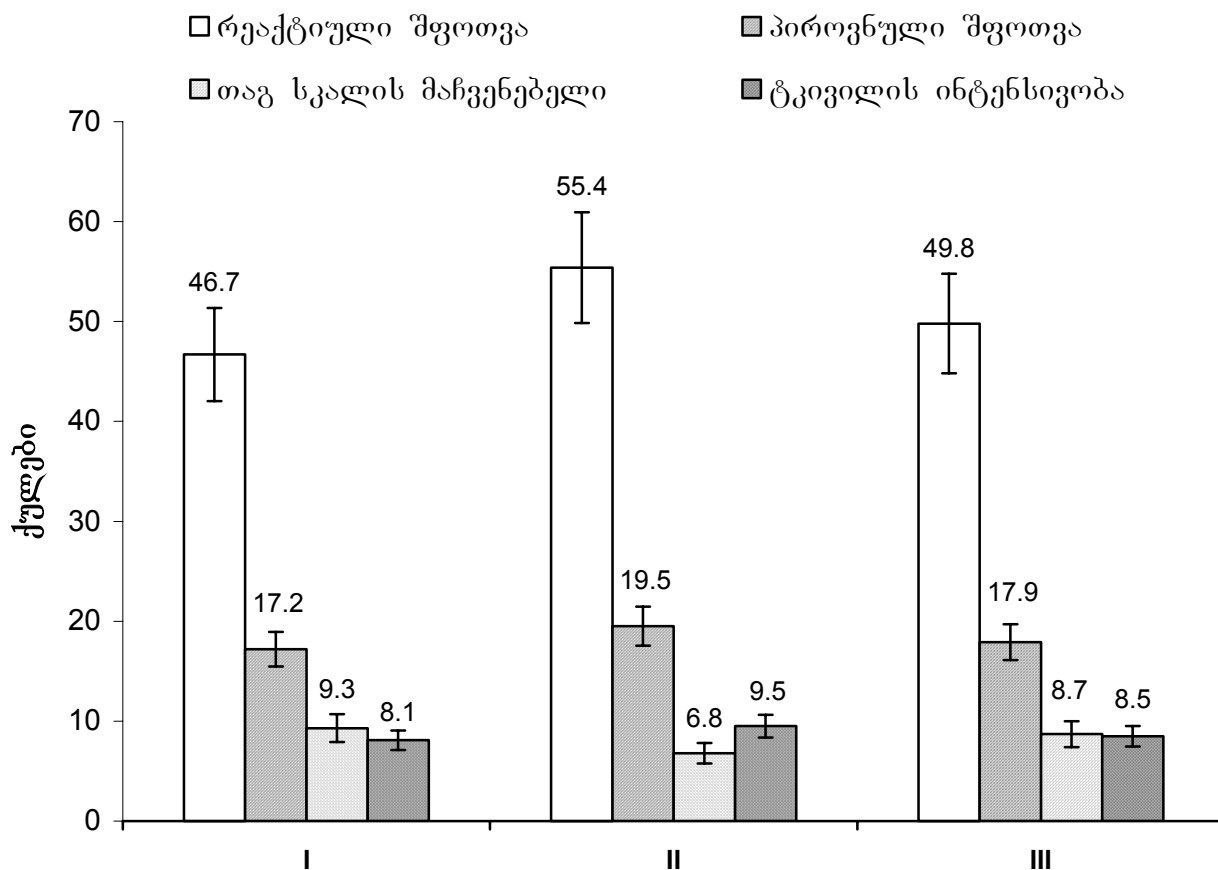
მკურნალობის პროცესში ჩატარებული ტესტირების მონაცემებით დადგინდა, რომ ქლომიპრამინის ფონზე, სპილბერგ-ხანინის ტესტით განსაზღვრული პიროვნული და, განსაკუთრებით, რეაქტიული შფოთვის მაჩვენებლების, თავ სკალის პარამეტრებისა და ტკივილის ინტენსივობის სუბიექტური შეფასების ნორმალიზაცია უფრო სწრაფი და გამოხატული იყო საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით ($p < 0,05$).

ფსიქოლოგიური ტესტირების მაჩვენებლებისა და კლინიკური სტატუსის დინამიკის შედარება გვაძლევს საშუალებას დავასკვნათ, რომ ანაფრანილის მიღებიდან პირველ 3-5 დღეში ექსპერიმენტული ჯგუფის პაციენტებს აღენიშნებოდათ უფრო ანალგეზიური ეფექტი, რომელიც შემდგომში გაძლიერებულ იქნა ფსიქოტროპული ეფექტით – განწყობის

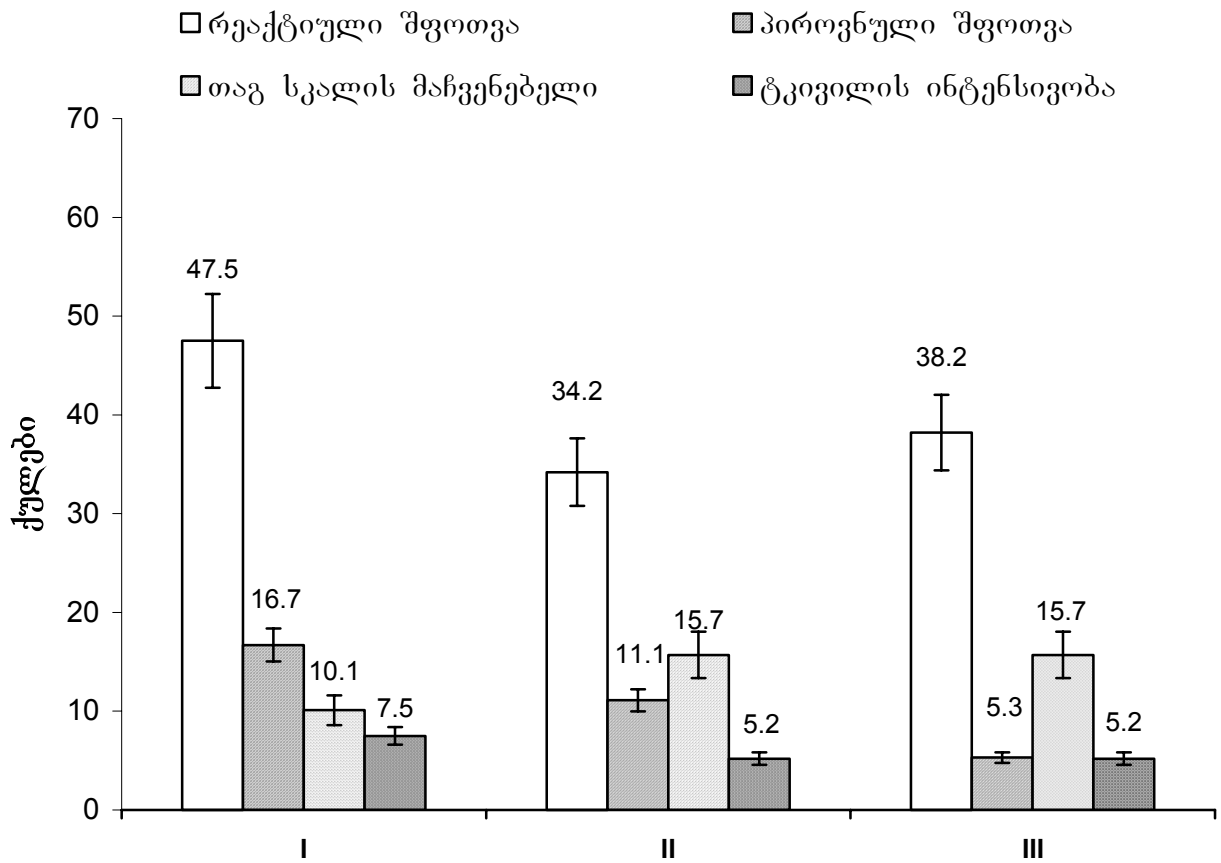
გაუმჯობესებით, შრომისუნარიანობის მომატებით (თაბ მაჩვენებლები), ტკივილის განმეორებით დაწყების მოლოდინთან დაკავშირებული შფოთვის მოხსნით (რეაქტიული და პიროვნული შფოთვის მაჩვენებლები). უნდა აღვნიშნოთ, რომ მკურნალობის ფონზე ტკივილის ინტენსივობის შეფასების დინამიკა პრაქტიკულად ერთნაირი იყო ორივე ჯგუფში.



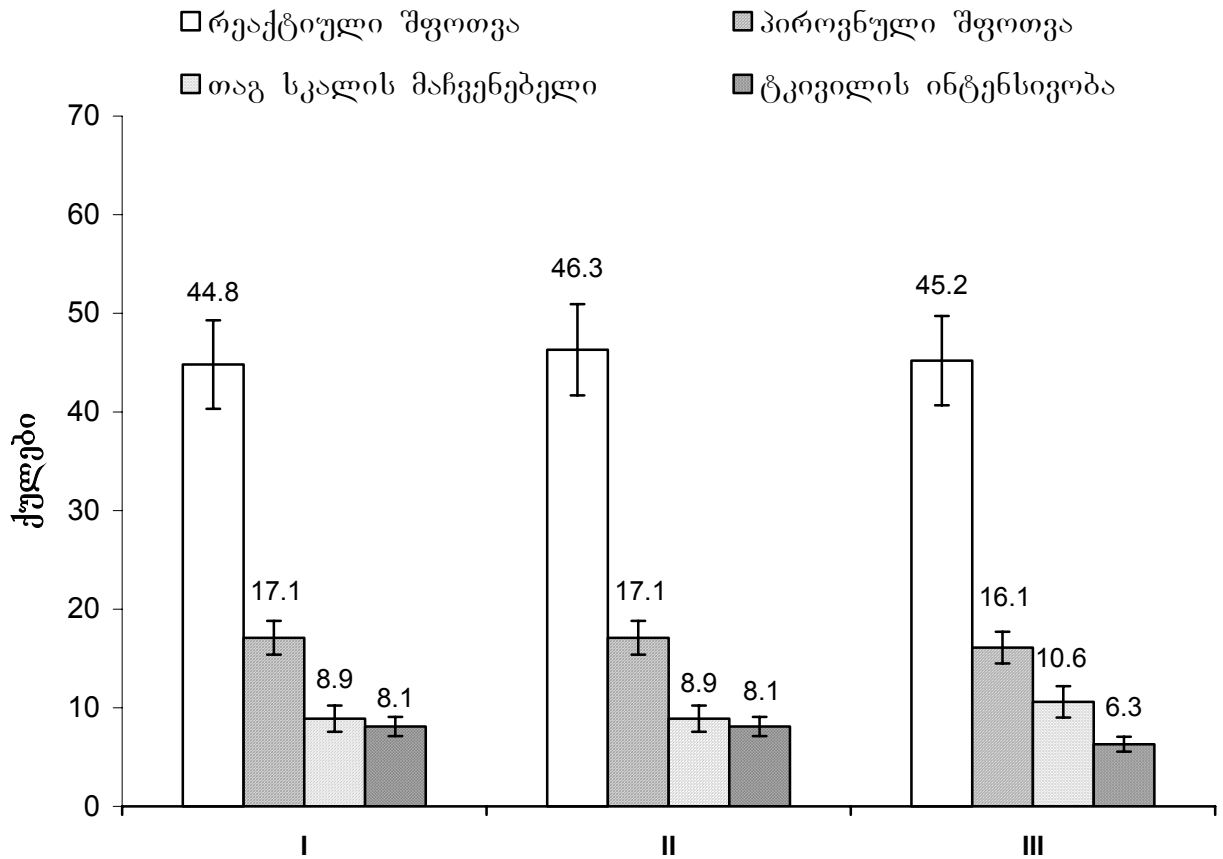
სურ. 27. რეაქტიული და პიროვნული შფოთვის, თაბ სკალისა და ტკივილის ინტენსივობის მაჩვენებლები (ქულებში) ექსპერიმენტული ჯგუფის პაციენტებში მენსტრუაციამდე 15 (I), 5 (II) დღით ადრე და მენსტრუაციის შემდეგ (III).



სურ. 28. რეაქტიული და პიროვნული შფოთვის, თაბ სკალისა და ტკივილის ინტენსივობის მაჩვენებლები (ქულებში) საკონტროლო ჯგუფის პაციენტებში მენსტრუაციამდე 15 (I), 5 (II) დღით ადრე და მენსტრუაციის შემდეგ (III).



სურ. 29. რეაქტიული და პიროვნული შფოთვის, თაგ სკალისა და ტკივილის ინტენსივობის მაჩვენებლები (ქულებში) ექსპერიმენტული ჯგუფის პაციენტებში მკურნალობის პროცესში.



სურ. 30. რეაქტიული და პიროვნული შფოთვის, თაბ სკალისა და ტკივილის ინტენსივობის მაჩვენებლები (ქულებში) საკონტროლო ჯგუფის პაციენტებში მკურნალობის პროცესში.

ქრონიკული ტკივილის სინდრომის მქონე პაციენტებს, რომლებიც დებულობდნენ ქლომიპრამინს, პოზიტიური ეფექტი აღენიშნებოდათ შემთხვევათა 77,4%-ში. ამ ეფექტის გამოხატულება არ იყო დამოკიდებული ტკივილის ორგანულ ან ფსიქოლოგიურ ხასიათზე.

ფარმაკოლოგიური ანტიინფლემაციის ემბ-ის მარკირები

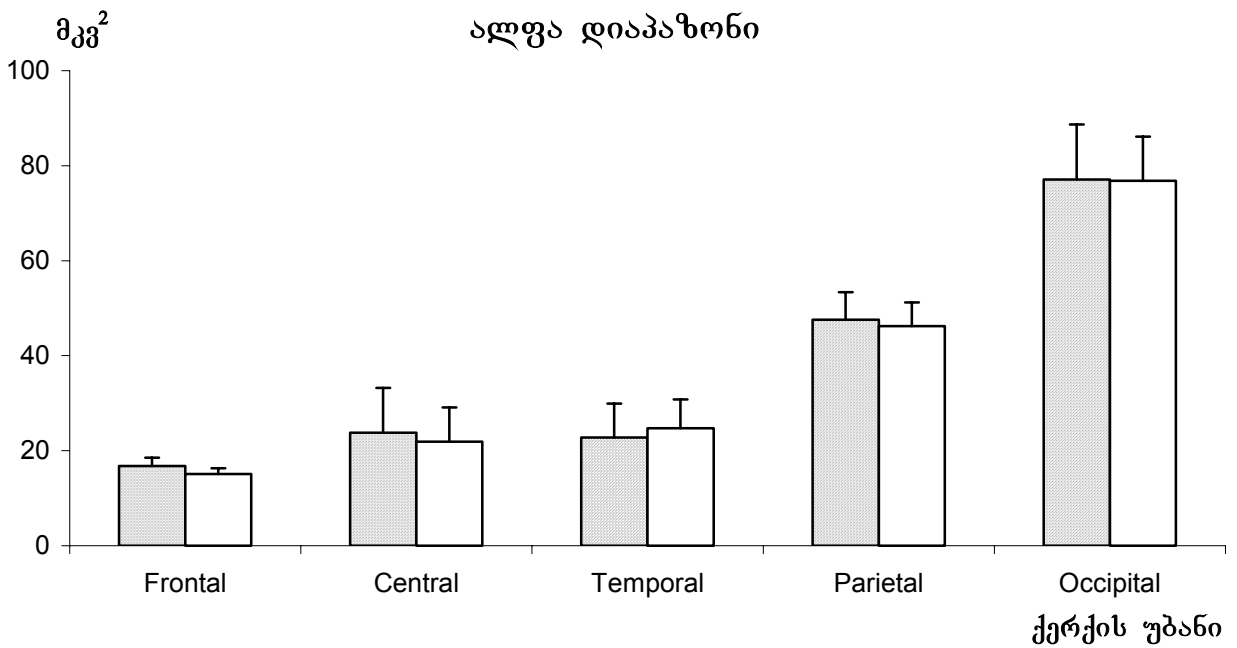
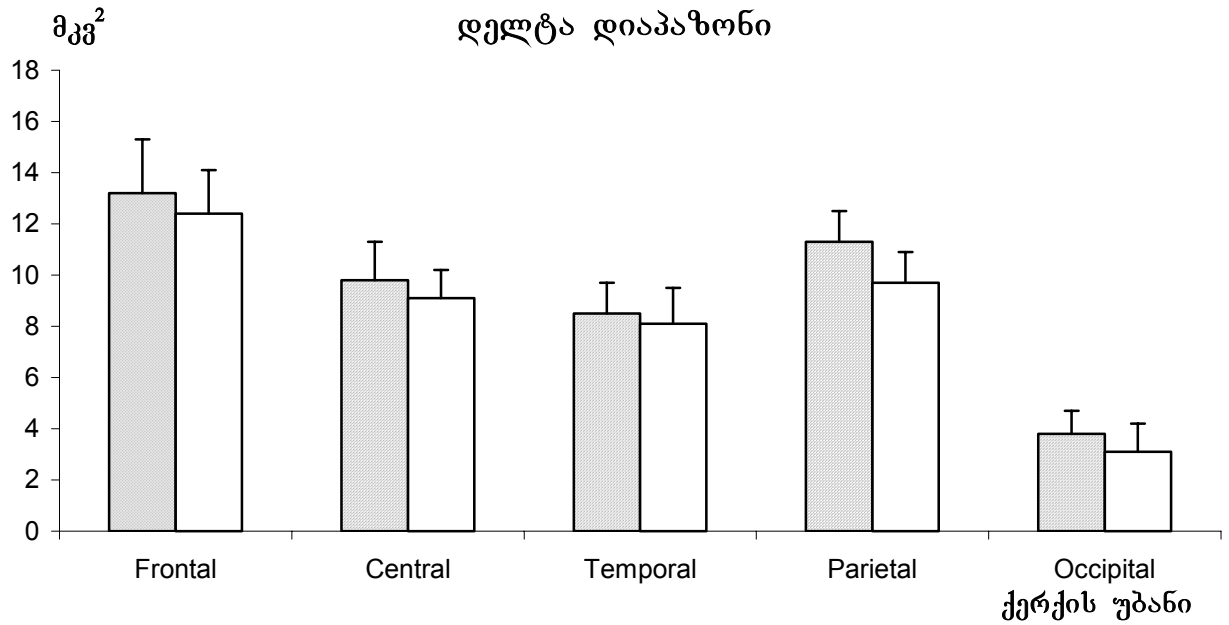
სიმშვიდის მდგომარეობაში ჩაწერილი ემბ-ის ანალიზით გამოკვლეულთა უმრავლესობაში (64%) გამოვლინდა, ძირითადი ალფა-რიტმის დომინირება. შემთხვევათა 38%-ში აღინიშნებოდა ემბ-ის შემჭიდროებული პროფილი დაბალამპლიტუდიანი, ნელტალღოვანი აქტივობა, ძირითადად, თეტა დიაპაზონში. დაბალამპლიტუდიანი ემბ დაფიქსირდა პაციენტების 16%-ში.

პრაქტიკულად ყველა პაციენტის ემბ-სთვის (განსაკუთრებით იმ პაციენტების, რომლებსაც ჰქონდათ ხერხემლის კისრის მალეების დისფუნქცია) დამახასიათებელი იყო მაღალსიხშიროვანი დიაპაზონების (ბეტა-1, ნაკლებად ბეტა-2) აქტივობის ინდექსების მატება, შესაბამისი ასაკობრივი ჯგუფების ნორმატიულ მონაცემებთან [Casey K.L., 2000; Price D.D., 2000] შედარებით (სურ. 32).

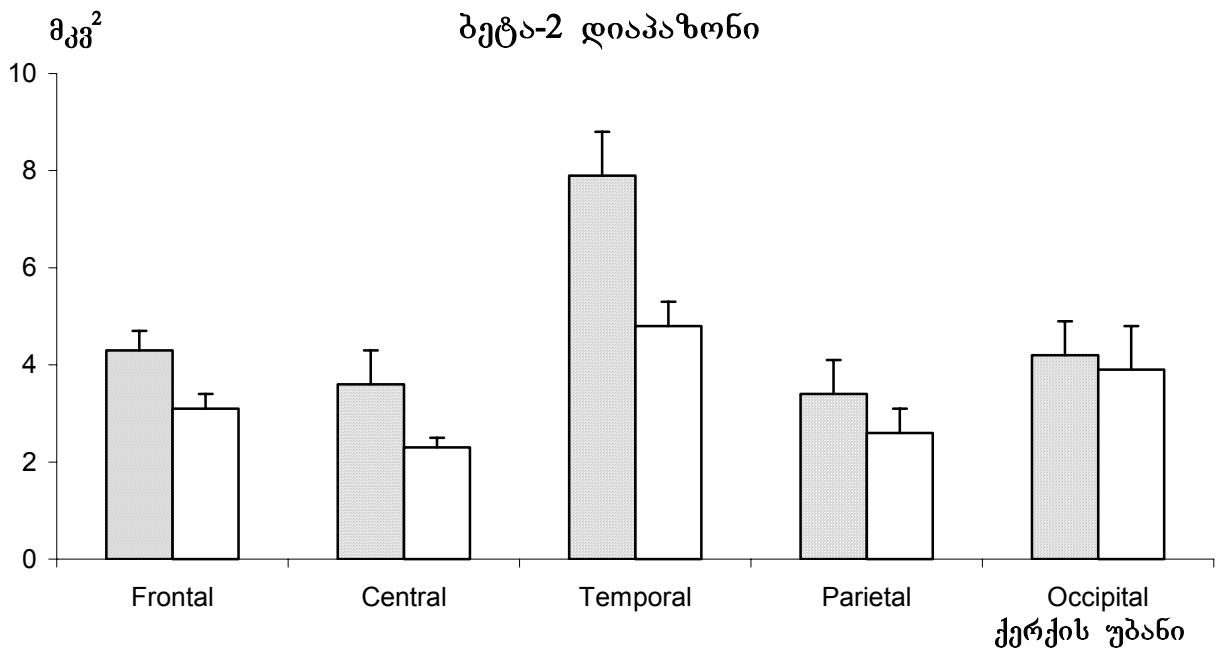
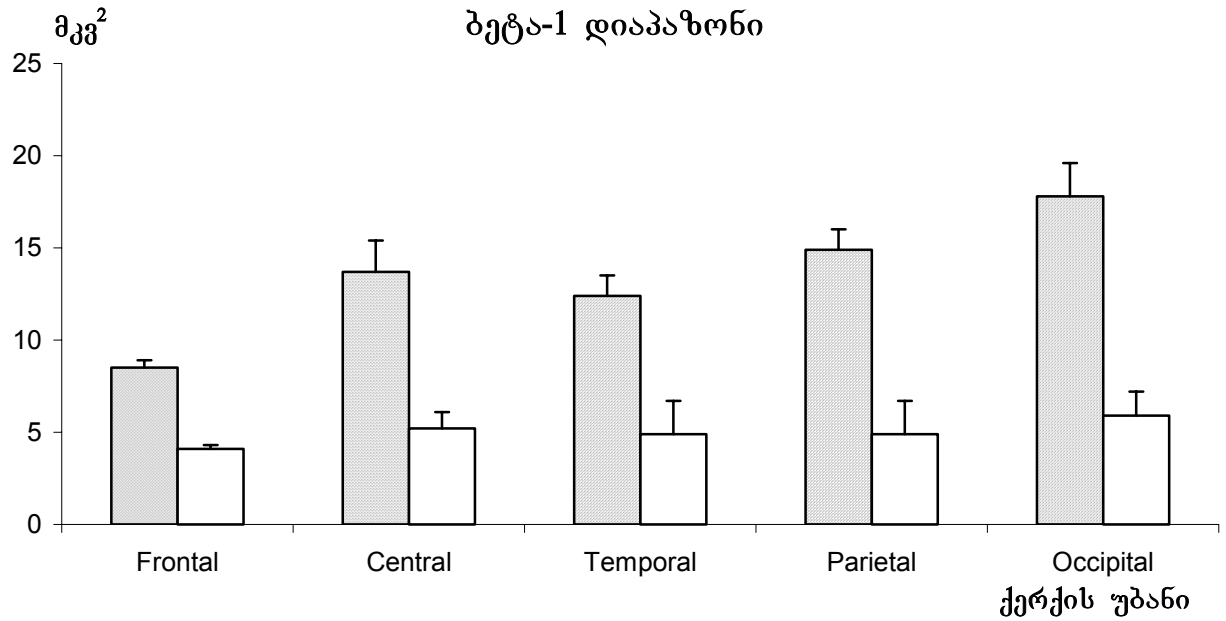
სინათლით გაღიზიანებით, აქტივაციის რეაქცია შენარჩუნებული იყო ყველა პაციენტში, რიტმების ათვისების რეაქცია – პაციენტების 72%-ში, 28%-ში აღნიშნული რეაქცია შესუსტებული იყო.

3-წუთიანი ჰიპერვენტილაციის რეაქციის ინტენსივობა შესაბამისი ასაკობრივი ჯგუფებისთვის დასაშვები ვარიაციების ზღვარს არ სცილდებოდა.

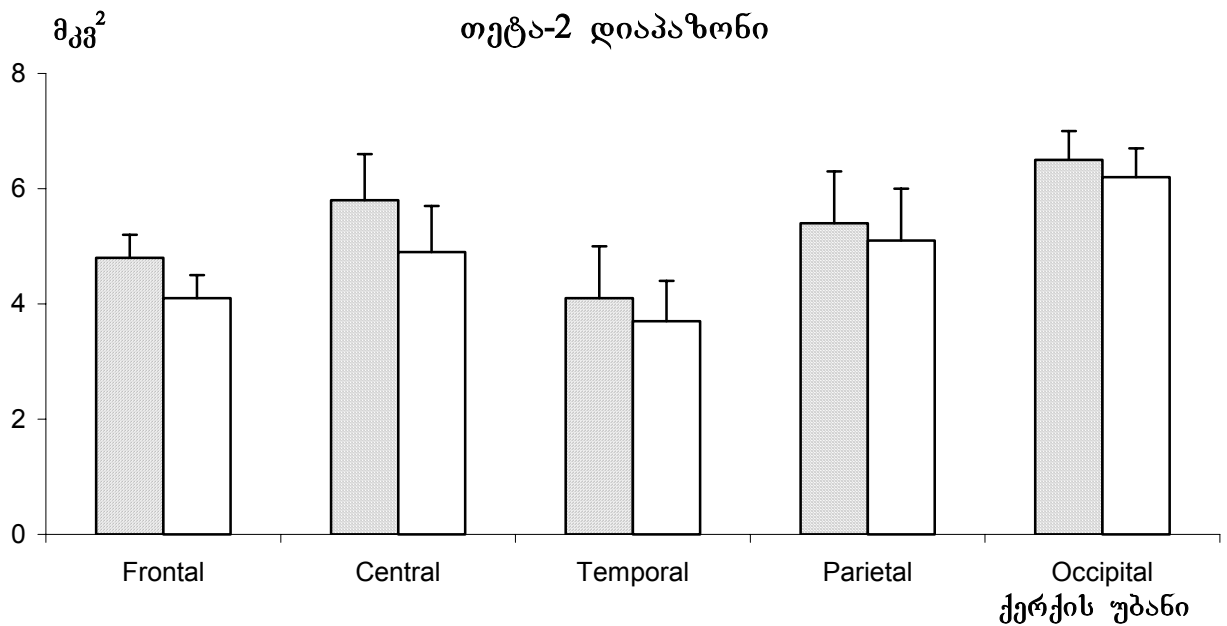
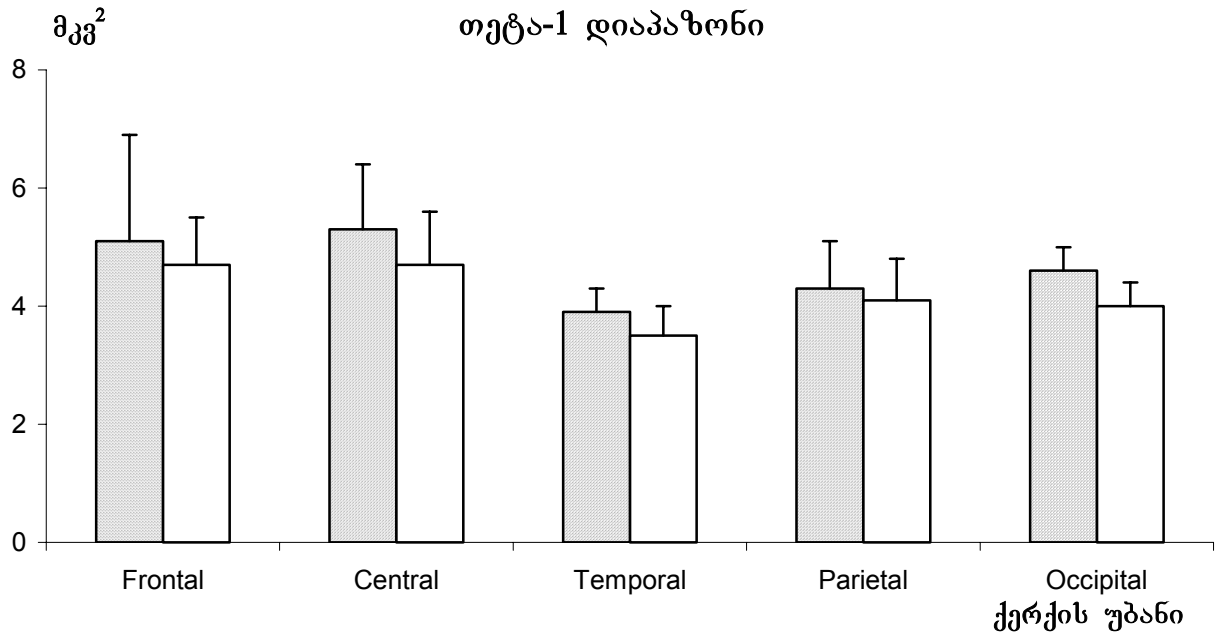
მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ ემბ-ის რაოდენობრივი პარამეტრების შედარება წარმოდგენილია სურ. 31-34-ზე.



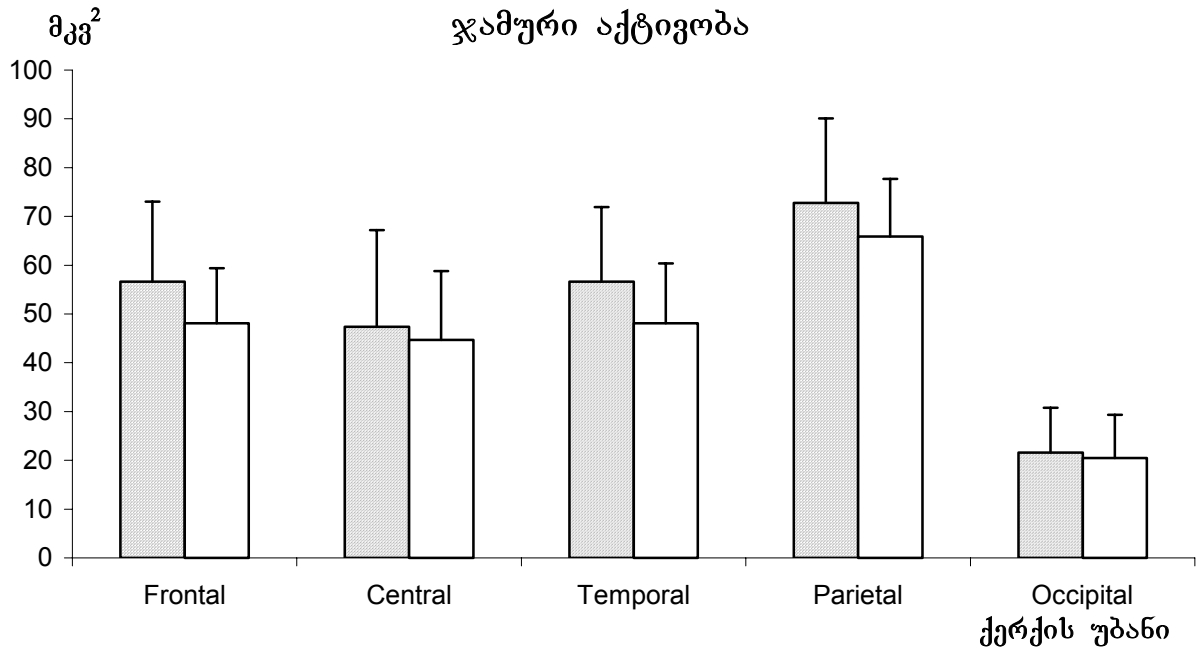
სურ. 31. ქრონიკული ტკივილის სინდრომის მქონე პაციენტების, ემზ-ის სპექტრის დელტა და ალფა დიაპაზონებში სიმძლავრის აბსოლუტური მნიშვნელობა მკურნალობამდე (დაშტრიხული სვეტები) და მკურნალობის შემდეგ (თეთრი სვეტები). ორდინატა – სიფართოე, მკვ².



სურ. 32. ქრონიკული ტკივილის სინდრომის მქონე პაციენტების, ემზ-ის სპექტრის ბეტა-1 და ბეტა-2 დიაპაზონებში სიმპლავრის აბსოლუტური მნიშვნელობა მკურნალობამდე (დაშტრიხული სვეტები) და მკურნალობის შემდეგ (თეთრი სვეტები). ორდინატა – სიფართე, მკვ².



სურ. 33. ქრონიკული ტკივილის სინდრომის მქონე პაციენტების, მშპ-ის სპექტრის თეტა-1 და თეტა-2 დიაპაზონებში სიმძლავრის აბსოლუტური მნიშვნელობა მკურნალობამდე (დაშტრიხული სვეტები) და მკურნალობის შემდეგ (თეთრი სვეტები). ორდინატა – სიფართოე, მკვ².



სურ. 34. ქრონიკული ტკივილის სინდრომის მქონე პაციენტების, მუზ-ის სპექტრის ჯამური სიმძლავრის აბსოლუტური მნიშვნელობა მკურნალობამდე (დაშტრიხული სვეტები) და მკურნალობის შემდეგ (თეთრი სვეტები). ორდინატა – სიფართოე, მკვ².

დადგინდა, რომ სიმძლავრის აბსოლუტური მნიშვნელობის (სამ) ჯამური მაჩვენებლები, დიდი ჰემისფეროების ქერქის ზონებში, მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ სარწმუნოდ არ განსხვავდება. ანალოგიური სიტუაცია აღინიშნებოდა დაბალსისშიროვან დიაპაზონში: დაფიქსირებულ იქნა მხოლოდ თეტა-1 დიაპაზონის აქტივობის სამ-ის მაჩვენებლების სტაბილიზაციის ტენდენცია შუბლის ზონებში. ზემოხსენებული მდომარეობისაგან განსხვავებით, მკურნალობის კურსის დამთავრებისას, ყველა პაციენტს აღინიშნებოდა ბეტა-1 და ბეტა-2 დიაპაზონებში სამ-ის სარწმუნო ($p < 0,05$) დაქვეითება. ამასთან ერთად უნდა აღვნიშნოთ, რომ დიდი ჰემისფეროების კონვექსიტალური ზედაპირის გასწვრივ ემბ-ის გამოყოფილ სისშიროვან დიაპაზონებში აქტივობის განაწილების ანალიზის შედეგად გამოვლინდა, ალფა დიაპაზონის აქტივობის სიფართის მნიშვნელოვანი დაქვეითება ზონათაშორისი გრადიენტების გაძლიერებით. ემბ-ის პარამეტრების დინამიკის, ფსიქოლოგიური ტესტირების შედეგებისა და ტკივილის ინტენსივობის შეფასების შედარებამ, გამოავლინა ამ მაჩვენებელთა შორის გარკვეული კავშირის არსებობა. ბეტა-1 დიაპაზონში სამ-ის დაქვეითება შეესაბამებოდა ციფრული რეიტინგული სკალით, ტკივილის ინტენსივობის შეფასებების შემცირებას, ხოლო ბეტა-1 დიაპაზონში სამ-ის დაქვეითება, ალფა აქტივობის სიფართის შემცირებასთან კომპლექსში შეესაბამებოდა სპილბერგ-ხანინის და ოაბ ტესტების მაჩვენებლების გაუმჯობესებას.

ზოგადი დასკვნა

ჩატარებულმა ექსპერიმენტებმა გვიჩვენა, რომ თავის ტვინის ანტი-ნოციცეპტური სისტემა აერთიანებს თალამუსის, შუა ტვინის სტრუქტურებსა და ქერქის უბნებს. თალამუსის ძირითადი ანტინოციცეპტური სტრუქტურებია ცენტრომედიალური და რეტიკულური ბირთვები, რომლებიც თავის ტვინის სხვა ნოციცეპტურ წარმონაქმნებზე ნოციცეპციას აკონტროლებენ როგორც პირდაპირი, ასევე არაპირდაპირი გზით – ცენტრალური რუხი ნივთიერების საშუალებით. ანტინოციცეპტური სტრუქტურების ეფექტი მიიღწევა განსხვავებული ნეიროქიმიური მექანიზმებით: ცენტრომედიალური ბირთვის გავლენა ადრენერგულია, რეტიკულური ბირთვის – ბაჰმ-ერგული, პარაფასციკულურის – დოფამინერგული, თალამუსის სპეციფიკური მედიალური ბირთვებისა და ნაკერის დორსალური ბირთვის – სეროტონინერგული, ხოლო ცენტრალური რუხი ნივთიერების კი – ოპიატური. დიდი ჰემისფეროების ქერქის ნოციცეპციის ზონებს, სენსომოტორული უბნების გარდა, მიეკუთვნება სარტყლის ხვეული და ფრონტოპარიეტული ზონა. ნოციცეპტური და კონვერგენტული ნეირონები დავაფიქსირეთ ნათხემშიც.

ანტინოციცეპტურ სტრუქტურებს შეუძლიათ არა მხოლოდ ნოციცეპტური პროცესების, არამედ ემოციური ქცევის კონტროლიც. აგრესიული ქცევისა და ნოციცეპციის პროცესების ერთი და იგივე

ცენტრიდან კონტროლი თავის ტვინის მნიშვნელოვანი მექანიზმია, რომელიც უზრუნველყოფს აგრესიული ქცევის მიზნების მიღწევას.

ჩვენს მიერ ჩატარებული ფარმაკოლოგიური ცდებით გამოირკვა, რომ, ზემოაღნიშნულის გარდა, ანტინოციცეპტურ სისტემას აქვს თავისი გავლენის განხორციელების სხვა მექანიზმები. ეს მექანიზმები რეალიზდება ბენზოდიაზეპინისა და NMDA რეცეპტორებით, რაც მიუთითებს კლინიკურ პრაქტიკაში ტკივილის დასათრგუნად ბენზოდიაზეპინის და NMDA რეცეპტორების არაკონკურენტული ანტაგონისტის გამოყენების ეფექტურობაზე.

ტკივილის დროს ნოციცეპტური და ანტინოციცეპტური სისტემების ნეიროქიმიური და ელექტროფიზიოლოგიური მექანიზმების ამუშავების შედეგად, იცვლება თავის ტვინის ზოგადი ელექტროფიზიოლოგიური მაჩვენებლები, მათი დაფიქსირება მოხერხდა კომპიუტერული ელექტროენცეფალოგრაფიით. ქრონიკული ტკივილის დროს იზრდება მაღალსისწიროვანი დიაპაზონის (ბეტა-1 და ბეტა-2) აქტივობის ინდექსები. დიდი ჰემისფეროების კონვექსიტალურ ზედაპირზე აღფა დიაპაზონში აქტივობის სიფართის დაქვეითება და ზონათაშორისი გრადიენტების გაძლიერება ანტინოციცეპტური პროცესების ჯამური ელექტროფიზიოლოგიური მაჩვენებლებია.

დასკვნები

1. თავის ტვინის ანტინოციცეპტური სისტემის მთავარ მაკონტროლებელ სტრუქტურასთან – ცენტრალურ რუხ ნივთიერებასთან პარალელურად თალამუსის არასპეციფიკური ბირთვების (ცენტრომედიალური, რეტიკულური და პარაფასციკულური) ანტინოციცეპტური გავლენა ხორციელდება ნოციცეპტური სისტემის სხვადასხვა დონეზე, ინფორმაციის გამტარი და გადაამუშავებელი წარმონაქმნების აქტივობის ინჰიბიციის გზით.
2. ცენტრალური ნოციცეპტური პროცესების კონტროლი შესაძლებელია ფარმაკოლოგიური გზით, ანტინოციცეპტური სისტემის ნეიროქიმიური ცენტრალური მექანიზმების ფარმაკოლოგიური პრეპარატებით ბლოკირების ანალიზის საფუძველზე. აღნიშნული კონტროლი ხორციელდება ბენზოდიაზეპინის, სეროტონინის უკუტაცების მაინჰიბირებელი ანტიდეპრესანტით და NMDA რეცეპტორების არაკონკურენტული ანტაგონისტით.
3. თალამუსის ანტინოციცეპტური სისტემა (არასპეციფიკური ბირთვები – ცენტრომედიალური, პარაფასციკულური, რეტიკულური) განსხვავებული ნეიროქიმიური მექანიზმებით (ადრენერგული, სეროტონინერგული, გაემერგული, დოფამინერგული, ოპიატური) იწვევს ანტინოციცეპციას თავის ტვინის ქერქის, ჰიპოთალამუსის, სამწვერა ნერვის ბირთვისა და ნაკერის ბირთვების ნოციცეპტურ

ნეირონებზე გავლენით. ეს ანტინოციციპტური გავლენა გარდა პირდაპირი მორფოლოგიური გზებისა ხორციელდება არაპირდაპირი, შემოვლითი გზებით, ცენტრალური რუხი ნივთიერების, ნაკერის ბირთვისა და/ან თავის ტვინის ქერქის მეშვეობით.

4. ფორმალინის ტესტიდან 1, 3 და 7 დღის შემდეგ ცენტრალურ რუხ ნივთიერებაში, დიდი ჰემისფეროების ფრონტოპარიეტულ ზონასა და სარტყლის ხვეულში, აღინიშნება გლიოციტების რაოდენობისა და გლიის ინდექსის ზრდა (30%-მდე) ნეირონთა რაოდენობის ცვლილების გარეშე.
5. ცენტრალური რუხი ნივთიერება, ანტინოციციპტურ ფუნქციასთან ერთად, ახორციელებს აგრესიული ქცევის კონტროლს, რაც დასტურდება იმით, რომ მისი ელექტროლიზური დაზიანების შემდეგ ნათხემისა და ჰიპოთალამუსის აგრესიის გამომწვევი უბნების სტიმულაციით, აგრესიული ქცევა აღარ გამოიწვევა.
6. 5-ოქსიტრიპტოფანის ინექციის ფონზე, ტესტოსტერონის დატვირთვით არააგრესიულ ვირთაგვებში ვერ ხერხდება აგრესიის გამოწვევა, ხოლო ამ ნივთიერების შეყვანა თრგუნავს აგრესიისათვის დამახასიათებელ ქცევით გამოვლენებს როგორც ბუნებით აგრესიულ ცხოველებში, ასევე იმ ვირთაგვებში, რომლებიც აგრესიული გახდნენ ტესტოსტერონის ზეგავლენით. იმის გათვალისწინებით, რომ სეროტონინი თავის ტვინის

ანტინოციცეპტური სისტემის ერთ-ერთი მედიატორია, ზემოხსენებული ფაქტი მიუთითებს ანტინოციცეპტური და აგრესიის გამომწვევი მექანიზმების ურთიერთობაზე.

7. მიდაზოლამი, დაბალი დოზით ხანმოკლე დროით (24 საათი), თრგუნავს შიშის ემოციურ რეაქციას ვირთაგეგებში, ხოლო მაღალი დოზით გამოყენებისას (5 მგ/კგ), ვლინდება მისი ანალგეზიური ეფექტი, რაც განაპირობებს ვირთაგეგებში შიშის ემოციური რეაქციის გამომწვევების შეუძლებლობას.
8. ტკივილი იმუნური სისტემის დეპრესიული ფაქტორია. მწვავე ტკივილის დროს აღინიშნება სისხლის ინტერფერონის დონის სწრაფი (ელექტრული გალიზიანებისაგან 20 წუთის შემდეგ) და მნიშვნელოვანი დაქვეითება (~ 2-ჯერ).
9. თავის ტვინის სხვადასხვა სტრუქტურაში (ცენტრალური რუხი ნივთიერება, კუდიანი ბირთვი, სარტყლის ხვეული და ქერქის თხემის წილი) კეტამინი იწვევს ადგილობრივი სისხლის ნაკადის ორფაზიან ცვლილებას (მკვეთრი დოზადამოკიდებული დაქვეითება და შემდგომი მატება), რაც ტკივილის დროს ნეიროპროტექტორულ ფუნქციად გვევლინება. დოზების გაზრდის შემთხვევაში (150 მგ/კგ) კეტამინი მნიშვნელოვნად ამცირებს ტკივილს ფორმალინის ტესტის დროს (განსაკუთრებით მტკივნეული რეაქციის მეორე, ქრონიკულ ფაზაში).

10. ქრონიკული ტკივილის სინდრომის მქონე პაციენტებში, ქლომიპრამინის (ანაფრანილის) გამოყენებისას ანალგეზიური ეფექტი აღინიშნება შემთხვევათა 77,4%-ში. მოცემული ეფექტი ტკივილის პათოგენეზზე დამოკიდებული არ არის. ქლომიპრამინის მიღებისას ანალგეზიური მოქმედება 3-5 დღით წინ უსწრებს ფსიქოტროპულ ეფექტს, რაც დასტურდება სპილბერგ-ხანინისა და ოსბ ტესტების მაჩვენებლებით.
11. ქრონიკული ტკივილის სინდრომის მქონე პაციენტებს ემბ-ზე აღენიშნებათ მაღალსისწიროვანი დიაპაზონის (ბეტა-1 და ბეტა-2) აქტივობის ინდექსების მატება. მკურნალობის შედეგად ამ დიაპაზონებში აქტივობის სიმძლავრე ქვეითდება, რაც შეესაბამება სპილბერგ-ხანინის ტესტის მაჩვენებლების პოზიტიურ ცვლილებას. დიდი ჰემისფეროების კონვექსიტალურ ზედაპირზე აღფა დიაპაზონში აქტივობის სიფართისა და ზონებს შორის გრადიენტების ცვლილება, ობიექტურად ასახავს სხვადასხვა პათოგენეზის ტკივილის დინამიკას.

პრაქტიკული რეკომენდაციები

1. გაუტკივარების საშუალებების დამუშავებისას გასათვალისწინებელია ის ფაქტი, რომ ანტინოციციკპტური მოქმედება შეიძლება ჰქონდეს ნივთიერებებს, რომლებიც მოქმედებენ თავის ტვინის სხვადასხვა მედიატორულ პროცესებზე. სასარგებლო ანტინოციციკპტური თვისებები შეიძლება აღმოაჩნდეს ასეთივე ტიპის იმ პრეპარატებსაც, რომლებიც უკვე წლების მანძილზე გამოიყენება სამედიცინო პრაქტიკაში.
2. გლიის ინდექსი, თავის ტვინის სხვადასხვა უბნებზე, მტკივნეული გაღიზიანების ზეგავლენის განსაზღვრის ერთ-ერთი ეფექტური საშუალებაა. მისი გამოყენება ექსპერიმენტულ პრაქტიკაში მიზანშეწონილია ტვინის ტკივილმგრძობიარე სტრუქტურების გამოსავლენად, ასევე სუსტი ქრონიკული ტკივილის დროს, როდესაც ნეირონებში მორფოლოგიური ცვლილება არ აღინიშნება.
3. მტკივნეული გაღიზიანებით გამოწვეული იმუნური სისტემის სუპრესიის გათვალისწინებით, ძლიერი ტკივილების დროს მიზანშეწონილია მკურნალობის სქემაში იმუნომოდულატორების ჩართვა.
4. მცირე ზედაპირული ქირურგიული ჩარევის დროს, კეტამინის (NMDA რეცეპტორების ბლოკატორის) პერორალური მიღება

ანესთეზიის მიზნით გვაძლევს უპირატესობას, რადგან ამ ნივთიერებას ანესთეზიურ თვისებების გარდა, გააჩნია ანალგეზიური თვისებაც. მისი გამოყენებისას მიიღწევა ნეიროპროტექტორული ეფექტი.

5. ქრონიკული ტკივილის სინდრომის მქონე პაციენტებში, მიზანშეწონილია მკურნალობის სქემაში სეროტონინის უკუტაცების მაინჰიბირებელი ანტიდეპრესანტების დამატება, რომლებსაც, ფსიქოტროპული ეფექტის გარდა, გამოხატული ანალგეზიური ეფექტიც გააჩნიათ.
6. ტკივილის დინამიკის ამსახველი ელექტროენცეფალოგრაფიული მაჩვენებლების აღმოჩენის საფუძველზე, რეკომენდირებულია ტკივილის სინდრომის სხვადასხვა ასპექტების შესაფასებლად ემბ-ის კომპიუტერული ანალიზის გამოყენება.

შემოკლებათა ნუსხა

- ასნ – ადგილობრივი სისხლის ნაკადი
- ემბ – ელექტროენცეფალოგრამა
- ვაბ – ვენტროანტერიული ბირთვი
- ვპბ – ვენტროპოსტერიული ბირთვი
- ვპლბ – ვენტროპოსტეროლატერალური ბირთვი
- ვპმბ – ვენტროპოსტერომედიალური ბირთვი
- თაბ – ქცევითი მახასიათებლების (თვითშეგრძნება, აგრესიულობა, განწყობა) რეგისტრაციის სკალა
- კბ – კუდიანი ბირთვი
- ნღბ – ნაკერის დორსალური ბირთვი
- პფბ – პარაფასციკულური ბირთვი
- რბ – რეტიკულური ბირთვი
- სამ – სიმძლავრის აბსოლუტური მნიშვნელობა
- სნბ – სამწვერა ნერვის ბირთვი
- ფპქ – ფრონტოპარიეტული ქერქი
- ქთწ – ქერქის თხემის წილი
- ცრბ – ცენტრალური რუხი ნივთიერება
- ცმბ – ცენტრომედიალური ბირთვი
- ცნს – ცენტრალური ნერვული სისტემა

ლიტერატურა

1. ინწკირველი ნ., ბოკერია თ., აბზიანიძე ე., ბერიშვილი ვ., მესტვირიშვილი ლ., ბექაია გ. თსსუ შრომათა კრებული, თბილისი, 2000, 56-62.
2. ინწკირველი ნ., ბოკერია თ., აბზიანიძე ე., ტერაშვილი მ., ჟურული ს., საყვარელიძე ზ., ბექაია გ. საქართველოს ფიზიოლოგთა II ყრილობის მასალები, თბილისი, 2000, 71-72.
3. საყვარელიძე ზ. ტკივილის პრობლემა სტომატოლოგიაში და მისი კლინიკურ-ექსპერიმენტული ასპექტები. სადოქტორო დისერტაციის ავტორეფერატი, თბილისი, 1999.
4. ქურციკიძე თ., ჭიპაშვილი ნ. სტომატოლოგთა მეორე საერთაშორისო კონგრესის მასალები. თბილისი, 2000.
5. Abdi S, Haruo A, Bloomstone J. Electroconvulsive therapy for neuropathic pain: a case report and literature review. Pain Physician. 2004 Apr; 7(2):261-3.
6. Ableitner A, Schulz R. Neuroanatomical sites mediating the central actions of beta-endorphin as mapped by changes in glucose utilization: involvement of mu opioid receptors. J Pharmacol Exp Ther. 1992 Jul; 262(1):415-23.
7. Abzianidze EV, Butkhuzi SM, Berishvili VG, Begeladze LA. [The effect of stimulation of the central gray substance on the neuronal activity of the trigeminal nerve nucleus] Neurofiziologia. 1990; 22(3):381-7.
8. Aitkin LM, Dickhaus H, Schult W, Zimmermann M. External nucleus of

- inferior colliculus: auditory and spinal somatosensory afferents and their interactions. *J Neurophysiol.* 1978 Jul; 41(4):837-47.
9. Akeson J., Bjurkman S., Messeter K., Rosen I., Helfer M. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 1993, 37, 2, 211-218.
 10. Alaei H, Pourshanazari AA, Rafati A. Electrical stimulation of nucleus raphe dorsalis changes morphine self-administration and withdrawal symptoms in rats. *Pathophysiology.* 2002 Oct; 9(1):1.
 11. Albe-Fessard J. Central nervous mechanisms involved in pain and analgesia. In: *Pharmacology of Pain*, ed. by EKS. Lim. 1966, 131-168.
 12. Albert D.I., Jonik R.H., Walsh M.L. *Physiol. Behav.*, 1993, 53, 709-713.
 13. Aley KO, Martin A, McMahon T, Mok J, Levine JD, Messing RO. Nociceptor sensitization by extracellular signal-regulated kinases. *J Neurosci.* 2001 Sep 1; 21(17):6933-9.
 14. Algom D, Raphaeli N, Cohen-Raz L. Pain combines additively across different sensory systems: a further support for the functional theory of pain. *Percept Mot Skills.* 1987 Oct; 65(2):619-25.
 15. Allen GV, Cechetto DF. Serotonergic and nonserotonergic neurons in the medullary raphe system have axon collateral projections to autonomic and somatic cell groups in the medulla and spinal cord. *J Comp Neurol.* 1994 Dec 15; 350(3):357-66.
 16. Almeida A, Tavares I, Lima D, Coimbra A. Descending projections from the medullary dorsal reticular nucleus make synaptic contacts with spinal cord

- lamina I cells projecting to that nucleus: an electron microscopic tracer study in the rat. *Neuroscience*. 1993 Aug; 55(4):1093-106.
17. Andersen E, Dafny N. An ascending serotonergic pain modulation pathway from the dorsal raphe nucleus to the parafascicularis nucleus of the thalamus. *Brain Res*. 1983 Jun 13; 269(1):57-67.
 18. Andersen E, Dafny N. An ascending serotonergic pain modulation pathway from the dorsal raphe nucleus to the parafascicularis nucleus of the thalamus. *Brain Res*. 1983; 269:57-67.
 19. Anderson KV, Pearl GS. C-Fiber activity in feline tooth pulp afferents. *Exp Neurol*. 1975 May; 47(2):357-9.
 20. Anderson KV, Pearl GS. Transmedian innervation of canine tooth pulp in cats. *Exp. Neurol*. 1974; 44:35-40.
 21. Arendt-Nielsen I, Petersen-Felix S., Fischer M., Bak P., Bjerring P., Zbinden A.M. *Anesth. Analg.*, 1995, 81, 63-68.
 22. Arttamangkul S, Torrecilla M, Kobayashi K, Okano H, Williams JT. Separation of mu-opioid receptor desensitization and internalization: endogenous receptors in primary neuronal cultures. *J Neurosci*. 2006 Apr 12; 26(15):4118-25.
 23. Aukland K., Bower B., Berliner R.W. *Circul. Res.*, 1964, 14, 164-187.
 24. Azerd J, Woda A, Albe-Fessard D. Physiological properties of neurons in different parts of the cat trigeminal sensory complex. *Brain Res*. 1982; 246(1):7-21.
 25. Azmitia EC. The serotonin-producing neurons of the midbrain median and dorsal raphe nuclei. *Handbook of Psychopharmacology. Chemical pathways in*

- the brain. 1978; 9:233-304.
26. Babenko VV, Graven-Nielsen T, Svensson P, Drewes AM, Jensen TS, Arendt-Nielsen L. Experimental human muscle pain induced by intramuscular injections of bradykinin, serotonin, and substance P. *Eur J Pain*. 1999 Jun; 3(2):93-102.
 27. Bach FW, Yaksh TL. Release into ventriculo-cisternal perfusate of beta-endorphin- and Met-enkephalin-immunoreactivity: effects of electrical stimulation in the arcuate nucleus and periaqueductal gray of the rat. *Brain Res*. 1995 Sep 4; 690(2):167-76.
 28. Badalamente MA, Dee R, Ghillani R, Chien PF, Daniels K. Mechanical stimulation of dorsal root ganglia induces increased production of substance P: a mechanism for pain following nerve root compromise? *Spine*. 1987 Jul-Aug; 12(6):552-5.
 29. Baker DG, West SA, Orth DN, Hill KK, Nicholson WE, Ekhtor NN, Bruce AB, Wortman MD, Keck PE Jr, Geraciotti TD Jr. Cerebrospinal fluid and plasma beta-endorphin in combat veterans with post-traumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 1997 Oct; 22(7):517-29.
 30. Barkaia Lela, Barkaia Lali, Terashvili M., Beradze G., Bekaia T., Iordanishvili G., Nikolaishvili M., Bekaia G. *Proc. Georgian Acad. Sci., Biol. Ser.*, 1998, 24, 35-39.
 31. Barkaia Lela, Barkaia Lali, Terashvili M., Beradze G., Bekaia T., Iordanishvili G., Nikolaishvili M., Nadareishvili K., Bekaia G. *Proc. Georgian Acad. Sci., Biol. Ser.*, 1999, 25, 217-220.

32. Bartsch T, Levy MJ, Knight YE, Goadsby PJ. Inhibition of nociceptive dural input in the trigeminal nucleus caudalis by somatostatin receptor blockade in the posterior hypothalamus. *Pain*. 2005 Sep; 117(1-2):30-9.
33. Basbaum A. *Pain*, 1981, 10, Suppl. 1, 231-250.
34. Basbaum AI, Fields HL. Endogenous pain control mechanisms: review and hypothesis. *Ann Neurol*. 1978 Nov; 4(5):451-62.
35. Baumeister A., Advokat C. *Brain Res.*, 1991, 566, 351-353.
36. Becerra L, Morris S, Bazes S, Gostic R, Sherman S, Gostic J, Pendse G, Moulton E, Scrivani S, Keith D, Chizh B, Borsook D. Trigeminal neuropathic pain alters responses in CNS circuits to mechanical (brush) and thermal (cold and heat) stimuli. *J Neurosci*. 2006 Oct 18; 26(42):10646-57.
37. Bekaia G., Sakvarelidze Z., Terashvili M., Janashia T. *Proc. Georg. Acad.Sci., Biol. ser.*, 1997, 23, 1-6, 149-153.
38. Belinskaia DA, Shestakova NN. [Theoretical conformational analysis in the determination of productive conformations of substrates for acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase] *Bioorg Khim*. 2005 Sep-Oct; 31(5):466-73.
39. Benjamin RM. Single neurons in the rat medulla responsive to nociceptive stimulation. *Brain Res*. 1970; 24(3):525-531.
40. Berman A. *J. Int. Rev. Neurobiol.*, 1997, 41, 111-119.
41. Bishop B. Neuroanatomical substrate of pain. In: *Pain. Its Physiology and Rationale Management*. P. I. 1980; 60(1):13-18.
42. Bjurkman S., Akesson J., Nilsson F., Messeter K., Roth B. *J. Pharmacokinet.*

- Biopharm, 1992, 20, 960, 637-652.
43. Blanchard D.J., Sakai R.R., Mc Even B., Weiss S.M. *Behav. Brain Res.*, 1998, 58, 113-122.
 44. Blomqvist A, Zhang ET, Craig AD. Cytoarchitectonic and immunohistochemical characterization of a specific pain and temperature relay, the posterior portion of the ventral medial nucleus, in the human thalamus. *Brain*. 2000 Mar; 123 Pt 3:601-19.
 45. Bomholt SF, Harbuz MS, Blackburn-Munro G, Blackburn-Munro RE. Involvement and role of the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) stress axis in animal models of chronic pain and inflammation. *Stress*. 2004 Mar; 7(1):1-14.
 46. Bordi F., Quartaroli M.J. *Pain*, 2000, 84, 2-3, 213-224.
 47. Borszcz GS. Contribution of the ventromedial hypothalamus to generation of the affective dimension of pain. *Pain*. 2006 Jul; 123(1-2):155-68.
 48. Bowsher D. Central post-stroke ('thalamic syndrome') and other central pains. *Am J Hosp Palliat Care*. 1999 Jul-Aug; 16(4):593-7.
 49. Bowsher D. Representation of somatosensory modalities in pathways ascending from the spinal anterolateral funiculus to the thalamus demonstrated by lesions in man. *Eur Neurol*. 2005; 54(1):14-22.
 50. Broton JG, Rosenfeld JP. Cutting rostral trigeminal nuclear complex projections preferentially affects perioral nociception in the rat. *Brain Res*. 1986 Nov 5; 397(1):1-8.
 51. Brown JL, Liu H, Maggio JE, Vigna SR, Mantyh PW, Basbaum AI.

- Morphological characterization of substance P receptor-immunoreactive neurons in the rat spinal cord and trigeminal nucleus caudalis. *J Comp Neurol*. 1995 Jun 5; 356(3):327-44.
52. Budai D, Harasawa I, Fields HL. Midbrain periaqueductal gray (PAG) inhibits nociceptive inputs to sacral dorsal horn nociceptive neurons through alpha2-adrenergic receptors. *J Neurophysiol*. 1998 Nov; 80(5):2244-54.
 53. Burton JE, Bloedel JR, Gregory RS. Electrophysiological evidence for an input to lateral reticular nucleus from collaterals of dorsal spinocerebellar and cuneocerebellar fibers. *J Neurophysiol*. 1971; 34:885.
 54. Buschmann D, Oettel F. [Peripheral nerve stimulation for pain relief in CRPS II and phantom-limb pain] *Schmerz*. 1999 Apr 14; 13(2):113-20.
 55. Byers MR, Matthews B. Autoradiographic demonstration of ipsilateral and contralateral sensory nerve endings in cat dentin, pulp, and periodontium. *Anat Rec*. 1981 Oct; 201(2):249-60.
 56. Byers MR, Narhi MV. Dental injury models: experimental tools for understanding neuroinflammatory interactions and polymodal nociceptor functions. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1999; 10(1):4-39.
 57. Calizo LH, Flanagan-Cato LM. Hormonal-neural integration in the female rat ventromedial hypothalamus: triple labeling for estrogen receptor-alpha, retrograde tract tracing from the periaqueductal gray, and mating-induced Fos expression. *Endocrinology*. 2003 Dec; 144(12):5430-40.
 58. Cardillo G, Gentilucci L, Tolomelli A, Qasem AR, Spampinato S, Calienni M.

- Conformational analysis and mu-opioid receptor affinity of short peptides, endomorphin models in a low polarity solvent. *Org Biomol Chem.* 2003 Sep 7; 1(17):3010-4.
59. Cases O., Seif J., Gimsby T. *Science*, 1995, 268, 1763-1766.
 60. Casey K.L. Reticular formation and pain toward a unifying concept. *Pain* 1980; 58(1):93-103.
 61. Casey KL. Somatic stimuli, spinal pathways and size of cutaneous fiber influencing unit activity in the medial medullary reticular formation. *Exp. Neurol.* 1969; 25:35-40.
 62. Casey KL. Somatosensory responses of bulboreticular units in awake cat: relation to escape producing stimuli. *Science* 1971; 173:77-83.
 63. Casey KL. The imaging of pain: background and rationale, in *Pain Imaging: Progress in Pain Research and Management*, vol 18, edited by Casey KL, Bushnell MC. Seattle, WA, IASP Press, 2000, 1-29.
 64. Cesselin F. Endorphins, opioid receptors and site of action of morphinomimetics. *Agressologie.* 1991; 32(6-7):310-7.
 65. Chavkin C, Bloom FE. Opiate antagonists do not alter neuronal responses to stimulation of opioid-containing pathways in rat hippocampus. *Neuropeptides.* 1986 Jan; 7(1):19-22.
 66. Chen JJ, Dymshitz J, Vasko MR. Regulation of opioid receptors in rat sensory neurons in culture. *Mol Pharmacol.* 1997 Apr; 51(4):666-73.
 67. Cheney BV. Structure-activity relationships for drugs binding to the agonist and

- antagonist states of the primary morphine receptor. *J Med Chem.* 1988 Mar; 31(3):521-31.
68. Chiang CY, Hu B, Hu JW, Dostrovsky JO, Sessle BJ. Central sensitization of nociceptive neurons in trigeminal subnucleus oralis depends on integrity of subnucleus caudalis. *J Neurophysiol.* 2002 Jul; 88(1):256-64.
69. Chidiac JJ, Rifai K, Hawwa NN, Massaad CA, Jurjus AR, Jabbur SJ, Saade NE. Nociceptive behaviour induced by dental application of irritants to rat incisors: a new model for tooth inflammatory pain. *Eur J Pain.* 2002; 6(1):55-67.
70. Chizhnikov I, Yudin Y, Mamenko N, Prudnikov I, Tamarova Z, Krishtal O. Opioids inhibit purinergic nociceptors in the sensory neurons and fibres of rat via a G protein-dependent mechanism. *Neuropharmacology.* 2005 Apr; 48(5):639-47.
71. Choi D.W. *Cerebrovasc. Brain. Metab. Rev.*, 1989, 2, 2, 105-147.
72. Chung SK, Pfaff DW, Cohen RS. Projections of ventromedial hypothalamic neurons to the midbrain central gray: an ultrastructural study. *Neuroscience.* 1990; 38(2):395-407.
73. Church J. Opioid receptors--the role of the sigma receptor? *Br J Anaesth.* 1991 Sep; 67(3):361-2.
74. Coderre T., Melzack R. *J. Neurosci.*, 1992, 12, 3665-3670.
75. Covington EC. Psychogenic pain-what it means, why it does not exist, and how to diagnose it. *Pain Med.* 2000 Dec; 1(4):287-94.
76. Cox BM, Goldstein A, Li CH. Opioid activity of a peptide, B-lipotropin (60-90),

- derived from B-lipotropin. Proc. Natl. Acad. Sci. Usa 1976; 73:1821-1823.
77. Craft RM, Morgan MM, Lane DA. Oestradiol dampens reflex-related activity of on- and off-cells in the rostral ventromedial medulla of female rats. Neuroscience. 2004; 125(4):1061-8.
 78. Culhane ES, Carstens E. Medial hypothalamic stimulation suppresses nociceptive spinal dorsal horn neurons but not the tail-flick reflex in the rat. Brain Res. 1988 Jan 12; 438(1-2):137-44.
 79. Cunningham PM, Goldsmith GE, Hellon RF. Medial hypothalamic stimulation produced analgesia to facial heating in unrestrained rats. Neuroscience Letters, Elsevier Scientific Publishers, Ireland Ltd. 1986; 68:107-111.
 80. Dafny N, Dong WQ, Prieto-Gomez C, Reyes-Vazquez C, Stanford J, Qiao JT. Lateral hypothalamus: site involved in pain modulation. Neuroscience. 1996 Jan; 70(2):449-60.
 81. Dallel R, Raboisson P, Auroy P, Woda A. The rostral part of the trigeminal sensory complex is involved in orofacial nociception. Brain Res. 1988 May 10; 448(1):7-19.
 82. Davis P. Pain: opening up the gate control theory. Nurs Stand. 1993 Jul 28-Aug 3; 7(45):25-7.
 83. Davis SF, Derbenev AV, Williams KW, Glatzer NR, Smith BN. Excitatory and inhibitory local circuit input to the rat dorsal motor nucleus of the vagus originating from the nucleus tractus solitarius. Brain Res. 2004 Aug 13; 1017(1-2):208-17.

84. De Felipe C, Herrero JF, O'Brien JA, Palmer JA, Doyle CA, Smith AJ, Laird JM, Belmonte C, Cervero F, Hunt SP. Altered nociception, analgesia and aggression in mice lacking the receptor for substance P. *Nature*. 1998 Mar 26; 392(6674):394-7.
85. de Luca MC, Brandao ML, Motta VA, Landeira-Fernandez J. Antinociception induced by stimulation of ventrolateral periaqueductal gray at the freezing threshold is regulated by opioid and 5-HT_{2A} receptors as assessed by the tail-flick and formalin tests. *Pharmacol Biochem Behav*. 2003 May; 75(2):459-66.
86. de Oliveira RC, de Oliveira R, Ferreira CM, Coimbra NC. Involvement of 5-HT₂ serotonergic receptors of the nucleus raphe magnus and nucleus reticularis gigantocellularis/paragigantocellularis complex neural networks in the antinociceptive phenomenon that follows the post-ictal immobility syndrome. *Exp Neurol*. 2006 Sep; 201(1):144-53.
87. DeLeo J.A., Colburn R.W. In: *Cytokines and Pain*. Basel: Birkhauser, 1999, 159-182.
88. Desjardins GC, Brawer JR, Beaudet A. Distribution of mu, delta, and kappa opioid receptors in the hypothalamus of the rat. *Brain Res*. 1990 Dec 17; 536(1-2):114-23.
89. Dickenson AH. Gate control theory of pain stands the test of time. *Br J Anaesth*. 2002 Jun; 88(6):755-7.
90. Dickenson A., Sullivan A. *Neuropharmacology*, 1987, 26, 1235-1238.
91. Dimmock P. W., Wyatt K. M., Jones P. W. et al. Efficacy of selective serotonin-

- re-uptake inhibitors in premenstrual syndrome: a systematic review // *Lancet*. 2000. Vol. 356, No. 30. P. 1131-1136.
92. Djouhri L, Koutsikou S, Fang X, McMullan S, Lawson SN. Spontaneous pain, both neuropathic and inflammatory, is related to frequency of spontaneous firing in intact C-fiber nociceptors. *J Neurosci*. 2006 Jan 25; 26(4):1281-92.
93. Doi M, Tanaka M, Ikuma K, Nabae M, Kitamura K, Inoue M, Ishida T. Conformational characteristics of receptor-selective opioid peptides. ¹H n.m.r. and c.d. spectroscopic studies of delta-kephalin and [Val4]morphiceptin. *Biochem J*. 1988 Apr 15; 251(2):581-8.
94. Driessen B., Bultman R., Jurna S., Baldau J. *Brain Res.*, 1998, 796, 284-290.
95. Dubner R., Ruda M. *TINS*, 1992, 15, 96-103.
96. Dubuc I, Remande S, Costentin J. The partial agonist properties of levocabastine in neurotensin-induced analgesia. *Eur J Pharmacol*. 1999 Sep 17; 381(1):9-12.
97. Dubuc I, Sarret P, Labbe-Jullie C, Botto JM, Honore E, Bourdel E, Martinez J, Costentin J, Vincent JP, Kitabgi P, Mazella J. Identification of the receptor subtype involved in the analgesic effect of neurotensin. *J Neurosci*. 1999 Jan 1; 19(1):503-10.
98. Durieux M. *Anesthesia and Analgesia*, 1995, 81, 57-62.
99. Dyubkacheva TA. Effects of lesions to the parafascicular nuclei of the thalamus on the development of a conditioned active escape reflex in rats. *Neurosci Behav Physiol*. 1998 Jul-Aug; 28(4):419-22.
100. Emad Y, El Yasaki A, Ragab Y, Khalifa M, Moawayh O, Salama M. Arthritis in

a child secondary to congenital insensitivity to pain and self-aggression. Why and when pain is good? *Clin Rheumatol.* 2006 Jun 13.???

101. Engelhard K., Werner C., Mollenberg O., Kochs E. *Neuroanesthesia and Intensive Care*, 2001, 48, 10, 1034-1039.
102. Ericson F.C., Blonqvist A., Krout K., Craig A.O. *J. Comp. Neurol.*, 1996, 371, 497-512.
103. Essman W.B., Alpern H.R. *J. Psychol.*, 1964, 4, 731-740.
104. Ezure H, Goto N, Nonaka N, Goto J, Tani H. Morphometric analysis of the human trigeminal nerve. *Okajimas Folia Anat Jpn.* 2001 Aug; 78(2-3):49-53.
105. Faber ES, Chambers JP, Evans RH. Selective depression of dorsal root-evoked high threshold synaptic excitation by the selective kappa opioid receptor agonist enadoline in the neonatal rat hemisected spinal cord in vitro. *Neuropharmacology.* 1998 Jun; 37(6):745-50.
106. Farasyn A. Referred muscle pain is primarily peripheral in origin: The "barrier-dam" theory. *Med Hypotheses.* 2006 Aug 7.
107. Fehlings MG, Hurlbert RJ, Tator CH. The electrophysiological assessment of the pyramidal and non-pyramidal tracts of the spinal cord of rats. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl.* 1991; 43:287-96.
108. Fields HL, Basbaum AI. Brainstem control of spinal pain-transmission neurons. *Annu Rev Physiol.* 1978; 40:217-48.
109. Fields RW, Taeke RB, Savara BS. The origin of trigeminal response components elicited by electrical stimulation of the tooth pulp of the cat. *Arch*

- Oral. Biol. 1975; 20:437-443.
110. Finck A., Samaniego E., Ngai S. *Anesthesiology*, 1988, 68, 397-400.
111. Fishbain D. Evidence — based data on pain relief with antidepressants // *Am. J. Med.*, 2000, 32, 305-316.
112. Flor H, Nikolajsen L, Staehelin Jensen T. Phantom limb pain: a case of maladaptive CNS plasticity? *Nat Rev Neurosci*. 2006 Nov; 7(11):873-81.
113. Fournier T, Besserve P, Lefevre P, Lephay A, Ossart M. [Morphine antagonists (pentazocine, nalorphine, naloxone and buprenorphine)] *Cah Anesthesiol*. 1988 May; 36(3):223-34.
114. France C., Snyder A.M., Woods J. J. *Pharmacol. Exp. Ther.*, 1989, 250, 197-201.
115. Fredman S. J., Fava W., Kienke A. S. et al. Partial response, nonresponse, and relapse with selective serotonin reuptake inhibitors in major depression: A survey of current “next-step” practices // *J Clin. Psychiat*. 2000. Vol. 61. P: 403-408.
116. Freeman E., Sondheimer S., Polansky M., et al. Predictors of response to sertraline treatment of severe premenstrual syndromes // *J. Clin. Psychiat*. 2000. Vol. 61. P. 579-584.
117. Friehs GM, Schrottner O, Pendl G. Evidence for segregated pain and temperature conduction within the spinothalamic tract. *J Neurosurg*. 1995 Jul; 83(1):8-12.
118. Fristad I, Berggreen E, Haug SR. Delta (delta) opioid receptors in small and medium-sized trigeminal neurons supporting the dental pulp of rats. *Arch Oral Biol*. 2006 Apr; 51(4):273-81.

119. Fu D, Guo Q, Ai Y, Cai H, Yan J, Dai R. Glial activation and segmental upregulation of interleukin-1beta (IL-1beta) in the rat spinal cord after surgical incision. *Neurochem Res.* 2006 Mar; 31(3):333-40.
120. Fu K-Y., Light A.R., Matsushima G.K., Maixner W. *Brain Res.*, 1999, 825, 59-67.
121. Fuchs PN, Melzack R. Repeated cold water swim produces delayed nociceptive responses, but not analgesia, for tonic pain in the rat. *Exp Neurol.* 1997 May; 145(1):303-7.
122. Gao K, Chen DO, Genzen JR, Mason P. Activation of serotonergic neurons in the raphe magnus is not necessary for morphine analgesia. *J Neurosci.* 1998 Mar 1; 18(5):1860-8.
123. Garey L.J., Leuba G.A. *J. Comp. Neurol.*, 1986, 247, 491-496.
124. Garrison C. J., Dougherty P. M., Carlton S.M. *Exp. Neurol.*, 1994, 129, 237-243.
125. Garthwaite J. *TINS*, 1991, 14, 2, 60-67.
126. Ghelardini C, Galeotti N, Bartolini A. Caffeine induces central cholinergic analgesia. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1997 Nov; 356(5):590-5.
127. Giordano AL, Nock B, Cicero TJ. Antagonist-induced up-regulation of the putative epsilon opioid receptor in rat brain: comparison with kappa, mu and delta opioid receptors. *J Pharmacol Exp Ther.* 1990 Nov; 255(2):536-40.
128. Giordano J, Schultea T. Serotonin 5-HT₃ Receptor Mediation of Pain and Anti-Nociception: Implications for Clinical Therapeutics. *Pain Physician.* 2004 Jan; 7(1):141-7.
129. Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L, Mense S. Thermosensitivity of muscle:

- high-intensity thermal stimulation of muscle tissue induces muscle pain in humans. *J Physiol.* 2002 Apr 15; 540(Pt 2):647-56.
130. Greenspan JD, Lee RR, Lenz FA. Pain sensitivity alterations as a function of lesion location in the parasyylvian cortex. *Pain.* 1999 Jun; 81(3):273-82.
131. Greer KR, Hoyt JW. Pain: theory, anatomy, and physiology. *Crit Care Clin.* 1990 Apr; 6(2):227-34.
132. Greer KR, Hoyt JW. Pain: theory, anatomy, and physiology. *Crit Care Clin.* 1990 Apr; 6(2):227-34.
133. Grimes J.M., Melloni R.H. Jr. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 2002, 73, 3, 713-722.
134. Guillemin R, Ling N, Burgus R. Endorphines, peptides d'origine hypothalamique et neurohypophysaire a activite morphinomimetique. Isolement et structure moleculaire de l'alpha-endorphine. *C. R. Acad. Soc. (D) Paris* 1976; 282:783-785.
135. Gura EV, Iakhnitsa VA, Limanskii IuP. [Inhibition of mouth-opening reflexes in the cat by stimulation of the central gray and raphe nuclei] *Neirofiziologia.* 1984; 16(3):374-84.
136. Gutstein HB, Mansour A, Watson SJ, Akil H, Fields HL. Mu and kappa opioid receptors in periaqueductal gray and rostral ventromedial medulla. *Neuroreport.* 1998 Jun 1; 9(8):1777-81.
137. Hall JG, Diggan AW, Johnson SM, Morton GR. Medullary raphe lesions do not reduce descending inhibition of dorsal horn neurons of the cat . *Neurosci. Lett.* 1981; 25:25-29.

138. Hall JG, Diggan AW, Norton CR, Johnson SM. The location of brainstem neurons tonically inhibiting dorsal horn neurones of the cat. *Brain Res.* 1982; 244(2):215-222.
139. Hamba M, Hisamitsu H, Muro M. Wind-up of tooth pulp-evoked responses and its suppression in rat trigeminal caudal neurons. *Brain Res Bull.* 1992 Dec; 29(6):883-9.
140. Hamilton BL. Projections of the nuclei of the periaqueductal gray matter of the cat. *J. Comp. Neurol.* 1973; 152:45-58.
141. Hariz MI, Bergenheim AT. Thalamic stereotaxis for chronic pain: ablative lesion or stimulation? *Stereotact Funct Neurosurg.* 1995; 64(1):47-55.
142. Harris JA, Chang PC, Drake CT. Kappa opioid receptors in rat spinal cord: sex-linked distribution differences. *Neuroscience.* 2004; 124(4):879-90.
143. Hashizume H., DeLeo J.A., Colburn R.W., Weinstein J.N. *Spine*, 2000, 25, 1206-1217.
144. Hashizume H., Rutkowski M.D., Weinstein J.N., DeLeo J.A. *Pain.* 2000, 87, 159-169.
145. Havemann U, Turski L, Kuschinsky K. Role of opioid receptors in the substantia nigra in morphine-induced muscular rigidity. *Life Sci.* 1982 Nov 15-22; 31(20-21):2319-22.
146. Hayashi H, Sumino R, Sessle BJ. Functional organization of trigeminal subnucleus interpolaris: nociceptive and innocuous afferent inputs, projections to thalamus, cerebellum, and spinal cord, and descending modulation from

- periaqueductal gray. *J Neurophysiol.* 1984 May; 51(5):890-905.
147. Hayashi H, Sumino R, Sessle BJ. Functional organization of trigeminal subnucleus interpolaris: nociceptive and innocuous afferent inputs, projections to thalamus, cerebellum, and spinal cord, and descending modulation from periaqueductal gray. *J Neurophysiol.* 1984 May; 51(5):890-905.
148. Hayward JK, Jennings DP. Influence of sleep-waking and nociceptor induced behavior on the activity of supraoptic neurons in the hypothalamus of the monkey. *Brain Res.* 1973; 57:461-466.
149. Henderson LA, Bandler R, Gandevia SC, Macefield VG. Distinct forebrain activity patterns during deep versus superficial pain. *Pain.* 2006 Feb; 120(3):286-96. Epub 2006 Jan 19.
150. Hernandez N, Vanegas H. Encoding of noxious stimulus intensity by putative pain modulating neurons in the rostral ventromedial medulla and by simultaneously recorded nociceptive neurons in the spinal dorsal horn of rats. *Pain.* 2001 Apr; 91(3):307-15.
151. Hokfelt T, Fuxe K. Cerebellar monoamine nerve terminals, a new type of afferent fibers to the cortex cerebelli. *Exp. Brain Res.* 1969; 9:63-72.
152. Hsieh J., Belfrage M., Stone Elander S., Hansson P., Ingvar M. *Pain.* 1995, 56, 167-173.
153. Hsieh JC, Stahle-Backdahl M, Hagermark O, Stone-Elander S, Rosenquist G, Ingvar M. Traumatic nociceptive pain activates the hypothalamus and the periaqueductal gray: a positron emission tomography study. *Pain.* 1996 Feb;

- 64(2):303-14.
154. Hsieh JC, Stahle-Backdahl M, Hagermark O, Stone-Elander S, Rosenquist G, Ingvar M. Traumatic nociceptive pain activates the hypothalamus and the periaqueductal gray: a positron emission tomography study. *Pain*. 1996 Feb; 64(2):303-14.
155. Hu JW, Sessle BJ. Comparison of responses of cutaneous nociceptive and nonnociceptive brain stem neurons in trigeminal subnucleus caudalis (medullary dorsal horn) and subnucleus oralis to natural and electrical stimulation of tooth pulp. *J Neurophysiol*. 1984 Jul; 52(1):39-53.
156. Hu JW, Sessle BJ. Effects of tooth pulp deafferentation on nociceptive and nonnociceptive neurons of the feline trigeminal subnucleus caudalis (medullary dorsal horn). *J Neurophysiol*. 1989 Jun; 61(6):1197-206.
157. Huber J.D., Witt K.A., Honig S., Eggleton R.D., Mark K.S., Davis T.P. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2001, 280, H1241-H1248;
158. Humphries SA, Johnson MH, Long NR. An investigation of the gate control theory of pain using the experimental pain stimulus of potassium iontophoresis. *Percept Psychophys*. 1996 Jul; 58(5):693-703.
159. Husain R., Adhami V.M., Seth P.K. *Toxicol. Environ. Health*, 1996, 48, 515-526.
160. Iadarola M., Berman K., Zeffiro T., Byas-Smith M., Gracely R., Max M., Bennett G. *Brain*, 1998, 121, 931-947.
161. Ichitani Y, Iwasaki T. Approach and escape responses to mesencephalic central gray stimulation in rats: effects of morphine and naloxone. *Behav Brain Res*.

- 1986 Oct; 22(1):63-73.
162. Iggo A. Physiology of visceral afferent systems. 1966; 28:121-134.
163. Ingram S, Wilding TJ, McCleskey EW, Williams JT. Efficacy and kinetics of opioid action on acutely dissociated neurons. *Mol Pharmacol.* 1997 Jul; 52(1):136-43.
164. Ingram SL. Cellular and molecular mechanisms of opioid action. *Prog Brain Res.* 2000; 129:483-92.
165. Intskirveli N., Bokeria T., Abzianidze E., Terashvili M., Sakvarelidze S., Bekaya G. Proceedings 2nd convention of Georgian Physiologists, Tbilisis, 2000, 72-74.
166. ISAP. A sample list of frequently used terms from: Classification of Chronic Pain, Second Edition, IASP Task Force on Taxonomy, edited by H. Merskey and N. Bogduk, IASP Press, Seattle, 1994a, 209.
167. ISAP. A sample list of frequently used terms from: Classification of Chronic Pain, Second Edition, IASP Task Force on Taxonomy, edited by H. Merskey and N. Bogduk, IASP Press, Seattle, 1994b, 210-214.
168. Jakubaschk J, Boker W. [Disorders of pain perception in schizophrenia] *Schweiz Arch Neurol Psychiatr.* 1991; 142(1):55-76.
169. Jantzen J. J. *Anaesthesist*, 1994, 43, Suppl. 2, S41-S47.
170. Jasmin L, Rabkin SD, Granato A, Boudah A, Ohara PT. Analgesia and hyperalgesia from GABA-mediated modulation of the cerebral cortex. *Nature.* 2003 Jul 17; 424(6946):316-20.

171. Jinghong C, Guoxi T. Morphological characteristics and electrophysiological responses of visceral nociceptive neurons in somatosensory cerebral cortex of cat. *Brain Res.* 1999 Nov 6; 846(2):243-52.
172. Jokota T. Excitations of units in marginal rim of trigeminal primary afferent fibers by tooth pulp stimulation. *Brain Res.* 1975; 95(1):154-158.
173. Jung RF., King RB. Excitability changes in trigeminal primary afferent fibres in response to noxious and nonnoxious stimuli. *J. Neurophysiol.* 1972; 35:37.
174. Kai Y, Oomura Y, Shimizu N. Responses of rat lateral hypothalamic neurons to periaqueductal gray stimulation and nociceptive stimuli. *Brain Res.* 1988 Sep 27; 461(1):107-17.
175. Kalin NH, Carnes M, Barksdale CM, Shelton SE, Stewart RD, Risch SC. Effects of acute behavioral stress on plasma and cerebrospinal fluid ACTH and beta-endorphin in rhesus monkeys. *Neuroendocrinology.* 1985 Feb; 40(2):97-101.
176. Kamei J, Aoki T, Kasuya Y. Periaqueductal gray matter stimulation-produced analgesia in diabetic rats. *Neurosci Lett.* 1992 Aug 3; 142(1):13-6.
177. Karli P. *Behavior*, 1956, 10, 81-85.
178. Kerr TWL. An overview of neuronal mechanisms of pain. In Kerr TWL, Casey KL (eds): *Pain. Neurosciences Research Program Bulletin*, Cambridge, Ma, The MIT Press. 1978; 16(1):30-38.
179. Kerr TWL. Neuroanatomical substrates of nociception in the spinal cord. *Pain* 1975; 1(31):326-256.
180. Kevetter GA, Willis WD. Spinothalamic cells in the rat lumbar cord with

- collaterals to the medullary reticular formation. *Brain Res.* 1982 Apr 22; 238(1):181-5.
181. Kim D, Park D, Choi S, Lee S, Sun M, Kim C, Shin HS. Thalamic control of visceral nociception mediated by T-type Ca²⁺ channels. *Science.* 2003 Oct 3; 302(5642):117-9.
182. Kimura S, Honda M, Tanabe M, Ono H. Noxious stimuli evoke a biphasic flexor reflex composed of A delta-fiber-mediated short-latency and C-fiber-mediated long-latency withdrawal movements in mice. *J Pharmacol Sci.* 2004 May;95(1):94-100.
183. Kindlundh A.M., Lindblom J., Bergstrom L., Nyberg F. *Neuroscience*, 2003, 119, 113-120.
184. Kirifides ML, Simpson KL, Lin RC, Waterhouse BD. Topographic organization and neurochemical identity of dorsal raphe neurons that project to the trigeminal somatosensory pathway in the rat. *J Comp Neurol.* 2001 Jul 2; 435(3):325-40.
185. Klop EM, Mouton LJ, Holstege G. Segmental and laminar organization of the spinothalamic neurons in cat: evidence for at least five separate clusters. *J Comp Neurol.* 2005 Dec 26; 493(4):580-95.
186. Klossika I, Flor H, Kamping S, Bleichhardt G, Trautmann N, Treede RD, Bohus M, Schmahl C. Emotional modulation of pain: a clinical perspective. *Pain.* 2006 Oct; 124(3):264-8.
187. Kosterlitz H. *Progr. biochem. Pharmacol.*, 1980, 16, 1, 3-10.
188. Krahl SE, Senanayake SS, Handforth A. Destruction of peripheral C-fibers does

- not alter subsequent vagus nerve stimulation-induced seizure suppression in rats. *Epilepsia*. 2001 May; 42(5):586-9.
189. Krause JE, Chenard BL, Cortright DN. Transient receptor potential ion channels as targets for the discovery of pain therapeutics. *Curr Opin Investig Drugs*. 2005 Jan; 6(1):48-57.
190. Krauthamer G, Dallass M. Differential synaptic modulation of polysensory neurons of the intralaminar thalamus by medial and lateral caudate nucleus and substantia nigra. *Brain Res*. 1978; 154:137-143.
191. Kriegsfeld L., Eliasson M.K., Demas G.E., Blackshaw S., Dawson T.M., Nelson R.J., Snyder S.H. *Neuroscience*, 1999, 89, 311-315.
192. Kruger L, Perl ER, Sedivec MJ. Fine structure of myelinated mechanical nociceptor endings in cat hairy skin. *J Comp Neurol*. 1981 May 1; 198(1):137-54.
193. Kryzhanovskii GN, Zinkevich VA, Igon'kina SI, Chalova VV, Reshetniak VK, Kukushkin ML. [Characteristics of electrical activity in spinal dorsal horns and sensorimotor cortex of rats with pain syndrome of the spinal origin] *Biull Eksp Biol Med*. 1998 Mar; 125(3):269-72.
194. Krzanowska EK, Bodnar RJ. Morphine antinociception elicited from the ventrolateral periaqueductal gray is sensitive to sex and gonadectomy differences in rats. *Brain Res*. 1999 Mar 6; 821(1):224-30.
195. Kupers RC, Gybels JM, Gjedde A. Positron emission tomography study of a chronic pain patient successfully treated with somatosensory thalamic

- stimulation. *Pain*. 2000 Sep; 87(3):295-302.
196. Kupers RC, Gybels JM. Electrical stimulation of the ventroposterolateral thalamic nucleus (VPL) reduces mechanical allodynia in a rat model of neuropathic pain. *Neurosci Lett*. 1993 Feb 5; 150(1):95-8.
197. Kurtsikidze T., Surendra S., Chipashvili N., Mamaladze M. *Georgian Medical News*, 2001, 5, 74-76.
198. Labakhua T., Butkhuzi S., Bekaia G., Janashia T., Gurtskaia G., Lagidze T. 2nd Convention of Georgian Physiologists, Proceedings, Tbilisi, 2000, 91-93.
199. LaGraize SC, Labuda CJ, Rutledge MA, Jackson RL, Fuchs PN. Differential effect of anterior cingulate cortex lesion on mechanical hypersensitivity and escape/avoidance behavior in an animal model of neuropathic pain. *Exp Neurol*. 2004 Jul; 188(1):139-48.
200. Larson AA. Acute and chronic effects of LSD and 5-MeODMT on raphe-evoked dorsal root potentials in the cat. *Life Sci*. 1984 Mar 19; 34(12):1193-201.
201. Latthe P, Latthe M, Say L, Gulmezoglu M, Khan KS. WHO systematic review of prevalence of chronic pelvic pain: a neglected reproductive health morbidity. *BMC Public Health*. 2006 Jul 6; 6:177.
202. Lawson SN. Peptides and cutaneous polymodal nociceptor neurones. *Prog Brain Res*. 1996; 113:369-85.
203. Le Maitre E, Vilpoux C, Costentin J, Leroux-Nicollet I. Opioid receptor-like 1 (NOP) receptors in the rat dorsal raphe nucleus: evidence for localization on serotonergic neurons and functional adaptation after 5,7-dihydroxytryptamine

- lesion. *J Neurosci Res.* 2005 Aug 15; 81(4):488-96.
204. Lee J, Tommerdahl M, Favorov OV, Whitsel BL. Optically recorded response of the superficial dorsal horn: dissociation from neuronal activity, sensitivity to formalin-evoked skin nociceptor activation. *J Neurophysiol.* 2005 Jul; 94(1):852-64.
205. Levine JD, Fields HL, Basbaum AI. Peptides and the primary afferent nociceptor. *J Neurosci.* 1993 Jun; 13(6):2273-86.
206. Li AH, Yeh TH, Tan PP, Hwang HM, Wang HL. Neurotensin excitation of serotonergic neurons in the rat nucleus raphe magnus: ionic and molecular mechanisms. *Neuropharmacology.* 2001 Jun; 40(8):1073-83.
207. Li YQ, Takada M, Mizuno N. Collateral projections of single neurons in the periaqueductal gray and dorsal raphe nucleus to both the trigeminal sensory complex and spinal cord in the rat. *Neurosci Lett.* 1993 Apr 30; 153(2):153-6.
208. Li YQ, Wang ZM, Zheng HX, Shi JW. Central origins of substance P-like immunoreactive fibers and terminals in the spinal trigeminal caudal subnucleus in the rat. *Brain Res.* 1996 May 6; 719(1-2):219-24.
209. Liberman EA, Mamikonova TA, Minina SV. [A study of the change in conductivity of the neuronal membrane caused by a generator potential using a method of computer modeling] *Biofizika.* 1988 Nov-Dec; 33(6):996-1000.
210. Liebman JM, Mayer DJ, Liebeskind JC. Mesencephalic central gray lesions and fear-motivated behavior in rats. *Brain Res.* 1970; 23:353-370.
211. Lillesaar C, Eriksson C, Fried K. Rat tooth pulp cells elicit neurite growth from

- trigeminal neurones and express mRNAs for neurotrophic factors in vitro. *Neurosci Lett.* 2001 Aug 10; 308(3):161-4.
212. Lim EKS. Neuropharmacology of pain and analgesia. In: *Pharmacology of pain.* Ed. By E. Lim. 1968, 169-217.
213. Lindqvist A.S., Johansson-Steensland P., Nyberg F., Fahlke C. *Behav. Brain Res.*, 2002, 136, 611.
214. Lischetzki G, Rukwied R, Handwerker HO, Schmelz M. Nociceptor activation and protein extravasation induced by inflammatory mediators in human skin. *Eur J Pain.* 2001; 5(1):49-57.
215. Lischetzki G, Rukwied R, Handwerker HO, Schmelz M. Nociceptor activation and protein extravasation induced by inflammatory mediators in human skin. *Eur J Pain.* 2001; 5(1):49-57.
216. Lishmanov IuB, Maslov LN, Solenkova NV. [The interaction of mu-opioid receptors with ion channels and G-proteins] *Eksp Klin Farmakol.* 2006 Mar-Apr; 69(2):62-74.
217. Loewen JJ, Peters RI, Terrian DM. Adenosine modulation of dynorphin B release by hippocampal synaptosomes. *Brain Res.* 1992 Apr 17; 577(2):318-20.
218. Lopez R, Cox VC. Analgesia for tonic pain by self-administered lateral hypothalamic stimulation. *Neuroreport.* 1992 Apr; 3(4):311-4.
219. Lu Y, Sweitzer SM, Laurito CE, Yeomans DC. Differential opioid inhibition of C- and A delta- fiber mediated thermonociception after stimulation of the nucleus raphe magnus. *Anesth Analg.* 2004 Feb; 98(2):414-9.

220. Lucion A.B., De Almeida R.M., Da-Silva R.S. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 1996, 29, 1657-1682.
221. Lumb BM. Inescapable and escapable pain is represented in distinct hypothalamic-midbrain circuits: specific roles for Adelta- and C-nociceptors. *Exp Physiol.* 2002 Mar; 87(2):281-6.
222. Ma C, Tan L, Wang C, Zhao X. [Effect of acupuncture on the contents of enkephalins in different brain regions of rats with traumatic shock] *Zhen Ci Yan Jiu.* 1995; 20(3):33-5.
223. MacIver MB, Tanelian DL. Free nerve ending terminal morphology is fiber type specific for A delta and C fibers innervating rabbit corneal epithelium. *J Neurophysiol.* 1993 May; 69(5):1779-83.
224. Maekawa F, Fujiwara K, Tsukahara S, Yada T. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide neurons of the ventromedial hypothalamus project to the midbrain central gray. *Neuroreport.* 2006 Feb 6; 17(2):221-4.
225. Maione S, Oliva P, Marabese I, Palazzo E, Rossi F, Berrino L, Filippelli A. Periaqueductal gray matter metabotropic glutamate receptors modulate formalin-induced nociception. *Pain.* 2000 Mar; 85(1-2):183-9.
226. Man PL, Chen CH. Mechanism of acupunctural anesthesia. The two-gate control theory. *Dis Nerv Syst.* 1972 Nov; 33(11):730-5.
227. Manning BH, Franklin KB. Morphine analgesia in the formalin test: reversal by microinjection of quaternary naloxone into the posterior hypothalamic area or periaqueductal gray. *Behav Brain Res.* 1998 Apr; 92(1):97-102.

228. Mantyh PW. Connection of midbrain periaqueductal gray in the monkey. I. Ascending efferent projections. *J. Neurophysiology* 1983; 49:567-581.
229. Marchand S, Kupers RC, Bushnell MC, Duncan GH. Analgesic and placebo effects of thalamic stimulation. *Pain*. 2003 Oct; 105(3):481-8.
230. Martin RJ, Apkarian AV, Hodge CJ Jr. Ventrolateral and dorsolateral ascending spinal cord pathway influence on thalamic nociception in cat. *J Neurophysiol*. 1990 Nov; 64(5):1400-12.
231. Mason P, Leung CG. Physiological functions of pontomedullary raphe and medial reticular neurons. *Prog Brain Res*. 1996; 107:269-82.
232. Massio J, Dormont JF. Localization spinale et bulbaire de voies afférentes de la somesthésie vers le noyau ventrolatéral du thalamus chez le chat. *Electroenceph. clin. Neurophysiol*. 1966; 21:135-147.
233. Mathewson M. Ascending and descending spinal cord tracts. *Crit Care Nurse*. 1985 Sep-Oct; 5(5):10-4.
234. Matute C, Domercq M, Sanchez-Gomez MV. Glutamate-mediated glial injury: mechanisms and clinical importance. *Glia*. 2006 Jan 15; 53(2):212-24.
235. Maurset A., Skoglund L., Hustveit O., Oue I. *Pain*, 1989, 36, 37-41.
236. Max M., Byas-Smith M.G., Gracely R., Bennett G. *Clin. Neuropharmacol.*, 1995, 18, 360-368.
237. Mayer D., Price D. *Pain*, 1976, 2, 379-404.
238. Mayer DJ, Price DD, Becker DP. Neurophysiological characterization of the anterolateral spinal cord neurone contribution to pain perception in men. *Pain*

- 1975; 1:51-58.
239. Mayer DJ, Wolfle TL, Akil H, Carder B, Liebeskind I. Analgesia from electrical stimulation in the brain stem of the rat. *Science* 1971; 174:1351-1354.
240. Mc Ginnis M.Y., Lumia A.R., Possidente B.P. *Physiol. Behav.*, 2002, 75, 541-549.
241. McCarthy L, Wetzel M, Sliker JK, Eisenstein TK, Rogers TJ. Opioids, opioid receptors, and the immune response. *Drug Alcohol Depend.* 2001 Apr 1; 62(2):111-23.
242. Melzack R., Wall P. *The Challenge of Pain.*, 1991, 291 c.
243. Mizumura K. Peripheral mechanism of hyperalgesia--sensitization of nociceptors. *Nagoya J Med Sci.* 1997 Nov; 60(3-4):69-87.
244. Mohrland JS, Gebhart GF. Effect of selective destruction of serotonergic neurons in nucleus raphe magnus on morphine-induced antinociception. *Life Sci.* 1980 Dec 22-29; 27(25-26):2627-32.
245. Mokha SS, Goldsmith GE, Hellon RF, Puri R. Hypothalamic control of nociceptive and other neurons in the marginal layer of the dorsal horn of the medulla (trigeminal nucleus caudalis) in the rat. *Exp Brain Res.* 1987; 65(2):427-36.
246. Mollereau C, Roumy M, Zajac JM. Opioid-modulating peptides: mechanisms of action. *Curr Top Med Chem.* 2005; 5(3):341-55.
247. Monnier M. [Stereotactic apparatus and marking technique for the coagulation of the thalamic system in pain in man.] *Schweiz Med Wochenschr.* 1952 Oct 4; 82(40):1031-4.

248. Morgan MM, Gold MS, Liebeskind JC, Stein C. Periaqueductal gray stimulation produces a spinally mediated, opioid antinociception for the inflamed hindpaw of the rat. *Brain Res.* 1991 Apr 5; 545(1-2):17-23.
249. Moriyama M, Gomita Y, Ichimaru Y, Araki Y. Differential effects of morphine on operant escape behavior and aversive symptom induced by dorsal central gray stimulation in rats. *Jpn J Pharmacol.* 1991 Jan; 55(1):169-73.
250. Morris R. Responses of neurones in the brainstem raphe nuclei to stimulation of the cerebellar fastigial nuclei in the cat. *Neurosci Lett.* 1987 Feb 10; 74(1):19-24.
251. Mountcastle V., Powell T. *Bull. Johns Hopkins Hospital*, 1959, 105, 173-188.
252. Muñoz Blanco J., Porrás Castillo A. *Physiol. Behav.*, 1987, 39, 453-457.
253. Myers G., Maestrello C.L., Mourino A., Best A. *Pediatr. Dent.*, 2004, 26, 37-43.
254. Mylius V, Reis J, Kunz M, Beyer TF, Oertel WH, Rosenow F, Schepelmann K. Modulation of electrically induced pain by paired pulse transcranial magnetic stimulation of the medial frontal cortex. *Clin Neurophysiol.* 2006 Aug; 117(8):1814-20.
255. Nahin RL. Immunocytochemical identification of long ascending peptidergic neurons contributing to the spinoreticular tract in the rat. *Neuroscience.* 1987 Dec; 23(3):859-69.
256. Nance PW, Sawynok J. Substance P-induced long-term blockade of spinal adrenergic analgesia: reversal by morphine and naloxone. *J Pharmacol Exp Ther.* 1987 Mar; 240(3):972-7.
257. Nathan P. Pain. In: *Recent Advances in Clinical Neurology*, 3, Eds. W. Matthews,

- G.Glaser, Churchill, Livingston, Edinburg, 1982, 83-94.
258. Nauta WJH., Kuypers HGJM. Some ascending pathways in the brain stem reticular formation. In: Reticular formation of the brain (H.H.Jasper, L.D.Proctor, R.S.Kington. eds.). Henry Ford Hospital International Symposium, Little, Brown Boston. 1958, 3-30.
259. Neto F., Castro-Lopes I. J. Neurosci. Lett., 2000, 296, 25-28.
260. Nguyen BT, Inui K, Hoshiyama M, Nakata H, Kakigi R. Face representation in the human secondary somatosensory cortex. Clin Neurophysiol. 2005 Jun; 116(6):1247-53.
261. Nguyen BT, Tran TD, Hoshiyama M, Inui K, Kakigi R. Face representation in the human primary somatosensory cortex. Neurosci Res. 2004 Oct; 50(2):227-32.
262. Nieto MM, Guen SL, Kieffer BL, Roques BP, Noble F. Physiological control of emotion-related behaviors by endogenous enkephalins involves essentially the delta opioid receptors. Neuroscience. 2005; 135(2):305-13.
263. Niizuma H, Kwak R, Ohyama H, Ikeda S, Suzuki J, Saso S. [Centro-median thalamotomy for central pain following stroke --its effectiveness and limits] No Shinkei Geka. 1982 Jun; 10(6):629-35.
264. Nishikawa Y, Yoshimoto H, Mori A, Mukunoki S, Kakudo K, Yoshida Y. Functional properties of nociceptive neurons in the nucleus centralis lateralis of the cat thalamus. J Osaka Dent Univ. 1999 Oct; 33(2):65-73.
265. Nomura Y, Hayashi S. Pre- and post-synaptic effects of spiradoline and U-50488H, selective kappa opioid receptor agonists, in isolated ileum. Scand J

- Gastroenterol. 1992 Apr; 27(4):295-302.
266. Nord SG, Young RF. Projection of tooth pulp afferents to the cat trigeminal nucleus caudalis. *Brain Res.* 1975; 90:195-204.
267. Nord SG. Bilateral projection of the canine tooth pulp to bulbar trigeminal neurons. *Brain Res.* 1976 Sep 3; 113(3):517-25.
268. Nord SG. Bilateral projection of the canine tooth pulp to bulbar trigeminal neurons. *Brain. Res.* 1976; 113:517-525.
269. O’Kusky J., Collonier M. J. *Comp. Neurol.*, 1982, 210, 278-290.
270. O’neill S, Manniche C, Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L. Generalized deep-tissue hyperalgesia in patients with chronic low-back pain. *Eur J Pain.* 2006 Jun 29.
271. Ochoa JL. The irritable human nociceptor under microneurography: from skin to brain. *Suppl Clin Neurophysiol.* 2004; 57:15-23.
272. Ohara PT, Vit JP, Jasmin L. Cortical modulation of pain. *Cell Mol Life Sci.* 2005 Jan; 62(1):44-52.
273. Ohno T. Pain suppressive effect of low power laser irradiation. A quantitative analysis of substance P in the rat spinal dorsal root ganglion. *Nippon Ika Daigaku Zasshi.* 1997 Oct; 64(5):395-400.
274. Okada K, Murase K, Kawakita K. Effects of electrical stimulation of thalamic nucleus submedius and periaqueductal gray on the visceral nociceptive responses of spinal dorsal horn neurons in the rat. *Brain Res.* 1999 Jul 10; 834(1-2):112-21.
275. Okada K, Murase K, Kawakita K. Effects of electrical stimulation of thalamic

- nucleus submedius and periaqueductal gray on the visceral nociceptive responses of spinal dorsal horn neurons in the rat. *Brain Res.* 1999 Jul 10; 834(1-2):112-21.
276. Okada K, Murase K, Kawakita K. Effects of electrical stimulation of thalamic nucleus submedius and periaqueductal gray on the visceral nociceptive responses of spinal dorsal horn neurons in the rat. *Brain Res.* 1999 Jul 10; 834(1-2):112-21.
277. Ordway GA, Stockmeier CA, Cason GW, Klimek V. Pharmacology and distribution of norepinephrine transporters in the human locus coeruleus and raphe nuclei. *J Neurosci.* 1997 Mar 1; 17(5):1710-9.
278. Oshima K, Takeda M, Tanimoto T, Katsuumi I, Matsumoto S. Tooth-pulp-evoked rostral spinal trigeminal neuronal excitation is attenuated by the activation of 5-HT₃ receptors via GABAergic interneurons in the rat. *Brain Res.* 2006 Sep 13; 1109(1):70-3.
279. Oshima K, Takeda M, Tanimoto T, Katsuumi I, Matsumoto S. Tooth-pulp-evoked rostral spinal trigeminal nucleus neuron activity is inhibited by conditioning sciatic nerve stimulation in the rat: possible role of 5-HT₃ receptor mediated GABAergic inhibition. *Brain Res Bull.* 2005 Feb 15; 65(1):31-40.
280. Ossenkopp KP, Bettin MA, Kavaliers M. The effects of naloxone on body rotation-induced analgesia and anorexia in male mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 1989 Oct; 34(2):317-20.
281. Owens PC, Chan EC, Lovelock M, Falconer J, Smith R. Immunoreactive

- methionine-enkephalin in cerebrospinal fluid and blood plasma during acute stress in conscious sheep. *Endocrinology*. 1988 Jan; 122(1):311-8.
282. Park SJ, Zhang S, Chiang CY, Hu JW, Dostrovsky JO, Sessle BJ. Central sensitization induced in thalamic nociceptive neurons by tooth pulp stimulation is dependent on the functional integrity of trigeminal brainstem subnucleus caudalis but not subnucleus oralis. *Brain Res*. 2006 Sep 27; 1112(1):134-45.
283. Parsey R., Oquendo M.A., Simpson N.R., Ogden R.T., Van Heertum R., Arango V., Mann J.J. *Brain Res.*, 2002, 954, 173-182.
284. Paul D, Phillips AG. Selective effects of pirenperone on analgesia produced by morphine or electrical stimulation at sites in the nucleus raphe magnus and periaqueductal gray. *Psychopharmacology (Berl)*. 1986; 88(2):172-6.
285. Pavlovic ZW, Cooper ML, Bodnar RJ. Opioid antagonists in the periaqueductal gray inhibit morphine and beta-endorphin analgesia elicited from the amygdala of rats. *Brain Res*. 1996 Nov 25; 741(1-2):13-26.
286. Pearson AA. Role of gelatinous substance of spinal cord in conduction of pain. *AMA Arch Neurol Psychiatry*. 1952 Oct; 68(4):515-29.
287. Peschanski M, Besson JM. Diencephalic connections of the raphe nuclei of the rat brainstem: an anatomical study with reference to the somatosensory system. *J. Comp. Neurol*. 1984; 224:509-534.
288. Plummer JL. Role of morphine-6-glucuronide in morphine analgesia. *Eur J Clin Pharmacol*. 2000 Nov; 56(8):599, 601.
289. Poggio GF, Mountcastle VB. A study of the functional contributions of the

- lemniscal and spinothalamic systems to somatic sensibility. Central nervous mechanisms in pain. Bull Johns Hopkins Hosp. 1960 May; 106:266-316.
290. Pollock MS, Mistlberger RE. Microinjection of neostigmine into the pontine reticular formation of the mouse: further evaluation of a proposed REM sleep enhancement technique. Brain Res. 2005 Jan 21; 1031(2):253-67.
291. Popovich P.G., Wei P., Stokes B.T. J.Comp. Neurol., 1997, 377, 443-464.
292. Price DD, Verne GN. Does the spinothalamic tract to ventroposterior lateral thalamus and somatosensory cortex have roles in both pain sensation and pain-related emotions? J Pain. 2002 Apr; 3(2):105-8; discussion 113-4.
293. Price DD, Verne GN. Does the spinothalamic tract to ventroposterior lateral thalamus and somatosensory cortex have roles in both pain sensation and pain-related emotions? J Pain. 2002 Apr; 3(2):105-8.
294. Price DD. Selective activation of A-delta and C nociceptive afferents by different parameters of nociceptive heat stimulation: a tool for analysis of central mechanisms of pain. Pain. 1996 Nov; 68(1):1-3.
295. Price DD: Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. Science 2000; 288:1769-1772
296. Pryor SC, Zhu W, Cadet P, Bianchi E, Guarna M, Stefano GB. Endogenous morphine: opening new doors for the treatment of pain and addiction. Expert Opin Biol Ther. 2005 Jul; 5(7):893-906.
297. Putnam S.K., Du J., Sato S., Hull E.M. Horm. Behav., 2001, 39, 216-224.
298. Qiao JT, Dafny N. Dorsal raphe stimulation modulates nociceptive responses in

- thalamic parafascicular neurons via an ascending pathway: further studies on ascending pain modulation pathways. *Pain*. 1988 Jul; 34(1):65-74.
299. Rabben T. Effects of the NMDA receptor antagonist ketamine in electrically induced A delta-fiber pain. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2000 Apr; 22(3):185-9.
300. Radhakrishnan V, Tsoukatos J, Davis KD, Tasker RR, Lozano AM, Dostrovsky JO. A comparison of the burst activity of lateral thalamic neurons in chronic pain and non-pain patients. *Pain*. 1999 Apr; 80(3):567-75.
301. Ramachandran VS. Consciousness and body image: lessons from phantom limbs, Capgras syndrome and pain asymbolia. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1998 Nov 29; 353(1377):1851-9.
302. Ramer MS, Kawaja MD, Henderson JT, Roder JC, Bisby MA. Glial overexpression of NGF enhances neuropathic pain and adrenergic sprouting into DRG following chronic sciatic constriction in mice. *Neurosci Lett*. 1998 Jul 17; 251(1):53-6.
303. Rao TS, Lariosa-Willingham KD, Yu N. Glutamate-dependent glutamine, aspartate and serine release from rat cortical glial cell cultures. *Brain Res*. 2003 Jul 18; 978(1-2):213-22.
304. Regan R.F., Choi D.W. *Nuroscience*, 1991, 1, 4, 585-591.
305. Reichling D, Basbaum A. Intracellular characterization of neurons of the rat midbrain pariaqueductal gray. *Pain* 1984; 19(2):324.
306. Reymond I, Almarghini K, Tappaz M. Immunocytochemical localization of

- cysteine sulfinic decarboxylase in astrocytes in the cerebellum and hippocampus: a quantitative double immunofluorescence study with glial fibrillary acidic protein and S-100 protein. *Neuroscience*. 1996 Nov; 75(2):619-33.
307. Reynolds D. *Science*, 1969, 164, 444-445.
308. Reynolds DV. Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. *Science* 1969; 164:444-445.
309. Rinaldi PC, Young RF, Albe-Fessard D, Chodakiewitz J. Spontaneous neuronal hyperactivity in the medial and intralaminar thalamic nuclei of patients with deafferentation pain. *J Neurosurg*. 1991 Mar; 74(3):415-21.
310. Rodriguez M., Aldala P., Barroso-Chinea P., Gonzales-Uernandez T. *J. Comp. Neurol.*, 2001, 438, 12-31.
311. Roerig SC, Hoffman RG, Takemori AE, Wilcox GL, Fujimoto JM. Isobolographic analysis of analgesic interactions between intrathecally and intracerebroventricularly administered fentanyl, morphine and D-Ala2-D-Leu5-enkephalin in morphine-tolerant and nontolerant mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 1991 Jun; 257(3):1091-9.
312. Romandini S, Pich EM, Esposito E, Kruszewska A, Samanin R. The effect of different lesions of the median raphe on morphine analgesia. *Brain Res*. 1986 Jul 9; 377(2):351-4.
313. Roos A, Rydenhag B, Andersson S. Activity in cortical cells after stimulation of tooth pulp afferents in the cat. *Pain* 1983; 16(1):61-72.
314. Rosenfeld JP, Keresztes-Nagy P. Differential effects of intracerebrally

- microinjected enkephalin analogs on centrally versus peripherally induced pain, and evidence for a facial versus lower body analgesic effect. *Pain*. 1980 Oct; 9(2):171-81.
315. Russo Neustadt A., Cotman C. W. *J. Neurosci.*, 1997, 17, 5573-5580.
316. Russo Neustadt A., Zomorodian T., Cotman C. *Neuroscience*, 1998, 87, 55-61.
317. Saade NE, Atweh SF, Privat A, Jabbur SJ. Inhibitory effects from various types of dorsal column and raphe magnus stimulations on nociceptive withdrawal flexion reflexes. *Brain Res*. 1999 Oct 30; 846(1):72-86.
318. Sadove M., Shulman M., Hatano S., Fevold N. *Analg.*, 1971, 50, 452-457.
319. Saha RN, Pahan K. Regulation of inducible nitric oxide synthase gene in glial cells. *Antioxid Redox Signal*. 2006 May-Jun; 8(5-6):929-47.
320. Sanford LD, Tang X, Xiao J, Ross RJ, Morrison AR. GABAergic regulation of REM sleep in reticularis pontis oralis and caudalis in rats. *J Neurophysiol*. 2003 Aug; 90(2):938-45. Epub 2003 Apr 2.
321. Schmalzmann J.D. *Arch. Neurol.*, 1991, 48, 1178-1187.
322. Schott GD. From thalamic syndrome to central poststroke pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996 Dec; 61(6):560-4.
323. Schwarz JR, Reid G, Bostock H. Action potentials and membrane currents in the human node of Ranvier. *Pflugers Arch*. 1995 Jun; 430(2):283-92.
324. Seguin JR, Pihl RO, Boulerice B, Tremblay RE, Harden PW. Low pain sensitivity and stability of physical aggression in boys. *Ann N Y Acad Sci*. 1996 Sep 20; 794:408-10.

325. Semenenko FM, Lumb BM. Excitatory projections from the anterior hypothalamus to periaqueductal gray neurons that project to the medulla: a functional anatomical study. *Neuroscience*. 1999; 94(1):163-74.
326. Sessle BJ, Hu JW, Amano N, Zhong G. Convergence of cutaneous, tooth pulp, visceral, neck and muscle afferents onto nociceptive and non-nociceptive neurones in trigeminal subnucleus caudalis (medullary dorsal horn) and its implications for referred pain. *Pain*. 1986 Nov; 27(2):219-35.
327. Sessle BJ, Hu JW, Amano N, Zhong G. Convergence of cutaneous, tooth pulp, visceral, neck and muscle afferents onto nociceptive and non-nociceptive neurones in trigeminal subnucleus caudalis (medullary dorsal horn) and its implications for referred pain. *Pain*. 1986 Nov; 27(2):219-35.
328. Shane R, Acosta J, Rossi GC, Bodnar RJ. Reciprocal interactions between the amygdala and ventrolateral periaqueductal gray in mediating of Q/N(1-17)-induced analgesia in the rat. *Brain Res*. 2003 Aug 1; 980(1):57-70.
329. Shen FH, Samartzis D, Andersson GB. Nonsurgical management of acute and chronic low back pain. *J Am Acad Orthop Surg*. 2006 Aug; 14(8):477-87.
330. Shigenaga Y, Sakai A, Okada K. Effects of tooth pulp stimulation in trigeminal nucleus caudalis and adjacent reticular formation in rat. *Brain Res*. 1976; 103(3):400-406.
331. Shimoyama M., Shimoyama N., Gorman A., Elliott K., Inturrisi C. *Pain*, 1999, 81, 85-93.
332. Shin HC, Chapin JK. Movement induced modulation of afferent transmission to

- single neurons in the ventroposterior thalamus and somatosensory cortex in rat. *Exp Brain Res*. 1990; 81(3):515-22.
333. Shin HC, Park HJ, Chapin JK. Differential phasic modulation of short and long latency afferent sensory transmission to single neurons in the primary somatosensory cortex in behaving rats. *Neurosci Res*. 1994 Jun; 19(4):419-25.
334. Shir Y, Seltzer Z. A-fibers mediate mechanical hyperesthesia and allodynia and C-fibers mediate thermal hyperalgesia in a new model of causalgiform pain disorders in rats. *Neurosci Lett*. 1990 Jul 17; 115(1):62-7.
335. Shiraishi T, Onoe M, Kojima T, Sameshima Y, Kageyama T. Effects of hypothalamic paraventricular nucleus: electrical stimulation produce marked analgesia in rats. *Neurobiology (Bp)*. 1995; 3(3-4):393-403.
336. Silva R S, Conti PC, Lauris JR, da Silva RO, Pegoraro LF. Pressure pain threshold in the detection of masticatory myofascial pain: an algometer-based study. *J Orofac Pain*. 2005 Fall; 19(4):318-24.
337. Sinha R, Sharma R, Mathur R, Nayar U. Hypothalamo-limbic involvement in modulation of tooth-pump stimulation evoked nociceptive response in rats. *Indian J Physiol Pharmacol*. 1999 Jul; 43(3):323-31.
338. Skilling S.R., Smulli D., Beitz A., Larson A.A. *J. Neurochem.*, 1988, 51, 1, 127-132.
339. Sklan EH, Berson A, Birikh KR, Gutnick A, Shahar O, Shoham S, Soreq H. Acetylcholinesterase modulates stress-induced motor responses through catalytic and noncatalytic properties. *Biol Psychiatry*. 2006 Oct 1; 60(7):741-51.
340. Slogoff S., Allen G., Wessels J., Cheney D. *Anesth. Analg.*, 1974, 53, 354-358.

341. Smith DJ, Robertson B, Monroe PJ, Taylor DA, Leedham JA, Cabral JD. Opioid receptors mediating antinociception from beta-endorphin and morphine in the periaqueductal gray. *Neuropharmacology*. 1992 Nov; 31(11):1137-50.
342. Snowball RK, Dampney RA, Lumb BM. Responses of neurones in the medullary raphe nuclei to inputs from visceral nociceptors and the ventrolateral periaqueductal grey in the rat. *Exp Physiol*. 1997 May; 82(3):485-500.
343. Snowball RK, Semenenko FM, Lumb BM. Visceral inputs to neurons in the anterior hypothalamus including those that project to the periaqueductal gray: a functional anatomical and electrophysiological study. *Neuroscience*. 2000; 99(2):351-61.
344. Sorkin LS, McAdoo DJ, Willis WD. Raphe magnus stimulation-induced antinociception in the cat is associated with release of amino acids as well as serotonin in the lumbar dorsal horn. *Brain Res*. 1993 Jul 30; 618(1):95-108.
345. Sounvoravong S, Nakashima MN, Wada M, Nakashima K. Decrease in serotonin concentration in raphe magnus nucleus and attenuation of morphine analgesia in two mice models of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol*. 2004 Jan 26; 484(2-3):217-23.
346. Sounvoravong S, Nakashima MN, Wada M, Nakashima K. Decrease in serotonin concentration in raphe magnus nucleus and attenuation of morphine analgesia in two mice models of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol*. 2004 Jan 26; 484(2-3):217-23.
347. Spiegel EA, Wycis HT, Szekely EG, Gildenberg P, Zanes C. Combined

- dorsomedial, intralaminar and basal thalamotomy for relief of so-called intractable pain. *J Int Coll Surg.* 1964 Aug; 42:160-8.
348. Spillantini M.G., Aloe L., Alleva E., Di Simone R., Goedert M., Levi Montalcini R. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1989, 86, 21, 8555-8559.
349. Staud R, Price DD. Mechanisms of acupuncture analgesia for clinical and experimental pain. *Expert Rev Neurother.* 2006 May; 6(5):661-7.
350. Steen KH, Issberner U, Reeh PW. Pain due to experimental acidosis in human skin: evidence for non-adapting nociceptor excitation. *Neurosci Lett.* 1995 Oct 13; 199(1):29-32.
351. Steffens H, Eek B, Trudrung P, Mense S. Tetrodotoxin block of A-fibre afferents from skin and muscle – a tool to study pure C-fibre effects in the spinal cord. *Pflugers Arch.* 2003 Feb; 445(5):607-13.
352. Stein C. Opioid receptors on peripheral sensory neurons. *Adv Exp Med Biol.* 2003; 521:69-76.
353. Steiner M. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: guidelines for management. // *J Psychiatry Neurosci.* 2000 . Vol. 25(5). P. 459-468.
354. Stellwagen D, Malenka RC. Synaptic scaling mediated by glial TNF- α . *Nature.* 2006 Apr 20; 440(7087):1054-9.
355. Suaudeau C, Costentin J. Long lasting increase in nociceptive threshold induced in mice by forced swimming: involvement of an endorphinergic mechanism. *Stress.* 2000 May; 3(3):221-7.
356. Sukikara MH, Mota-Ortiz SR, Baldo MV, Felicio LF, Canteras NS. A role for

- the periaqueductal gray in switching adaptive behavioral responses. *J Neurosci.* 2006 Mar 1; 26(9):2583-9.
357. Sweitzer S.M., Colburn R.W., Rutkowski M., DeLeo J.A. *Brain Res.*, 1999, 829, 209-221.
358. Sweitzer S.M., Shubert P., DeLeo J.A. *J.Pharmacol. Exper. Ther.* 2001, 297, 1210-1217.
359. Szentagotai J. *A stereotaxis elven alapulo muszarek et alkalmasuk.* 1958, Budapest.
360. Taber RI, Latranyi MB. Antagonism of the analgesic effect of opioid and non-opioid agents by p-chlorophenylalanine (PCPA). *Eur J Pharmacol.* 1981 Nov 5; 75(4):215-22.
361. Tamaki T., Shiraishi T., Taneda H., Matsumiga T., Roy R.R., Edgerton V.R. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 2003, 35, 32-38.
362. Tamura Y, Hoshiyama M, Inui K, Nakata H, Qiu Y, Ugawa Y, Inoue K, Kakigi R. Facilitation of A[delta]-fiber-mediated acute pain by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology.* 2004 Jun 22; 62(12):2176-81.
363. Tamura Y, Hoshiyama M, Inui K, Nakata H, Qiu Y, Ugawa Y, Inoue K, Kakigi R. Facilitation of A[delta]-fiber-mediated acute pain by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology.* 2004 Jun 22; 62(12):2176-81.
364. Tang JS, Yuan B, Zhang YQ, Zhang S. The roles of thalamic nucleus submedius in nociception and pain modulation. *Sheng Li Ke Xue Jin Zhan.* 1995 Oct; 26(4):312-6.

365. Tao R, Auerbach SB. mu-Opioids disinhibit and kappa-opioids inhibit serotonin efflux in the dorsal raphe nucleus. *Brain Res.* 2005 Jul 5; 1049(1):70-9.
366. Tao R, Ma Z, McKenna JT, Thakkar MM, Winston S, Strecker RE, McCarley RW. Differential effect of orexins (hypocretins) on serotonin release in the dorsal and median raphe nuclei of freely behaving rats. *Neuroscience.* 2006 Sep 1; 141(3):1101-5.
367. Tasker RR. Thalamotomy for pain: lesion localization by detailed thalamic mapping. *Can J Surg.* 1969 Jan; 12(1):62-74.
368. Tive LA, Barr GA. Analgesia from the periaqueductal gray in the developing rat: focal injections of morphine or glutamate and effects of intrathecal injection of methysergide or phentolamine. *Brain Res.* 1992 Jul 3; 584(1-2):92-109.
369. Tjolsen A., Berge O., Hunskaar S., Rosland J., Hole K. *Pain*, 1992, 51, 5-17.
370. Tollison CD: Pain and its magnitude, in *Pain Management: A Practical Guide for Clinicians*, edited by Weiner RS. Boca Raton, FL, St. Lucie Press, 1998, 3-6.
371. Tominaga M. Molecular mechanisms of trigeminal nociception and sensation of pungency. *Chem Senses.* 2005 Jan; 30 Suppl 1:i191-i192.
372. Torebjork HE, LaMotte RH, Robinson CJ. Peripheral neural correlates of magnitude of cutaneous pain and hyperalgesia: simultaneous recordings in humans of sensory judgments of pain and evoked responses in nociceptors with C-fibers. *J Neurophysiol.* 1984 Feb; 51(2):325-39.
373. Trebino CE, Stock JL, Gibbons CP, Naiman BM, Wachtmann TS, Umland JP, Pandher K, Lapointe JM, Saha S, Roach ML, Carter D, Thomas NA, Durtschi

- BA, McNeish JD, Hambor JE, Jakobsson PJ, Carty TJ, Perez JR, Audoly LP. Impaired inflammatory and pain responses in mice lacking an inducible prostaglandin E synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Jul 22; 100(15):9044-9.
374. Trevino DL. The origin and projections of a spinal nociceptive and thermoreceptive pathway. In: Y. Zotterman (Ed). *Sensory Functions of the Skin in Primates*. Pergamon Press. New York. 1976, 367-377.
375. Tsai PF, Tak S, Moore C, Palencia I. Testing a theory of chronic pain. *J Adv Nurs*. 2003 Jul; 43(2):158-69.
376. Tseng LF. Evidence for epsilon-opioid receptor-mediated beta-endorphin-induced analgesia. *Trends Pharmacol Sci*. 2001 Dec; 22(12):623-30.
377. Tseng LL, Suh HH. Intrathecal [Met5]enkephalin antibody blocks analgesia induced by intracerebroventricular beta-endorphin but not morphine in mice. *Eur J Pharmacol*. 1989 Dec 7; 173(2-3):171-6.
378. Tseng LL, Tang R. Differential actions of the blockade of spinal opioid, adrenergic and serotonergic receptors on the tail-flick inhibition induced by morphine microinjected into dorsal raphe and central gray in rats. *Neuroscience*. 1989; 33(1):93-100.
379. Tsou K, Yang CS. Studies on the site of by analgesic action of morphine by intracerebral microinjection. *Scienta Sinica* 1964; 13:1099-1109.
380. Tsubokawa T, Katayama Y, Hirayama T. Effects of thalamic sensory relay nucleus stimulation on trigeminal subnucleus caudalis neurons in the cat--

- nociceptive activity in response to tooth pulp stimulation. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1987 Jul; 27(7):594-600.
381. Urban MO, Smith DJ. Role of neurotensin in the nucleus raphe magnus in opioid-induced antinociception from the periaqueductal gray. *J Pharmacol Exp Ther*. 1993 May; 265(2):580-6.
382. Urban MO, Smith DJ. Role of neurotensin in the nucleus raphe magnus in opioid-induced antinociception from the periaqueductal gray. *J Pharmacol Exp Ther*. 1993 May; 265(2):580-6.
383. Valzelli L. *Pharmacol. Res. Comm.*, 1982, 14, 141-153.
384. Van Der Kooy D, Fibiger HC, Phillips AG. An analysis of dorsal and median raphe self-stimulation: effects of parachlorophenylalanine. *Pharmacol Biochem Behav*. 1978 Apr; 8(4):441-5.
385. Varga V, Kocsis B, Sharp T. Electrophysiological evidence for convergence of inputs from the medial prefrontal cortex and lateral habenula on single neurons in the dorsal raphe nucleus. *Eur J Neurosci*. 2003 Jan; 17(2):280-6.
386. Vetrile LA, Basharova LA, Igon'kina SI, Trekova NA, Evseev VA. The effect of catecholamine and serotonin antibodies on pain sensitivity and the development of morphine tolerance in experimental drug addiction. *Biull Eksp Biol Med*. 1993 Nov; 116(11):453-5.
387. Vidal C, Jacob J. The effect of medial hypothalamus lesions on pain control. *Brain Res*. 1980 Oct 13; 199(1):89-100.
388. Villanueva L, Cliffer KD, Sorkin LS, Le Bars D, Willis WD Jr. Convergence of

- heterotopic nociceptive information onto neurons of caudal medullary reticular formation in monkey (*Macaca fascicularis*). *J Neurophysiol.* 1990 May; 63(5):1118-27.
389. Vos BP, Benoist JM, Gautron M, Guilbaud G. Changes in neuronal activities in the two ventral posterior medial thalamic nuclei in an experimental model of trigeminal pain in the rat by constriction of one infraorbital nerve. *Somatosens Mot Res.* 2000; 17(2):109-22.
390. Vyklicky L, Keller O, Butkuzi SM. Cortical potentials evoked by stimulation of tooth pulp afferents in the cat. *Brain Res.* 1972; 41(2):211-213.
391. Watkins L.R., Maier S.F. *Annu. Rev. Psychol.*, 2000, 51, 29-57.
392. Watkins L.R., Martin D., Ulrich P., Tracey K.J., Maier S.F. *Pain*, 1997, 71, 225-235.
393. Watkins L.R., Milligan E.D., Maier S.F. *Pain*, 2001, 93, 201-205.
394. Weber F, Wulf H, el Saeidi G. Premedication with nasal s-ketamine and midazolam provides good conditions for induction of anesthesia in preschool children. *Canadian Journal of Anesthesia* 2003, 50:470-475.
395. Weber F., Wulf H., el Saeidi G. *Can. J. Anesth.*, 2003, 50, 470-475.
396. Wei F, Dubner R, Ren K. Nucleus reticularis gigantocellularis and nucleus raphe magnus in the brain stem exert opposite effects on behavioral hyperalgesia and spinal Fos protein expression after peripheral inflammation. *Pain.* 1999 Mar; 80(1-2):127-41.
397. Westrum LE, Canfield RC, Black RG. Transganglionic degeneration in the spinal trigeminal nucleus following removal of tooth pulp in adult cat. *Brain*

- Res. 1976; 101:137-140.
398. Whittle IR, Jenkinson JL. CT-guided stereotactic antero-medial pulvinotomy and centromedian-parafascicular thalamotomy for intractable malignant pain. *Br J Neurosurg.* 1995 Apr; 9(2):195-200.
399. Wilder-Smith O., Ravussin P.A., Decosterd L., Despland P., Bissonnette B. *Can. J. Anest.*, 2001, 48, 439-445.
400. Willis WD Jr, Westlund KN. The role of the dorsal column pathway in visceral nociception. *Curr Pain Headache Rep.* 2001 Feb; 5(1):20-6.
401. Willis WD, Haber HL, Martin RF. Inhibition of spinothalamic tract cells and interneurons by brain stem stimulation in the monkey. *J. Neurophysiol.* 1977; 40:968-981.
402. Winnie A. The gate control theory of pain--revisited. *Reg Anesth.* 1989 Sep-Oct; 14(5):207.
403. Witt CM, Brinkhaus B, Willich SN. [Acupuncture. Clinical studies on efficacy and effectiveness in patients with chronic pain] *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2006 Aug; 49(8):736-42.
404. World Health Organization supports global effort to relieve chronic pain. *Indian J Med Sci.* 2004 Oct; 58(10):451-2.
405. Xi MC, Morales FR, Chase MH. A GABAergic pontine reticular system is involved in the control of wakefulness and sleep. *Sleep Res Online.* 1999; 2(2):43-8.
406. Xu MY, Sun MZ, Yang LZ, Zhang LM, Han JS. Simultaneous electric activities

- of pain-excitation and pain-inhibition neurons in nucleus parafascicularis of thalamus in rats during acute morphine tolerance. *Zhongguo Yao Li Xue Bao*. 1990 May; 11(3):200-3.
407. Yamada H, Shimoyama N, Sora I, Uhl GR, Fukuda Y, Moriya H, Shimoyama M. Morphine can produce analgesia via spinal kappa opioid receptors in the absence of mu opioid receptors. *Brain Res*. 2006 Apr 14; 1083(1):61-9.
408. Yang S., Foelett K., Piper I., Ness T. *Brain Res.*, 1993, 779, 41-52.
409. Yien HW, Chan JY, Tsai HF, Lee TY, Chan SH. Participation of nucleus reticularis gigantocellularis in the antinociceptive effect of angiotensin III in the rat. *Neurosci Lett*. 1993 Sep 3; 159(1-2):9-12.
410. Yousef Saad A. Pulp: Part 1. Nerves and nerve endings. *J Pedod*. 1989 Winter; 13(2):89-96.
411. Zanolveli JM, Nogueira RL, Zangrossi H Jr. Serotonin in the dorsal periaqueductal gray modulates inhibitory avoidance and one-way escape behaviors in the elevated T-maze. *Eur J Pharmacol*. 2003 Jul 25; 473(2-3):153-61.
412. Zhang LJ, Xu T. The influences of morphine microinjected into preoptic area on electric activities of pain response neurons in parafascicular nucleus of thalamus in rat. *Sheng Li Xue Bao*. 1990 Dec; 42(6):585-90.
413. Zhang S, Tang JS, Yuan B, Jia H. Involvement of the frontal ventrolateral orbital cortex in descending inhibition of nociception mediated by the periaqueductal gray in rats. *Neurosci Lett*. 1997 Mar 14; 224(2):142-6.
414. Zhang X, Bao L, Guan JS. Role of delivery and trafficking of delta-opioid

- peptide receptors in opioid analgesia and tolerance. *Trends Pharmacol Sci.* 2006 Jun; 27(6):324-9.
415. Zhao DC, Xu T, Sun MZ. [The effects of acetylcholine on the electric activities of pain reaction neurons in nucleus parafascicularis of thalamus and midbrain reticular formation in rats] *Sheng Li Xue Bao.* 1988 Aug; 40(4):326-34.
416. Zhou J, Shore S. Convergence of spinal trigeminal and cochlear nucleus projections in the inferior colliculus of the guinea pig. *J Comp Neurol.* 2006 Mar 1; 495(1):100-12.
417. Zhuo M, Gebhart GF. Biphasic modulation of spinal nociceptive transmission from the medullary raphe nuclei in the rat. *J Neurophysiol.* 1997 Aug; 78(2):746-58.
418. Zimmermann M. Afferent control of pain at the spinal segmental level. *Neurosci. Lett. Suppl.* 1978, 437.
419. Zubrzycka M, Fichna J, Janecka A. Effect of cerebral ventricles perfusion with morphiceptin and Met-enkephalin on trigemino-hypoglossal reflex in rats. *J Physiol Pharmacol.* 2002 Dec; 53(4 Pt 2):741-50.
420. Абзианидзе Е.В. Автореф. докт. дисс. Тбилиси, 1990.
421. Абзианидзе Е.В., Бутхузи С.М., Беришвили В.Г., Бегеладзе Л.А. Нейрофизиология, 1990, 22, 3, 381-387.
422. Абзианидзе Е.В., Бутхузи С.М., Беришвили В.Г., Бегеладзе Л.А., Гурцкая Г.П., Сакварелидзе З.А. Изв. АН Грузии, серия биол., 1990, 16, 1, 5-9.
423. Абзианидзе УВ, Беришвили ВГ, Бегеладзе ЛА, Гурцкая ГП, Лагидзе ТП. О

- влиянии гипоталамуса на нейронную активность центрального серого вещества и ядра тройничного нерва. Сообщ. АН ГССР 1990; 137(2):391-396.
424. Бекая Г.Л., Немсадзе Н.Д. В кн.: Вопросы нейрофизиологии эмоций и цикла бодрствование-сон. 1974, т. 1, “Мецниереба”, Тбилиси, с. 177-187.
425. Берадзе Г., Берелашвили Т., Бегеладзе Л., Бекая Т., Гомелаури Л., Ломинадзе М., Нижарадзе Н., Мествиришвили Л., Бекая Г. Изв. АН Грузии, сер. биол., 2004, 30, 4-9.
426. Брагин Е.О. Нейрохимические механизмы регуляции болевой чувствительности. М., 1991.
427. Бутхузи С.М., Абзианидзе Е.В., Беришвили В.Г. Сообщ. АН Грузии, 1983, 112, 149-152.
428. Бутхузи С.М., Сакварелидзе З.А. Тез. Всес. конф., посвящ. 100-летию со дня рождения акад. И.С.Бериташвили, 1985, с. 33.
429. Вальдман А.В., Игнатов Ю.Д. Центральные механизмы боли. Наука, Л., 1976.
430. Вейн А.М., Авруцкий М.Я. “Боль и обезболивание”. М., Медицина, 1997.
431. Герсамия З., Бегеладзе Л., Еркомаишвили И., Бекая Г.Л. Известия АН Грузии, сер. биол., А., 2002, 28, 1-2, 23-33.
432. Джеймисон Р. Н. Клиническое измерение боли. Москва, “Медицина”, 1998.
433. Инцкирвели Н.А., Бокерия Т.Б., Абзианидзе Е.В., Беришвили В.Г., Терашвили М.С., Сакварелидзе З.А., Бекая Г.Л. Актуальные вопросы клинич. и теоретич. медицины и биологии. Мат. Межд. конф. ученых медиков Черноморского бассейна, Трабзон, 2000, 36-37.

434. Калюжный ЛВ. Физиологические механизмы регуляции болевой чувствительности. М., Медицина, 1984.
435. Квривишвили Г., Митагвария Н.П. Росс. Физиол. ж. им Сеченова, 1999, 85, 12, 1489-1495.
436. Корели А.Г. Гиппокамп и эмоции. 1989, “Мецниереба”, Тбилиси.
437. Лазриев И.Л., Костенко Н.А., Лордкипанидзе Т.Г. Морфология, 2000, 118, 6, 21-25.
438. Лиманский Ю.П. Физиология боли. Киев, “Здоровья”, 1986.
439. Лиманский Ю.П., Лиманская Л.И. Проблема боли в современной медицине. Журнал практического врача. 2001. 2:37-39.
440. Лиманский Ю.П. Основные принципы функциональной организации ноцицептивных и антиноцицептивных систем мозга. Физиол. ж., 1989, 2, 110-21.
441. Лордкипанидзе Т.Г., Лазриев И.Л., Костенко Н.А. Сообщ. АН Грузии, 1991, 142, 3, 633-636.
442. Мелзак Р. Загадка боли : пер. с англ. / Мелзак Р. М.: Медицина, 1981. 233 с.
443. Микиашвили Н.А., Гогуадзе Р.П., Чипашвили М.Д., Алексидзе Н.Г. Сообщ. АН Грузии, 1995, 2, 387-391.
444. Надарейшвили К.Ш., Иорданишвили Г.С., Николайшвили М.М., Мелитаури Н.Н. Изв. АН Грузии, сер. биол., 1991, 17, 4, 31-40.
445. Николайшвили М.И. Автореф. докт. дисс., 1998, Тбилиси.
446. Ониани Т.Н. Интегративная функция лимбической системы. 1980, “Мец-

ниереба”, Тбилиси.

447. Осипова Н. А. Новиков Г. А. Прохоров Б. М. Новые патогенетические средства снижения интенсивности хронической боли. Москва, Издательство “Медицина”, 1998.
448. Психологические тесты (под редакцией А.А. Карелина: в 2-х т.). М.: Гуманит.изд. центр ВЛАДОС, 1999.
449. Ройтбак А.И. Глия и ее роль в нервной деятельности. СПб., Наука, 1993.
450. Сакварелидзе З.А. Автореф. докт. дисс., Тбилиси, 1995.
451. Соловьев В.Д, Бектимиров Т.А. Интерфероны в теории и практике медицины. М., “Медицина”, 1981, 301с.
452. Шиман А.Г. Сайкова Л.А. Кирьянова В.В. Лечение болевого синдрома. Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова, 2001.