

## СЕГМЕНТАРНЫЕ АНАТОМИЧЕСКИЕ СТРУКТУРЫ СТВОЛА МОЗГА, УЧАСТВУЮЩИЕ В МЕХАНИЗМАХ ФОРМИРОВАНИЯ ГОЛОВНОЙ БОЛИ

СОКОЛОВ А. Ю., академик РАМН ИГНАТОВ Ю. Д.

*Институт фармакологии им. А. В. Вальдмана Санкт-Петербургского государственного  
медицинского института им. акад. И. П. Павлова,  
Санкт-Петербург*

**Соколов А. Ю., Игнатов Ю. Д.** Сегментарные анатомические структуры ствола мозга, участвующие в механизмах формирования головной боли // Мед. акад. журн. 2010. Т. 10. № 2. Р. 17–31. Институт фармакологии им. А. В. Вальдмана Санкт-Петербургского государственного медицинского института им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, 197089, ул. Льва Толстого, 6/8.

В обзоре представлена анатомо-физиологическая характеристика структур нервной системы, участвующих в механизмах развития головной боли. Основное внимание уделено системе тройничного нерва, его строению и функции на периферии и в ЦНС. Рассмотрены связи тройничных ядер с некоторыми другими стволовыми образованиями в контексте их вовлечения в патогенез цефалгий. Дана общая характеристика нейронов тригемино-цервикального комплекса и афферентных волокон ветвей тройничного нерва.

*Ключевые слова:* тройничный нерв, головная боль, ствол мозга, нейроанатомия.

**Sokolov A.Yu., Ignatov Yu.D.** Segmental anatomic brainstem structures involved in the development of headache // Med. Acad. Journ. 2010. Vol. 10. № 2. P. 17–31. Valdman Institute of Pharmacology of Pavlov State Medical University, St. Petersburg, 197089.

The review provides information on anatomic and physiological characteristics of nervous structures involved in the development of headache. Particular attention is given to the trigeminal complex, structural and functional organization of its peripheral and central components. The connections between trigeminal nuclei and several brainstem structures in aspect of their involvement in the pathogenesis of cephalgia are examined. The general properties of neurons of the trigemino-cervical complex and afferent fibers of the trigeminal nerve branches are characterized.

*Key words:* trigeminal nerve, headache, brainstem, neuroanatomy.

Для корреспонденции: Соколов Алексей Юрьевич, к.м.н., м.н.с. лаборатории экспериментальной фармакологии цефалгий отдела нейрофармакологии Института фармакологии им. А.В. Вальдмана СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова; тел. раб. 499-70-39; e-mail: leshasokolov1@rambler.ru

### ВВЕДЕНИЕ

Согласно международной классификации головных болей, различают первичные и вторичные цефалгии. Вторичные головные боли являются следствием и нередко единственным симптомом какого-либо другого заболевания, тогда как первичные цефалгии, к которым относятся мигрень, головная боль напряжения и группа тригеминальных автономных цефалгий, являются самостоятельным идиопатическим расстройством [106]. В настоящем обзоре речь пойдет о нейроанатомии первичных болей, хотя все описываемые структуры участвуют в механизмах развития любых цефалгий.

Принято считать, что в патогенез первичных головных болей в различной степени вовлечены как интра-, так и экстракраниальные анатомические образования, общность иннервации которых во многом определяет и объясняет клиническую картину

различных нозологических форм цефалгий. Однако ключевую роль в этом процессе играют твердая мозговая оболочка и ее сосуды, находящиеся под контролем сенсорных и вегетативных нервов [55, 93].

### АФФЕРЕНТНАЯ ИННЕРВАЦИЯ ТВЕРДОЙ МОЗГОВОЙ ОБОЛОЧКИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Основной вклад в афферентную иннервацию твердой мозговой оболочки вносит тройничный нерв, формирующий вместе с сетью менингеальных и мозговых сосудов функционально единую тригемино-васкулярную систему [76, 121].

У человека тройничный нерв по своему характеру смешанный. В ЦНС он представлен одним двигательным и тремя чувствительными (мостовое, мезэнцефалическое и спинномозговое) ядрами, за-

легающими на протяжении среднего, ромбовидного, продолговатого и верхних (С1-С2, по некоторым данным до С4) сегментов спинного мозга, а на периферии – тремя нервами, называемыми также ветвями тройничного нерва, отходящими от переднего края тройничного (Гассерова) ганглия. Этот узел представляет собой совокупность тел ложных униполярных нейронов, аксоны которых, образуя чувствительный корешок, идут к мостовому и спинальному ядрам тройничного комплекса, а периферические отростки – дендриты – формируют сенсорные волокна всех ветвей тройничного нерва.

Первая ветвь, или глазной нерв, иннервирует твердую мозговую оболочку передней черепной ямки, свода черепа, верхнего и нижнего сагиттальных синусов, намета мозжечка и серпа большого мозга, а также кожу лобно-теменной области, корня носа и верхнего века, слизистую оболочку передней части полости носа, решетчатого лабиринта, лобной и клиновидной пазух, слезную железу и глазное яблоко. В целом, зона иннервации этой ветви – ткани головы выше уровня глазной щели.

Вторая ветвь, или верхнечелюстной нерв, отдав еще до выхода из черепа менингеальную ветвь, идущую к твердой мозговой оболочке в области средней черепной ямки, намету мозжечка и серпу мозга, иннервирует кожу нижнего века, боковой стенки носа и верхней губы, части лба и височной области, слизистую оболочку полости носа, твердого и мягкого неба и щеки, а также верхнечелюстную пазуху и зубы верхней челюсти. В целом, зона иннервации второй ветви проецируется на среднюю часть лица между глазной щелью и углом рта.

Третья ветвь, или нижнечелюстной нерв, отдает тонкую менингеальную ветвь, иннервирующую твердую мозговую оболочку и ее сосуды в средней и частично задней черепных ямках и серп мозга. Далее, разделившись на две основные ветви, он иннервирует ткани нижней части головы, полости рта, уха, височной области, височно-нижнечелюстной сустав, нижнюю губу и зубы нижней челюсти, а также жевательную мускулатуру и некоторые мышцы шеи. Следовательно, «зона ответственности» этой ветви – ткани головы ниже уровня угла рта. Из всех нервов тройничного комплекса третья ветвь является смешанной, имея в своем составе помимо чувствительных еще и двигательные волокна, иннервирующие жевательную мускулатуру. Примечательно, что по ходу ветвей тройничного нерва присутствуют вегетативные парасимпатические ганглии, аксоны нейронов которых формируют постганглионарные волокна, присоединяющиеся к указанным ветвям и достигающие в их составе менингеальные сосуды [4, 6].

Твердая мозговая оболочка задней черепной ямки вплоть до намета мозжечка, включая поперечный и

затылочный синусы, иннервируется также и из альтернативных тройничному нерву источников. В частности, она получает чувствительные волокна трех верхних шейных спинномозговых нервов, в первую очередь большого затылочного нерва – задней ветви второго шейного нерва, иннервирующего также мягкие ткани затылочной области и некоторые задние мышцы шеи [29, 62, 121]. Большой затылочный нерв формируется периферическими отростками нейронов спинального узла, аксоны которых образуют синапсы с клетками заднего рога на уровне соответствующих сегментов (С1-С4) спинного мозга. Этот же участок твердой мозговой оболочки иннервируется еще и сенсорной менингеальной ветвью блуждающего нерва, которая представляет собой дендриты ложных униполярных клеток, расположенных в верхнем чувствительном узле. Центральные отростки этих нейронов направляются в продолговатый мозг и оканчиваются большей частью в ядре одиночного тракта [4, 6]. Кроме этого, твердая мозговая оболочка может получать чувствительные волокна языколоточного нерва [14]. Наличие у твердой мозговой оболочки внутригеминальных афферентов может отчасти объяснить описываемые в литературе казуистические факты сохранения кластерной головной боли после резекции чувствительного корешка тройничного нерва [89, 74].

Несмотря на участие в проведении сенсорной информации от мозговых оболочек и ее сосудов всех трех подразделений тройничного нерва, а также большого затылочного и блуждающего нервов, в литературе указывается роль офтальмической ветви как основного проводника менингеального афферентного потока, что, собственно, и определяет преимущественную локализацию первичных головных болей в лобно-глазнично-височной области [62, 93].

## ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРВИЧНЫХ АФФЕРЕНТОВ ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА

Гистологический состав первичных афферентов нейронов Гассерова узла представлен преимущественно тонкими миелинизированными Аδ- и немиелинизированными С-волоконками со скоростями проведения импульсов в пределах 2–30 м/сек и 0,5–2 м/сек соответственно [37, 93, 99]. В свою очередь, среди Аδ-волокон выделяют «медленную» (2–5 м/с) и «быструю» подгруппы (5–25 м/с), хотя подобное их ранжирование представляется весьма условным [127]. Диаметр указанных проводников колеблется в среднем от 0,5 до 5 мкм и, как правило, прямо пропорционален размеру тела «материнской» клетки [129].

Участие Аδ- и С-волокон в обеспечении сенсорной менингеальной иннервации подтверждается ней-

рофизиологическими данными о различных латентных периодах ответов нейронов тройничных стволовых ядер при одиночном электрическом раздражении твердой мозговой оболочки. Указанные латентности обратно пропорциональны скорости проведения нервного импульса в тригемино-вазкулярной системе, что, учитывая расстояние от области стимуляции до места регистрации, позволяет эту скорость рассчитать и тем самым определить тип волокна [19, 21, 35, 37, 73].

На периферии свободные нервные окончания Аδ- и С-волокон имеют множество концевых разветвлений с мелкими аксоплазматическими выпячиваниями и, образуя рыхлую сеть вокруг менингеальных сосудов, выполняют функцию специфических висцеральных ноцицепторов [93, 123, 124]. В зоне периваскулярной арборизации афферентных терминалей обнаружено большое количество тканевых тучных клеток, находящихся с ними в непосредственном контакте [82, 131]. Поскольку само нервное волокно непосредственно участвует в механизмах трансдукции, в литературе существует определенное упрощение и унификация терминологии, при которых понятия «Аδ-/С-волокна» и «Аδ-/С-ноцицепторы» часто являются синонимами [14, 72, 83].

Менингеальные рецепторы имеют высокий порог и предположительно, являясь в нормальных условиях (например, при физиологических параметрах внутричерепного давления) «молчащими» [35, 127], активируются термическими, механическими и химическими раздражителями преимущественно повреждающей интенсивности [138]. Считается, что особенностью интракраниальной чувствительной иннервации является ее селективная ноцицептивная функция, обеспечивающая восприятие любых сенсорных стимулов как болевых [93, 127]. Тем не менее, являясь основными проводниками болевой чувствительности, Аδ- и С-волокна способны также передавать и ноцицептивную информацию [123, 127].

Механочувствительность тройничных ноцицепторов различна и зависит от субпопуляции волокна, окончанием которого они являются [95]. Так, С- и «быстрые» Аδ-афференты имеют низкую механочувствительность, а почти все «медленные» Аδ-проводники обладают противоположными качествами. При этом для всех менингеальных механоцепторов характерна быстрая адаптация к раздражающим стимулам [127].

Важным свойством менингеальных ноцицепторов является их высокая хемочувствительность [54, 120, 127], которая определяется экспрессией в их мембране разнообразных рецепторов, активируемых протонами, ионами калия и арахидоновой кислотой, а также рецепторов гистамина, серотонина, проста-

гландинов, пуринов и кининов [138]. Потенцируя эффекты друг друга, эти химические агенты не только непосредственно активируют, но и сенситизируют ноцицепторы к механическим раздражителям [72, 120], следствием чего является сдвиг перцепции стимулов с развитием интракраниальной аллодинии. Наибольшей хемочувствительностью и способностью к сенситизации обладают сенсорные окончания С-волокон. Не менее трети всех «быстрых» Аδ-волокон абсолютно невосприимчивы не только к механическим, но и к химическим раздражителям, т. е. сенситизировать их практически невозможно. Функциональная роль этой «немой» субпопуляции афферентов твердой мозговой оболочки остается неясной [127].

Первичные афферентные Аδ- и в несколько большей степени С-волокна обладают эфферентной, или эффекторной функцией, т. е. способностью секретировать в иннервируемую ткань различные биологически-активные вещества. В цитоплазме периферических и центральных отростков нейронов тройничного ганглия, выступающих связующим звеном между менингеальными сосудами и нейронами сенсорного ядерного комплекса, содержится ряд химических субстанций, обладающих вазодилатирующими, провоспалительными, аллогенными и нейромедиаторными свойствами. К их числу относятся пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP), субстанция P (SP), ноцицептин, нейрокинин А (НКА), активирующий аденилатциклазу гипофизарный полипептид (РАСАР), монооксид азота (NO) и глутамат [1, 55, 99]. Экзоцитоз CGRP, SP, НКА, NO и, возможно, глутамата из периферических сенсорных терминалей тройничного нерва вследствие их антидромной активации приводит к развитию асептического воспаления сосудов мозговых оболочек с последующей ортодромной стимуляцией тригеминальных афферентов. Этот механизм считается одним из ключевых звеньев патогенеза мигрени и ставится во главу угла тригемино-вазкулярной теории этого заболевания [1, 101]. В свою очередь, высвобождающиеся из окончаний аксонов клеток Гассерова узла CGRP, NO, глутамат и, возможно, SP играют роль медиаторов и модуляторов нейротрансмиссии в передаче ноцицептивного сигнала стволовым нейронам в первом синапсе тригемино-вазкулярного пути [76, 99].

Кроме Аδ- и С-проводников, в составе афферентных путей тройничного нерва имеются и высокоскоростные (порядка 100 м/сек) толстые миелинизированные Аβ-волокна, передающие тактильную и проприоцептивную информацию от всех иннервируемых структур [5, 123]. Не исключено участие Аβ-афферентов в передаче и болевых сигналов. Есть данные о значительном проценте Аβ-волокон в

составе ветвей тройничного нерва, иннервирующих пульпу зубов, т. е. область, где боль является доминирующей сенсорной модальностью [129]. Относительно участия Аβ-проводников непосредственно в интракраниальной иннервации мнения авторов расходятся. Большинство говорит о почти эксклюзивном «снабжении» мозговых оболочек и их сосудов только Аδ- и С-афферентами [14, 20, 35, 93, 120]. Однако в некоторых работах приводятся данные, свидетельствующие о наличии в составе иннервирующих твердую мозговую оболочку афферентов значительного количества толстых миелинизированных волокон диаметром более 5 мкм [127, 128].

### СТВОЛОВЫЕ СЕНСОРНЫЕ ЯДРА ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА

Первичной и главной центральной проекцией тройничных афферентов является сенсорный ядерный комплекс n. trigeminus. После входа в ствол мозга чувствительный корешок тройничного нерва разделяется на восходящий и нисходящий пучки, причем в состав последнего попадают преимущественно проводники болевой информации. Проводники короткого восходящего пучка образуют синапсы с нейронами главного (мостового) ядра тройничного нерва. Волокна нисходящего пучка, формируя спинальный тройничный тракт, являющийся аналогом тракта Лиссауэра, следуют параллельно спинномозговому ядру и оканчиваются на его клетках [5, 6, 99, 123].

Спинальное ядро тройничного нерва является основным коммуникационным центром проведения болевой и температурной чувствительности и играет ключевую роль в передаче ноцицептивной информации не только от мозговых оболочек, но и от тканей лица, роговицы глаза, полости рта, зубов, слизистой носа и черепных пазух [4, 94, 123, 124, 137]. Известно, что разрушение тройничного тракта вызывает аналгезию и не изменяет тактильную чувствительность [123, 129, 137]. В исследованиях на крысах и обезьянах было показано, что нейроны спинального ядра посылают свои билатеральные проекции к главному и мезенцефалическому ядрам тройничного комплекса [56, 105, 135], являющимися, соответственно, коммуникационными центрами проводящих путей преимущественно тактильной и проприоцептивной чувствительности от тканей головы [4]. Мезенцефалическое ядро рассматривается как гомологичная тройничному ганглию структура, представляющая собой скопление не вторичных, а первичных сенсорных нейронов [2, 77, 123, 135].

Каждая ветвь тройничного нерва имеет соматотопически упорядоченные терминальные области распределения в спинальном ядре [123]. Установлено,

что, в целом, идущие в составе тройничного тракта волокна мандибулярного подразделения заканчиваются в ядре преимущественно более рострально и локализованы дорсально или дорсомедиально, большая часть аксонов офтальмического дивизиона следует максимально каудально в вентральные и вентролатеральные участки ядра, а максиллярная ветвь занимает промежуточное положение [5, 129, 134, 143]. Таким образом, «представительство» в пределах спинномозгового ядра офтальмической ветви, о превалирующем участии которой в проведении ноцицептивной афферентации от твердой мозговой оболочки уже говорилось выше, постепенно расширяется в каудо-вентральном направлении.

В спинальном ядре выделяют три подъядра [35, 123], располагающихся в ростро-каудальном направлении в следующем порядке: оральное, интерполярное и каудальное, причем последнее по своим функциональным и морфологическим свойствам аналогично заднему рогу спинного мозга, и его даже называют «задний рог ствола» или «медуллярный задний рог» [26, 124, 137]. Между подъядрами существуют билатеральные связи, что доказано многочисленными иммуногистохимическими экспериментами [56, 105, 134]. У крыс микроинъекции морфина в каудальное подъядро налоксон-обратимо ингибировали ноцицептивную активность нейронов орального подъядра [48]. Установлено, что все три подъядра принимают участие в обработке болевой информации от краниофациального региона, дублируя и модулируя активность друг друга, хотя некоторые авторы указывают на преобладающую роль каудального подъядра [56, 65, 87, 123, 137].

Таким образом, спинномозговое ядро является целостной анатомо-физиологической структурой с некоторой функциональной избыточностью, поскольку процессинг ноцицептивного сигнала может происходить в различных подъядрах независимо от «адреса» его первичного поступления и пути доставки.

### ТРИГЕМИНО-ЦЕРВИКАЛЬНЫЙ КОМПЛЕКС

Каудальное подъядро спинального ядра простирается до уровня С3-С4, формируя весьма обширную зону перекрытия с ипсилатеральным задним рогом верхних шейных сегментов спинного мозга [4, 121, 123], т. е. в интервале от С1 до С4 серое вещество каудального субъядра является смежным с серым веществом спинального заднего рога, что определяет морфологическую и функциональную общность этих структур и позволяет расценивать их как единое нейроанатомическое образование, получившее название «тригемино-цервикальный комплекс» [21–23, 30, 62,

121]. На нейронах этого комплекса конвергируют соматические и висцеральные афференты всех подразделений тройничного нерва, а также чувствительные волокна передних и задних ветвей верхних шейных спинномозговых нервов и, частично, блуждающего, лицевого и языкоглоточного нервов [2, 5, 30, 33, 46, 53, 100, 114, 115, 123]. Кроме того, учитывая организацию сегментарного аппарата спинного мозга, при которой часть волокон болевой чувствительности перед входом в задний рог может в составе тракта Лиссауэра подниматься или опускаться в пределах трех сегментов, нейроны тригемино-цервикального комплекса получают ноцицептивные сигналы и по некоторым афферентам грудного сплетения [3, 4, 29]. Конвергенция кожно-мышечно-висцерального центростремительного сенсорного потока от тканей головы, шеи и верхнего плечевого пояса на клетках тригемино-цервикального комплекса является анатомо-физиологической основой формирования любых головных болей и объясняет не только локализацию, но и обширную иррадиацию боли во всем цервикокранио-фациальном регионе [30, 113, 121]. По этой причине тригемино-цервикальный комплекс можно считать важнейшим нейроанатомическим образованием ЦНС, участвующим в патогенезе головных болей [20–22, 39, 55, 58, 93].

В тригемино-цервикальном комплексе, как и в заднем роге спинного мозга, цитоархитектонически выделяют пять [88, 139], а по некоторым данным, шесть или четыре [48, 123, 19, 21] нейронных слоя (пластин Рекседа). Для простоты изложения их можно разделить на поверхностные (пластины I и II – краевая зона и желатинозная субстанция соответственно) и глубокие (пластины III–V, или собственное ядро) [3, 9, 14, 37]. Составляющие их нейроны функционально гетерогенны и по своим нейрофизиологическим характеристикам могут быть разделены на три основные группы.

Первая состоит из молчащих в покое клеток, локализованных преимущественно в поверхностных и пятой пластине и активируемых исключительно болевыми стимулами или раздражением Аδ- и С-волокон. Это так называемые специфические ноцицептивные или высокопороговые нейроны [88]. Одновременное ноцицептивное раздражение Аδ- и С-афферентов может вызвать у этих клеток классический двухфазный ответ с ранним коротколатентным (Аδ-вход) и поздним длиннолатентным (С-компонент) паттернами спайковой активности [19, 37].

Вторую группу составляют низкопороговые нейроны, отвечающие только на тактильное раздражение рецептивных полей. Встречаются они, как правило, в глубоких слоях и получают моносинаптические входы Аβ-волокон [14, 37, 123].

Третья популяция включает клетки, отвечающие как на болевые, так и на неповреждающие воздействия [123]. Это «мультирецептивные» нейроны широкого динамического диапазона, которые локализуются во всех (преимущественно глубоких) слоях тригемино-цервикального комплекса и играют ведущую роль в дискриминативном анализе тройничных сенсорных стимулов [19, 88]. Эти клетки также могут реагировать на одновременное раздражение Аδ- и С-входов двумя фазами ответов [9, 35]. Именно нейроны широкого диапазона получают преобладающее количество конвергентных входов от экстракраниальных соматических и интракраниальных висцеральных структур, что, собственно, и лежит в основе возникновения головных болей определенной локализации. Для нейронов этой группы также свойствен феномен «взвинчивания» (wind-up). Клиническим коррелятом этого феномена является частотно-зависимая временная суммация ноцицептивного раздражения, сопровождающаяся ростом болевой перцепции [47]. Эффект «взвинчивания» тройничных мультирецептивных нейронов провоцируется стимуляцией только экстракраниальных рецептивных полей и не развивается при раздражении твердой мозговой оболочки [35]. Поскольку wind-up сопровождается ростом возбудимости нейронов, он иногда рассматривается как одна из возможных причин развития центральной сенситизации [35, 47].

Описанные группы нейронов находятся под контролем клеток желатинозной субстанции, составляющих популяцию интеронейронов, необходимых для обработки сенсорной информации на сегментарном уровне [3, 123]. Желатинозная субстанция получает афферентную импульсацию преимущественно по С-волокам [55], причем плотность этих входов в спинальное ядро неодинакова – она существенно нарастает в росто-каудальном направлении. В результате такого неравномерного распределения С-входов ноцицептивный сигнал идет до нейронов глубоких пластин всех подъядер спинального ядра по как минимум 2-синаптическому пути с участием вставочных нейронов желатинозной субстанции преимущественно каудального подъядра. Наличие данной нейроанатомической петли подтверждается нейрофизиологическим парадоксом, суть которого заключается в том, что латентности С-ответов нейронов орального подъядра больше по сравнению с таковыми клеток каудального подъядра, хотя первичные волокна в составе спинального тройничного тракта проходят меньшее расстояние до орального подъядра [137]. Каудальная деафферентация при перерезке тройничного тракта нарушает С-ответы и не влияет на Аδ-вызванную активность нейронов орального подъядра [107]. Кроме этого, С-компонент ответной реакции нейронов глубоких слоев как орального, так

и каудального подъядер нарушается микроинъекцией морфина в желатинозную субстанцию каудального подъядра [48].

Помимо возбуждающих глутаматергических интеронейронов, желатинозная субстанция содержит сеть тормозных ГАМК-, глицин- и энкефалинергических вставочных нейронов, модулирующих афферентные входы в тригемино-цервикальный комплекс как пре-, так и постсинаптическими механизмами [56, 84, 108, 123]. Очевидно, что нарушение баланса тормозных и возбуждающих влияний в пользу последних из-за резко возросшей болевой афферентации может приводить к повышению возбудимости высокопороговых и мультирецептивных нейронов, развитию их сенситизации и «прорыву» ноцицептивного потока в вышележащие структуры ЦНС.

### ТРИГЕМИНО-СОЛИТАРНЫЕ СВЯЗИ

Спинномозговое ядро тройничного нерва образует многочисленные билатеральные связи с чувствительным ядром одиночного (солитарного) тракта, являющимся общим для блуждающего, лицевого и языкоглоточного нервов [4, 105, 143]. Указанные нервы осуществляют смешанную сенсомоторную и парасимпатическую иннервацию различных тканей головы и играют заметную роль в развитии головных болей и обеспечении сопутствующей вегетативной симптоматики за счет формирования сомато-висцеральных рефлексов, в том числе и с вовлечением органов отдаленных регионов, например желудочно-кишечного тракта и сердца. Солитарное ядро имеет висцеротопическую организацию и получает вкусовые, гастроинтестинальные, кардиоваскулярные и респираторные афференты, являясь для них первой релейной станцией в передаче висцеросенсорной информации ко всем центральным автономным регионам [25]. В продолговатом мозге солитарное ядро, представляющее собой продольный тяж серого вещества, располагается дорсомедиально и параллельно спинальному ядру [6], что облегчает участие всех подъядер последнего в формировании межъядерных отношений. Существуют как тригемино-солитарные, так и солитарно-тройничные пути, т. е. эта связь является обоюдно с образованием так называемой тригемино-солитарно-тройничной петли [143]. Кроме того, некоторая часть афферентных волокон тройничного нерва изначально оканчивается непосредственно на нейронах ядра одиночного тракта [71, 110, 123, 144].

Таким образом, спинальное и солитарное ядра получают прямые афферентные реципрокные проекции V, VII, IX и X пары черепных нервов и, кроме того, имеют мощные межъядерные связи. С функциональной точки зрения, эти ядра в совокупности с веществом заднего рога верхних шейных спиналь-

ных сегментов представляют собой единый нейросенсорный аппарат – тригемино-цервико-солитарный комплекс. Это образование является важнейшей сегментарной релейной станцией, где конвергируют и взаимодействуют практически все сомато-висцеральные афферентные потоки от экстра- и интракраниальных структур и верхней части туловища, что подтверждается данными нейрофизиологических и нейроанатомических исследований, а также клиническими наблюдениями [123].

### РОЛЬ ТРИГЕМИНО-ЦЕРВИКО-ВАГАЛЬНОЙ КОНВЕРГЕНЦИИ В МЕХАНИЗМАХ ФОРМИРОВАНИЯ ГОЛОВНЫХ БОЛЕЙ

У животных электрическая, механическая или химическая стимуляция мозговых оболочек, слизистых полостей рта или носа, пульпы зуба, роговицы и наружных тканей головы в областях иннервации всех трех ветвей тройничного нерва сопровождается увеличением спайковой активности нейронов тригемино-цервикального комплекса [7, 27, 35, 100, 130] и/или экспрессией в них *c-fos*-белков [55, 67–69, 71, 99, 132]. Эти наблюдения объясняют не только известную при большинстве цефалгий локализацию боли в лобно-глазнично-височном регионе, но и ее иррадиацию в максиллярную и мандибулярную области по ходу соответствующих нервов [37]. Кроме того, центральная конвергенция чувствительных волокон различных подразделений тройничного нерва определяет коморбидность лицевых и головных болей, что нередко встречается при стоматологических заболеваниях, синуситах, дисфункции височно-нижнечелюстного сустава, невралгии тройничного нерва и т. д. [123, 98, 36, 104].

У добровольцев механическое раздражение большого затылочного нерва и механическая или электрическая стимуляция твердой мозговой оболочки или краниальных сосудов сопровождались появлением ипсилатеральной головной боли [113, 55, 125]. Блокада большого затылочного нерва анестетиком прилокаином достоверно увеличивала латентность R2-компонента мигательного рефлекса, позволяющего оценивать проведение импульса в системе тройничного нерва [40]. У крыс электрическая стимуляция этого нерва или химическое раздражение его кожно-мышечных рецептивных полей не только приводили к росту частоты разрядов нейронов тригемино-цервикального комплекса или накоплению в них *c-fos*-протеинов, но и существенно повышала их возбудимость при активации менингеальных входов [19, 78, 109]. В свою очередь, химическое раздражение твердой мозговой оболочки достоверно облегчало ответы нейронов тригемино-цервикального

комплекса при электрической стимуляции большого затылочного нерва или ноцицептивном механическом воздействии на глубокие мышцы шеи [21]. Эти результаты подтверждают наличие анатомической базы для развития цервикогенных цефалгий [29, 30, 32, 136] головных болей напряжения [16–18] и для возможного распространения головной боли при мигрени на затылочную и шейную области [37, 62].

Конвергенция менингеальных и соматических (цервикальных) ноцицептивных потоков на нейронах тригемино-цервикального комплекса объясняет причину, по которой до 40% пациентов с мигренью отмечают боль в воротниковой зоне как начало классической атаки их заболевания [116, 121]. Нередко определяемые у больных с мигренью, головными болями напряжения и кластерной цефалгией так называемые миофасциальные триггерные точки в шейно-затылочной области, механическая стимуляция которых может спровоцировать приступ основного заболевания, а инфильтрация местными анестетиками предотвратить его или купировать, также могут служить доказательством существования мышечно-висцеральной конвергенции, равно как и успешное использование ботулотоксина в превентивном лечении первичных головных болей [42, 43, 57, 91].

В клинической практике блокада большого затылочного нерва местными анестетиками и глюкокортикоидами [8, 13, 41, 111, 113] успешно используется для лечения рефрактерных к фармакотерапии кластерной головной боли и мигрени. Интересно, что и «противоположные» процедуры, такие, как электрическая стимуляция этого нерва [60, 80, 86] или даже массаж шейно-затылочной области [115], так же могут быть эффективны при этих заболеваниях как для купирования приступа, так и в качестве превентивной меры. Высказывается предположение, что тригемино-цервикальные конвергентные механизмы могут быть как ингибиторными (с вовлечением системы «диффузного ноцицептивного ингибиторного контроля»), так и возбуждающими и приводить, соответственно, либо к угнетению, либо к индукции или потенцированию боли. Причем тип конвергенции зависит не от интенсивности стимула, а от исходного состояния пациента и его ноцицептивного статуса. Например, стимуляция большого затылочного нерва у пациентов с мигренью во время приступа может облегчить боль, а в межприступный период, наоборот, индуцировать мигренозную атаку [115].

Электрическое раздражение ветвей блуждающего нерва сопровождается усилением спайковой активности нейронов тригемино-цервикального комплекса у обезьян и крыс [46, 100] и увеличением экспрессии c-fos-белков в ипсилатеральных спинальном и солитарном ядрах [33]. Кроме этого, в опытах на кошках показано, что электрическое раздражение верхнего

сагиттального синуса вызывает ответную спайковую реакцию нейронов ядра одиночного тракта [70]. У крыс стимуляция окончаний тройничного нерва капсаицином приводила к накоплению c-fos-белков в указанных нейронах [132]. У кошек и обезьян электрическое раздражение средней менингеальной артерии сопровождалось c-fos-экспрессией в клетках тригемино-цервикального комплекса и ядра солитарного тракта, причем билатерально по отношению к стороне стимуляции [69]. У крыс после ваготомии происходило достоверное снижение c-fos-позитивных клеток в спинальном и солитарном ядрах после инъекции адьюванта Фрейнда в жевательную мышцу [71]. Эти данные подтверждают реципрокное распределение центральных окончаний чувствительных волокон блуждающего и тройничного нервов на ядрах тригемино-цервикально-солитарного комплекса и свидетельствуют о том, что стимуляция вагуса вполне может спровоцировать появление головной боли. Описан случай появления унилатеральной боли в нижней части лица у пациентов, ранее не страдавших головными болями, при стимуляции блуждающего нерва в рамках противоэпилептического лечения [45].

Однако в клинике электрическое и даже механическое раздражение блуждающего нерва успешно используется для борьбы с рефрактерной к фармакотерапии кластерной цефалгией и мигренью, в том числе и в профилактических целях [53, 79, 90]. Клинический опыт подтверждается экспериментальными наблюдениями, где стимуляция вагуса угнетает центральное сегментарное восприятие ноцицептивных сигналов из областей иннервации разных ветвей тройничного нерва. Так, у крыс электрическое раздражение вагусных афферентов достоверно редуцирует ответы нейронов тригемино-цервикального комплекса на стимуляцию пульпы зуба [130], а также вызванные инъекцией формалина в вибриссную подушку экспрессию c-fos-протеинов в нейронах каудального подъядра и ноцицептивное поведение животных [33]. Ваготомия предотвращает индуцированную морфином редукцию вызванной воспалением височно-нижнечелюстного сустава c-fos-иммунореактивности в спинальном ядре у крыс [27].

Таким образом, вагусная стимуляция модулирует активность нейронов тригемино-цервикального комплекса и может как спровоцировать, так и купировать головную боль. По всей видимости, здесь также все зависит от исходного состояния тригемино-вазкулярной системы, что определяет включение либо возбуждающих, либо ингибиторных конвергентных механизмов. То есть у пациентов с цефалгиями стимуляция блуждающего нерва будет оказывать преимущественно лечебный эффект, в то время как у здоровых лиц она чревата появлением болевых ощущений в краниофациальном регионе.

## РОЛЬ ПАРАТРИГЕМИНАЛЬНОГО ЯДРА В ОБРАБОТКЕ НОЦИЦЕПТИВНОГО ПОТОКА ОТ ТКАНЕЙ ГОЛОВЫ

Определенную роль в обработке и трансляции болевой информации от тканей головы играет паратригеминальное ядро интерстициального серого вещества тройничного тракта, простирающегося вдоль дорсо-латерального края спинномозгового ядра на уровне интерполярного и каудального подъядер [85, 112]. Паратригеминальное ядро является функциональным дублером тригемино-цервико-солитарного комплекса. Действительно, на нейронах этого ядра конвергируют соматические и висцеральные афференты тройничного, языкоглоточного, блуждающего и верхних шейных нервов, для которых оно является альтернативной тригемино-цервико-солитарному комплексу первичной центральной релейной инстанцией [44, 85, 118]. Паратригеминальное ядро имеет множество прямых билатеральных эфферентных проекций в различные стволовые структуры, в частности солитарное, двойное и красное ядра, дорсальное парасимпатическое ядро вагуса, парабрахияльные ядра и вентральное постеромедиальное ядро таламуса [15, 44, 112]. Кроме того, существуют связи с нейронами контралатерального паратригеминального ядра и первой пластины ипсилатерального каудального подъядра [117].

Интеграция соматических и висцеральных сенсорных входов в паратригеминальное ядро и наличие разветвленных эфферентных связей его нейронов с автономными центрами ствола мозга определяют посредническую роль этого ядра в передаче первичной ноцицептивной информации структурам, обеспечивающим такие гомеостатические функции, как кардиоваскулярный и респираторный контроль, и терморегуляцию [52, 117]. Таким образом, паратригеминальное ядро является нейроанатомическим субстратом для обеспечения ряда сомато- и висцеро-висцеральных ноцицептивных рефлексов с участием сердечно-сосудистой и дыхательной систем [85, 118].

## СЕНСОМОТОРНЫЕ СВЯЗИ В СИСТЕМЕ ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА И ИХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ГОЛОВНЫХ БОЛЯХ

Связи сенсорных ядер тройничного нерва с его моторным ядром проявляются в дуге тригемино-тройничного рефлекса открывания пасти при интенсивной стимуляции слизистой рта, зубов или кожи в областях иннервации 1- и 2-й ветвей тройничного нерва. Афферентное звено дуги этого рефлекса – сенсорные волокна указанных ветвей, а эфферен-

тное – аксоны мотонейронов тригеминальных двигательных ядер. Рефлекс отражает степень свободы внутритройничного проведения сигнала и нередко нарушается при некоторых цефалгиях [11, 133].

Связи нейронов спинномозгового ядра с мотонейронами передних рогов шейных сегментов спинного мозга и спинального двигательного ядра добавочного нерва проявляются в ноцицептивных олигосинаптических тригемино-цервикальном и тригемино-спинальном рефлексах, суть которых заключается в непроизвольном втяжении или отдергивании головы за счет сокращения некоторых мышц шеи и плечевого пояса при болевой стимуляции тканей лица [122]. Показано, что тригемино-цервикальный рефлекс нарушается при головной боли напряжения, мигрени и кластерной цефалгии [96, 102, 103]. Вполне вероятно, что сенситизация нейронов спинального ядра может при участии обозначенных связей приводить к длительному повышению тонической импульсации указанных мотонейронов, что будет сопровождаться развитием стойкой ригидности мышц брахио-цервикальной области.

Защитный тригемино-фациальный мигательный рефлекс свидетельствует о наличии как прямых, так и опосредованных нейронами ядра одиночного тракта или ретикулярной формации проекций сенсорных клеток спинального ядра к мотонейронам двигательного ядра лицевого нерва [49, 50, 141–143]. Афферентным звеном дуги этого рефлекса является глазной нерв, а эфферентным – двигательные волокна п. facialis. Известно, что при некоторых первичных цефалгиях мигательный рефлекс нарушен, что свидетельствует о дисфункции центрального процессинга сенсорного стимула [51, 97].

## ВЕГЕТАТИВНАЯ ИННЕРВАЦИЯ ТВЕРДОЙ МОЗГОВОЙ ОБОЛОЧКИ И ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ В МЕХАНИЗМАХ ФОРМИРОВАНИЯ ГОЛОВНЫХ БОЛЕЙ

Помимо сенсорных окончаний тройничного нерва, мозговые оболочки получают проекции вегетативной нервной системы, которые идут в составе ветвей тройничного нерва и в большинстве своем следуют по ходу менингеальных сосудов [6]. Парасимпатическая иннервация сосудов мозговых оболочек осуществляется ветвями лицевого (большой каменистый нерв) и языкоглоточного (малый каменистый нерв) нервов. Большой каменистый нерв, тела преганглионарных нейронов которого лежат в верхнем слюноотделительном и слезном ядрах, а аксоны постганглионарных нейронов, тела которых находятся в крылонебном узле, контактируют непосредственно с менингеальными сосудами, иннервирует также слезную железу и железы слизистой



оболочки полостей рта и носа. Малый каменистый нерв, тела преганглионарных нейронов которого локализованы в нижнем слюноотделительном ядре, а волокна постганглионарных нейронов, тела которых лежат в ушном узле, образуют синапсы со стенкой сосудов мозговых оболочек, иннервирует также околушную слюнную железу [4, 6, 55, 93].

Все анатомические образования, находящиеся под парасимпатическим контролем лицевого и языкоглоточного нервов, получают чувствительные волокна ветвей тройничного нерва, что предопределяет тесное взаимодействие сенсорной и автономной систем, имеющее чрезвычайно важное значение в патогенезе цефалгий как для инициации и/или потенцирования болевого приступа, так и для развития вегетативных реакций. Морфологическим субстратом такого взаимодействия являются не столько общие участки иннервации, сколько прямые и опосредованные ядром одиночного пути связи между парасимпатическими ядрами и спинальным ядром, замыкающие дугу тригемино-парасимпатических, в частности тригемино-фациальных и тригемино-вагальных, рефлексов [25, 59, 105].

Тригемино-фациальный рефлекс заключается в активации парасимпатических влияний лицевого нерва в ответ на ноцицептивное раздражение тройничных афферентов [59, 63, 80]. Рефлекс существует в норме, однако при некоторых цефалгиях он в различной степени усилен вследствие возможного центрального дезингибирования [61, 64, 66]. При этом на фоне преобладания парасимпатического тонуса происходит угнетение местных симпатических влияний [80, 81]. Клиническими проявлениями тригемино-фациального рефлекса во время головной боли являются краниальные автономные симптомы: миоз, птоз, лакримация, инъекция склер, заложенность носа, риноррея и периорбитальный отек, наиболее ярко выраженные при тригеминальных автономных цефалгиях [31, 59, 92] и сильных приступах мигрени [1, 126, 64, 81].

Известно, что ноцицептивная стимуляция менингеальных окончаний тройничного нерва сопровождается увеличением экспрессии *c-fos*-белков в нейронах верхнего слюноотделительного ядра [75]. В свою очередь, фоновая активность нейронов тройничного ганглия прямо пропорционально зависит от частоты разрядов клеток этого ядра [34]. Электрическая стимуляция верхнего слюноотделительного ядра сопровождается увеличением активности нейронов тригемино-цервикального комплекса [10]. Доказано существование прямых проекций из каудального подъядра в верхнее слюноотделительное ядро [105]. Результаты этих исследований в совокупности с клиническими наблюдениями свидетельствуют о том, что получающие менингеальные ноцицептивные

импульсы нейроны каудального подъядра могут запускать парасимпатический поток из верхнего слюноотделительного ядра, который, в свою очередь, индуцирует развитие менингеального васкулита с пропотеванием белков и высвобождением воспалительных медиаторов, что дополнительно активирует и /или сенситизирует менингеальные ноцицепторы [121]. Следствием этого может быть прогрессивное увеличение парасимпатической медиации, что нередко наблюдается во время приступа некоторых головных болей. Это подтверждается, в частности, тем, что блокада крылонебного ганглия лидокаином может частично или полностью купировать приступ мигрени [140]. В то же время первичная парасимпатикотония может выступать в качестве самостоятельного триггера атаки головной боли, вызывая цереброваскулярные изменения, сопровождающиеся активацией и сенситизацией окончаний тройничных афферентов [38, 62].

При участии ядра одиночного пути нейроны спинального ядра могут модулировать активность преганглионарных клеток нижнего слюноотделительного ядра и дорсального ядра блуждающего нерва [143], причем с последним имеются также прямые и опосредованные ретикулярной формацией или паратригеминальными ядрами связи [15, 24, 119]. Нейрофизиологическим подтверждением этих проекций является тригемино-вагальный рефлекс, суть которого заключается в нарушении работы сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта с развитием брадикардии, гипотензии, апноэ и гипертонии желудка при болевой стимуляции сенсорных волокон тройничного нерва [110]. Перечисленные симптомы в сочетании с другими вегетативными расстройствами, такими, как гипергидроз, полиурия, озноб, учащенный стул, рвота, боли в животе и т. д., нередко сопутствуют головной боли, например, при сильном мигренозном приступе.

Симпатическая иннервация сосудов мозговых оболочек осуществляется ветвями наружного и внутреннего сонных и позвоночного сплетений, сформированных по ходу одноименных артерий из постганглионарных волокон нейронов, тела которых находятся в верхнем шейном и звездчатом ганглиях [55]. Указанные нейроны получают преганглионарные проекции клеток боковых рогов восьмого шейного и шести верхних грудных сегментов спинного мозга. Симпатические терминалы сонных сплетений иннервируют также сосуды мозга, слизистых оболочек полостей рта и носа, конъюнктивы, мягких тканей головы, экзокринные железы и мышцы глаза. Кроме того, вместе с ветвями позвоночного сплетения они участвуют в симпатической иннервации сердца, щитовидной железы и некоторых органов переднего

средостения и дают многочисленные коллатерали к черепным и всем шейным спинномозговым нервам [4].

Плотность симпатической иннервации менингеальных сосудов выше, чем парасимпатической, однако последняя превалирует с точки зрения функциональной значимости в механизмах развития первичных головных болей [93]. Угнетение местной симпатической медиации может вносить вклад в формирование краниальных вегетативных симптомов при тригеминальных автономных цефалгиях [80, 81]. Есть экспериментальные данные, что разрушение верхнего шейного ганглия оказывает выраженное трофическое действие на менингеальные тучные клетки и сопровождается ростом их количества, гиперплазией и долговременным усилением дегранулирующей активности с увеличением содержания серотонина и гистамина в мозговых оболочках [28]. Известно, что такие изменения могут являться predisposing фоном для развития асептического воспаления менингеальных сосудов и, соответственно, инициации приступа головной боли [37]. Этим наблюдениям противоречит описание клинического случая, при котором удаление звездчатого узла у пациента с хронической пароксизмальной гемикранией привело к длительной ремиссии заболевания. Авторы также отмечают, что блокада симпатического нерва смесью бупивакаина и метилпреднизолона может купировать атаку кластерной боли [12].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Головная боль является наиболее распространенным болевым синдромом. Несмотря на определенные клинические и патогенетические различия большого количества разнообразных нозологических форм цефалгий, в механизмах их формирования участвуют в целом одни и те же анатомические структуры. Среди таковых важнейшее значение на стволовом уровне имеет тройничный нерв, являющийся не только проводником сенсорной информации от экстра- и интракраниальных тканей, но и инициатором асептического нейрогенного воспаления сосудов мозговых оболочек – основного источника боли при мигрени. Первичным центральным акцептором восходящего ноцицептивного потока являются стволые чувствительные ядра тройничного нерва, прежде всего спинномозговое ядро, каудальная порция которого образует вместе с задним рогом верхних шейных сегментов важнейшую нейроанатомическую структуру – тригемино-цервикальный комплекс. На нейронах этого образования конвергируют висцеральные и соматические афференты от всего цервико-кранио-фациального региона, что определяет локализацию, иррадиацию и распространение головной боли по соответствующим областям и объясняет причину

возникновения цервикогенных цефалгий и головных болей напряжения.

Нейроны тригемино-цервикального комплекса имеют двусторонние анатомические связи с чувствительными, вегетативными и моторными ядрами ствола мозга, в частности ядром солитарного тракта, паратригеминальным и слюноотделительным ядрами, что определяет вовлечение этих образований в патогенез головных болей. Наличие тригемино-цервико-солитарных и тригемино-паратригеминальных связей позволяет говорить о существовании нейросенсорного аппарата, активация клеток которого играет ключевую роль в сегментарном модулировании как ноцицептивной, так и неболевой информации от тканей головы, шеи и некоторых внутренних органов и формировании восходящего потока в вышележащие структуры ЦНС. Функциональные нарушения тригемино-парасимпатических связей сопровождаются целым рядом местных и общих автономных симптомов, определяющих, например, характерную клиническую картину кластерной цефалгии или вегетативные расстройства во время сильнейшего приступа мигрени. Срыв тригемино-парасимпатического контроля за тонусом менингеальных сосудов может стать причиной возникновения очередной мигренозной атаки.

Таким образом, система тройничного нерва вместе с рядом других образований ствола мозга являются нейроанатомическим субстратом для возникновения первичных головных болей. Очевидно, что для успешного лечения цефалгий необходимо ясное и подробное понимание их патогенеза, которое, в свою очередь, невозможно без детального изучения структурно-функциональных особенностей релятивных анатомических структур.

## Литература

1. Амелин А.В., Игнатов Ю.Д., Скоромец А.А. Мигрень – патогенез, клиника и лечение. СПб., 2001.
2. Андреева Н.Г. Структурно-функциональная организация нервной системы. СПб., 2005.
3. Волчков В.А., Игнатов Ю.Д., Страшнов В.И. Болевые синдромы в анестезиологии и реаниматологии. СПб., 2006.
4. Гайворонский И.В. Нормальная анатомия человека. Т. 2. СПб., 2001.
5. Лиманский Ю.П. Структура и функции системы тройничного нерва. Киев, 1976.
6. Синельников Р.Д., Синельников Я.Р. Атлас анатомии человека. Т. 4. М., 1994.
7. Соколов А.Ю., Амелин А.В., Игнатов Ю.Д., Пантелеев С.С. Влияние ГАМК-позитивных препаратов на фоновую и вызванную активность нейронов каудального ядра тройничного нерва крысы // Эксп. и клин. фармакол. 2008. Т. 71. № 5. С. 3–7.

8. Afridi S.K., Shields K.G., Bhola R. et al. Greater occipital nerve injection in primary headache syndromes: prolonged effects from a single injection // *Pain*. 2006. Vol. 122. P. 126–129.
9. Akerman S., Holland P.R., Goadsby P.J. Cannabinoid (CB1) Receptor Activation Inhibits Trigeminovascular Neurons // *JPET*. 2007. Vol. 320. P. 64–71.
10. Akerman S., Holland P.R., Lasalandra M.P., Goadsby P.J. Oxygen inhibits neuronal activation in the trigeminocervical complex after stimulation of trigeminal autonomic reflex, but not during direct dural activation of trigeminal afferents // *Headache*. 2009. Vol. 49. P. 1131–1143.
11. Aktekin B., Yaltkaya K., Ozkaynak S., Oguz Y. Recovery cycle of the blink reflex and exteroceptive suppression of temporalis muscle activity in migraine and tension-type headache // *Headache*. 2001. Vol. 41. № 2. P. 142–149.
12. Albertyn J., Barry R., Odendaal C.L. Cluster headache and the sympathetic nerve // *Headache*. 2004. Vol. 44. № 2. P. 183–185.
13. Ambrosini A., Vandenheede M., Rossi P. et al. Suboccipital injection with a mixture of rapid- and long-acting steroids in cluster headache: a double-blind placebo-controlled study // *Pain*. 2005. Vol. 118. P. 92–96.
14. Andreou A.P. Involvement of kainate glutamate receptors in the modulation of neuronal transmission in brain areas involved in migraine pathophysiology // Thesis submitted for the Degree of PhD at the faculty of Medicine, University College of London, 2008.
15. Armstrong C.L., Hopkins D.A. Neurochemical organization of paratrigeminal nucleus projections to the dorsal vagal complex in the rat // *Brain Res*. 1998. Vol. 785. № 1. P. 49–57.
16. Ashina M., Stallknecht B., Bendtsen L. et al. In vivo evidence of altered skeletal muscle blood flow in chronic tension-type headache // *Brain*. 2002. Vol. 125. P. 320–326.
17. Ashina S., Jensen R., Bendtsen L. Pain sensitivity in pericranial and extracranial regions // *Cephalalgia*. 2003. Vol. 23. № 6. P. 456–462.
18. Ashina S., Babenko L., Jensen R. et al. Increased muscular and cutaneous pain sensitivity in cephalic region in patients with chronic tension-type headache // *Eur. J. Neurol*. 2005. Vol. 12. № 7. P. 543–549.
19. Bartsch T., Goadsby P.J. Stimulation of the greater occipital nerve induces increased central excitability of dural afferent input // *Brain*. 2002. Vol. 125. P. 1496–1509.
20. Bartsch T., Goadsby P.J. The trigeminocervical complex and migraine: current concepts and synthesis // *Curr. Pain Headache Rep*. 2003a. Vol. 7. № 5. P. 371–376.
21. Bartsch T., Goadsby P.J. Increased responses in trigeminocervical nociceptive neurons to cervical input after stimulation of the dura mater // *Brain*. 2003b. Vol. 126. P. 1801–1813.
22. Bartsch T., Goadsby P.J. Anatomy and physiology of pain referral in primary and cervicogenic headache disorders // *Headache Curr*. 2005. Vol. 2. P. 42–48.
23. Bartsch T. Migraine and the neck: new insights from basic data // *Curr. Pain Headache Rep*. 2005. Vol. 9. № 3. P. 191–196.
24. Bauer D.F., Youkilis A., Schenck C. et al. The falcine trigeminocardiac reflex: case report and review of the literature // *Surg. Neurol*. 2005. Vol. 63. № 2. P. 143–148.
25. Benarroch E.E. Pain-autonomic interactions // *Neurol. Sci*. 2006. Vol. 27. P. 130–133.
26. Bereiter D.A., Hirata H., Hu J.W. Trigeminal subnucleus caudalis: beyond homologies with the spinal dorsal horn // *Pain*. 2000. Vol. 88. P. 221–224.
27. Bereiter D.A., Bereiter D.F., Ramos M. Vagotomy prevents morphine-induced reduction in Fos-like immunoreactivity in trigeminal spinal nucleus produced after TMJ injury in a sex-dependent manner // *Pain*. 2002. Vol. 96. P. 205–213.
28. Bergerot A., Reynier-Rebuffel A.M., Callebort J., Aubineau P. Long-term superior cervical sympathectomy induces mast cell hyperplasia and increases histamine and serotonin content in the rat dura mater // *Neuroscience*. 2000. Vol. 96. № 1. P. 205–213.
29. Biondi D.M. Cervicogenic headache: mechanisms, evaluation, and treatment strategies // *JAOA*. 2000. Vol. 100. № 9. P. 7–14.
30. Biondi D.M. Cervicogenic Headache: A Review of Diagnostic and Treatment Strategies // *JAOA*. 2005. Vol. 105. № 4. P. 16–22.
31. Boes C.J., Dodick D.W. Refining the clinical spectrum of chronic paroxysmal hemicrania: a review of 74 patients // *Headache*. 2002. Vol. 42. № 8. P. 699–708.
32. Bogduk N. Cervicogenic headache: anatomic basis and pathophysiologic mechanisms // *Curr. Pain Headache Report*. 2001. Vol. 5. P. 382–386.
33. Bohotin C., Scholsem M., Multon S. et al. Vagus nerve stimulation in awake rats reduces formalin-induced nociceptive behaviour and fos-immunoreactivity in trigeminal nucleus caudalis // *Pain*. 2003. Vol. 101. № 1. P. 3–12.
34. Bolay H., Reuter U., Dunn A.K. et al. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model // *Nat. Med*. 2002. Vol. 8. P. 136–142.
35. Bolton S., O'Shaughnessy C.T., Goadsby P.J. Properties of neurons in the trigeminal nucleus caudalis responding to noxious dural and facial stimulation // *Brain Res*. 2005. Vol. 1046. P. 122–129.
36. Branch M.A. Headache Disability in Orofacial Pain Patients Is Related to Traumatic Life Events // *Headache*. 2009. Vol. 49. № 4. P. 535–540.
37. Burstein R., Yamamura H., Malick A. et al. Chemical stimulation of the intracranial dura induces enhanced responses to facial stimulation in brain stem trigeminal neurons // *J. Neurophysiol*. 1998. Vol. 79. P. 964–982.

38. Burstein R., Jakubowski M. Unitary hypothesis for multiple triggers of the pain and strain of migraine // *J. Comp. Neurol.* 2005. Vol. 493. № 1. P. 9–14.
39. Busch V., Frese A., Bartsch T. The trigemino-cervical complex. Integration of peripheral and central pain mechanisms in primary headache syndromes // *Schmerz.* 2004. Vol. 18. P. 404–410.
40. Busch V., Jakob W., Juergens T. et al. Functional connectivity between trigeminal and occipital nerves revealed by occipital nerve blockade and nociceptive blink reflexes // *Cephalalgia.* 2006. Vol. 26. № 1. P. 50–55.
41. Busch V., Jakob W., Juergens T. et al. Occipital nerve blockade in chronic cluster headache patients and functional connectivity between trigeminal and occipital nerves // *Cephalalgia.* 2007. Vol. 27. P. 1206–1214.
42. Calandre E.P., Hidalgo J., Garcia-Leiva J.M., Rico-Villademoros F. Trigger points evaluation in migraine patients: An indication of peripheral sensitization linked to migraine predisposition? // *Eur. J. Neurol.* 2006. Vol. 13. P. 244–249.
43. Calandre E.P., Hidalgo J., Garcia-Leiva J.M. et al. Myofascial trigger points in cluster headache patients: a case series // *Head & Face Med.* 2008. Vol. 4. P. 32.
44. Caous C.A., Buck H.S., Lindsey C.J. Neuronal connections of the paratrigeminal nucleus: a topographic analysis of neurons projecting to bulber, pontine and thalamic nuclei related to cardiovascular, respiratory and sensory functions // *Auton. Neurosci. Basic Clin.* 2001. Vol. 94. P. 14–24.
45. Carius A., Schulze-Bonhage A. Trigeminal pain under vagus nerve stimulation // *Pain.* 2005. Vol. 118. № 1–2. P. 271–273.
46. Chandler M.J., Qin C., Yuan Y., Foreman R.D. Convergence of trigeminal input with visceral and phrenic inputs on primate C1–C2 spinothalamic tract neurons // *Brain Res.* 1999. Vol. 829. P. 204–208.
47. Coste J., Voisin D.L., Luccarini P., Dallel R. A role for wind-up in trigeminal sensory processing: intensity coding of nociceptive stimuli in the rat // *Cephalalgia.* 2008. Vol. 28. P. 631–639.
48. Dallel R., Duale C., Molat J.L. Morphine administered in the substantia gelatinosa of the spinal trigeminal nucleus caudalis inhibits nociceptive activities in the spinal trigeminal nucleus oralis // *J. Neurosci.* 1998. Vol. 18. P. 3529–3536.
49. Dauvergne C., Pinganaud G., Buisseret P. et al. Reticular premotor neurons projecting to both facial and hypoglossal nuclei receive trigeminal afferents in rats // *Neurosci. Lett.* 2001. Vol. 311. P. 109–112.
50. Dauvergne C., Zerari-Mailly F., Buisseret P. et al. The sensory trigeminal complex projects contralaterally to the facial motor and the accessory abducens nuclei in the rat // *Neurosci. Lett.* 2002. Vol. 329. P. 169–172.
51. De Marinis M., Pujia A., Colaizzo E., Accornero N. The blink reflex in «chronic migraine» // *Clin. Neurophysiol.* 2007. Vol. 118. № 2. P. 457–463.
52. De Sousa B.H., Caous C.A., Lindsey C.J. Projections of the paratrigeminal nucleus to the ambiguus, rostroventrolateral and lateral reticular nuclei, and the solitary tract // *Auton. Neurosci.* 2001. Vol. 87. № 2–3. P. 187–200.
53. Di Stani F., Calabresi M., Pappagallo M. et al. Atypical primary headache responding to finger pressure: possible involvement of the vagus nerve? // *J. Headache Pain.* 2007. Vol. 8. P. 60–62.
54. Ebersberger A. Physiology of meningeal innervation: aspects and consequences of chemosensitivity of meningeal nociceptors // *Microsc. Res. Tech.* 2001. Vol. 53. № 2. P. 138–146.
55. Edvinsson L., Uddman R. Neurobiology in primary headaches // *Brain Res.* 2005. Vol. 48. № 3. P. 438–456.
56. Furuta T., Timofeeva E., Nakamura K. et al. Inhibitory Gating of Vibrissal Inputs in the Brainstem // *J. Neurosci.* 2008. Vol. 28. № 8. P. 1789–1797.
57. Garcia-Leiva J.M., Hidalgo J., Rico-Villademoros F. et al. Effectiveness of ropivacaine trigger points inactivation in the prophylactic management of patients with severe migraine // *Pain Med.* 2007. Vol. 8. P. 65–70.
58. Goadsby P.J., Chabrit A.R., Andreou A.P., Akerman S. Neurobiology of migraine // *Neuroscience.* 2009. Vol. 161. P. 327–341.
59. Goadsby P.J., Cohen A.S. Pathophysiology and treatment of trigeminal autonomic cephalalgias // *Schmerz.* 2008. Vol. 22. № 1. P. 7–10.
60. Goadsby P.J., Bartsch T., Dodick D.W. Occipital nerve stimulation for headache: mechanisms and efficacy // *Headache.* 2008. Vol. 48. № 2. P. 313–318.
61. Goadsby P.J., Matharu M.S., Boes C.J. SUNCT syndrome or trigeminal neuralgia with lacrimation // *Cephalalgia.* 2001. Vol. 21. P. 82–83.
62. Goadsby P.J. Migraine, allodynia, sensitisation and all of that... // *Eur. Neurol.* 2005. Vol. 53 (Suppl. 1). P. 10–16.
63. Gottselig R., Messlinger K. Noxious chemical stimulation of rat facial mucosa increases intracranial blood flow through a trigemino-parasympathetic reflex: an experimental model for vascular dysfunctions in cluster headache // *Cephalalgia.* 2004. Vol. 24. № 3. P. 206–214.
64. Gupta R., Bhatia M.S. A report of cranial autonomic symptoms in migraineurs // *Cephalalgia.* 2007. Vol. 27. № 1. P. 22–28.
65. Guy N., Chalus M., Dallel R., Voisin D.L. Both oral and caudal parts of the spinal trigeminal nucleus project to the somatosensory thalamus in the rat // *Eur. J. Neurosci.* 2005. Vol. 21. № 3. P. 741–754.
66. Holle D., Obermann M., Katsarava Z. The electrophysiology of cluster headache // *Curr. Pain Headache Rep.* 2009. Vol. 13. № 2. P. 155–159.
67. Hoskin K.L., Goadsby P.J. Exposure and isolation of the superior sagittal sinus elicits Fos in the trigeminal nucleus caudalis and dorsal horn of the cervical spinal

- cord: how long should you wait? // *Brain Res.* 1999. Vol. 824. P. 133–135.
68. Hoskin K.L., Bulmer D.C., Goadsby P.J. Fos expression in the trigeminocervical complex of the cat after stimulation of the superior sagittal sinus is reduced by L-NAME // *Neurosci. Lett.* 1999a. Vol. 266. № 3. P. 173–176.
  69. Hoskin K.L., Zagami A.S., Goadsby P.J. Stimulation of the middle meningeal artery leads to Fos expression in the trigeminocervical nucleus: a comparative study of monkey and cat // *J. Anat.* 1999b. Vol. 194. Pt. 4. P. 579–588.
  70. Hoskin K.L., Lambert G.A., Donaldson C., Zagami A.S. The 5 hydroxytryptamine 1B/1D/1F receptor agonists eletriptan and naratriptan inhibit trigeminovascular input to the nucleus tractus solitarius in the cat // *Brain Res.* 2004. Vol. 998. P. 91–99.
  71. Imbe H., Dubner R., Ren K. Masseteric inflammation-induced Fos protein expression in the trigeminal interpolaris/caudalis transition zone: contribution of somatosensory-vagal-adrenal integration // *Brain Res.* 1999. Vol. 845. № 2. P. 165–175.
  72. Jakubowski M., Levy D., Goor-Aryeh I. et al. Terminating migraine with allodynia and ongoing central sensitization using parenteral administration of COX1/COX2 inhibitors // *Headache.* 2005. Vol. 45. P. 850–861.
  73. Jakubowski M., Levy D., Kainz V. et al. Sensitization of central trigeminovascular neurons: blockade by intravenous naproxen infusion // *Neuroscience.* 2007. Vol. 148. № 2. P. 573–583.
  74. Jarrar R.G., Black D.F., Dodick D.W., Davis D.H. Outcome of trigeminal nerve section in the treatment of chronic cluster headache // *Neurology.* 2003. Vol. 60. P. 1360–1362.
  75. Knight Y.E., Classey J.D., Lasalandra M.P. et al. Patterns of fos expression in the rostral medulla and caudal pons evoked by noxious craniovascular stimulation and periaqueductal gray stimulation in the cat // *Brain Res.* 2005. Vol. 1045. P. 1–11.
  76. Lambert G.A., Hoskin K.L., Zagami A.S. Nitroergic and glutamatergic neuronal mechanisms at the trigeminovascular first-order synapse // *Neuropharm.* 2004. Vol. 47. P. 92–105.
  77. Lazarov N.E. Neurobiology of orofacial proprioception // *Br. Res. Rev.* 2007. Vol. 56. P. 362–383.
  78. Le Doare K., Akerman S., Holland P.R. et al. Occipital afferent activation of second order neurons in the trigeminocervical complex in rat // *Neurosci. Lett.* 2006. Vol. 403. P. 73–77.
  79. Lenaerts M.E., Oommen K.J., Couch J.R., Skaggs V. Can vagus nerve stimulation help migraine? // *Cephalalgia.* 2008. Vol. 28. P. 392–395.
  80. Leone M., Franzini A., Cecchini A. et al. Stimulation of occipital nerve for drug-resistant chronic cluster headache // *Lancet Neurol.* 2007. Vol. 6. № 4. P. 289–291.
  81. Leroux E., Ducros A. Cluster headache // *Orph. J. Rare Dis.* 2008. Vol. 3. P. 20–31.
  82. Levy D., Burstein R., Kainz V. et al. Mast cell degranulation activates a pain pathway underlying migraine headache // *Pain.* 2007. Vol. 130. P. 166–176.
  83. Levy D., Zhang X., Jakubowski M., Burstein R. Sensitization of meningeal nociceptors: inhibition by Naproxen // *Eur. J. Neurosci.* 2008. Vol. 27. P. 917–922.
  84. Lu Y., Perl E.R. A specific inhibitory pathway between substantia gelatinosa neurons receiving direct C-fiber input // *J. Neurosci.* 2003. Vol. 23. P. 8752–8758.
  85. Ma W., Zhang W., Xiong K., Guo F. Visceral and orofacial somatic afferent fiber terminals converge onto the same neuron in paratrigeminal nucleus: An electron microscopic study in rats // *Auton. Neurosci.* 2007. Vol. 131. № 1–2. P. 45–49.
  86. Magis D., Allena M., Bolla M. et al. Occipital nerve stimulation for drug-resistant chronic cluster headache: a prospective pilot study // *Lancet Neurol.* 2007. Vol. 6. P. 314–321.
  87. Malick A., Burstein R. Cells of origin of the trigeminohypothalamic tract in the rat // *J. Comp. Neurol.* 1998. Vol. 400. № 1. P. 125–144.
  88. Malick A., Strassman A., Burstein R. Trigeminohypothalamic and reticulohypothalamic tract neurons in the upper cervical spinal cord and caudal medulla of the rat // *J. Neurophysiol.* 2000. Vol. 84. P. 2078–2112.
  89. Matharu M.S., Goadsby P.J. Persistence of attacks of cluster headache after trigeminal nerve root section // *Brain.* 2002. Vol. 125. P. 976–984.
  90. Mauskop A. Vagus nerve stimulation relieves chronic refractory migraine and cluster headaches // *Cephalalgia.* 2005. Vol. 25. P. 82–86.
  91. Mauskop A. The Use of Botulinum Toxin in the Treatment of Headaches // *Pain Physician.* 2004. Vol. 7. P. 377–387.
  92. May A. Cluster headache: pathogenesis, diagnosis, and management // *Lancet.* 2005. Vol. 366. P. 843–855.
  93. Messlinger K. Migraine: where and how does the pain originate? // *Exp. Brain Res.* 2009. Vol. 196. № 1. P. 179–193.
  94. Messlinger K., Burstein R. Anatomy of central nervous system pathways related to head pain // *The headaches.* Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000. P. 77–86.
  95. Messlinger K., Ellrich J. Meningeal nociception: electrophysiological studies related to headache and referred pain // *Microsc. Res. Tech.* 2001. Vol. 53. P. 129–137.
  96. Milanov I., Bogdanova D. Trigemino-cervical reflex in patients with headache // *Cephalalgia.* 2003. Vol. 23. P. 35–38.
  97. Miskov S. Neurophysiological methods in headache diagnosis // *Acta Med. Croatica.* 2008. Vol. 62. № 2. P. 189–196.
  98. Mitirattanakul S., Merrill R.L. Headache impact in patients with orofacial pain // *J. Am. Dent. Ass.* 2006. Vol. 137. № 9. P. 1267–1274.
  99. Mitsikostas D.D., Sanchez del Rio M. Receptor systems mediating c-fos expression within trigeminal nucleus caudalis in animal models of migraine // *Brain Res. Rev.* 2001. Vol. 35. P. 20–35.

100. Morch C.D., Hu J.W., Arendt-Nielsen L., Sessle B.J. Convergence of cutaneous, musculoskeletal, dural and visceral afferents onto nociceptive neurons in the first cervical dorsal horn // *Eur. J. Neurosci.* 2007. Vol. 26. № 1. P. 142–154.
101. Moskowitz M.A. Basic mechanisms in vascular headache // *Neurol. Clin.* 1990. Vol. 8. P. 801–815.
102. Nardone R., Ausserer H., Bratti A. et al. Trigemino-cervical reflex abnormalities in patients with migraine and cluster headache // *Headache.* 2008. Vol. 48. P. 578–585.
103. Nardone R., Tezzon F. The trigemino-cervical reflex in tension-type headache // *Eur. J. Neurol.* 2003. Vol. 10. № 3. P. 307–312.
104. Nixdorf D.R., Velly A.M., Alonso A.A. Neurovascular pains: implications of migraine for the oral and maxillofacial surgeon // *Oral. Maxillofac. Surg. Clin. North. Am.* 2008. Vol. 20. P. 221.
105. Nosedá R., Monconduit L., Constandil L. et al. Central nervous system networks involved in the processing of meningeal and cutaneous inputs from the ophthalmic branch of the trigeminal nerve in the rat // *Cephalalgia.* 2008. Vol. 28. P. 813–824.
106. Olesen J. The international classification of headache disorders, 2nd ed. // *Cephalalgia.* 2004. Vol. 24 (Suppl. 1). P. 1–160.
107. Pajot J., Pelissier T., Sierralta F. et al. Differential effects of trigeminal tractotomy on Aδ- and C-fiber-mediated nociceptive responses // *Brain Res.* 2000. Vol. 863. P. 289–292.
108. Pan Y.Z., Pan H.L. Primary afferent stimulation differentially potentiates excitatory and inhibitory inputs to spinal lamina II outer and inner neurons // *J. Neurophysiol.* 2004. Vol. 91. P. 2413–2421.
109. Panfil C., Makowska A., Ellrich J. Brainstem and cervical spinal cord Fos immunoreactivity evoked by nerve growth factor injection into neck muscles in mice // *Cephalalgia.* 2006. Vol. 26. № 2. P. 128–135.
110. Panneton W.M., McCulloch P.F., Sun W. Trigemino-autonomic connections in the muskrat: the neural substrate for the diving response // *Brain Res.* 2000. Vol. 874. № 1. P. 48–65.
111. Peres M.F., Stiles M.A., Siow H.C. et al. Greater occipital nerve blockade for cluster headache // *Cephalalgia.* 2002. Vol. 22. P. 520–522.
112. Pinto M.L., Heloisa H., Olyntho-Tokunaga V. et al. The interstitial system of the trigeminal spinal tract projects to the red nucleus in mice // *Somatosens & Motor Res.* 2007. Vol. 24. P. 221–225.
113. Piovesan E.J., Kowacs P.A., Tatsui C.E. et al. Referred pain after painful stimulation of the greater occipital nerve in humans: evidence of convergence of cervical afferences on trigeminal nuclei // *Cephalalgia.* 2001. Vol. 21. P. 107–109.
114. Piovesan E.J., Kowacs P.A., Oshinsky M.L. Convergence of cervical and trigeminal sensory afferents // *Curr. Pain Headache Rep.* 2003. Vol. 7. P. 377–383.
115. Piovesan E.J., Stani F.D., Kowacs P.A. et al. Massaging over the greater occipital nerve reduces the intensity of migraine attacks: evidence for inhibitory trigemino-cervical convergence mechanisms // *Arq. Neuropsiquiatr.* 2007. Vol. 65. P. 599–604.
116. Robertson B.A., Morris M.E. The role of cervical dysfunction in migraine: a systematic review // *Cephalalgia.* 2008. Vol. 28. № 5. P. 474–483.
117. Saxon D.W., Hopkins D.A. Efferent and collateral organization of paratrigeminal nucleus projections: an anterograde and retrograde fluorescent tracer study in the rat // *J. Comp. Neurol.* 1998. Vol. 402. № 1. P. 93–110.
118. Saxon D.W., Hopkins D.A. Ultrastructure and synaptology of the paratrigeminal nucleus in the rat: primary pharyngeal and laryngeal afferent projections // *Synapse.* 2006. Vol. 59. P. 220–234.
119. Schaller B. Trigemino-cardiac reflex. A clinical phenomenon or a new physiological entity? // *J. Neurol.* 2004. Vol. 251. № 6. P. 658–665.
120. Schepelmann K., Ebersberger A., Pawlak M. et al. Response properties of trigeminal brain stem neurons with input from dura mater encephali in the rat // *Neuroscience.* 1999. Vol. 90. P. 543–554.
121. Schurks M., Diener H.C. Migraine, allodynia, and implications for treatment // *Eur. J. Neurol.* 2008. Vol. 15. P. 1279–1285.
122. Serrao M., Perrotta A., Bartolo M. et al. Trigemino-cervical-spinal reflexes in humans // *Clin. Neurophysiol.* 2003. Vol. 114. № 9. P. 1697–1703.
123. Sessle B.J. Acute & chronic craniofacial pain: brainstem mechanisms of nociceptive transmission etc // *Crit. Rev. Oral. Biol. Med.* 2000. Vol. 11. № 1. P. 57–91.
124. Sessle B.J. Recent insights into brainstem mechanisms underlying craniofacial pain // *J. Dent. Educ.* 2002. Vol. 66. № 1. P. 108–112.
125. Shields K.G., Goadsby P.J. Propranolol modulates trigeminovascular responses in thalamic VPM nucleus: a role in migraine? // *Brain.* 2005. Vol. 128. P. 86–97.
126. Silberstein S.D. Migraine // *Lancet.* 2004. Vol. 363. P. 381–391.
127. Strassman A.M., Levy D. Response Properties of Dural Nociceptors in Relation to Headache // *J. Neurophysiol.* 2006. Vol. 95. P. 1298–1306.
128. Strassman A.M., Weissner W., Williams M. et al. Axon diameters and intradural trajectories of the dural innervation in the rat // *J. Comp. Neurol.* 2004. Vol. 473. P. 364–376.
129. Takemura M., Sugiyo S., Moritani M. et al. Mechanisms of orofacial pain control in the CNS // *Arch. Histol. Cytol.* 2006. Vol. 69. № 2. P. 79–100.
130. Tanimoto T., Takeda M., Matsumoto S. Suppressive effect of vagal afferents on cervical dorsal horn neurons responding to tooth pulp electrical stimulation in the rat // *Exp. Brain Res.* 2002. Vol. 145. № 4. P. 468–479.

131. Theoharides T.C., Donelan J., Kandere-Grzybowska K. et al. The role of mast cells in migraine pathophysiology // *Brain Res. Rev.* 2005. Vol. 49. P. 65–76.
132. Ter Horst G.J., Meijler W.J., Korf J. et al. Trigeminal nociception-induced cerebral Fos expression in the conscious rat // *Cephalalgia*. 2001. Vol. 21. № 10. P. 963–975.
133. Tzvetanov P., Rousseff R.T., Radionova Z. Abnormalities of masseter inhibitory reflex in patients with episodic tension-type headache // *J. Zhejiang Univ. Sci.* 2009. Vol. 10. № 1. P. 52–56.
134. Voisin D.L., Domejean-Orliaguet S., Chalus M. et al. Ascending connections from the caudal part to the oral part of the spinal trigeminal nucleus in the rat // *Neurosci.* 2002. Vol. 109. № 1. P. 183–193.
135. Wang N., May P.J. Peripheral muscle targets and central projections of the mesencephalic trigeminal nucleus in macaque monkeys // *Anat. Rec.* 2008. Vol. 291. № 8. P. 974–987.
136. Ward T.N., Levin M. Case reports: headache caused by a spinal cord stimulator in the upper cervical spine // *Headache*. 2000. Vol. 40. № 8. P. 689–691.
137. Woda A. Pain in the Trigeminal System: from Orofacial Nociception to Neural Network Modeling // *J. Dent. Res.* 2003. Vol. 82. № 10. P. 764–768.
138. Woolf C.J., Ma Q. Nociceptors – noxious stimulus detectors // *Neuron*. 2007. Vol. 55. P. 353–364.
139. Yamamura H., Malick A., Chamberlin N.L. et al. Cardiovascular and neuronal responses to head stimulation reflect central sensitization and cutaneous allodynia in a rat model of migraine // *J. Neurophysiol.* 1999. Vol. 81. № 2. P. 479–493.
140. Yarnitsky D., Goor-Aryeh I., Bajwa Z.H. et al. Wolff Award: possible parasympathetic contributions to peripheral and central sensitization during migraine // *Headache*. 2003. Vol. 43. P. 704–714.
141. Zerari-Mailly F., Dauvergne C., Buisseret P., Buisseret-Delmas C. Localization of trigeminal, spinal and reticular neurons involved in the rat blink reflex // *J. Comp. Neurol.* 2003. Vol. 467. P. 173–184.
142. Zerari-Mailly F., Pinganaud G., Dauvergne C. et al. Trigemino-reticulo-facial and trigemino-reticulo-hypoglossal pathways in the rat // *J. Comp. Neurol.* 2001. Vol. 429. P. 80–93.
143. Zerari-Mailly F., Buisseret P., Buisseret-Delmas C., Nosjean A. Trigemino-solitarii-facial pathway in rats // *J. Comp. Neurol.* 2005. Vol. 487. P. 176–189.
144. Zhang L.L., Ashwell K.W. The development of cranial nerve and visceral afferents to the nucleus of the solitary tract in the rat // *Anat. Embryol.* 2001. Vol. 204. № 2. P. 135–151.