

Современные представления о физиологической и патологической боли

Решетняк В.К., Кукушкин М.Л.

ФГБНУ НИИ общей патологии и патофизиологии, Москва, 125315, Балтийская ул., 8

В обзоре представлены современные данные литературы о морфофункциональной организации ноцицептивной системы. Анализируются патофизиологические механизмы ноцицептивной, нейропатической и психогенной боли. Показано, что хроническая боль является результатом повреждения периферических тканей или структур нервной системы и дисфункцией подкорковых и корковых структур мозга. Особое внимание уделено анализу дисфункции центральной нервной системы, которая определяет последующее развитие хронической боли.

Ключевые слова: ноцицептивная система, ноцицептивная, нейропатическая и психогенная боль, патогенетические механизмы, подкорковые и корковые структуры мозга, дисфункция

Введение

Способность реагирования на повреждающие воздействия является обязательным условием существования и эволюции всех биологических объектов. Ноцицепцией (*nocere* — вредить и *percipio* — воспринимать) наделены все представители животного мира. Это древнейший адаптационный механизм, которым в примитивной форме обладают даже простейшие организмы [1].

В филогенезе ноцицептивные реакции возникают раньше, чем любые другие формы реакции биообъекта. Уже простейшие одноклеточные организмы обладают способностью реагировать на изменение температуры и химического состава окружающей среды, отвечать на механические воздействия. У высших млекопитающих и человека система регуляции болевой чувствительности приобретает доминирующую роль в обеспечении сложных реакций стресса и адаптации, лежащих в основе биологического выживания видов. Нарушение целостности кожных покровов, как и отклонения в деятельности внутренних органов, изменения газообмена и кислотно-щелочного равновесия тканей, порождают ноцицептивные сигналы об опасности нарушения гомеостаза, требующей экстренных реакций организма, направленных на избегание угрожающей ситуации. Таким образом, ноцицепция, являясь одним из регуляторов гомеостаза, выполняет в организме жизненно важную роль. Млекопитающих и людей природа наделила сложноорганизованной многоканальной системой восприятия повреждающих воздействий, обеспечивающей возможность их локализации, включения поведенческих реакций избегания и защитных вегетативных механизмов. Такую боль называют физиологической болью. Восприятие, проведение и анализ болевых сигналов в организме обеспечивают специальные нейронные структуры ноцицептивной системы, входящие в состав соматосенсорного анализатора. Поэтому физиологическую боль можно рассматривать как одну из сенсорных модальностей, необходимую для нормальной жизнедеятельности и предупреждающую нас о вредоносных воздействиях. Не случайно древнеримские врачи называли боль сторожевым псом здоровья.

Восприятие боли всегда субъективно и зависит от целого ряда факторов. Оно зависит от места и характера повреждения, от психологического состояния человека, его

возраста и жизненного опыта, культурных, социальных, этнических и религиозных особенностей [2—5].

Боль — понятие многокомпонентное. Оно включает в себя: перцептуально-дискриминативный компонент, позволяющий определить место повреждения; эмоционально-аффективный компонент, формирующий неприятное психоэмоциональное переживание; двигательный компонент, направленный на устранение действия повреждающего фактора; вегетативный компонент, отражающий рефлекторные изменения работы внутренних органов и тонуса симпатoadренальной системы и когнитивный компонент, формирующий субъективное отношение к испытываемой в данный момент боли на основе предшествующего опыта [6]. Кроме того, восприятие ноцицептивной афферентации существенно различается при нанесении болевого раздражения у бодрствующего и спящего индивидуума [7, 8].

Необходимо подчеркнуть также, что рассматривая такое многокомпонентное понятие, как боль, следует иметь в виду двойственное биологическое значение боли. Она может быть полезна, сигнализируя о повреждении организма и может выступать как безусловно патологический фактор, являясь самостоятельной хронической формой болезни [9].

Механизмы ноцицептивной боли

Восприятие повреждающих стимулов осуществляется ноцицепторами — периферическими терминалями ноцицептивных волокон, которые в виде свободных нервных окончаний широко представлены в коже, подкожной ткани, надкостнице, суставах, мышцах, во внутренних органах. От ноцицепторов афферентный сигнал по слабо миелинизированным А-дельта- и немиелинизированным С-волокам, входящим в состав смешанных соматических и висцеральных нервов, передается на ноцицептивные нейроны спинного и головного мозга, где и формируется болевое ощущение [6, 10].

Принято считать, что Аδ-волокна являются эволюционно более молодой «предупреждающей системой», медленно проводящей информацию о размере повреждения и его локализации. С-волокна (эволюционно более старая система) проводят медленную, диффузную, тягостную плохо локализуемую боль [11]. Таким образом, для надежности передачи сигналов об опасных для организма

раздражителях уже на уровне первичных ноцицептивных афферентов имеет место дублирование сигналов, поступающих в центральную нервную систему.

Первичные ноцицептивные афференты, проходя в составе дорзальных корешков спинного мозга, заканчиваются главным образом на нейронах, лежащих в I и V пластинках дорзальных рогов спинного мозга. На этом уровне также отмечается ряд анатомических особенностей прохождения ноцицептивных волокон, обеспечивающих надежность поступления ноцицептивных сигналов в дорзальные рога и их прохождение по спинному мозгу. Многочисленные попытки нейрохирургов прошлого века лечить хроническую боль путем перерезки дорзальных корешков закончились отказом от этого метода. Это объясняется рядом причин:

1. Чувствительность одной зоны кожи зависит от нескольких дорзальных корешков. В экспериментах на обезьянах было показано, что в передаче информации от отдельного участка кожи участвует пять дорзальных корешков [12];

2. Рострокаудальное распространение в спинном мозге первичных афферентов, входящих в него в составе одного дорзального корешка, значительно больше, чем считали раньше [13];

3. Некоторые ноцицептивные афференты входят в спинной мозг не через дорзальные, а через вентральные корешки. Этот факт нарушения закона Белля — Мажанди подтверждается давно известными клиническими наблюдениями о том, что раздражение вентральных корешков иногда вызывает боль [14].

Основным восходящим трактом, передающим ноцицептивную информацию, является латеральный спино-таламический тракт. Большинство волокон этого тракта делает перекрест в переднелатеральном квадранте спинного мозга и входит в диенцефалон. Здесь тракт делится на медиальную и латеральную ветви. Латеральная ветвь заканчивается в вентропостеролатеральном ядре таламуса и в задней группе ядер таламуса. Медиальная ветвь заканчивается в парафасцикулярном ядре таламуса, в срединном центре, в интра- и параламинарных ядрах. Кроме того, на пути в таламус от спино-таламического тракта отходит много коллатералей к ретикулярным ядрам продолговатого мозга, некоторым ядрам моста и ретикулярным ядрам мезенцефалона. Спино-таламическую систему принято делить на медиальную, филогенетически более старую спино-таламическую систему и латеральную неоспину-таламическую. Поскольку спино-таламический тракт оканчивается в целом ряде вышеперечисленных таламических ядер, становится понятным, почему предпринимавшиеся ранее попытки лечения хронической боли путем стереотаксического разрушения того или иного ядра таламуса не приносили желаемого эффекта.

Перерезка самого спино-таламического тракта также не дает положительного эффекта, так как ноцицептивная информация помимо спино-таламического тракта передается по интракорнуальному тракту, тракту Лиссауэра и спино-цервикальному тракту. Некоторые авторы считают, что ноцицептивная информация может проводиться и по системе дорзальных столбов за счет присутствия в них непервичных афферентных волокон [15, 16]. Согласно результатам, полученным на обезьянах, ноцицептивные сигналы могут проходить в таламус даже в том случае, если все вышеперечисленные тракты пре-

рваны и интактными остаются лишь вентральные тракты спинного мозга [17].

Как это ни парадоксально, но значение коры больших полушарий мозга в механизмах восприятия боли долгое время недооценивалось, или даже отрицалось. После опубликования в 1920 г. работы известного невролога Хэда [18], изучавшего клинические проявления таламического болевого синдрома, ведущее значение в патофизиологических механизмах восприятия боли придавалось ядрам медиального таламуса. Мнение о том, что кора больших полушарий мозга не участвует в формировании болевого восприятия получило дальнейшее развитие после того как классики нейрофизиологии Пенфилд и Расмуссен в 1950 г. опубликовали результаты своего исследования, в котором было установлено, что при стимуляции моторной и соматосенсорной областей коры только в одном проценте случаев возникает болевое ощущение у пациентов [19]. В дальнейших клинических исследованиях было установлено, что удаление соматосенсорной области коры мозга не приводит к снижению интенсивности хронической боли [20]. Результаты этих клинических, а также экспериментальных исследований привели к тому, что до 80-х годов прошлого столетия некоторые авторы недооценивали значение коры больших полушарий мозга и, в частности, соматосенсорных областей в восприятии и модуляции боли [21, 22].

Первое сообщение о вызванных соматосенсорных потенциалах возникающих в коре головного мозга при коротком болевом раздражении у человека появилось в 1964 г. [23]. В дальнейшем использование этого метода позволило получить целый ряд данных, свидетельствующих об усилении электрической активности различных областей коры мозга при электрическом или лазерном болевом раздражении. Было установлено, что амплитуда соматосенсорных вызванных потенциалов при ноцицептивной стимуляции у людей коррелирует с интенсивностью болевого ощущения [24—29].

В начале 90-х годов появился принципиально новый метод исследования головного мозга человека с использованием позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ). Эти исследования, несмотря на некоторые различия в полученных результатах, показали, что при тепловом ноцицептивном раздражении кожи активируется целый ряд корковых и подкорковых структур у здоровых индивидуумов [30—32]. В дальнейшем было проведено много исследований, выполненных с помощью ПЭТ и магнитно-резонансной томографии (МРТ), которые подтвердили факт того, что при тепловом болевом раздражении кожи активируется ряд корковых и подкорковых структур. Обычно активируются обе соматосенсорные области: первая (S1) и вторая (S2). Есть все основания считать, что эти области ответственны за восприятие сенсорного компонента боли [33—35].

Интенсивность боли зависит от уровня активации таламуса, передней цингулярной области коры, островка, областей S1 и S2 [36]. Другие области в задней парietальной коре, такие, как интрапарietальная борозда и нижняя парietальная доля также отражают индивидуальные различия в чувствительности к боли, определяя внимание к наносимому болевому раздражению [37].

В большинстве исследований с использованием ПЭТ и МРТ показано также, что при тепловом ноцицептивном раздражении кожи у здоровых добровольцев происходит

активация передней цингулярной и инсулярной областей коры головного мозга. Эти два корковых образования входят состав лимбической системы мозга и ответственны за восприятие аффективного компонента боли [38—40]. Этими методами было установлено также, что префронтальная и париетальная ассоциативная области коры мозга могут быть связаны с когнитивными процессами, такими, как память или оценка раздражителя [41]. Методом ПЭТ было установлено, что при болевом раздражении происходит также активация таких подкорковых структур как таламус, базальные ганглии и мозжечок [42].

Исследования, выполненные с помощью регистрации вызванных потенциалов, и данные, полученные с помощью ПЭТ и МРТ исследований, хорошо согласуются и взаимодополняют друг друга. Сопоставление результатов этих исследований позволяет лучше понять динамику взаимодействия всех корково-подкорковых структур, составляющих нейроматрикс, обеспечивающий восприятие различных компонентов боли. В частности, внутрикорковая регистрация биоэлектрической активности мозга у человека показала, что при болевом раздражении прежде всего активируется вторая соматосенсорная область S2 [43, 44].

Дальнейшие исследования подтвердили тот факт, что область S2 и соседствующая с ней инсулярная кора получают ноцицептивную информацию раньше, чем другие области коры мозга [45]. По мнению некоторых исследователей, инсулярная кора играет не только важную роль в сенсорном восприятии боли, но также в привлечении внимания индивидуума к месту нанесения ноцицептивного раздражения [46].

Тот факт, что область S2 и инсулярная кора получают не только ноцицептивную, но и неноцицептивную информацию раньше других областей коры мозга был достаточно давно установлен нами в острых и хронических экспериментах на кошках. В этих же экспериментах было показано, что активация области S2 и инсулярной коры вызывает реакцию внимания у животного в отличие от ответа на стимуляцию области SI [47].

В области SI у человека имеется соматотопическое представительство боли, соответствующее тактильным входам (гомункулус). В S II нет четкой соматотопической представленности как тактильной, так и болевой чувствительности [48].

Следует подчеркнуть, что при тепловом ноцицептивном раздражении отмечается билатеральная активация второй соматосенсорной области, таламуса и островка. Первая соматосенсорная область активируется контралатерально. [49]. Передняя цингулярная область коры постоянно активируется при нанесении ноцицептивных стимулов различной модальности и при регистрации различными методами. Предполагается, что ее ростральная часть ответственна за аффективные реакции, а когнитивные процессы осуществляются в средне-цингулярной области и вокруг дополнительной моторной области [48].

О сложных иерархических интегративных процессах коркового восприятия боли свидетельствует тот факт, что болевые стимулы вызывают не только активацию ряда областей мозга, но также и деактивацию некоторых областей коры: медиальной префронтальной коры, задней поясной коры и прекинозидного участка коры [50, 51].

Медиальная ноцицептивная система медленная (полисинаптическая), не имеющая соматотопической орга-

низации, осуществляет восприятие аффективных компонентов боли. Она состоит из медиальных ядер таламуса, цингулярной, инсулярной, префронтальной, нижней париетальной, энторинальной и премоторной областей коры, а также таких подкорковых структур, как амигдала и гиппокамп [52—54].

Сравнительно недавно Д. Прайсом была предложена новая модель взаимодействия между различными компонентами болевого восприятия, которая описывает два пути аффективного восприятия боли. Вдобавок к вышеупомянутым путям активации различных корковых структур, участвующих в восприятии дискриминативного и аффективного компонентов боли, описан кортико-лимбический путь. Он проходит от C1 и C2 к инсулярной, париетальной, периренальной областям коры, к амигдале, и к гиппокампу и в конечном итоге конвергирует в тех же структурах, которые прямо активируются таламо-корковыми путями. Этот второй путь интеграции боли сочетается с информацией, поступающей из других сенсорных систем, так же как из систем обучения, памяти и когнитивных функций. Данный вид интеграции обеспечивает вторичную оценку боли в контексте переживания и ожидания боли, которую Д. Прайс назвал «вторичным аффектом» [52]. Префронтальная, орбито-фронтальная и энторинальная области коры также имеют важное значение в восприятии вторичного аффекта или когнитивной оценке боли [55].

Такое современное представление о параллельной и последовательной интеграции (вторичный аффект) поступающих ноцицептивных сигналов приближает нас к пониманию корково-подкорковых механизмов восприятия и модуляции боли при сосредоточении и отвлечении внимания от ноцицептивной стимуляции, при воспоминаниях о предшествующей боли, при аналгетическом эффекте плацебо и при ожидании болевого раздражения.

Таким образом, результаты исследований, проведенных в последние годы, свидетельствуют, что в восприятии различных компонентов боли участвует большое количество корковых и подкорковых структур, составляющих сложную систему нейроматрикса, обеспечивающего параллельное и последовательное поступление ноцицептивной информации в целый ряд корковых структур мозга. Кроме того, большинство корковых образований имеют билатеральные ноцицептивные входы. Поскольку боль является результатом интеграции процессов, протекающих в таком нейроматриксе, не удивительно, что удаление одного из образований этого матрикса не дает очевидного эффекта, если другие структуры матрикса компенсируют его отсутствие. Эти параллельные процессы, обеспечивают надежные резервные возможности ноцицептивной системы, имеющей важное биологическое значение для выживания организма.

Вместе с тем такая надежная система обеспечения организма ноцицептивной афферентацией имеет и значительное негативное значение для организма в случае возникновения дисрегуляционных процессов в этом сложном нейроматриксе.

Боль является наиболее распространенным признаком многих заболеваний. Эксперты ВОЗ считают, что 90% всех заболеваний сопровождаются болевыми синдромами. Пациенты с хронической болью в 5 раз чаще обращаются за медицинской помощью, по сравнению с остальными людьми в популяции. Не случайны первый раздел

фундаментального 10-томного руководства по внутренним болезням, изданного под редакцией Т.Р. Харрисона, посвящен описанию патофизиологических аспектов боли [56]. Боль вызывает ряд патологических эффектов, таких как тягостное переживание, ограничение подвижности, нарушение микроциркуляции, снижение иммунной защиты, нарушение функций различных органов и систем. Она может приводить к выраженной дисрегуляционной патологии и может стать причиной шока и смерти [57]. Проблема борьбы с болью до настоящего времени остается важной не только медико-биологической, но и социально-экономической проблемой [58].

По временным параметрам выделяют острую и хроническую боль.

Острая боль — это новая, недавняя боль, неразрывно связанная с вызвавшим ее повреждением и, как правило, является симптомом какого-либо заболевания. Такая боль исчезает при устранении повреждения [59].

Согласно определению экспертов Международной ассоциации по изучению боли, к хронической боли относят боль длительностью более трех месяцев и продолжающуюся сверх нормального периода заживления тканей. Хроническая боль часто приобретает статус самостоятельной болезни и причина, вызвавшая эту боль, в ряде случаев может не определяться [60]. Однако главным отличием хронической боли от острой боли является не временной фактор, а качественно иные нейрофизиологические, биохимические, морфологические и клинические соотношения.

Формирование хронической боли существенно зависит также от комплекса психологических факторов. Хроническая боль является излюбленной маской скрытой депрессии. Тесная связь депрессии с хронической болью объясняется общими биохимическими механизмами [61].

По данным Европейского эпидемиологического исследования частота встречаемости хронических неонкологических болевых синдромов в странах западной Европы составляет 20%, то есть каждый пятый взрослый европеец страдает хроническим болевым синдромом [62].

В зависимости от этиопатогенеза все болевые синдромы подразделяются на ноцицептивные, невропатические и психогенные боли [10, 62]. Болевые синдромы, возникающие вследствие активации ноцицептивных рецепторов при травме, воспалении, ишемии, растяжении тканей, относят к ноцицептивным болевым синдромам.

Клинические эти болевые синдромы проявляются наличием постоянной болезненности и/или повышением болевой чувствительности в зоне повреждения или воспаления. Пациенты, как правило, легко локализируют такие боли, четко определяют их интенсивность и характер. Со временем зона повышенной болевой чувствительности может расширяться и выходить за пределы поврежденных тканей. Участки с повышенной болевой чувствительностью к повреждающим стимулам называют зонами гипералгезии.

Выделяют первичную и вторичную гипералгезию. *Первичная гипералгезия* охватывает поврежденные ткани, вторичная гипералгезия локализуется вне зоны повреждения. Психофизически области первичной кожной гипералгезии характеризуются снижением болевых порогов и болевой толерантности к повреждающим механическим и термическим стимулам. Зоны вторичной гипералгезии

имеют нормальный болевой порог и сниженную болевую толерантность только к механическим раздражителям.

Патофизиологической основой первичной гипералгезии является сенситизация (повышение чувствительности) ноцицепторов — А-дельта и С-волокон к действию повреждающих стимулов. Сенситизация ноцицепторов проявляется снижением порога их активации, расширением их рецептивных полей, увеличением частоты и длительности разрядов в нервных волокнах, что приводит к усилению афферентного ноцицептивного потока [63].

Экзогенное или эндогенное повреждение запускает целый каскад патофизиологических процессов, затрагивающих всю ноцицептивную систему от тканевых рецепторов до корковых нейронов (вторичная гипералгезия), а также целый ряд других регуляторных систем организма. Повреждение приводит к выбросу вазонейроактивных веществ, ведущих к развитию воспаления. Эти вазонейроактивные вещества или так называемые медиаторы воспаления вызывают не только типовые проявления воспаления, в том числе и выраженную болевую реакцию, но и повышают чувствительность ноцицепторов к последующим раздражениям.

Различают несколько типов медиаторов воспаления.

I. Плазменные медиаторы воспаления:

1. Калликрийн-кининовая система: брадикинин, каллидин;

2. Компоненты комплемента: C2-C4, C3a, C5 — анафилоксины, C3b — опсонин, C5-C9 — комплекс мембранной атаки;

3. Система гемостаза и фибринолиза: XII фактор (фактор Хагемана), тромбин, фибриноген, фибринопептиды, плазмин и др.;

II. Клеточные медиаторы воспаления:

1. Биогенные амины: гистамин, серотонин, катехоламины;

2. Производные арахидоновой кислоты: простагландины (ПГЕ₁, ПГЕ₂, ПГФ_{2α}, тромбоксан А₂, простаглицлин I₂), лейкотриены (ЛТВ₄, МРС (А) — медленно реагирующая субстанция анафилаксии), хемотаксические липиды;

3. Гранулоцитарные факторы: катионные белки, нейтральные и кислые протеазы, лизосомальные ферменты;

4. Факторы хемотаксиса: нейтрофильный хемотаксический фактор, хемотаксический фактор эозинофилов и др.;

5. Кислородные радикалы: O₂ — супероксид, H₂O₂, NO, OH — гидроксильная группа;

6. Адгезивные молекулы: селектины, интегрины;

7. Цитокины: ИЛ-1, ИЛ-6, фактор некроза опухоли, хемокины, интерфероны, колониестимулирующий фактор и др.;

8. Нуклеотиды и нуклеозиды: АТФ, АДФ, аденозин;

9. Нейромедиаторы и нейропептиды: субстанция Р, кальцитонин-генродственный пептид, нейрокинин А, глутамат, аспартат, норадреналин, ацетилхолин.

Вторичная гипералгезия возникает в результате центральной сенситизации (повышения возбудимости ноцицептивных нейронов в структурах ЦНС). Патофизиологической основой сенситизации центральных ноцицептивных нейронов является длительное деполяризующее влияние глутамата и нейрокининов, выделяющихся из центральных терминалей ноцицептивных афферентов вследствие интенсивной постоянной импульсации, идущей из зоны поврежденных тканей. В настоящее время выделяют

более 30 нейрохимических соединений, участвующих в механизмах возбуждения и торможения ноцицептивных нейронов в центральной нервной системе. Среди многочисленной группы нейромедиаторов, нейрогормонов и нейромодуляторов, опосредующих проведение ноцицептивных сигналов, существуют как простые молекулы — возбуждающие аминокислоты — ВАК (глутамат, аспартат), так и сложные высокомолекулярные соединения (субстанция Р, нейрокинин А, кальцитонин ген-родственный пептид и др.). ВАК играют важную роль в механизмах ноцицепции. Глутамат содержится более чем в половине нейронов до-рзальных ганглиев и высвобождается под действием ноцицептивных импульсов. ВАК взаимодействуют с несколькими подтипами глутаматных рецепторов [64]. При активации этих рецепторов происходит интенсивное поступление ионов Ca^{++} в клетку и изменение ее функциональной активности. Формируется стойкая гиперовозбудимость нейронов и возникает гипералгезия. Долговременное повышение возбудимости ноцицептивных нейронов связывают с активацией их генетического аппарата — экспрессией ранних, немедленно реагирующих генов, таких, как *c-fos*, *c-jun*, *junB* и другие [65].

Важное значение в механизмах сенситизации ноцицептивных нейронов придает оксиду азота (NO), который в мозге выполняет роль нетипичного внесинаптического медиатора. Малые размеры и отсутствие заряда позволяют NO проникать через плазматическую мембрану и участвовать в межклеточной передаче сигнала, функционально соединяя пост- и пресинаптические нейроны. NO образуется из L-аргинина в нейронах, содержащих фермент NO-синтетазу. NO выделяется из клеток при NMDA-индуцируемом возбуждении и взаимодействует с пресинаптическими терминалями С-афферентов, усиливая выброс из них возбуждающей аминокислоты глутамата и нейрокининов [66—68]

Кинины являются одними из наиболее мощных аллогенных модуляторов. Они быстро образуются при повреждении ткани и вызывают большинство эффектов, наблюдаемых при воспалении: вазодилатацию, увеличение сосудистой проницаемости, экстравазацию плазмы, миграцию клеток, боль и гипералгезию. Прямой возбуждающий эффект брадикинина на чувствительные нервные окончания опосредуется В2-рецепторами и связан с активацией мембранной фосфолипазы С. Брадикинин, действуя через В2 рецепторы, стимулирует образование арахидоновой кислоты с последующим образованием простагландинов, простаглицлинов, тромбоксанов и лейкотриенов. Эти вещества, обладая выраженным самостоятельным аллогенным действием, в свою очередь потенцируют способность гистамина, серотонина и брадикинина сенситизировать нервные окончания. В результате этого из немиелинизированных С-афферентов усиливается выброс тахикининов (субстанции Р и нейрокина А), которые, увеличивая сосудистую проницаемость, еще больше повышают локальную концентрацию медиаторов воспаления [6].

Выраженность и продолжительность сенситизации периферических и центральных ноцицептивных нейронов напрямую зависит от характера повреждения тканей и в случае заживления ткани, как правило, исчезает феномен периферической и центральной сенситизации. Иными словами ноцицептивная боль представляет собой симптом, возникающий при повреждении ткани.

К невропатической боли относят боль, возникающую вследствие прямого повреждения или болезни соматосенсорной системы [69, 70].

Клинически невропатическая боль проявляется комбинацией ряда симптомов в виде частичной или полной потери чувствительности (в том числе и болевой) с одновременным возникновением в зоне поражения неприятных, зачастую ярко выраженных болевых ощущений [71, 72]. Невропатическая боль может возникнуть как при повреждении периферической нервной системы, так и центральных структур соматосенсорного анализатора.

Патофизиологической основой невропатических болевых синдромов являются нарушения механизмов генерации и проведения ноцицептивного сигнала в нервных волокнах и процессов контроля возбудимости ноцицептивных нейронов в структурах спинного и головного мозга [10]. Повреждение нервов приводит к структурно-функциональным преобразованиям в нервном волокне: увеличивается количество натриевых каналов на мембране нервного волокна, появляются новые нетипичные рецепторы, создаются условия для перекрестного возбуждения нейронов в дорсальном ганглии, возникают локусы эктопической активности. Возникает возможность эктопической передачи, когда высокопороговые ноцицептивные нервные волокна становятся чувствительными к слабым механическим воздействиям, активирующим низкочастотные тактильные волокна, разряды которых эктопически активируют процесс генерации и распространения потенциалов действия в ноцицептивных волокнах. Все перечисленное формирует неадекватную реакцию нервного волокна на раздражение, способствуя существенному изменению паттерна передаваемого сигнала. Усиленная импульсация с периферии дезорганизует работу и центральных структур: происходит сенситизация ноцицептивных нейронов, гибель тормозных интернейронов, инициируются нейропластические процессы, приводящие к новым межнейронным контактам тактильных и ноцицептивных афферентов, возникает сеть гиперактивных нейронов с самоподдерживающейся активностью. Такая реорганизация приводит к появлению спонтанной пароксизмальной боли, механической и температурной аллодинии, возникают такие симптомы как дизестезия, парестезия, гиперпатия [57]. Однако повреждение периферических и центральных структур соматосенсорной системы, на наш взгляд, не может рассматриваться в качестве непосредственной самостоятельной причины возникновения невропатической боли, а является лишь предрасполагающим фактором. Основанием для подобных рассуждений служат данные, свидетельствующие о том, что невропатическая боль возникает далеко не всегда даже при наличии клинически подтвержденного повреждения структур соматосенсорного анализатора. Так, повреждение спинного мозга с симптомами гипалгезии и температурной гипестезии сопровождается центральными болями у 30% пациентов [71].

Не более 8% больных, перенесших мозговую инсульт с дефицитом соматосенсорной чувствительности, испытывают невропатические боли [10]. Постгерпетическая невралгия в зависимости от возраста пациентов развивается у 27—70% больных, перенесших опоясывающий лишай [73, 74].

Невропатическая боль у пациентов с клинически верифицированной сенсорной диабетической полиневропатией отмечается в 18–35% случаев [75, 76]. И, наоборот, в 8% случаев у пациентов с сахарным диабетом присутствует клиническая симптоматика невропатической боли при отсутствии признаков сенсорной полиневропатии. Учитывая также, что выраженность болевой симптоматики и степень нарушений чувствительности у подавляющего большинства пациентов с невропатиями не взаимосвязаны [77], можно полагать, что для развития невропатической боли недостаточно наличия повреждения соматосенсорной нервной системы, а требуется ряд условий, приводящих к нарушению интегративных процессов в сфере системной регуляции болевой чувствительности. Именно поэтому в определении невропатической боли, наряду с указанием первопричины (повреждения соматосенсорной нервной системы), должен присутствовать либо термин «дисфункция», либо «дизрегуляция», отражающий важность нейропластических реакций, влияющих на устойчивость системы регуляции болевой чувствительности к действию повреждающих факторов. Какой после повреждения будет характер развития процесса — патологический или компенсаторный — во многом определяется генетически детерминированными свойствами центральной нервной системы. Иными словами, у ряда индивидуумов изначально существует предрасположенность к развитию устойчивых патологических состояний, в том числе и в виде хронической боли. На это указывают данные о существовании у крыс различных генетических линий высокой и низкой устойчивости к развитию невропатического болевого синдрома после перерезки седалищного нерва [78].

Кроме этого, анализ заболеваний, коморбидных хроническим болевым синдромам, также свидетельствует о первоначальной несостоятельности регуляторных систем организма у пациентов с хронической болью. Так, у пациентов с невропатической болью заболеваемость мигренью, фибромиалгией, остеоартритами, тревожно-депрессивными расстройствами значительно выше по сравнению с пациентами без невропатической боли [79]. В свою очередь, у пациентов с мигренью коморбидными являются следующие заболевания: эпилепсия, синдром раздраженного кишечника, язвенная болезнь желудка, бронхиальная астма, аллергия, тревожные и депрессивные расстройства [80, 81]. Пациенты с фибромиалгией чаще болеют гипертонической болезнью, синдромом раздраженного кишечника, остеоартритами, тревожными и депрессивными расстройствами [82, 83].

Все перечисленные заболевания, несмотря на разнообразие клинической симптоматики, могут быть отнесены к так называемым «болезням регуляции», сущность которых во многом определяется дисфункцией нейроиммунорегуляторных систем организма, не способных обеспечить адекватное приспособление к нагрузкам [57, 84].

Даже легкая механическая травма может приводить к эндогенной системной регуляции нервных систем [85, 86].

Механизмы психогенной боли

Согласно классификации Международной ассоциации по изучению боли к психогенным болевым синдромам относятся [60]:

- боли, провоцируемые эмоциональными факторами и обусловленные мышечным напряжением;
- боли как бред или галлюцинация у пациентов с психозами, исчезающие при лечении основного заболевания;
- боли при истерии и ипохондрии, не имеющие соматической основы;
- боли, связанные с депрессией, не предшествующие ей и не имеющие какой-либо другой причины.

В клинике психогенные болевые синдромы характеризуются наличием у пациентов боли, не объяснимой никакими известными соматическими заболеваниями или поражением структур нервной системы. Локализация этой боли обычно не соответствует анатомическим особенностям тканей или зонам иннервации, поражение которых можно было бы подозревать в качестве причины боли. Возможны ситуации, при которых соматические повреждения, включая и нарушения нервных проводящих путей и центров, могут обнаруживаться, однако интенсивность боли при этом в значительной мере превышает степень повреждения. Иными словами, ведущим, пусковым фактором в генезе психогенной боли является психологический конфликт.

Вместе с тем, несмотря на то, что причиной развития психогенных болевых синдромов считается психологический конфликт, появление болевого ощущения возможно только в случае активации ноцицептивной системы [10]. Если при возникновении ноцицептивной или невропатической боли происходит прямая активация структур ноцицептивной системы (вследствие травмы тканей или повреждения ноцицептивных нейронов), то у больных с психогенной болью возбуждение ноцицепторов осуществляется опосредованно — или по механизму ретроградной активации симпатическими эфферентами и/или посредством рефлекторного напряжения мышц. Длительное напряжение мышц при психоэмоциональных нарушениях сопровождается усилением синтеза альгогенов в мышечной ткани и сенситизацией терминалей ноцицепторов, локализованных в мышцах. Психологический конфликт практически всегда также сопровождается активацией симпатической нервной системы и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, что может посредством альфа₂-адренорецепторов, локализованных на мембране ноцицепторов, способствовать ретроградному возбуждению ноцицепторов и их последующей сенситизации при помощи механизмов нейрогенного воспаления [87].

В данном случае из периферических терминалей ноцицепторов в ткани секретируются нейрокинины (субстанция Р, нейрокинин А и др.), которые обладают противовоспалительным эффектом, вызывая увеличение проницаемости сосудов и высвобождение из тучных клеток и лейкоцитов простагландинов, цитокинов и биогенных аминов. В свою очередь, медиаторы воспаления, воздействуя на мембрану нервных окончаний ноцицепторов, повышают их возбудимость. Клиническим проявлением сенситизации ноцицепторов при психоэмоциональных расстройствах будут зоны гипералгезии, которые легко диагностируются, например, у пациентов с фибромиалгией или головными болями напряжения.

Интенсивные исследования, проводимые на животных и человеке, свидетельствуют, что хроническая боль различной этиологии ассоциируется с реорганизацией периферической и центральной нервной систем, проявляющейся рядом нейрональных и глиальных изменений.

В частности, исследования человеческого мозга свидетельствуют об изменении его функциональной активности и морфологии при хронической боли [88].

Экспериментальная боль у здоровых индивидуумов и клиническая хроническая боль различны, но активируют одни и те же корковые области. Как уже было сказано, у здоровых людей ноцицептивная информация поступает через спиноталамические пути к SI, SII, островку, передней цингулярной области коры. При хронической боли снижается афферентация через этот путь и, соответственно, активация этих областей коры. В противоположность этому активность префронтальной коры увеличивается при хронической боли. Поскольку другие пути кроме спиноталамического, такие, как спинопарабрахиальный, спиногипоталамический и спиноретикулярный, могут активировать префронтальную область коры, предполагается, что эти тракты могут становиться более значимыми при наличии хронической боли [89].

Стриатум, получающий проекции практически от всех корковых областей, обычно не активируется при экспериментальных болевых раздражениях. Однако показана его активация при невралгии, фибромиалгии, комплексном регионарном болевом синдроме. При хронической боли важное значение имеют активация и взаимодействие между префронтальной корой, островком, цингулярной извилиной, стриатумом и таламусом [90]. Как уже было сказано выше, болевые стимулы вызывают деактивацию медиальной префронтальной коры, задней поясной коры и преклиновидного участка коры. Следует подчеркнуть, что у пациентов, страдающих хроническими болевыми синдромами, эти области коры значительно меньше деактивируются по сравнению со здоровыми людьми [91]. Предполагается, что особое значение для хронизации боли имеет изменение функционального взаимодействия между медиальной частью префронтальной области коры и стриатумом [92], а также изменение функционального взаимодействия этого участка коры с гиппокампом [93, 94].

Большинство хронических болевых синдромов не проявляется активацией специфических только для данного синдрома областей мозга. Однако при приступе мигрени происходит активация среднего мозга и моста, а при приступе кластерной головной боли — активация гипоталамуса [95—98].

Структурно-функциональные изменения мозга при хронических болевых синдромах

Помимо особенностей изменения функциональной активности различных структур мозга при хронической боли, у пациентов отмечаются структурные изменения в областях мозга, участвующих в восприятии и модуляции боли [99—101]. Показано, что пациенты с хронической болью имеют снижение объема серого вещества в областях коры, связанных с восприятием боли [102, 103]. Эти изменения различны при каждом болевом синдроме, но перекрываются в цингулярной коре, орбитофронтальной коре и инсулярной области, а также в dorsal pons. Например, часто встречаются изменения в объеме/плотности серого вещества в таламусе, цингулярной коре и инсулярной коре и других областях мозга при мигрени [104—107], при головной боли напряжения [108] и при хронической лицевой боли [109]. Снижение объема серого вещества в коре отмечается также при хронической боли в спине [110—112], комплексном региональном болевом синдро-

ме [113—115], у пациентов с фибромиалгией [116—119], с темпорамандибулярным болевым синдромом [120—122] и с остеоартритом [123, 124].

При хронических болевых синдромах висцерального генеза также отмечается снижение объема серого вещества мозга. Этот феномен имеет место при синдроме раздраженной кишки [125—127], хроническом панкреатите [128, 129], хронической тазовой боли у мужчин [130, 131] и у женщин [132], при вульводинии [133], циклической менструальной боли [134] и болезни Крона [135].

При всех вышеупомянутых хронических болевых синдромах наиболее часто снижение объема серого вещества отмечается в цингулярной коре, островке, в височной доле, в префронтальной коре, а также в таламусе и в базальных ганглиях. Интерес представляют данные о том, что у пациентов с нейропатической болью происходит не только снижение объема серого вещества в соматосенсорном таламусе, но и значительное снижение уровня ГАМК [136]. Как известно, этот тормозный нейромедиатор играет ведущую роль в механизмах восприятия боли и снижение его уровня в структурах мозга, безусловно, является одним из ведущих патогенетических механизмов хронической боли. [137].

Морфофункциональные изменения структуры мозга имеют довольно сложный неоднородный, мозаичный характер. Наряду со снижением объема серого вещества в вышеупомянутых структурах при хронической боли отмечается увеличение объема серого вещества в ряде корковых и подкорковых образований мозга. Такое увеличение отмечается в передней цингулярной области коры, в заднем отделе островка, области SI, а также в некоторых участках базальных ганглиев и в гиппокампе. В частности, показано, что при хронической боли различного генеза одновременно происходит снижение объема серого вещества в медиальной области префронтальной коры и увеличение серого вещества в гиппокампе [138]. Иными словами, при хронических болевых синдромах происходит как снижение, так и увеличение объема серого вещества в различных структурах мозга в зависимости от их функционального значения в совместной деятельности нейроматрикса, ответственного за восприятие боли. Так, совсем недавно в специальном сравнительном исследовании было показано, что у женщин, страдающих синдромом раздраженного кишечника, происходит снижение объема серого вещества билатерально в переднем отделе фронтальной борозды, билатерально в островке и в средней части борозды орбито-фронтальной коры, в левой цингулярной коре, левой прямой извилине, а также билатерально в миндалине, билатерально в гиппокампе, в стволе мозга и в левой подушке. Одновременно с этим происходит увеличение серого вещества в постцентральной извилине [139]. Объем белого вещества также изменяется при хронической боли параллельно с изменением функциональной активности и реорганизацией серого вещества. Структурные абнормальности белого вещества показаны при комплексном региональном болевом синдроме [113], кластерной головной боли [140], синдроме раздраженного кишечника [141] и темпорамандибулярных нарушениях [142].

Первоначально, после установления факта снижения объема серого вещества у пациентов с хронической болью некоторые исследователи полагали, что хроническая боль является прогрессирующим заболеванием.

Однако в дальнейшем было доказано, что изменения серого вещества у пациентов с хронической болью имеют обратимый характер. Восстановление объема серого вещества после прекращения болевого синдрома отмечается у пациентов с остеоартритами [123], после излечения хронической боли в спине [92].

Было показано, что снижение толщины слоя серого вещества является последствием хронической боли, а не её причиной [124]. Установлено также, что уменьшение объема серого вещества мозга является последствием болевого воздействия, и эти изменения объема исчезают после прекращения поступления ноцицептивной информации как при острой боли, так и хронической в случае ее успешного лечения [40]. Пока нет полного ответа на вопрос, почему у одних пациентов развивается хроническая боль, а у других с такими же причинами, вызвавшими первоначальную боль, не происходит ее хронизации. Недавно было показано, что в тех случаях, когда у пациенток с эндометриозом отмечается увеличение объема серого вещества в среднем мозге (периакведуктальном сером веществе) и в правой префронтальной коре, то есть структурах, модулирующих боль, болевой синдром отсутствует [132].

Необходимо подчеркнуть, что изучение особенностей биоэлектрической активности мозга у пациентов с невропатическими, хроническими и идиопатическими болевыми синдромами свидетельствует о наличии схожих изменений в фоновой ритмике ЭЭГ у данных пациентов, которые, скорее всего, обусловлены первичной дисфункцией корково-подкорковых отношений, а не характером повреждения. Сопоставление данных ЭЭГ анализа у пациентов с синдромом раздраженного кишечника [143] у пациентов с мигренью [144], с невропатическими болевыми синдромами [145] и у пациентов с болевой дисфункцией желчного пузыря [146] свидетельствует о первичности корково-подкорковых нарушений у пациентов с хронической болью.

Заключение

Таким образом, представленные в данном обзоре работы позволяют предположить, что для возникновения хронической ноцицептивной боли, невропатической боли и психогенной боли необходимо драматическое соединение двух основных событий — повреждения тканей, имеющих ноцицептивную иннервацию, или структур соматосенсорной нервной системы и дисфункции в корково-подкорковых отношениях головного мозга. Именно наличие дисфункции в корково-подкорковых взаимодействиях во многом будет предопределять реакцию мозга на повреждение и последующее развитие болевой симптоматики [147]. Появление болевого синдрома возможно только в случае активации ноцицептивной системы. При ноцицептивной и психогенной боли возникает гипервозбудимость периферических и центральных ноцицептивных нейронов. У больных с невропатической болью преобразования в ноцицептивной системе более значительны и включают формирование локусов эктопической активности в поврежденных нервах и выраженные изменения в интеграции ноцицептивных, температурных и тактильных сигналов в ЦНС. Необходимо также подчеркнуть, что патологические процессы, наблюдаемые в ноцицептивных структурах периферической и центральной нервной системы в динамике развития любого болевого син-

дрома, тесно взаимосвязаны. Повреждения тканей или периферических нервов, усиливая поток ноцицептивных сигналов, приводят к развитию центральной сенситизации (долговременному повышению эффективности синоптической передачи и гиперактивности ноцицептивных нейронов спинного и головного мозга). В свою очередь, повышение активности центральных ноцицептивных структур отражается на возбудимости ноцицепторов, например, посредством механизмов нейрогенного воспаления, вследствие чего формируется порочный круг, поддерживающий долго длящуюся гипервозбудимость ноцицептивной системы. Очевидно, что устойчивость такого порочного круга и, следовательно, продолжительность боли будут зависеть либо от длительности воспалительного процесса в поврежденных тканях, обеспечивающих постоянный приток ноцицептивных сигналов в структуры ЦНС, либо от существования корково-подкорковой дисфункции в ЦНС, благодаря которой будет поддерживаться центральная сенситизация и ретроградная активация ноцицепторов.

Список литературы

1. Lion P., Cohen M., Quintner J. An evolutionary stress-response hypothesis for chronic widespread pain (fibromyalgia syndrome) // *Pain Med.* — 2011. — Vol. 12. — P. 1167–1178.
2. Кукушкин М.Л., Табеева Г.Р., Подчуфарова Е.В. Болевой синдром: патофизиология, клиника, лечение / Ред. Н.Н.Яхно. — М.: ИМА-ПРЕСС, 2011. — 72 с.
3. Осипова В.В. Психологические аспекты боли. — С. 90–105 // Болевые синдромы в неврологической практике / Ред. А.М. Вейн. — М.: МЕДпресс, 1999. — 372 с.
4. Coghil R.C. Individual differences in the subjective experience of pain: new insights into mechanisms and models // *Headache.* — 2010. — Vol. 50. — P. 1531–1535.
5. Nielsen C.S., Staud R., Price D.D. Individual differences in pain sensitivity: measurement, causation and consequences // *J. Pain.* — 2009. — Vol. 10. — P. 231–237.
6. Решетняк В.К., Кукушкин М.Л. Боль: физиологические и патофизиологические аспекты. Актуальные проблемы патофизиологии (избранные лекции) / Под ред. Б.Б.Мороза. — М.: Медицина, 2001. — С. 354–389.
7. Решетняк В.К. Взаимовлияние боли и сна // *Российский журнал боли.* — 2013. — Т. 2. — С. 42–48.
8. Решетняк В.К., Решетняк Д.В. Болевые синдромы и нарушения сна // *Патогенез.* — 2013. — 4. — С. 22–31.
9. Кукушкин М.Л., Решетняк В.К. Хронический болевой синдром или боль как самостоятельная форма болезни // *Патогенез.* — 2003. — 1. — С. 34–42.
10. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. — М.: Медицина, 2004. — 144 с.
11. Chapman R.C. Pain and perception: Comparison of sensory decision theory and evoked potential methods // *Pain.* — New York, 1980. — P. 111–142.
12. Denny-Braun D., Kirk E.J., Yanagisawa N. The tract of Lissauer in relation to sensory transmission in the dorsal horn of spinal cord in the Macaque monkey // *J. Comp. Neurol.* — 1972. — Vol. 151. — P. 175–200.
13. Devor M., Merrill F.G., Wall P.D. Dorsal horn cells that respond to stimulation of distant dorsal roots // *J. Physiol.* — 1957. — Vol. 270. — P. 519–531.
14. Coggeshall R.E., Applebaum M.L., Fazen M. Unmyelinated axons in human ventral roots, a possible explanation for the failure of dorsal rhizotomy to relieve pain // *Brain.* — 1975. — Vol. 98. — P. 157–166.
15. Angaut-Petit D. The dorsal column system. II. Functional properties and bulbar relay of the postsynaptic fibres of the cat's fasciculus gracilis // *Exp. Brain Res.* — 1975. — Vol. 22. — P. 471–493.
16. Rustioni A. Non-primary afferents to the cuneate nucleus in the brachial dorsal funiculus of the cat // *Brain Res.* — 1974. — Vol. 75. — P. 247–259.
17. Vierck C.J., Luck M.M. Loss and recovery of reactivity to noxious stimuli in monkey with primary spinothalamic cordotomies follo-

wed by secondary and tertiary lesions of other cord sectors // *Brain*. — 1979. — Vol. 102. — P. 233–248.

18. Head H. *Studies in Neurology*. — London: Oxford University Press, 1920; 2: Part 4. — P. 333–862.

19. Penfield W., Rasmussen T. *The cerebral cortex of man: a clinical study of localization of function*. — New York: Hafner, 1950. — 248 p.

20. White J.C., Sweet W.H. *Pain and the neurosurgeon: a forty-year experience*. — Springfield. — Thomas, 1969. — 237 p.

21. Bishop B.Y. Pain: its physiology and rationale for management. Part I. Neuroanatomical substrate of pain // *Phys. Ther.* — 1980. — Vol. 60 (1). — P. 13–20.

22. Stimmel B. Pain, analgesia and addiction: the pharmacologic treatment of pain. — New York: Raven Press, 1983. — 312 p.

23. Spreng M., Ichioka M. Langsame rindenpotentiale bei schmerzreizung am menschen // *Pflugers Arch.* — 1964. — Vol. 279. — P. 121–132.

24. Абрамов Ю.Б. Отражение эмоционального восприятия боли в соматосенсорном вызванном ответе у животных и человека в состоянии бодрствования и общей анестезии. Всесоюзная конф. «Фармакологические аспекты обезболивания». — Л., 1983. — С. 111–112.

25. Лившиц А.В., Соколова А.А., Хазанов И.Б. и др. Попытка объективизации боли и противоболевого эффекта при стимуляции задних столбов у больных с поражениями спинного мозга // *Вопросы нейрохирургии*. — 1984. — 6. — С. 42–47.

26. Дуринян Р.А., Решетняк В.К., Василенко А.М. Исследование механизмов острой и хронической боли методом регистрации соматосенсорных вызванных потенциалов // *Принципы и механизмы деятельности мозга человека*. — Л., 1985. — С. 2–4.

27. Tarkka I.M., Treede R.D. Equivalent electrical source analysis of pain-related somatosensory evoked potentials elicited by a CO₂ laser // *J. Clin. Neurophysiol.* — 1993. — Vol. 10. — P. 513–519.

28. Valleriani M., Restuccia D., Le Pera et al. Attention-related modification of ultra-late CO₂ laser evoked potentials to human trigeminal nerve stimulation // *Neurosci. Lett.* — 2002. — Vol. 329. — P. 329–333.

29. Kanda M., Nagamine T., Ikeda A. et al. Primary somatosensory cortex is actively involved in pain processing in human // *Brain Res.* — 2000. — Vol. 853. — P. 282–289.

30. Apkarian A.V., Stea R.A., Manglos S.H. et al. Persistent pain inhibits contralateral somatosensory cortical activity in humans // *Neurosci. Lett.* — 1992. — Vol. 140. — P. 141–147.

31. Jones A.K., Brown W.D., Friston K.J. et al. Cortical and subcortical localization of response to pain in man using positron emission tomography // *Proc. R. Soc. Lond.* — 1991. — Vol. 244. — P. 39–44.

32. Talbot J.D., Marret S., Evans A.C. et al. Multiple representations of pain in human cerebral cortex // *Science*. — 1991. — Vol. 251. — P. 1355–1358.

33. Coghill R.C., Sang C.N., Maisog J.M., Iadarola M.J. Pain intensity processing within the human brain: a bilateral, distributed mechanism // *J. Neurophysiol.* — 1999. — Vol. 82. — P. 1934–1943.

34. Bushnell M.C., Duncan G.H., Hofbauer R.K. et al. pain perception: is there a role for primary somatosensory cortex? // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1999. — Vol. 96. — P. 7705–7709.

35. Chen J.I., Ha B., Bushnell M.C. et al. Differentiating noxious and innocuous-related activation of human somatosensory cortices using temporal analysis of fMRI // *J. Neurophysiol.* — 2002. — Vol. 88. — P. 464–474.

36. Emerson N.M., Zeidan F., Lobanov O. et al. Pain sensitivity is related to regional grey matter density // *Pain*. — 2014. — Vol. 155. — P. 566–573.

37. Lobanov O.V., Quevedo A.S., Hadsel M.S., Kraft R.A., Coghill R.C. Frontoparietal mechanisms supporting attention to location and intensity of painful stimuli // *Pain*. — 2013. — Vol. 154. — P. 1758–1768.

38. Rainville P., Duncan G.H., Price D.D. et al. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex // *Science*. — 1997. — Vol. 277. — P. 968–971.

39. Fulbright R.K., Troche C.J., Skudlarski P. et al. Functional MR imaging of regional brain activation associated with affective experience of pain // *AJR. Am. J. Roentgenol.* — 2001. — Vol. 177. — P. 1205–1210.

40. May A. Structure equals function: Cortical correlates of pain // *Pain*. — 2012. — Vol. 153. — P. 1551–1552.

41. Strigo I.A., Duncan G.H., Boivin M. et al. Differentiation of visceral and cutaneous pain in the human brain // *J. Neurophysiol.* — 2003. — Vol. 89. — P. 3294–3303.

42. Jones A.K., Brown W.D., Friston K.J. et al. Cortical and subcortical localization of response to pain in man using positron emission tomography // *Proc. R. Soc. Lond.* — 1991. — Vol. 244. — P. 39–44.

43. Lenz F.A., Rios M., Chau D. et al. Painful stimuli evoke potentials recorded from the parasympathetic cortex in humans // *J. Neurophysiol.* — 1998. — Vol. 80. — P. 2077–2088.

44. Frot M., Rambaud L., Guenot M., Maugeiere F. Intracortical recordings of early pain-related CO₂ — laser evoked potentials in the human second somatosensory (SII) area // *Clin. Neurophysiol.* — 1999. — Vol. 110. — P. 133–145.

45. Craig A.D. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body // *Nat. Rev. Neurosci.* — 2002. — Vol. 3. — P. 655–666.

46. Brooks J.C., Nurmikko T.J., Bimson W.E. et al. fMRI of thermal pain: effects of stimulus laterality and attention // *Neuroimage*. — 2000. — Vol. 15. — P. 293–301.

47. Решетняк В.К. Нейрофизиологические основы боли и рефлекторного обезбоживания. // *Итоги науки и техники. Физиол. чел. и животных*. — М., 1985. — 29. — С. 39–109.

48. Apkarian A.V., Bushnell M.C., Treede R.-D., Zubieta J.-K. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease // *Europ. J. of Pain*. — 2005. — Vol. 9. — P. 463–484.

49. Owen D.G., Bureau Y., Thomas A.W. et al. Quantification of pain-induced changes in cerebral blood flow by perfusion MRI // *Pain*. — 2008. — Vol. 136. — P. 85–96.

50. Seminowicz D.A., Davis K.D. Pain enhances functional connectivity of brain network evoked by performance of a cognitive task // *Neurophysiol.* — 2007. — Vol. 97. — P. 3651–3659.

51. Kong J., Loggia M.L., Zyloney C., Tu P. Exploring the brain in pain: activations, deactivations and their relation // *Pain*. — 2010. — Vol. 148. — P. 257–267.

52. Price D.D., Hirsh A., Robinson M.E. Psychological modulation of pain / Basbaum A.L., Bushnell M.C., editors // *Science of Pain*. — San Diego: Academic Press, 2009. — P. 975–1002.

53. Shackman A.J., Salomons T.V., Slagter H.F. et al. The integration of negative affect, pain and cognitive control in the cingulate cortex // *Nat. Rev. Neurosci.* — 2011. — Vol. 12. — P. 154–167.

54. Tseng M.-T., Chiang M.-C., Yazhuo K. et al. Effect of aging on cerebral processing of thermal pain in the human brain // *Pain*. — 2013. — Vol. 154. — P. 2120–2129.

55. Neugebauer V., Galhardo V., Maione S., Mackey S.C. Forebrain pain mechanisms // *Brain Res. Rev.* — 2009. — Vol. 60. — P. 226–242.

56. *Внутренние болезни. Книга 1 / Ред. Т.П. Хариссон*. — М.: Медицина, 1993. — 559 с.

57. Кукушкин М.Л., Решетняк В.К. Дизрегуляторные механизмы патологической боли // *Дизрегуляторная патология / Под ред. Г.Н. Крыжановского*. — М.: Медицина, 2002. — С. 616–634.

58. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. Хроническая боль: Медико-биологические и социально-экономические аспекты // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2012. — 9. — С. 54–58.

59. Калужный Л.В. Физиологические механизмы регуляции болевой чувствительности. — М.: Медицина, 1984. — 215 с.

60. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms / prepared by International Association for the Study of Pain, Task Force on Taxonomy / editors, H. Merskey, N. Bogduk. — 2nd ed. — Seattle: IASP Press, 1994. — 222 p.

61. Филатова Е.Г., Вейн А.М. Фармакология боли // *Русский медицинский журнал*. — 1999. — 9. — С. 410–418.

62. Breivik H., Collett B., Ventafridda V., Cohen R., Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment // *European Journal of Pain*. — 2006. — Vol. 10. — P. 287–333.

63. Wall P.D., Melzack R. (Eds) *Textbook of pain*, 3rd ed., Churchill Livingstone. — Edinburgh, 1994.

64. Wilcax G.L. *IASP Refresher Courses on Pain Management*. — 1999. — P. 573–591.

65. Coderre T.J., Katz J., Vaccarino A.L., Melzack R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence // *Pain*. — 1993. — Vol. 52. — P. 259–285.

66. Кукушкин М.Л., Графова В.Н., Смирнова В.И. и др. Роль оксида азота в механизмах развития болевого синдрома // *Анестезиол. и реаниматол.* — 2002. — 4. — С. 4–6.

67. Шуматов В.Б., Шуматова Т.А., Балашова Т.В. Влияние эпидуральной анальгезии морфином на NO-образующую актив-

- ность ноцицептивных нейронов спинальных ганглиев и спинного мозга // *Анестезиол. и реаниматол.* — 2002. — 4. — С. 6—8.
68. Lawand N.B., McNearney T., Wtstlund N. Amino acid release into the knee joint: key role in nociception and inflammation // *Pain.* — 2000. — Vol. 86. — P. 69—74.
69. Abstracts of the Second International Congress on Neuropathic Pain (NeuPSIG). June 7—10, 2007. Berlin, Germany // *Eur. J. Pain.* — 2007. — Suppl. 1. — S1—S209.
70. Treede R.D., Jensen T.S., Campbell G.N. et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research diagnostic purposes // *Neurology.* — 2008. — Vol. 70. — P. 3680—3685.
71. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Нейропатическая боль. — М.: Боргес, 2007. — 192 с.
72. Attal N., Cruccu G., Haanpa M., Hansson P., Jensen T.S., Nurmikko T., Sampaio C., Sindrup S., Wiffen P. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain // *European Journal of Neurology.* — 2006. — Vol. 13. — P. 1153—1169.
73. Kost R.G., Straus S.E. Postherpetic neuralgia — pathogenesis, treatment, and prevention // *New Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 335. — P. 32—42.
74. Ragozzino M.W., Melton L.J., Kurland L.T. et al. Population-based study of herpes zoster and its sequelae // *Medicine.* — 1982. — Vol. 61. — P. 310—316.
75. Бреговский В.Б. Болевые формы диабетической полиневропатии нижних конечностей: современные представления и возможности лечения (обзор литературы) // *Боль.* — 2008. — 1. — С. 29—34.
76. Davies M., Brophy S., Williams R., Taylor A. The Prevalence, Severity, and Impact of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy in Type 2 Diabetes // *Diabetes Care.* — 2006. — Vol. 29. — P. 1518—1522.
77. Tandan R., Lewis G., Krusinski P. et al. Topical capsaicin in painful diabetic neuropathy: controlled study with long-term follow-up // *Diabetes Care.* — 1992. — Vol. 15. — P. 8—14.
78. Пшенникова М.Г., Смирнова В.С., Графова В.Н., Шимкович М.В., Малышев И.Ю., Кукушкин М.Л. Устойчивость к развитию невропатического болевого синдрома у крыс линии август и популяции вистар, обладающих разной врожденной устойчивостью к стрессовому воздействию // *Боль.* — 2008. — 2. — С. 13—16.
79. Ritzwoller D.P., Crounse L., Shetterly S., Rublee D. The association of comorbidities, utilization and costs for patients identified with low back pain // *BMC Musculoskeletal Disorders.* — 2006. — Vol. 7. — P. 72—82.
80. Long-Sun Ro, Kuo-Hsuan Chang Neuropathic Pain: Mechanisms and Treatments // *Chang Gung Med. J.* — 2005. — Vol. 28 (9). — P. 597—605.
81. Tunks E.R., Weir R., Crook J. Epidemiologic Perspective on Chronic Pain Treatment // *The Canadian Journal of Psychiatry.* — 2008. — Vol. 53 (4). — P. 235—242.
82. Bernatsky S., Dobkin P. L., De Civita M., Penrod J. R. Comorbidity and physician use in fibromyalgia // *Swiss Med. Wkly.* — 2005. — Vol. 135. — P. 76—81.
83. Stang P., Brandenburg N., Lane M., Merikangas K. R., Von Korff M., Kessler R. Mental and Physical Comorbid Conditions and Days in Role Among Persons with Arthritis // *Psychosom. Med.* — 2006. — Vol. 68 (1). — P. 152—158.
84. Акмаев И.Г., Гриневич В.В. От нейроэндокринологии к нейроиммуноэндокринологии // *Бюлл. эксперим. биол. и мед.* — 2001. — 1. — С. 22—32.
85. Шанин В.Ю., Коровин А.Е., Решетняк В.К. Системные расстройства нервной регуляции у больных с легкой механической травмой // *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* — 2003. — 4. — С. 84—88.
86. Шанин В.Ю., Коровин А.Е., Решетняк В.К. Функциональное состояние стволовых структур у больных с легкой механической травмой верхних конечностей // *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* — 2004. — 1. — С. 76—78.
87. Wall and Melzack's Textbook of Pain. 5th Edition / S.B. McMahon, M. Koltzenburg (Eds). — Elsevier Churchill Livingstone, 2005. — 1239 p.
88. Apkarian A.V., Baliki M.N., Geha P.Y. Towards a theory of chronic pain // *Prog. Neurobiol.* — 2009. — Vol. 87. — P. 81—97.
89. Apkarian A.V., Hashmi J.A., Baliki M.N. Pain and the brain: specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain // *Pain.* — 2011. — Vol. 152. — P. 49—64.
90. Mansour A.R., Baliki M.N., Huang L. et al. Brain white matter structural properties predict transition to chronic pain // *Pain.* — 2013. — Vol. 154. — P. 2160—2168.
91. Baliki M.N., Geha P.Y., Apkarian A.V., Chialvo D.R. Beyond feeling: chronic pain hurts the brain, disrupting the default-mode network dynamics. // *J. Neurosci.* — 2008. — Vol. 28. — P. 1398—1403.
92. Baliki M.N., Petre B., Torbey S. et al. Corticostriatal functional connectivity predict transition to chronic back pain // *Nat. Neurosci.* — 2012. — Vol. 15. — P. 1117—1119.
93. Maleki N., Beccera L., Brawn J. et al. Common hippocampal structural and functional changes in migraine // *Brain Struct. Funct.* — 2013. — Vol. 218. — P. 903—912.
94. Khan S.A., Keaser M.L., Meiller N.F., Seminowicz D.A. Altered structure and function in the hippocampus and medial prefrontal cortex in patients with burning mous syndrome // *Pain.* — 2014. — Vol. 155. — P. 1472—1480.
95. Leone M., Franzini A., Broggi G., May A., Bussone G. Long-term follow-up of bilateral hypothalamic stimulation for intractable cluster headache // *Brain.* — 2004. — Vol. 127. — P. 2259—2264.
96. May A., Bahra A., Buchel C. et al. PET and MRA findings in cluster headache and VRA in experimental pain // *Neurology.* — 2000. — Vol. 55. — P. 1328—1335.
97. Qiu E., Wang Y., Ma L. et al. Abnormal brain functional connectivity of the hypothalamus in cluster headache // *PLoS One.* — 2013. — Vol. 8. — P. 57896.
98. Vetrugno R., Pierangeli G., Leone M. et al. Effect on sleep of posterior hypothalamus stimulation in cluster headache // *Headache.* — 2007. — Vol. 47. — P. 1085—1090.
99. May A. Chronic pain may change the structure of the brain // *Pain.* — 2008. — Vol. 137. — P. 7—15.
100. Baliki M.N., Schnitzer T.J., Bauer W.R., Apkarian A.V. Brain morphological signatures for chronic pain // *PLoS ONE.* — 2011. — Vol. 6. — P. 26010.
101. Moayed M., Weissman-Fogel I., Salomons T.V. et al. Abnormal gray matter aging in chronic pain patients // *Brain Res.* — 2012. — Vol. 1456. — P. 82-93.
102. Ruscheweyh R., Deppe M., Lohmann H., Stehling C. Pain is associated with regional gray matter reduction in general population // *Pain.* — 2011. — Vol. 152. — P. 904—911.
103. Valet M., Gundel H., Sprenger T. et al. Patients with pain disorder show gray-matter loss in pain-processing structure: a voxel-based morphometric study // *Psychosom. Med.* — 2009. — Vol. 71. — P. 49—56.
104. Schmidt-Wilcke T., Ganssbauer S., Neuner T. et al. Subtle gray matter changes between migraine patients and healthy controls // *Cephalalgia.* — 2008. — Vol. 28. — P. 1—4.
105. Kim J.H., Suh S.I., Seol H.Y., Oh K. Regional gray matter changes in patients with migraine: a voxel-based morphometry study // *Cephalalgia.* — 2008. — Vol. 28. — P. 598—604.
106. Rocca M.A., Ceccarelli A., Falini A. et al. Brain gray matter changes in migraine patients with T2-visible lesions: a 3-T MRI study // *Stroke.* — 2006. — Vol. 37. — P. 1765—1770.
107. Valfre W., Rainero I., Berguei M., Pinessi L. Voxel-based morphometry reveals gray matter abnormalities in migraine // *Headache.* — 2008. — Vol. 48. — P. 109—117.
108. Schmidt-Wilcke T., Leinisch E., Straube A. et al. Gray matter decrease in patients with chronic tension type headache // *Neurology.* — 2005. — Vol. 65. — P. 1483—1486.
109. Schmidt-Wilke T., Hiertlmeier S., Leinisch E. Altered regional brain morphology in patients with chronic facial pain // *Headache.* — 2010. — Vol. 50. — P. 1278—1285.
110. Apkarian A.V., Sosa Y., Sonty S., Levy R.M. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. // *J. Neurosci.* — 2004. — Vol. 24. — P. 10410—10415.
111. Mutso A.A., Radzicki D., Baliki M.N. et al. Abnormalities in hippocampal functioning with persistent pain. // *J. Neurosci.* — 2012. — Vol. 32. — P. 5747—5756.
112. Schmidt-Wilke T., Leinisch E., Ganssbauer S. et al. Affective components and intensity of pain correlate with structural differences in gray matter in chronic back pain patients // *Pain.* — 2006. — Vol. 125. — P. 89—97.
113. Geha P.Y., Baliki M.N., Harden R.N. et al. The brain in chronic CRPS pain: abnormal gray-white matter interactions in emotional and autonomic regions // *Neuron.* — 2008. — Vol. 60. — P. 570—581.
114. Custin S.M., Peck C.C., Wilcox S.I. et al. Different pain, different brain: thalamic anatomy in neuropathic and non-neuropathic chronic pain syndromes // *J. Neurosci.* — 2011. — Vol. 31. — P. 5956—5964.
115. Custin S.M., Peck C.C., Cheney L.B. et al. Pain and plasticity: is chronic pain always associated with somatosensory cortex activity and reorganisation? // *J. Neurosci.* — 2012. — Vol. 32. — P. 14874—14884.

116. Kuchinad A., Schweinhardt P., Seminowicz D.A., Wood P.B. Acceleration brain gray matter loss in fibromyalgia patients: premature aging of the brain? // *J. Neurosci.* — 2007. — Vol. 27. — P. 4004–4007.
117. Lutz J., Jager L., de Quervain D. et al. White and gray matter abnormalities in the brain patients with fibromyalgia: a diffusion-tensor and volumetric imaging study // *Arthritis Rheum.* — 2008. — Vol. 58. — P. 3960–3969.
118. Burgner M., Gaubitz M., Konrad C. et al. Decreased gray matter volumes in the cingulo-frontal cortex and the amygdale in patients with fibromyalgia // *Psychosom. Med.* — 2009. — Vol. 71. — P. 566–573.
119. Wood P.B., Glabus M.F., Simpson R., Paterson J.C. Changes in gray matter density in fibromyalgia: correlation with dopamine metabolism // *J. Pain.* — 2009. — Vol. 10. — P. 609–618.
120. Moayed M., Weissman-Fogel I., Crawley A.P. et al. Contribution of chronic pain and neuroticism to abnormal forebrain gray matter in patients with temporomandibular disorder // *Neuroimage.* — 2011. — Vol. 55. — P. 277–286.
121. Younger J.W., Shen Y.F., Goddard G., Mackey S.C. Chronic myofascial temporomandibular pain is associated with neural abnormalities in the trigeminal and limbic systems // *Pain.* — 2010. — Vol. 149. — P. 222–228.
122. Gerstner G., Ichesco E., Quintero A., Schmidt-Wilcke T. Changes in regional gray and white matter volume in patients with myofascial-type temporomandibular disorders: voxel-based morphometry study // *J. Orofac. Pain.* — 2011. — Vol. 25. — P. 99–106.
123. Gwilym S.E., Filippini N., Douaud G., Carr A.J., Tracey I. Thalamic atrophy associated with painful osteoarthritis of the hip is reversible after arthroplasty: a longitudinal voxel-based morphometric study // *Arthritis Rheum.* — 2010. — Vol. 62. — P. 2930–2940.
124. Rodrigues-Raecke R., Niemeier A., Ihle K. et al. Brain gray matter decrease in chronic pain is the consequence and not the cause of pain. // *J. Neurosci.* — 2009. — Vol. 29. — P. 13746–13750.
125. Blankstein U., Chen J., Diamant N.E., Davis K.D. Altered brain structure in irritable bowel syndrome: potential contributions of pre-existing and disease-driven factors // *Gastroenterology.* — 2010. — Vol. 138. — P. 1783–1789.
126. Davis K.D., Pope G., Chen J., Kwan C.L., Crawley A.P., Diamant N.E. Cortical thinning in IBS: implications for homeostatic, attention, and pain processing // *Neurology.* — 2008. — Vol. 70. — P. 153–154.
127. Seminowicz D.A., Labus J.S., Bueller J.A., Tillisch K., Naliboff B.D., Bushnell M.C., Mayer E.A. Regional gray matter density changes in brains of patients with irritable bowel syndrome // *Gastroenterology.* — 2010. — Vol. 139. — P. 48–57.
128. Frokjaer J.B., Olesen S.S., Gram M. Altered brain microstructure assessed by diffusion tensor imaging in patients with chronic pancreatitis // *Gut.* — 2011. — Vol. 60. — P. 1554–1562.
129. Tertulino F.F., Goldman S.M., Ardengh J.C. et al. Differentiation of acute and chronic pancreatitis by diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DW-MRI): a prospective study // *Gastroenterology.* — 2012. — Vol. 142. — (S242–242).
130. Farmer M.A., Chanda M.L., Parks E.L., Baliki M.N., Apkarian A.V. Brain functional and anatomical changes in chronic prostatitis /chronic pelvic pain syndrome // *J. Urol.* — 2011. — Vol. 186. — P. 117–124.
131. Mordasini L., Weisstanner C., Rummel C. et al. Chronic pelvic pain syndrome in men is associated with reduction of relative gray matter volume in the anterior cingulate cortex compared to healthy controls // *J. Urol.* — 2012. — Vol. 188. — P. 2233–2237.
132. As-Sanie S., Harris R.E., Napadow V., Kim J., Neshewat G. Changes in regional gray matter volume in women with chronic pelvic pain: a voxel-based morphometry study // *Pain.* — 2012. — Vol. 153. — P. 1006–1014.
133. Schweinhardt P., Kuchinad A., Pukall C.F., Bushnell M.C. Increased gray matter density in young women with chronic vulvar pain // *Pain.* — 2008. — Vol. 140. — P. 411–419.
134. Tu C.H., Niddam D.V., Chao H.T. et al. Brain morphological changes associated with cyclic menstrual pain // *Pain.* — 2010. — Vol. 150. — P. 462–468.
135. Agostini A., Benuzzi F., Filippini N., Bertani A. New insights into the brain involvement in patients with Crohn's disease: voxel-based morphometry study // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2012. — Vol. 25. — P. 147–182.
136. Henderson L.A., Peck C.C., Peterson E.T. et al. Chronic pain: lost inhibition? // *J. Neurosci.* — 2013. — Vol. 33. — P. 7574–7582.
137. Кукушкин М.Л., Игонькина С.И. Значение ГАМК в патогенезе болевых синдромов // *Патол. физиол. и эксперимент. тер.* — 2014. — 1. — С. 68–78.
138. Davis K.D., Moayed M. Central mechanisms of pain revealed through functional and structural MRI // *J. neuroimmune Pharmacol.* — 2013. — Vol. 8. — P. 518–534.
139. Labus J.S., Dinov I.D., Jiang Z. et al. Irritable bowel syndrome in female patients is associated with alterations in structural brain networks // *Pain.* — 2014. — Vol. 155. — P. 137–149.
140. Teepker M., Menzler K., Belke M. et al. Diffusion tensor imaging in episodic cluster headache // *Headache.* — 2012. — Vol. 52. — P. 274–282.
141. Chen J.Y., Blankstein U., Diamant N.F., Davis K.D. White matter abnormalities in irritable bowel syndrome and relation to individual factors // *Brain Res.* — 2011. — Vol. 1392. — P. 121–131.
142. Moayed M., Weissman-Fogel L., Salomons T.V. et al. White matter brain and trigeminal nerve abnormalities in temporomandibular disorder // *Pain.* — 2012. — Vol. 153. — P. 1467–1477.
143. Крупина Н.А., Хадзегова Ф.Р., Майчук Е.Ю., Кукушкин М.Л., Крыжановский Г.Н. Анализ электрической активности мозга у больных с синдромом раздраженной кишки // *Боль.* — 2008. — 2. — С. 6–12.
144. Bjork M, Sand T. Quantitative EEG power and asymmetry increase 36 h before a migraine attack // *Cephalalgia.* — 2008. — 2. — P. 212–218.
145. Sarnthein J., Stern J., Aufenberg C., Rousson V., Jeanmonod D. Increased EEG power and slowed dominant frequency in patients with neurogenic pain // *Brain.* — 2006. — Vol. 129. — P. 55–64.
146. Крупина Н.А., Малахова Е.В., Лоранская И.Д., Кукушкин М.Л., Крыжановский Г.Н. Анализ электрической активности мозга у больных с дисфункциями желчного пузыря // *Боль.* — 2005. — 3. — С. 34–41.
147. Кукушкин М.Л. Почему боль становится хронической? // *Патогенез.* — 2008. — С. 14–18.

Поступила 10.02.2015

References

- Lion P., Cohen M., Quintner J. An evolutionary stress-response hypothesis for chronic widespread pain (fibromyalgia syndrome) // *Pain Med.* — 2011. — Vol. 12. — P. 1167–1178.
- Kukushkin M.L., Tabeeva G.R., Podchufarova E.V. Bolevoj sindrom: patofiziologija, klinika, lechenie / Red. N.N.Jahno. — M.: IMA-PRESS, 2011. — 72 s.
- Osipova V.V. Psihologicheskie aspekty boli. — S. 90–105 // *Bolevye sindromy v neurologicheskoj praktike* / Red. A.M. Vejn. — M.: MEDpress, 1999. — 372 s.
- Coghill R.C. Individual differences in the subjective experience of pain: new insights into mechanisms and models // *Headache.* — 2010. — Vol. 50. — P. 1531–1535.
- Nielsen C.S., Staud R., Price D.D. Individual differences in pain sensitivity: measurement, causation and consequences // *J. Pain.* — 2009. — Vol. 10. — P. 231–237.
- Reshetnjak V.K., Kukushkin M.L. Bol': fiziologicheskie i patofiziologicheskie aspekty. Aktual'nye problemy patofiziologii (izbrannye lekci) / Pod red. B.V.Moroza. — M.: Medicina, 2001. — S. 354–389.
- Reshetnjak V.K. Vzaimovljanie boli i sna // *Rossijskij zhurnal boli.* — 2013. — T. 2. — S. 42–48.
- Reshetnjak V.K., Reshetnjak D.V. Bolevyje sindromy i narushenija sna // *Patogenez.* — 2013. — 4. — S. 22–31.
- Kukushkin M.L., Reshetnjak V.K. Hronicheskij bolevoj sindrom ili bol' kak samostojatel'naja forma bolezni // *Patogenez.* — 2003. — 1. — S. 34–42.
- Kukushkin M.L., Hitrov N.K. Obshhaja patologija boli. — M.: Medicina, 2004. — 144 s.
- Chapman R.C. Pain and perception: Comparison of sensory decision theory and evoked potential methods // *Pain.* — New York, 1980. — P. 111–142.
- Denny-Braun D., Kirk E.J., Yanagisawa N. The tract of Lissauer in relation to sensory transmission in the dorsal horn of spinal cord in the Macaque monkey // *J. Comp. Neurol.* 1972: 151. — P. 175–200.
- Devor M., Merrill F.G., Wall P.D. Dorsal horn cells that respond to stimulation of distant dorsal roots // *J. Physiol.* 1957: 270. — P. 519–531.

14. Coggeshall R.E., Applebaum M.L., Fazen M. Unmyelinated axons in human ventral roots, a possible explanation for the failure of dorsal rhizotomy to relieve pain // *Brain*. — 1975. — Vol. 98. — P. 157–166.
15. Angaut-Petit D. The dorsal column system. II. Functional properties and bulbar relay of the postsynaptic fibres of the cat's fasciculus gracilis // *Exp. Brain Res.* — 1975. — Vol. 22. — P. 471–493.
16. Rustioni A. Non-primary afferents to the cuneate nucleus in the brachial dorsal funiculus of the cat // *Brain Res.* — 1974. — Vol. 75. — P. 247–259.
17. Vierck C.J., Luck M.M. Loss and recovery of reactivity to noxious stimuli in monkey with primary spinothalamic cordotomies followed by secondary and tertiary lesions of other cord sectors // *Brain*. — 1979. — Vol. 102. — P. 233–248.
18. Head H. *Studies in Neurology*. — London: Oxford University Press, 1920; 2: Part 4. — P. 333–862.
19. Penfield W., Rasmussen T. *The cerebral cortex of man: a clinical study of localization of function*. — New York: Hafner, 1950. — 248 p.
20. White J.C., Sweet W.H. Pain and the neurosurgeon: a forty-year experience. — Springfield. — Thomas, 1969. — 237 p.
21. Bishop B.Y. Pain: its physiology and rationale for management. Part I. Neuroanatomical substrate of pain // *Phys. Ther.* — 1980. — Vol. 60 (1). — P. 13–20.
22. Stimmel B. Pain, analgesia and addiction: the pharmacologic treatment of pain. — New York: Raven Press, 1983. — 312 p.
23. Spreng M., Ichioka M. Langsame rindenpotentiale bei schmerzreizung am menschen // *Pflugers Arch.* — 1964. — Vol. 279. — P. 121–132.
24. Abramov Ju.B. Otrazhenie jemocional'nogo vosprijatija boli v somatosensornom vyzvannom otvete u zhivotnyh i cheloveka v sostojanii bodrstvovaniya i obshej anestezii. Vsesojuznaja konf. «Farmakologicheskie aspekty obezbolivaniya». — L., 1983. — S. 111–112.
25. Livshic A.V., Sokolova A.A., Hazanov I.B. i dr. Popytka ob'ektivizacii boli i protivobolevogo jeffekta pri stimulacii zadnih stolbov u bol'nyh s porazhenijami spinnogo mozga // *Voprosy neirohirurgii*. — 1984. — 6. — S. 42–47.
26. Durinjan R.A., Reshetnjak V.K., Vasilenko A.M. Issledovanie mehanizmov ostroj i hronicheskoj boli metodom registracii somatosensornyh vyzvannyh potencialov // *Principy i mehanizmy dejatel'nosti mozga cheloveka*. — L., 1985. — S. 2–4.
27. Tarkka I.M., Treede R.D. Equivalent electrical source analysis of pain-related somatosensory evoked potentials elicited by a CO₂ laser // *J. Clin. Neurophysiol.* — 1993. — Vol. 10. — P. 513–519.
28. Valleriani M., Restuccia D., Le Pera et al. Attention-related modification of ultra-late CO₂ laser evoked potentials to human trigeminal nerve stimulation // *Neurosci. Lett.* — 2002. — Vol. 329. — P. 329–333.
29. Kanda M., Nagamine T., Ikeda A. et al. Primary somatosensory cortex is actively involved in pain processing in human // *Brain Res.* — 2000. — Vol. 853. — P. 282–289.
30. Apkarian A.V., Stea R.A., Manglos S.H. et al. Persistent pain inhibits contralateral somatosensory cortical activity in humans // *Neurosci. Lett.* — 1992. — Vol. 140. — P. 141–147.
31. Jones A.K., Brown W.D., Friston K.J. et al. Cortical and subcortical localization of response to pain in man using positron emission tomography // *Proc. R. Soc. Lond.* — 1991. — Vol. 244. — P. 39–44.
32. Talbot J.D., Marret S., Evans A.C. et al. Multiple representations of pain in human cerebral cortex // *Science*. — 1991. — Vol. 251. — P. 1355–1358.
33. Coghill R.C., Sang C.N., Maisog J.M., Iadarola M.J. Pain intensity processing within the human brain: a bilateral, distributed mechanism // *J. Neurophysiol.* — 1999. — Vol. 82. — P. 1934–1943.
34. Bushnell M.C., Duncan G.H., Hofbauer R.K. et al. Pain perception: is there a role for primary somatosensory cortex? // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1999. — Vol. 96. — P. 7705–7709.
35. Chen J.I., Ha B., Bushnell M.C. et al. Differentiating noxious and innocuous-related activation of human somatosensory cortices using temporal analysis of fMRI // *J. Neurophysiol.* — 2002. — Vol. 88. — P. 464–474.
36. Emerson N.M., Zeidan F., Lobanov O. et al. Pain sensitivity is related to regional grey matter density // *Pain*. — 2014. — Vol. 155. — P. 566–573.
37. Lobanov O.V., Quevedo A.S., Hadsel M.S., Kraft R.A., Coghill R.C. Frontoparietal mechanisms supporting attention to location and intensity of painful stimuli // *Pain*. — 2013. — Vol. 154. — P. 1758–1768.
38. Rainville P., Duncan G.H., Price D.D. et al. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex // *Science*. — 1997. — Vol. 277. — P. 968–971.
39. Fulbright R.K., Troche C.J., Skudlarski P. et al. Functional MR imaging of regional brain activation associated with affective experience of pain // *AJR. Am. J. Roentgenol.* — 2001. — Vol. 177. — P. 1205–1210.
40. May A. Structure equals function: Cortical correlates of pain // *Pain*. — 2012. — Vol. 153. — P. 1551–1552.
41. Strigo I.A., Duncan G.H., Boivin M. et al. Differentiation of visceral and cutaneous pain in the human brain // *J. Neurophysiol.* — 2003. — Vol. 89. — P. 3294–3303.
42. Jones A.K., Brown W.D., Friston K.J. et al. Cortical and subcortical localization of response to pain in man using positron emission tomography // *Proc. R. Soc. Lond.* — 1991. — Vol. 244. — P. 39–44.
43. Lenz F.A., Rios M., Chau D. et al. Painful stimuli evoke potentials recorded from the parasympathetic cortex in humans // *J. Neurophysiol.* — 1998. — Vol. 80. — P. 2077–2088.
44. Frot M., Rambaud L., Guenot M., Mauguere F. Intracortical recordings of early pain-related CO₂ — laser evoked potentials in the human second somatosensory (SII) area // *Clin. Neurophysiol.* — 1999. — Vol. 110. — P. 133–145.
45. Craig A.D. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body // *Nat. Rev. Neurosci.* — 2002. — Vol. 3. — P. 655–666.
46. Brooks J.C., Nurmikko T.J., Bimson W.E. et al. fMRI of thermal pain: effects of stimulus laterality and attention // *Neuroimage*. — 2000. — Vol. 15. — P. 293–301.
47. Reshetnjak V.K. Neirofiziologicheskie osnovy boli i reflektor-nogo obezbolivaniya. // *Itogi nauki i tehniki. Fiziol. chel. i zhivotnyh*. — M., 1985. — 29. — S. 39–109.
48. Apkarian A.V., Bushnell M.C., Treede R.-D., Zubieta J.-K. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease // *Europ. J. of Pain*. — 2005. — Vol. 9. — P. 463–484.
49. Owen D.G., Bureau Y., Thomas A.W. et al. Quantification of pain-induced changes in cerebral blood flow by perfusion MRI // *Pain*. — 2008. — Vol. 136. — P. 85–96.
50. Seminowicz D.A., Davis K.D. Pain enhances functional connectivity of brain network evoked by performance of a cognitive task // *Neurophysiol.* — 2007. — Vol. 97. — P. 3651–3659.
51. Kong J., Loggia M.L., Zyloney C., Tu P. Exploring the brain in pain: activations, deactivations and their relation // *Pain*. — 2010. — Vol. 148. — P. 257–267.
52. Price D.D., Hirsh A., Robinson M.E. Psychological modulation of pain / Basbaum A.L., Bushnell M.C., editors // *Science of Pain*. — San Diego: Academic Press, 2009. — P. 975–1002.
53. Shackman A.J., Salomons T.V., Slagter H.F. et al. The integration of negative affect, pain and cognitive control in the cingulate cortex // *Nat. Rev. Neurosci.* — 2011. — Vol. 12. — P. 154–167.
54. Tseng M.-T., Chiang M.-C., Yazhuo K. et al. Effect of aging on cerebral processing of thermal pain in the human brain // *Pain*. — 2013. — Vol. 154. — P. 2120–2129.
55. Neugebauer V., Galhardo V., Maione S., Mackey S.C. Forebrain pain mechanisms // *Brain Res. Rev.* — 2009. — Vol. 60. — P. 226–242.
56. *Vnutrennie bolezni. Kniga 1 / Red. T.R. Harisson*. — M.: Medicina, 1993. — 559 c.
57. Kukushkin M.L., Reshetnjak V.K. Dizreguljacionnye mehanizmy patologicheskoj boli // *Dizreguljacionnaja patologija / Pod red. G.N. Kryzhanovskogo*. — M.: Medicina, 2002. — S. 616–634.
58. Jahno N.N., Kukushkin M.L. Hronicheskaja bol': Mediko-biologicheskie i social'no-jekonomicheskie aspekty // *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk*. — 2012. — 9. — S. 54–58.
59. Kaljuzhnyj L.V. Fiziologicheskie mehanizmy reguljacii bolevoj chuvstvitel'nosti. — M.: Medicina, 1984. — 215 c.
60. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms /prepared by International Association for the Study of Pain, Task Force on Taxonomy / editors, H. Merskey, N. Bogduk. — 2nd ed. — Seattle: IASP Press, 1994. — 222 p.
61. Филатова Е.Г., Вейн А.М. Фармакология боли // *Русский медицинский журнал*. — 1999. — 9. — С. 410–418.
62. Breivik H., Collett B., Ventafridda V., Cohen R., Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment // *European Journal of Pain*. — 2006. — Vol. 10. — P. 287–333.
63. Wall P.D., Melzack R. (Eds) *Textbook of pain*, 3rd ed., Churchill Livingstone. — Edinburgh, 1994.

64. Wilcax G.L. IASP Refresher Courses on Pain Management. — 1999. — P. 573—591.
65. Coderre T.J., Katz J., Vaccarino A.L., Melzack R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence // *Pain*. — 1993. — Vol. 52. — P. 259—285.
66. Kukushkin M.L., Grafova V.N., Smirnova V.I. i dr. Rol' oksida azota v mehanizmah razvitiya bolevoogo sindroma // *Anesteziol. i reanimatol.* — 2002. — 4. — S. 4—6.
67. Shumatov V.B., Shumatova T.A., Balashova T.V. Vliyanie jepidural'noj anal'gezii morfinom na NO- obrazujushhuju aktivnost' nociceptivnyh neyronov spinal'nyh gangliov i spinnogo mozga // *Anesteziol. i reanimatol.* — 2002. — 4. — S. 6—8.
68. Lawand N.B., McNearney T., Wistlund N. Amino acid release into the knee joint: key role in nociception and inflammation // *Pain*. — 2000. — Vol. 86. — P. 69—74.
69. Abstracts of the Second International Congress on Neuropathic Pain (NeuPSIG). June 7—10, 2007. Berlin, Germany // *Eur. J. Pain*. — 2007. — Suppl. 1. — S1—S209.
70. Treede R.D., Jensen T.S., Campbell G.N. et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research diagnostic purposes // *Neurology*. — 2008. — Vol. 70. — P. 3680—3685.
71. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Нейропатическая боль. — М.: Боргес, 2007. — 192 с.
72. Attal N., Cruccu G., Haanpa M., Hansson P., Jensen T.S., Nurmikko T., Sampaio C., Sindrup S., Wiffen P. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain // *European Journal of Neurology*. — 2006. — Vol. 13. — P. 1153—1169.
73. Kost R.G., Straus S.E. Postherpetic neuralgia — pathogenesis, treatment, and prevention // *New Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 335. — P. 32—42.
74. Ragozzino M.W., Melton L.J., Kurland L.T. et al. Population-based study of herpes zoster and its sequelae // *Medicine*. — 1982. — Vol. 61. — P. 310—316.
75. Bregovskij V.B. Bolevyje formy diabeticheskoj polinevropatii nizhnih konechnostej: sovremennye predstavlenija i vozmozhnosti lechenija (obzor literatury) // *Bol'*. — 2008. — 1. — S. 29—34.
76. Davies M., Brophy S., Williams R., Taylor A. The Prevalence, Severity, and Impact of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy in Type 2 Diabetes // *Diabetes Care*. — 2006. — Vol. 29. — P. 1518—1522.
77. Tandan R., Lewis G., Krusinski P. et al. Topical capsaicin in painful diabetic neuropathy: controlled study with long-term follow-up // *Diabetes Care*. — 1992. — Vol. 15. — P. 8—14.
78. Pshennikova M.G., Smirnova V.S., Grafova V.N., Shimkovich M.V., Malyshev I.Ju., Kukushkin M.L. Ustojchivost' k razvitiyu nevropaticheskogo bolevoogo sindroma u krysi linii avgust i populjacii vistar, obladajushhij raznoj vrozhdennoj ustojchivost'ju k stressovomu vozdejstvu // *Bol'*. — 2008. — 2. — S. 13—16.
79. Ritzwoller D.P., Crounse L., Shetterly S., Rublee D. The association of comorbidities, utilization and costs for patients identified with low back pain // *BMC Musculoskeletal Disorders*. — 2006. — Vol. 7. — P. 72—82.
80. Long-Sun Ro, Kuo-Hsuan Chang Neuropathic Pain: Mechanisms and Treatments // *Chang Gung Med. J.* — 2005. — Vol. 28 (9). — P. 597—605.
81. Tunks E.R., Weir R., Crook J. Epidemiologic Perspective on Chronic Pain Treatment // *The Canadian Journal of Psychiatry*. — 2008. — Vol. 53 (4). — P. 235—242.
82. Bernatsky S., Dobkin P. L., De Civita M., Penrod J. R. Comorbidity and physician use in fibromyalgia // *Swiss Med. Wkly.* — 2005. — Vol. 135. — P. 76—81.
83. Stang P., Brandenburg N., Lane M., Merikangas K. R., Von Korff M., Kessler R. Mental and Physical Comorbid Conditions and Days in Role Among Persons with Arthritis // *Psychosom. Med.* — 2006. — Vol. 68 (1). — P. 152—158.
84. Akmaev I.G., Grinevich V.V. Ot nejroendokrinologii k nejroimmunendokrinologii // *Bjull. jeksperim. biol. i med.* — 2001. — 1. — S. 22—32.
85. Shanin V.Ju., Korovin A.E., Reshetnjak V.K. Sistemnye rasstrojstva nervnoj reguljacii u bol'nyh s legkoj mehanicheskoj travmoj // *Kremlevskaja medicina. Klinicheskij vestnik*. — 2003. — 4. — S. 84—88.
86. Shanin V.Ju., Korovin A.E., Reshetnjak V.K. Funkcional'noe sostojanie stvolovyh struktur u bol'nyh s legkoj mehanicheskoj travmoj verhnih konechnostej // *Kremlevskaja medicina. Klinicheskij vestnik*. — 2004. — 1. — S. 76—78.
87. Wall and Melzack's Textbook of Pain. 5th Edition / S.B. McMahon, M. Koltzenburg (Eds). — Elsevier Churchill Livingstone, 2005. — 1239 p.
88. Apkarian A.V., Baliki M.N., Geha P.Y. Towards a theory of chronic pain // *Prog. Neurobiol.* — 2009. — Vol. 87. — P. 81—97.
89. Apkarian A.V., Hashmi J.A., Baliki M.N. Pain and the brain: specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain // *Pain*. — 2011. — Vol. 152. — P. 49—64.
90. Mansour A.R., Baliki M.N., Huang L. et al. Brain white matter structural properties predict transition to chronic pain // *Pain*. — 2013. — Vol. 154. — P. 2160—2168.
91. Baliki M.N., Geha P.Y., Apkarian A.V., Chialvo D.R. Beyond feeling: chronic pain hurts the brain, disrupting the default-mode network dynamics. // *J. Neurosci.* — 2008. — Vol. 28. — P. 1398—1403.
92. Baliki M.N., Petre B., Torbey S. et al. Corticostriatal functional connectivity predict transition to chronic back pain // *Nat. Neurosci.* — 2012. — Vol. 15. — P. 1117—1119.
93. Maleki N., Beccera L., Brawn J. et al. Common hippocampal structural and functional changes in migraine // *Brain Struct. Funct.* — 2013. — Vol. 218. — P. 903—912.
94. Khan S.A., Keaser M.L., Meiller N.F., Seminowicz D.A. Altered structure and function in the hippocampus and medial prefrontal cortex in patients with burning mous syndrome // *Pain*. — 2014. — Vol. 155. — P. 1472—1480.
95. Leone M., Franzini A., Broggi G., May A., Bussone G. Long-term follow-up of bilateral hypothalamic stimulation for intractable cluster headache // *Brain*. — 2004. — Vol. 127. — P. 2259—2264.
96. May A., Bahra A., Buchel C. et al. PET and MRA findings in cluster headache and VRA in experimental pain // *Neurology*. — 2000. — Vol. 55. — P. 1328—1335.
97. Qiu E., Wang Y., Ma L. et al. Abnormal brain functional connectivity of the hypothalamus in cluster headache // *PLoS One*. — 2013. — Vol. 8. — P. 57896.
98. Vetrugno R., Pierangeli G., Leone M. et al. Effect on sleep of posterior hypothalamus stimulation in cluster headache // *Headache*. — 2007. — Vol. 47. — P. 1085—1090.
99. May A. Chronic pain may change the structure of the brain // *Pain*. — 2008. — Vol. 137. — P. 7—15.
100. Baliki M.N., Schnitzer T.J., Bauer W.R., Apkarian A.V. Brain morphological signatures for chronic pain // *PLoS ONE*. — 2011. — Vol. 6. — P. 26010.
101. Moayed M., Weissman-Fogel I., Salomons T.V. et al. Abnormal gray matter aging in chronic pain patients // *Brain Res.* — 2012. — Vol. 1456. — P. 82—93.
102. Ruscheweyh R., Deppe M., Lohmann H., Stehling C. Pain is associated with regional gray matter reduction in general population // *Pain*. — 2011. — Vol. 152. — P. 904—911.
103. Valet M., Gundel H., Sprenger T. et al. Patients with pain disorder show gray-matter loss in pain-processing structure: a voxel-based morphometric study // *Psychosom. Med.* — 2009. — Vol. 71. — P. 49—56.
104. Schmidt-Wilcke T., Ganssbauer S., Neuner T. et al. Subtle gray matter changes between migraine patients and healthy controls // *Cephalgia*. — 2008. — Vol. 28. — P. 1—4.
105. Kim J.H., Suh S.I., Seol H.Y., Oh K. Regional gray matter changes in patients with migraine: a voxel-based morphometry study // *Cephalgia*. — 2008. — Vol. 28. — P. 598—604.
106. Rocca M.A., Ceccarelli A., Falini A. et al. Brain gray matter changes in migraine patients with T2-visible lesions: a 3-T MRI study // *Stroke*. — 2006. — Vol. 37. — P. 1765—1770.
107. Valfre W., Rainero I., Berguei M., Pinessi L. Voxel-based morphometry reveals gray matter abnormalities in migraine // *Headache*. — 2008. — Vol. 48. — P. 109—117.
108. Schmidt-Wilcke T., Leinisch E., Straube A. et al. Gray matter decrease in patients with chronic tension type headache // *Neurology*. — 2005. — Vol. 65. — P. 1483—1486.
109. Schmidt-Wilcke T., Hierlmeier S., Leinisch E. Altered regional brain morphology in patients with chronic facial pain // *Headache*. — 2010. — Vol. 50. — P. 1278—1285.
110. Apkarian A.V., Sosa Y., Sonty S., Levy R.M. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. // *J. Neurosci.* — 2004. — Vol. 24. — P. 10410—10415.
111. Mutso A.A., Radzicki D., Baliki M.N. et al. Abnormalities in hippocampal functioning with persistent pain. // *J. Neurosci.* — 2012. — Vol. 32. — P. 5747—5756.
112. Schmidt-Wilcke T., Leinisch E., Ganssbauer S. et al. Affective components and intensity of pain correlate with structural differences in gray matter in chronic back pain patients // *Pain*. — 2006. — Vol. 125. — P. 89—97.

113. Geha P.Y., Baliki M.N., Harden R.N. et al. The brain in chronic CRPS pain: abnormal gray-white matter interactions in emotional and autonomic regions // *Neuron*. — 2008. — Vol. 60. — P. 570–581.
114. Custin S.M., Peck C.C., Wilcox S.I. et al. Different pain, different brain: thalamic anatomy in neuropathic and non-neuropathic chronic pain syndromes // *J. Neurosci.* — 2011. — Vol. 31. — P. 5956–5964.
115. Custin S.M., Peck C.C., Cheney L.B. et al. Pain and plasticity: is chronic pain always associated with somatosensory cortex activity and reorganisation? // *J. Neurosci.* — 2012. — Vol. 32. — P. 14874–14884.
116. Kuchinad A., Schweinhardt P., Seminowicz D.A., Wood P.B. Acceleration brain gray matter loss in fibromyalgia patients: premature aging of the brain? // *J. Neurosci.* — 2007. — Vol. 27. — P. 4004–4007.
117. Lutz J., Jager L., de Quervain D. et al. White and gray matter abnormalities in the brain patients with fibromyalgia: a diffusion-tensor and volumetric imaging study // *Arthritis Rheum.* — 2008. — Vol. 58. — P. 3960–3969.
118. Burgner M., Gaubitz M., Konrad C. et al. Decreased gray matter volumes in the cingulo-frontal cortex and the amygdala in patients with fibromyalgia // *Psychosom. Med.* — 2009. — Vol. 71. — P. 566–573.
119. Wood P.B., Glabus M.F., Simpson R., Paterson J.C. Changes in gray matter density in fibromyalgia: correlation with dopamine metabolism // *J. Pain.* — 2009. — Vol. 10. — P. 609–618.
120. Moayedi M., Weissman-Fogel I., Crawley A.P. et al. Contribution of chronic pain and neuroticism to abnormal forebrain gray matter in patients with temporomandibular disorder // *Neuroimage.* — 2011. — Vol. 55. — P. 277–286.
121. Younger J.W., Shen Y.F., Goddard G., Mackey S.C. Chronic myofascial temporomandibular pain is associated with neural abnormalities in the trigeminal and limbic systems // *Pain.* — 2010. — Vol. 149. — P. 222–228.
122. Gerstner G., Ichesco E., Quintero A., Schmidt-Wilcke T. Changes in regional gray and white matter volume in patients with myofascial-type temporomandibular disorders: voxel-based morphometry study // *J. Orofac. Pain.* — 2011. — Vol. 25. — P. 99–106.
123. Gwilym S.E., Filippini N., Douaud G., Carr A.J., Tracey I. Thalamic atrophy associated with painful osteoarthritis of the hip is reversible after arthroplasty: a longitudinal voxel-based morphometric study // *Arthritis Rheum.* — 2010. — Vol. 62. — P. 2930–2940.
124. Rodrigues-Raecke R., Niemeier A., Ihle K. et al. Brain gray matter decrease in chronic pain is the consequence and not the cause of pain. // *J. Neurosci.* — 2009. — Vol. 29. — P. 13746–13750.
125. Blankstein U., Chen J., Diamant N.E., Davis K.D. Altered brain structure in irritable bowel syndrome: potential contributions of pre-existing and disease-driven factors // *Gastroenterology.* — 2010. — Vol. 138. — P. 1783–1789.
126. Davis K.D., Pope G., Chen J., Kwan C.L., Crawley A.P., Diamant N.E. Cortical thinning in IBS: implications for homeostatic, attention, and pain processing // *Neurology.* — 2008. — Vol. 70. — P. 153–154.
127. Seminowicz D.A., Labus J.S., Bueller J.A., Tillisch K., Naliboff B.D., Bushnell M.C., Mayer E.A. Regional gray matter density changes in brains of patients with irritable bowel syndrome // *Gastroenterology.* — 2010. — Vol. 139. — P. 48–57.
128. Frokjaer J.B., Olesen S.S., Gram M. Altered brain microstructure assessed by diffusion tensor imaging in patients with chronic pancreatitis // *Gut.* — 2011. — Vol. 60. — P. 1554–1562.
129. Tertulino F.F., Goldman S.M., Ardengh J.C. et al. Differentiation of acute and chronic pancreatitis by diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DW-MRI): a prospective study // *Gastroenterology.* — 2012. — Vol. 142. — (S242–242).
130. Farmer M.A., Chanda M.L., Parks E.L., Baliki M.N., Apkarian A.V. Brain functional and anatomical changes in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome // *J. Urol.* — 2011. — Vol. 186. — P. 117–124.
131. Mordasini L., Weisstanner C., Rummel C. et al. Chronic pelvic pain syndrome in men is associated with reduction of relative gray matter volume in the anterior cingulate cortex compared to healthy controls // *J. Urol.* — 2012. — Vol. 188. — P. 2233–2237.
132. As-Sanie S., Harris R.E., Napadow V., Kim J., Neshewat G. Changes in regional gray matter volume in women with chronic pelvic pain: a voxel-based morphometry study // *Pain.* — 2012. — Vol. 153. — P. 1006–1014.
133. Schweinhardt P., Kuchinad A., Pukall C.F., Bushnell M.C. Increased gray matter density in young women with chronic vulvar pain // *Pain.* — 2008. — Vol. 140. — P. 411–419.
134. Tu C.H., Niddam D.V., Chao H.T. et al. Brain morphological changes associated with cyclic menstrual pain // *Pain.* — 2010. — Vol. 150. — P. 462–468.
135. Agostini A., Benuzzi F., Filippini N., Bertani A. New insights into the brain involvement in patients with Crohn's disease: voxel-based morphometry study // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2012. — Vol. 25. — P. 147–182.
136. Henderson L.A., Peck C.C., Peterson E.T. et al. Chronic pain: lost inhibition? // *J. Neurosci.* — 2013. — Vol. 33. — P. 7574–7582.
137. Kukushkin M.L., Igon'kina S.I. Znachenie GAMK v patogeneze bolevyh sindromov // *Patol. fiziol. i jeksperiment. ter.* — 2014. — 1. — S. 68–78.
138. Davis K.D., Moayedi M. Central mechanisms of pain revealed through functional and structural MRI // *J. neuroimmune Pharmacol.* — 2013. — Vol. 8. — P. 518–534.
139. Labus J.S., Dinov I.D., Jiang Z. et al. Irritable bowel syndrome in female patients is associated with alterations in structural brain networks // *Pain.* — 2014. — Vol. 155. — P. 137–149.
140. Teepker M., Menzler K., Belke M. et al. Diffusion tensor imaging in episodic cluster headache // *Headache.* — 2012. — Vol. 52. — P. 274–282.
141. Chen J.Y., Blankstein U., Diamant N.F., Davis K.D. White matter abnormalities in irritable bowel syndrome and relation to individual factors // *Brain Res.* — 2011. — Vol. 1392. — P. 121–131.
142. Moayedi M., Weissman-Fogel L., Salomons T.V. et al. White matter brain and trigeminal nerve abnormalities in temporomandibular disorder // *Pain.* — 2012. — Vol. 153. — P. 1467–1477.
143. Krupina N.A., Hadzegova F.R., Majchuk E.Ju., Kukushkin M.L., Kryzhanovskij G.N. Analiz jelektricheskoj aktivnosti mozga u bol'nyh s sindromom razdrzhennoj kishki // *Bol'.* — 2008. — 2. — S. 6–12.
144. Bjork M., Sand T. Quantitative EEG power and asymmetry increase 36 h before a migraine attack // *Cephalalgia.* — 2008. — 2. — P. 212–218.
145. Sarnthein J., Stern J., Aufenberg C., Rousson V., Jeanmonod D. Increased EEG power and slowed dominant frequency in patients with neurogenic pain // *Brain.* — 2006. — Vol. 129. — P. 55–64.
146. Krupina N.A., Malahova E.V., Loranskaja I.D., Kukushkin M.L., Kryzhanovskij G.N. Analiz jelektricheskoj aktivnosti mozga u bol'nyh s disfunkcijami zhelchnogo puzyrja // *Bol'.* — 2005. — 3. — S. 34–41.
147. Kukushkin M.L. Pochemu bol' stanovitsja hronicheskoj? // *Patogenez.* — 2008. — S. 14–18.

Received 10.02.2015

Modern understanding of the physiological and pathological pain

Reshetniak V.K., Kukushkin M.L.

Federal State Budgetary Scientific Institution «Institute of general pathology and pathophysiology», 125315, Moscow, Russia

This review presents the morphofunctional peculiarities of the nociceptive system of the body. Based on the analysis of contemporary literature data considered pathogenetic mechanisms of nociceptive, neuropathic and psychogenic pain. It is concluded that chronic pain should be combined damage of the peripheral tissues or structures of the nervous system and disfunction of subcortical and cortical brain structures. Special attention is paid to disfunction of the central nervous system, which largely determines the response of the brain to injury and the subsequent development of chronic pain.

Key words: nociceptive system, nociceptive, neuropathic and psychogenic pain, pathogenetic mechanisms, subcortical and cortical brain structures, disfunction