

УДК 616.8-009.7:616-073:618.97

Объективная оценка болевого синдрома: эффективность физиологических, биохимических и нейровизуализационных методов диагностики

Золотова С.А., Пальянов С.В., Корпачева О.В., Золотов А.Н., Таран Н.И., Торопов А.П.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12

Современные исследования в области объективной оценки боли представляют собой динамично развивающееся направление, объединяющее различные методологические подходы. В клинической практике традиционные методы диагностики, основанные на субъективных оценках пациента и анализе вегетативных реакций, демонстрируют ограниченную надежность из-за своей неспецифичности и зависимости от множества сопутствующих факторов. В этой связи особую актуальность приобретает разработка комплексных алгоритмов, способных обеспечить достоверную диагностику не только наличия боли, но и её интенсивности, локализации и патофизиологических механизмов.

В настоящее время можно выделить четыре основных стратегии объективной оценки боли. Первая группа методов основана на анализе изменений вегетативной нервной системы, включая вариабельность сердечного ритма, хирургический плетизмографический индекс, кожную проводимость и пупиллометрию. Вторая стратегия предполагает исследование биопотенциалов с использованием электроэнцефалографии, электрокардиографии и электромиографии. Третье направление связано с применением нейровизуализационных технологий, таких как функциональная магнитно-резонансная томография и позитронно-эмиссионная томография. Четвертая группа методов ориентирована на выявление биологических маркеров, включая гормоны стресса, провоспалительные цитокины и нейропептиды.

Особого внимания заслуживает проблема оценки боли в неонатологии, где традиционные подходы оказываются малоинформативными. У новорожденных, особенно недоношенных, перспективными представляются исследования неинвазивных биомаркеров и их интерпретация с учетом гестационного возраста и особенностей метаболизма.

Несмотря на значительный прогресс в области оценки ноцицепции, ни один из существующих методов не может быть рекомендован в качестве универсального диагностического инструмента. Наиболее перспективным направлением представляется разработка комплексных алгоритмов, интегрирующих несколько диагностических подходов и позволяющих компенсировать ограничения отдельных методов. Реализация этой задачи может открыть новые возможности для персонализированной диагностики и терапии болевых синдромов в различных клинических ситуациях.

Ключевые слова: биомаркеры боли; объективная оценка боли; ноцицепция; вегетативные маркеры; неонатальная боль; вариабельность сердечного ритма; стресс-гормоны; нейропептиды; интегративные алгоритмы; мониторинг ноцицепции

Для цитирования: Золотова С.А., Пальянов С.В., Корпачева О.В., Золотов А.Н., Таран Н.И., Торопов А.П. Объективная оценка болевого синдрома: эффективность физиологических, биохимических и нейровизуализационных методов диагностики. Патогенез. 2026; 24(2): 22–36

DOI: 10.48612/path/2310-0435.2026.02.22-36

Для корреспонденции: Золотова Софья Александровна, e-mail: sf.zolotova@gmail.com

Финансирование: Инициативная НИР №ГР125032004274-8 от 20.03.2025 «Механизмы развития, диагностические критерии функционально-метаболических и структурных повреждений органов и антистрессовая защита при критических и терминальных состояниях»; руководитель НИР – Говорова Н.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ДПО.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 12.02.2026.

Objective assessment of pain syndrome: efficacy of physiological, biochemical, and neuroimaging diagnostic methods

Zolotova S.A., Palyanov S.V., Korpacheva O.V., Zolotov A.N., Taran N.I., Toropov A.P.

Omsk State Medical University
Lenina Str. 12, Omsk 644099, Russian Federation

Contemporary research in the field of objective pain assessment represents a dynamically evolving direction that integrates diverse methodological approaches. In clinical practice, traditional diagnostic methods based on subjective patient reports and analysis of autonomic responses demonstrate limited reliability due to their non-specificity and dependence on numerous confounding factors. In this context, the development of comprehensive algorithms capable of providing reliable diagnosis of not only the presence of pain but also its intensity, localization, and pathophysiological mechanisms is of particular relevance.

Currently, four main strategies can be identified for objective pain assessment. The first group of methods is based on the analysis of changes in the autonomic nervous system, including heart rate variability, the surgical plethysmographic index, skin conductance, and pupillometry. The second strategy involves the study of bioelectric

potentials using electroencephalography, electrocardiography, and electromyography. The third direction is associated with the application of neuroimaging technologies, such as functional magnetic resonance imaging and positron emission tomography. The fourth group of methods is focused on identifying biological markers, including stress hormones, pro-inflammatory cytokines, and neuropeptides.

The problem of pain assessment in neonatology deserves special attention, where traditional approaches prove to be poorly informative. For newborns, especially preterm infants, research into non-invasive biomarkers and their interpretation considering gestational age and metabolic peculiarities appears promising.

Despite significant progress in the field of nociception assessment, none of the existing methods can be recommended as a universal diagnostic tool. The most promising direction seems to be the development of comprehensive algorithms integrating several diagnostic approaches and allowing compensation for the limitations of individual methods. The implementation of this task could open new opportunities for personalized diagnosis and therapy of pain syndromes in various clinical situations.

Keywords: pain biomarkers; objective pain assessment; nociception; autonomic markers; neonatal pain; heart rate variability; stress hormones; neuropeptides; integrative algorithms; nociception monitoring

For citation: Zolotova S.A., Palyanov S.V., Korpacheva O.V., Zolotov A.N., Taran N.I., Toropov A.P. [Objective assessment of pain syndrome: efficacy of physiological, biochemical, and neuroimaging diagnostic methods]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2026; 24(2): 22–36 (in Russian)

DOI: 10.48612/path/2310-0435.2026.02.22-36

For correspondence: Zolotova Sofya Alexandrovna, e-mail: sf.zolotova@gmail.com

Funding: Initiative research project #GR125032004274-8 dated March 20, 2025, «Mechanisms of development, diagnostic criteria of functional-metabolic and structural organ damage and anti-stress protection in critical and terminal states»; Project lead – N.V. Governorova, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Reanimatology, Faculty of Postgraduate Education.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 12.02.2026.

Введение

В начале 2020 года Международная ассоциация по изучению боли (IASP) представила пересмотренное определение боли, опубликованное в журнале *Pain* [1]. Согласно новой формулировке, в англоязычной версии определение выглядит следующим образом: «Pain is an unpleasant sensory and emotional experience associated with, or resembling that associated with, actual or potential tissue damage». Российское общество по изучению боли (РОИБ) официально утвердило адаптированный перевод данного определения: «Боль – неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с действительным или возможным повреждением тканей или схожее с таковым переживанием» [2].

Данная концептуальная переработка направлена на совершенствование подходов к диагностике и терапии болевых синдромов у особых категорий пациентов, включая детей, лиц пожилого возраста с когнитивными нарушениями, а также пациентов с ограниченными коммуникативными возможностями. Эксперты IASP дополнили основное определение шестью ключевыми пояснениями, подчеркивающими: индивидуальный характер болевого опыта, различие между болью и ноцицепцией, роль жизненного опыта в формировании болевого восприятия, необходимость уважительного отношения к жалобам пациента, потенциально дезадаптивный характер боли и многообразие способов ее проявления. Этот концептуальный подход представляет собой значительный шаг вперед в понимании многомерной природы боли и её клинических проявлений.

В современной клинической практике «золотым стандартом» оценки боли остаются методы, основанные на самоотчете пациента [3 – 5]. Однако их применение ограни-

чено в случаях, когда пациент не способен вербализовать свои ощущения, например, в неонатологии [6], у пациентов с когнитивными нарушениями [7, 8] или в состоянии комы [9, 10]. В таких ситуациях используются сурrogатные маркеры, включая изменения поведенческих реакций (гримасы, двигательная активность) [9] и физиологических параметров (частота сердечных сокращений, уровень кортизола) [11]. К сожалению, эти подходы часто недостаточно специфичны, так как могут отражать не только боль, но и другие стрессовые состояния, связанные с основным заболеванием или медицинскими вмешательствами [11].

В связи с этим актуальной задачей является поиск объективных биомаркеров боли, которые обладали бы высокой чувствительностью и специфичностью, не зависели от коммуникативных возможностей пациента и наблюдателя, а также от влияния сопутствующих патологий. В последние годы достижения в области нейрофизиологии, молекулярной биологии и генетики открыли новые перспективы для разработки таких маркеров, включая анализ цитокинового профиля, нейропептидов, паттернов ЭЭГ и эпигенетических модификаций [12, 13].

Цель обзора – систематизировать современные данные о наиболее перспективных биомаркерах боли, оценить их диагностическую ценность и обозначить возможные направления для дальнейших исследований. Рассмотрим основные подходы, которые могут быть применены в сложных клинических ситуациях, например, у пациентов с ограниченной способностью к коммуникации.

Обзор основан на анализе научных публикаций, отобранных в результате систематического поиска в электронных базах данных CyberLeninka, eLIBRARY.RU, PubMed, Medline, Medscape и Google Scholar. Глубина поиска соста-

вила 10 лет (2015 – 2025 гг.), что позволило охватить современные исследования по проблеме объективной оценки боли. Критериями включения публикаций являлись: соответствие тематике обзора, наличие оригинальных данных, публикация в рецензируемых журналах, а также клиническая и методологическая значимость исследований. Исключению подлежали работы, не соответствующие заявленной тематике, дублирующие данные, а также публикации с недостаточной методологической проработкой или малым объемом выборки.

Поиск проводился с использованием ключевых слов и их комбинаций, включая термины: «биомаркеры боли», «объективная оценка ноцицепции», «вегетативные маркеры боли», «нейровизуализация боли», «неонатальная боль». В результате первичного отбора было идентифицировано 150 публикаций, из которых после детального анализа исключено 35 работ, не соответствующих критериям включения. Таким образом, в обзор вошли 115 научных статей, включая оригинальные исследования, мета-анализы и систематические обзоры, наиболее полно отражающие современные представления о методах объективной диагностики боли.

Анализ данных проводился с учетом доказательной силы исследований, их методологического качества и клинической значимости полученных результатов. Особое внимание уделялось работам, посвященным комплексным подходам к оценке боли, а также исследованиям, демонстрирующим сравнительную эффективность различных диагностических методов. Для обеспечения достоверности выводов предпочтение отдавалось исследованиям с большим объемом выборки, рандомизированным контролируемым испытаниям и мета-анализам. Включенные в обзор публикации были структурированы по методологическим подходам к оценке боли, что позволило провести их сравнительный анализ и выявить наиболее перспективные направления исследований.

Мониторинг болевого синдрома у реанимационных больных

Определение степени проявления болевых ощущений у пациентов, находящихся в отделениях интенсивной терапии, представляет собой важную клиническую задачу, непосредственно влияющую на качество обезболивания, глубину седации и общие показатели гомеостаза. Принципиальная сложность диагностики в данном случае обусловлена отсутствием возможности получения субъективной оценки от пациентов, находящихся в бессознательном состоянии или подключенных к аппаратам ИВЛ. В подобных ситуациях медицинские специалисты вынуждены ориентироваться на косвенные поведенческие маркеры, требующие тщательного наблюдения за пациентами не только в состоянии покоя, но и во время выполнения различных медицинских манипуляций – от болезненных процедур до, казалось бы, безобидных перемещений пациента.

Среди существующих диагностических инструментов особого внимания заслуживает специализированная оценочная Шкала оценки боли в ОИТ (англ.: The Critical-Care Pain Observational Tool (CROT)), учитывающая комплекс невербальных реакций: мимические проявления, двигательную активность, особенности взаимодействия с аппаратом ИВЛ (у интубированных больных) или голосовые реакции (у пациентов без интубации), а также степень мышечного напряжения. Следует подчеркнуть, что на данный момент отсутствует официально утвержденная русскоязычная версия данного инструмента, а существующие переводные варианты демонстрируют существенные расхождения с оригинальной методикой [9].

Кроме того, результаты мета-анализа, опубликованного в 2020 году, свидетельствуют о том, что диагностическая точность CROT, равно как и её модификаций, остается на среднем уровне, что указывает на необходимость дальнейшей доработки и усовершенствования данного инструмента [14]. Таким образом, несмотря на несомненную практическую ценность, данный метод оценки требует дополнительных исследований для повышения его надежности и валидности в клинических условиях.

Изменения в вегетативной нервной системе

Одним из ключевых механизмов, лежащих в основе объективной оценки боли, являются изменения в вегетативной нервной системе. Анатомическая и функциональная связь между ноцицептивными и вегетативными путями подтверждается, в частности, повышением уровня гормонов стресса в ответ на болевое воздействие [15]. Однако, как показывают исследования, вегетативные реакции скорее указывают на наличие боли, чем на её интенсивность. В связи с этим разработан ряд инструментов, основанных на оценке вегетативных параметров, таких как вариабельность сердечного ритма, соотношение артериального давления и частоты сердечных сокращений, амплитуда пульсовой волны, кожная проводимость и пупиллометрия.

Вариабельность сердечного ритма

Вариабельность сердечного ритма представляет собой перспективный метод оценки взаимодействия между симпатической и парасимпатической нервной системой. Изменения временных и частотных характеристик интервалов между сердечными сокращениями отражают реакцию организма на болевое раздражение [16]. Этот метод привлекателен своей неинвазивностью, возможностью проведения в режиме реального времени и относительной простотой регистрации. Однако интерпретация результатов осложняется влиянием множества факторов, включая возраст [17], пол [18, 19], сопутствующие заболевания [20], глубину анестезии [21], а также психоэмоциональное состояние [22].

Для повышения точности оценки были разработаны специализированные алгоритмы. Одним из них является индекс анальгезии-ноцицепции, объединяющий данные электрокардиографии с показателями дыхательной актив-

ности [23]. Другой подход – алгоритм кардиореспираторной когерентности, анализирующий взаимосвязь между сердечным ритмом и дыхательной синусовой аритмией [24]. Однако клинические исследования показывают, что эти методы демонстрируют ограниченную специфичность в отношении именно болевых ощущений, реагируя также на уровень анестетиков в плазме и другие факторы [25].

Таким образом, несмотря на перспективность методов, основанных на оценке вегетативных реакций, их клиническое применение требует дальнейшего изучения и уточнения диагностических алгоритмов. Особую сложность представляет дифференциация собственно болевых реакций от неспецифических стрессовых ответов организма.

Хирургический плетизмографический индекс: оценка амплитуды пульсовой волны и интервалов между сокращениями

Хирургический плетизмографический индекс (SPI) представляет собой метод оценки ноцицепции, основанный на анализе фотоплетизмографических волновых форм периферического насыщения кислородом. Данный подход предполагает расчет индекса по шкале от 0 до 100, где значения выше 50 рассматриваются как показатель болевой реакции. Основная область применения данного метода связана с оптимизацией титрования ремифентанила во время хирургических вмешательств [26].

Клинические исследования демонстрируют способность SPI определять наличие или отсутствие болевой стимуляции как в интраоперационном, так и в послеоперационном периоде [27]. Однако его возможности в дифференциации интенсивности болевых стимулов остаются ограниченными [28]. Специфичность метода снижается за счет влияния множества факторов, включая состояние внутрисосудистого объема [29], частоту сердечных сокращений [30], фармакологические воздействия [31] и положение датчика [32].

Особого внимания заслуживает ограниченная чувствительность метода у детей младше 12 лет, что требует разработки специальных педиатрических шкал или снижения пороговых значений до 40 и ниже [27]. Несмотря на неинвазивность и простоту применения, значительный индивидуальный разброс показателей существенно ограничивает диагностическую ценность метода в клинической практике.

Кожная проводимость как маркер ноцицепции

Активация симпатической нервной системы при болевой стимуляции приводит к изменению кожной проводимости за счет увеличения потоотделения. Данный метод предполагает размещение электродов на ладонной поверхности кистей или подошвенной поверхности стоп [33].

Теоретическим преимуществом метода является его независимость от адренергических влияний, гемодинамических колебаний и параметров дыхания, поскольку потовые железы иннервируются через мускариновые рецепторы [34]. Однако на практике результаты измерений могут искажаться под влиянием индивидуальных особенностей

кожи, факторов окружающей среды и технических аспектов проведения процедуры.

Клинические исследования демонстрируют противоречивые результаты: в то время как первоначальные работы показали хорошую способность метода дифференцировать наличие и отсутствие боли у взрослых пациентов, последующие исследования не смогли воспроизвести эти данные [35]. Особые сложности возникают при использовании метода у пациентов, получающих антихолинэстеразную терапию, а также в педиатрической практике, где наблюдаются значительные меж- и внутрииндивидуальные вариации показателей.

Пупиллометрия в оценке болевой чувствительности

Метод пупиллометрии основан на оценке симпатически опосредованного расширения зрачка в ответ на болевую стимуляцию. Современные инфракрасные видеопупиллометры позволяют неинвазивно измерять как базовый диаметр зрачка, так и светоиндуцированный рефлекс его дилатации [36].

Клинические исследования подтверждают воспроизводимость зрачкового ответа при кратковременных болевых стимулах [37, 38]. Однако корреляция между амплитудой зрачкового рефлекса и субъективными оценками интенсивности боли в послеоперационном периоде остается нестабильной [39].

Значимым ограничением метода является его чувствительность к множеству внешних факторов, включая фармакологические воздействия (особенно антихолинэргические и вазоактивные препараты), уровень освещенности, возрастные особенности и наличие специфических неврологических синдромов [40]. Эти ограничения существенно снижают диагностическую ценность метода у пациентов с нарушенным уровнем сознания или ограниченной способностью к полноценной коммуникации.

Оценка ноцицепции по биопотенциалам

Биопотенциалы, представляющие собой электрические потенциалы, возникающие при передаче информации между живыми клетками, находят применение в методах оценки ноцицептивной чувствительности и болевой реакции. Данные подходы основаны на регистрации и анализе электрической активности нервной системы в ответ на болевые стимулы.

Оценка ноцицептивного сгибательного рефлекса

Порог ноцицептивного сгибательного рефлекса, определяемый методом электромиографии, позволяет количественно оценить индивидуальную чувствительность к ноцицептивным стимулам через анализ защитного рефлекса отдергивания. Исследования демонстрируют значительную вариабельность данного показателя под влиянием различных факторов. К экзогенным воздействиям относятся эмоциональные стимулы [41] и фармакологические препараты

[42]. Среди эндогенных факторов следует отметить половые различия [43], этническую принадлежность, механизмы адаптации [44], а также такие состояния как ожирение [45] и малоподвижный образ жизни [32]. Несмотря на наблюдаемую корреляцию с субъективными оценками боли пациентами, в настоящее время отсутствует стандартизированный протокол применения данного метода в клинической практике.

Анализ вызванных потенциалов

Метод вызванных потенциалов, регистрируемых с помощью электроэнцефалографии (ЭЭГ), представляет собой относительно доступный и клинически применимый способ оценки нейрональных реакций на сенсорные стимулы. Амплитуда регистрируемых сигналов демонстрирует зависимость от интенсивности ноцицептивного воздействия, отражая как периферическую, так и центральную обработку болевых сигналов [46]. Однако дискуссионным остается вопрос о специфичности метода в дифференциации ноцицептивных и неноцицептивных стимулов [47], что ограничивает его диагностическую ценность.

Магнитоэнцефалография в оценке ноцицепции

Магнитоэнцефалография (МЭГ), в отличие от ЭЭГ, регистрирует магнитные поля, генерируемые внутриклеточной дендритной активностью. Оба метода демонстрируют высокое временное разрешение (порядка мс) и выявляют изменения мозговой активности, связанные с болевой стимуляцией, что подтверждается данными функциональной магнитно-резонансной томографии (МРТ) [43]. Однако пространственное разрешение этих методов ограничено (до 1 см), они регистрируют преимущественно корковую активность и подвержены артефактам от мышечных сокращений [48]. При этом МЭГ требует сложного оборудования и экранирования от внешних магнитных полей, тогда как ЭЭГ, несмотря на возможность проведения у постели больного, подвержена искажениям сигнала из-за особенностей проведения через ткани черепа.

Биспектральный индекс в оценке ноцицепции

Биспектральный индекс (BIS), получаемый при анализе параметров корковой ЭЭГ, первоначально разрабатывался для мониторинга глубины анестезии. Исследования показали, что ноцицептивная стимуляция может вызывать увеличение значений BIS, однако эта реакция существенно зависит от исходного уровня индекса и глубины анестезии. При этом отсутствует четкая корреляция с качеством или интенсивностью болевого воздействия. Дальнейшие исследования выявили, что разница между показателями «энтропии ответа» и «энтропии состояния» (так называемая «энтропийная разница»), отражающая активность лицевых мышц, может служить индикатором неадекватной аналгезии [49]. В клинической практике значение энтропийной разницы менее 10 используется для титрования анестетиков во время оперативных вмешательств.

Нейровизуализационные методы оценки ноцицепции

Современные методы нейровизуализации предоставляют уникальные возможности для изучения взаимосвязей между функциональным состоянием нервной системы и болевыми процессами. Среди наиболее информативных подходов следует выделить позитронно-эмиссионную томографию и магнитно-резонансную томографию, каждый из которых обладает характерными преимуществами и ограничениями.

Позитронно-эмиссионная томография в исследовании болевых процессов

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) основана на визуализации распределения радиоактивных трассеров, что позволяет оценивать региональные изменения метаболической активности нейронов. Метод обеспечивает трёхмерную реконструкцию функциональных процессов, связанных с потреблением глюкозы и кислорода нервной тканью. Чувствительность ПЭТ в выявлении церебральных коррелятов боли сопоставима с возможностями функциональной МРТ [Ref215868973].

Важным направлением применения ПЭТ стало изучение фармакологических эффектов анальгетиков, в частности, опиоид-индуцированного подавления активности островковой доли в ответ на болевые стимулы [51]. Однако клиническое использование метода ограничивается необходимостью внутривенного введения радиофармпрепаратов и связанным с этим лучевым воздействием, что привело к сокращению его применения в последние годы.

Магнитно-резонансная томография в изучении ноцицепции

МРТ предлагает комплексный подход к оценке как структурных, так и функциональных изменений в центральной нервной системе. Важным преимуществом метода является его неинвазивность и отсутствие ионизирующего излучения. Функциональная МРТ (фМРТ), основанная на регистрации изменений уровня оксигенации крови (BOLD-эффект), позволяет с высоким пространственно-временным разрешением изучать нейрональную активность, ассоциированную с болевыми процессами.

Исследования демонстрируют способность фМРТ дифференцировать характеристики болевых стимулов, включая их модальность (тепловые или механические) [52], интенсивность и временные параметры. Метод также эффективен в изучении модуляции болевого восприятия эмоциональными и фармакологическими факторами.

Особую ценность представляет возможность одновременной визуализации различных отделов головного и спинного мозга, что позволяет изучать интегративные механизмы болевого восприятия. Высокое пространственное разрешение метода обеспечивает детекцию даже незначительных изменений активности в отдельных церебральных структурах, что открывает новые перспективы в исследовании патофизиологии хронических болевых синдромов.

Биомаркеры боли: современные подходы и перспективы

Исследование биомаркеров боли представляет собой перспективное направление, включающее как генетические исследования, так и анализ биологически активных веществ в различных биологических жидкостях. Разработка комплексных маркерных панелей, способных не только идентифицировать наличие болевого синдрома, но и определять его интенсивность и механизмы развития, остается актуальной задачей современной медицины.

Идеальный маркер боли в отделении реанимации и интенсивной терапии должен быть валидным (демонстрировать связь с болью на основе научных данных), точным, доступным, предпочтительно неинвазивным, позволять непрерывный мониторинг и отражать специфический антиноцицептивный эффект.

Одним из традиционных подходов является оценка активности симпатoadренальной системы через измерение уровня катехоламинов. Однако краткий период полураспада этих соединений ограничивает диагностическую ценность их прямого определения в крови. В качестве альтернативы предлагается анализ конечных продуктов метаболизма катехоламинов (ванилилминдальной кислоты, гомованилиновой кислоты) в моче, где их концентрация остается стабильной в течение более длительного времени. Менее инвазивным маркером симпатической активности считается альфа-амилаза слюны. Тем не менее, следует учитывать, что связь между уровнем стрессовых гормонов и болевым синдромом не является однозначной, так как эти показатели отражают общий нейроэндокринный ответ организма.

Особый интерес представляет изучение взаимосвязи между воспалительными процессами и болевыми синдромами. Многочисленные исследования подтверждают роль провоспалительных цитокинов не только в развитии воспаления, но и в модуляции ноцицептивной чувствительности через прямое воздействие на периферические ноцицепторы. Однако вариабельность цитокинового профиля при различных патологических состояниях и отсутствие четкой корреляции с интенсивностью болевого синдрома ограничивают их диагностическую ценность [53].

Перспективным направлением представляется исследование метаболизма простагландинов, играющих ключевую роль в развитии воспалительной боли [54]. Также заслуживает внимания концепция «индекса реакции на стимуляцию», основанная на оценке синергического действия анестетиков, хотя её клиническая значимость для рутинной оценки боли требует дополнительного изучения.

Следует отметить, что разработка надежных биомаркеров боли сталкивается с рядом методологических сложностей, включая индивидуальные вариации биохимических показателей, влияние сопутствующих заболеваний и необходимость стандартизации методов забора и обработки биоматериала. Тем не менее, комплексный подход, сочетающий анализ нескольких биологических маркеров с клиническими данными, может стать основой для созда-

ния объективных методов оценки болевого синдрома в клинической практике.

Комплексные алгоритмы оценки ноцицепции и боли

Современные исследования свидетельствуют о том, что комбинированный анализ нескольких физиологических параметров позволяет более точно оценить сложную природу болевых процессов. Разработанные составные алгоритмы, такие как индекс реакции ноцицепции (включающий показатели вариабельности сердечного ритма, кожной проводимости и ЭЭГ) и индекс уровня ноцицепции (основанный на анализе фотоплетизмографии в сочетании с другими вегетативными маркерами), демонстрируют более высокую прогностическую ценность по сравнению с использованием отдельных параметров [55]. Однако следует отметить, что имеющиеся данные получены преимущественно на гомогенных группах пациентов, что требует дальнейших исследований в различных клинических условиях.

Важным методологическим аспектом является разграничение понятий ноцицепции и собственно боли. У пациентов, находящихся под действием седативных препаратов или в бессознательном состоянии, можно говорить лишь о ноцицептивном процессе – передаче сигналов в высшие отделы ЦНС. Хотя некоторые исследователи ставят под сомнение необходимость контроля ноцицепции при отсутствии сознательного восприятия боли, следует учитывать, что неконтролируемая ноцицептивная импульсация может приводить к нейропластическим изменениям в болевых путях, создавая предпосылки для развития хронического болевого синдрома [56].

Особые сложности возникают при интерпретации данных у пациентов с измененным уровнем сознания или нарушенной коммуникацией. Такие методы как пупиллометрия и измерение кожной проводимости, демонстрирующие противоречивые результаты даже у бодрствующих пациентов, становятся еще менее надежными в этих условиях. Отсутствие «золотого стандарта» для оценки ноцицепции у данной категории пациентов существенно затрудняет разработку и валидацию новых диагностических алгоритмов.

Существующие математические подходы к анализу физиологических параметров, основанные на усреднении показателей или использовании пороговых значений, обладают существенным ограничением – они могут не учитывать кратковременные или слабовыраженные физиологические реакции, которые, тем не менее, могут отражать ноцицептивную активность. Перспективным направлением представляется разработка более чувствительных алгоритмов, способных дифференцировать различные компоненты болевого переживания и отражать его многомерную природу. Это особенно важно для совершенствования методов обезболивания в сложных клинических ситуациях, когда требуется индивидуальный подход к оценке и коррекции болевого синдрома.

Сравнительный анализ инструментов оценки боли

Современные методы оценки болевой чувствительности демонстрируют различную диагностическую ценность в зависимости от клинической ситуации. У пациентов с сохраненным сознанием валидация методов проводится путем сопоставления с субъективными оценками боли, тогда как у пациентов под седацией или с когнитивными нарушениями требуется комбинация объективных показателей. В большинстве исследований хирургический плетизмографический индекс сравнивается либо с гемодинамическими параметрами, либо с показателями ЭЭГ и концентрацией анестетиков [57].

В послеоперационном периоде как хирургический плетизмографический индекс, так и показатели кожной проводимости достоверно дифференцируют выраженные болевые состояния, но оказываются менее чувствительными к умеренным изменениям интенсивности боли. При этом именно колебания кожной проводимости демонстрируют лучшую корреляцию с субъективными оценками боли пациентами, в отличие от плетизмографического индекса [58].

Использование гормонов стресса (кортизола, адренокортикотропного гормона, катехоламинов) для оценки хирургического стресса осложняется их низкой специфичностью, поскольку на их уровень влияют многочисленные факторы, не связанные непосредственно с болевой импульсацией. Это объясняет противоречивые данные о корреляции гормональных показателей как с хирургическим плетизмографическим индексом, так и с параметрами кожной проводимости.

Таким образом, ни один из существующих методов не может считаться универсальным инструментом оценки боли. Наибольшая диагностическая ценность достигается при комбинации нескольких подходов, учитывающей их сильные и слабые стороны в конкретных клинических ситуациях. Особую важность приобретает разработка комплексных алгоритмов, позволяющих дифференцированно оценивать различные компоненты болевой реакции у пациентов с разным уровнем сознания и коммуникативными возможностями.

Оценка боли в неонатальной практике

Новорожденные могут испытать более 300 болезненных процедур во время госпитализации. Современные исследования показывают, что новорожденные не только испытывают боль, но и, из-за незрелой нервной системы, они гиперчувствительны к болевым раздражителям. Плохо леченная боль может привести к негативным долгосрочным последствиям [59].

Во-первых, вследствие перекрытия С- и А-волокон в дорсальном роге спинного мозга недоношенные не могут дифференцировать вредные и безвредные стимулы. Во-вторых, рецептивные поля больше по площади, то есть боль

является более диффузной и менее локализованной. В-третьих, у недоношенных присутствует дисбаланс нисходящего тормозного контроля: тормозные пути ещё не полностью сформированы и не дошли до нижних отделов спинного мозга, вследствие чего нижние конечности более чувствительны к боли, чем верхние. В-четвёртых, отмечается неполная миелинизация нервных волокон и незрелость синаптической передачи. В-пятых, у таких детей, в отличие от доношенных, отсутствует привыкание к повторяющейся боли и каждый последующий болевой стимул воспринимается так же остро, как и первый. Ко всему вышеперечисленному двигательные реакции несформированы и не синхронизированы, двигательные ответы на боль являются генерализованными, что затрудняет диагностику боли у недоношенных [60].

Ранняя боль связана с потерей таламического объёма на территории соматосенсорного таламуса и сопровождается нарушениями метаболического роста таламуса и созревания таламокортикального пути, особенно у крайне недоношенных новорожденных [61].

В исследовании V.Chau с соавт. оценивали созревание белого вещества у 157 недоношенных младенцев, и было выявлено следующее: у 48 недоношенных детей (30%) наблюдалось повреждение белого вещества, у 10 новорожденных (6%) – тяжёлое повреждение белого вещества, которое ассоциировалось со снижением моторных и когнитивных функций [62]. При том что у младенцев, рождённых на позднем сроке, высок риск изменений в микроструктуре белого вещества по сравнению с доношенными детьми, эти изменения затрагивают многие основные проводящие пути головного мозга [63]. В данном исследовании не ассоциировали изменения в микроструктуре белого вещества с болевой стимуляцией, но можно предположить, что она всё-таки присутствовала в связи с инвазивными процедурами, требующихся новорождённому с меньшим гестационным возрастом. Или другой вариант: изменений в микроструктуре вследствие недоношенности и ассоциации с болевой стимуляцией нет, но на изменения микроструктуры белого вещества накладываются упомянутые ранее изменения, уже ассоциированные с особенностями ноцицепции, что ухудшает общее состояние и прогноз.

Зафиксированы последствия в виде гормональных отклонений. У детей, рождённых очень недоношенными по сравнению с доношенными, проспективно отмечают изменения в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси до дошкольного возраста (отклонения оценивались по изменению уровня кортизола в слюне, волосах). Следовательно, дети могут испытывать некоторый уровень хронического стресса в долгосрочной перспективе [64].

В настоящее время в неонатальной практике для оценки боли используются различные шкалы, самыми современными считаются шкалы, комбинирующие параметры: поведенческие (гримаса, поведенческие паттерны), физиологические (артериальное давление, сатурация) и контекстуальные (гестационный возраст, состояние при бодрствовании) (табл. 1).

Общая характеристика шкал для оценки боли в неонатологии.

Название шкалы	Тип шкалы	Критерии оценки	Преимущественная оценка
PIPP/PIPP-R	Многомерная (композитная)	Поведенческие Физиологические Контекстуальные	Острая процедурная и послеоперационная боль
COMFORT	Многомерная	Поведенческие Физиологические	Послеоперационная боль, седация
EDIN	Мономерная	Поведенческая	Хроническая боль
NIPS (Neonatal Infant Pain Scale)	Многомерная	Поведенческие Физиологические	Острая процедурная боль
CRIES	Многомерная	Поведенческие Физиологические	Послеоперационная боль

Несмотря на это ни одна шкала не может быть использована в качестве «золотого стандарта». В связи с упомянутыми ранее анатомо-физиологическими особенностями недоношенных. Поведенческие реакции могут вообще нивелироваться, что усложнит оценку. [6]. К тому же шкалы неспецифичны, в основном оценивают острую боль, но не хроническую. Последствия нелеченой хронической боли по своей значимости не уступают острой.

Гормональные и нейропептидные маркеры боли

Стрессовая реакция активирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось. У взрослых уровень кортизола или катехоламинов – неспецифический маркер стресса, на который влияют десятки факторов. У новорожденных, особенно находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии, реакция катехоламинов на боль носит более выраженный характер, чем у взрослых [65]. Катехоламины измеряются в крови, суточной моче. Недостаток метода в длительности ожидания результата от суток до 5 дней, но в перспективе возможно использование электрохимических сенсоров и биосенсоров [66].

Во время стресса активируются нейроны в гипоталамусе, что приводит к секреции кортикотропин-релизинг-гормона и аргинин-вазопрессина, секретируется АКТГ в передней доле гипофиза и происходит выработка кортизола из коры надпочечников.

Кортизол может быть измерен в крови, слюне, моче и волосах. Уровень кортизола в слюне у новорожденных достигает пика через 20–25 мин после стрессового события, что ограничивает их клиническую полезность для оценки боли у этой категории пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии.

К немедикаментозным методам снижения уровня кортизола относят контакт «кожа-к коже». Метод является наиболее эффективным способом снижения боли при инва-

зивных процедурах, таких как забор крови из пятки у недоношенных детей младше 28 недель гестации. Грудное вскармливание также доказало свою эффективность и безопасность в качестве альтернативы для облегчения боли и снижения уровня кортизола. Сахароза же не оказывала значимого эффекта в уменьшении неонатальной боли [11].

Важным маркером стрессовой реакции у новорожденных является аргинин-вазопрессин, уровень которого повышается после оперативных вмешательств и при искусственной вентиляции лёгких независимо от осмотического статуса [67]. Копептин в плазме (суррогатный маркер уровня вазопрессина) повышен у недоношенных новорожденных, особенно при тяжёлом неонатальном течении, и ассоциирован с бронхолёгочной дисплазией [68].

Хирургические вмешательства у новорожденных сопровождаются характерными изменениями гормонального профиля: повышение уровня альдостерона, бета-эндорфина и пролактина на фоне снижения молярного соотношения инсулин/глюкагон. Эти изменения отражают развитие катаболического состояния и могут быть частично купированы адекватной анальгетической терапией. Особый интерес представляет динамика бета-эндорфина – эндогенного опиоида, уровень которого повышается как в плазме крови, так и в ЦНС в ответ на болевое воздействие. Аналогичные, хотя и менее выраженные изменения наблюдаются и для других опиоидных пептидов, таких как мет-энкефалин.

Среди нейропептидов особого внимания заслуживают субстанция Р и нейрокинин-А, участвующие в передаче ноцицептивных сигналов. Установлено, что болезненные процедуры вызывают повышение уровня субстанции Р и снижение нейрокинаина-А в плазме новорождённых. Примечательно, что концентрация субстанции Р коррелирует с клиническими оценками боли при некротизирующем энтероколите. К ограничениям протеомных исследований следует отнести необходимость забора крови и длитель-

ность анализа, что затрудняет их использование в рутинной клинической практике [69].

Метаболические маркеры болевого стресса

Окислительный стресс является не просто сопутствующим явлением, а ключевым патогенетическим звеном в развитии основных заболеваний недоношенных новорождённых. Дисбаланс между незрелой антиоксидантной системой младенца и мощным воздействием прооксидантных факторов (кислород, механическая вентиляция, воспаление, боль) приводит к повреждению липидов, белков и ДНК, что клинически реализуется в виде бронхолегочной дисплазии, ретинопатии, поражения мозга и кишечника [70].

Особое место занимают маркеры окислительного стресса (продукты продвинутого окисления белков АОРР, общие гидропероксиды, малоновый диальдегид), уровень которых достоверно повышается после болезненных процедур как у доношенных, так и у недоношенных новорождённых. Эти изменения связаны с гемодинамическими сдвигами и повышением кислородного запроса, что подтверждается корреляцией между уровнем малонового диальдегида, сатурацией кислорода и частотой сердечных сокращений. Дополнительными факторами, способствующими развитию окислительного стресса, являются тканевая гипоксия, воспаление и цитокиновый каскад [70].

Есть данные, что нефармакологическое лечение (например, лечение «методом кенгуру»), снижает неонатальные процессы окислительного стресса и что аллантоин, биомаркер окислительного стресса, в моче может служить эффективным неинвазивным маркером для будущих исследований [71]. В настоящее время изучаются нефармакологические методы снижения окислительного стресса у новорождённых, но в связи с разнообразием вмешательств, включенных в этот систематический обзор, доказательства недостаточно убедительны для разработки практического руководства [72].

Инструментальные методы оценки болевого стресса

В диагностике боли у недоношенных детей нейрофизиологические и визуализационные методы играют важную, но ограниченную роль.

ЭЭГ объективно регистрирует корковую активацию в ответ на болевые стимулы даже при отсутствии поведенческих реакций, что является её ключевым преимуществом. Главный недостаток – низкое пространственное разрешение, не позволяющее точно локализовать активность в конкретных зонах мозга [73]. Электромиография обладает низкой специфичностью, так как регистрирует любую мышечную активность, не дифференцируя болевую реакцию от неболевого дистресса или двигательного возбуждения. МРТ обладает высочайшим пространственным разрешением и способна выявить структурные изменения мозга, связанные с болью. Однако её применение у недоношенных ограничено непреодолимыми логистическими проблемами: транспортировка критически нестабильного

пациента, необходимость подключения к аппаратуре ИВЛ. Сопряжение с высоким риском делает метод малоприменимым для рутинной клинической практики и применимым лишь в рамках научных исследований.

Таким образом, несмотря на объективность, эти методы не могут использоваться рутинно, но активно применяются для оценки структурных изменений головного мозга. Это переводит использование методов из плоскости «оценки дискомфорта» в плоскость оценки неврологического прогноза [74].

Заключение

Проведённый анализ современных подходов к объективной оценке боли демонстрирует сложность и многогранность этой клинической проблемы. Существующие методы можно условно разделить на несколько основных групп, каждая из которых имеет свои диагностические возможности и ограничения. Функциональные методы, включающие оценку вегетативных реакций (вариабельность сердечного ритма, кожную проводимость, пупиллометрию) и хирургический плетизмографический индекс, отличаются относительной простотой применения, но страдают недостаточной специфичностью, реагируя на различные стрессовые воздействия.

Исследование биопотенциалов, в частности ноцицептивного сгибательного рефлекса и вызванных потенциалов, предоставляет ценную информацию о состоянии проводящих путей нервной системы, однако требует специального оборудования и квалификации персонала. Нейровизуализационные методы (фМРТ, ПЭТ) открывают уникальные возможности для изучения церебральных механизмов боли, но их применение ограничивается высокой стоимостью и технической сложностью.

Особое место занимают биохимические маркеры, включающие гормоны стресса, цитокины и метаболиты. Несмотря на перспективность, их диагностическая ценность снижается из-за влияния множества сопутствующих факторов.

Наибольший клинический потенциал демонстрируют комплексные алгоритмы, сочетающие несколько диагностических параметров, что позволяет частично компенсировать ограничения отдельных методов.

В неонатальной практике оценка боли у новорождённых, особенно недоношенных, требует особого подхода. В этой популяции наибольшее значение приобретают минимально инвазивные методы и специфические биомаркеры, хотя их интерпретация должна учитывать гестационный возраст, особенности метаболизма и клинический контекст. Наиболее перспективными считаются нейропептидные и метаболические маркеры боли. Инструментальные методы в основном рассматриваются как прогностические. Разработка стандартизированных протоколов оценки боли для этой уязвимой группы пациентов остаётся одной из наиболее актуальных задач современной медицины.

Список литературы

- Raja S.N., Carr D.B., Cohen M., Finnerup N.B., Flor H., Gibson S., Keefe F., Mogil J.S., Ringkamp M., Sluka K.A., Song X.-J., Stevens B., Sullivan M.D., Tutelman P.R., Ushida T., Vader K. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020; 161(9): 1976 – 1982. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001939
- Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Давыдов О.С., Бахтадзе М.А. Новое определение боли Международной ассоциации по изучению боли. *Российский журнал боли*. 2020; 18(4): 5 – 7. DOI: 10.17116/pain2020180415
- Бахтадзе М.А., Дорофеев М.А. Применение 11-балльной числовой рейтинговой шкалы боли и адаптированной русской версии опросника Освестри для оценки эффективности мануальной терапии хронической неспецифической боли в нижней части спины. *Российский журнал боли*. 2019; 17(S1): 54 – 55.
- Москалева П.В., Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Насырова Р.Ф. Шкалы и опросники для диагностики головной боли напряжения. *Российский журнал боли*. 2020; 18(4): 8 – 18. DOI: 10.17116/pain2020180418
- Морозов А.М., Сороковикова Т.В., Меньшикова Т.В., Ситнова В.А., Смылова А.Ю., Фисюк Е.А. О возможности применения опросников и шкал боли в клинической практике (обзор литературы). *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. 2024; 17(6(173)): 697 – 709. DOI: 10.33920/med-01-2406-02
- Протасова С.А., Колесников А.Н. Инструменты оценки боли у младенцев: метаобзор. *Военная и тактическая медицина, медицина неотложных состояний*. 2024; 1(12): 97 – 101. DOI: 10.55359/2782-3296.2024.68.95.008
- Кокуркина Р.Г., Менделевич Е.Г. Когнитивная дисфункция, боль и аффективные расстройства у пациентов с мальформацией Киари 1-го типа в контексте реципрокных взаимоотношений. *Неврологический вестник*. 2022; 54(2): 33 – 43. DOI: 10.17816/nb106977
- Карнаух Ю.Г. Когнитивные нарушения и мигрень. *Вселенная мозга*. 2021; 3(1(8)): 29 – 31.
- Бахтадзе М.А., Шевченко Э.И. Шкала оценки боли в отделении интенсивной терапии: краткое знакомство. *Российский журнал боли*. 2024; 22(1): 84 – 86. DOI: 10.17116/pain20242201184
- Иванов С.Л., Шабалов Н.П. Боль и обезболивание в неонатологии. В кн.: Неонатология. Том 2. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020: 640 – 649.
- García-Valdivieso I., Sánchez-Infante J., Pando Cerra P., Yáñez-Araque B., Hernández-Iglesias S., Peña Cambón F., Álvarez-Bueno C., Checa Peñalver A., Pérez-Pozuelo J.M., Gómez-Cantarino S. Assessment of cortisol as a neonatal pain biomarker in the application of non-pharmacological analgesia therapies: systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatrics*. 2025; 25(1): 243. DOI: 10.1186/s12887-025-05577-w
- Wistrom E., Chase R., Smith P.R., Campbell Z.T. A compendium of validated pain genes. *WIREs Mech. Dis.* 2022; 14(6): e1570. DOI: 10.1002/wsbm.1570
- Rasouli H.R., Talebi S., Ahmadpour F. Evaluation of Associated Genes with Traumatic Pain: A Systematic Review. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*. 2022; 21(9): 830 – 840. DOI: 10.2174/1871527320666211206121645.
- Zhai Y., Cai S., Zhang Y. The Diagnostic Accuracy of Critical Care Pain Observation Tool (CPOT) in ICU Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Pain Symptom Manage.* 2020; 60(4): 847 – 856. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2020.06.006
- Lee H.J., Lee K.H., Moon J.Y., Kim Y.C. Prevalence of autonomic nervous system dysfunction in complex regional pain syndrome. *Reg. Anesth. Pain Med.* 2021; 46(3): 196 – 202. DOI: 10.1136/rapm-2020-101644
- Forte G., Troisi G., Pazzaglia M., Pascalis V., Casagrande M. Heart Rate Variability and Pain: A Systematic Review. *Brain Sci.* 2022; 12(2): 153. DOI: 10.3390/brainsci12020153
- Гриневиц А.А., Чемерис Н.К. Возрастные изменения вариабельности сердечного ритма от новорожденных до зрелого возраста. *Доклады Российской академии наук. Науки о жизни*. 2024; 519(1): 69 – 74. DOI: 10.31857/S2686738924060107
- Sorge R.E., Totsch S.K. Sex Differences in Pain. *J. Neurosci. Res.* 2017; 95(6): 1271-1281. DOI: 10.1002/jnr.23841
- Брук Т.М., Литвин Ф.Б. Гендерные особенности вариабельности сердечного ритма у юных шорт-трековиков 12-летнего и 13-летнего возраста. *Наука и спорт: современные тенденции*. 2024; 12(S2(47)): 74 – 80. DOI: 10.36028/2308-8826-2024-12-S2-74-80
- Bai J., Gu L., Chen Y., Liu X., Yang J., Li M., Dong X., Yang S., Huang B., Wang T., Jin L., Liu J., Wang S. Evaluation of psychological stress, cortisol awakening response, and heart rate variability in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome complicated by lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *Front. Psychol.* 2022; 13: 903250. DOI: 10.3389/fpsyg.2022.903250
- Hann A., Gruss S., Goetze S., Mehlhase N., Frisch S., Walter B., Walter S. Autonomous Nervous Response During Sedation in Colonoscopy and the Relationship with Clinician Satisfaction. *Front. Med. (Lausanne)*. 2021; 8: 643158. DOI: 10.3389/fmed.2021.643158
- Спицин А.П., Княжев И.С., Резцов О.В. Комплексная оценка сердечно-сосудистой системы студентов младших курсов во время сдачи экзаменов. *Вятский медицинский вестник*. 2020; 4(68): 33 – 37. DOI: 10.24411/2220-7880-2020-10126
- Кондратьева Е.А., Айбазова М.И., Лестева Н.А., Кондратьев С.А., Дрягина Н.В., Кондратьев А.Н. Оценка ноцицепции у пациентов с хроническим нарушением сознания с применением индекса анальгезии-ноцицепции. *Анестезиология и реаниматология*. 2021; (5): 34 – 39. DOI: 10.17116/anaesthesiology202105134
- Brouse C.J., Karlen W., Dumont G.A., Myers D., Cooke E., Stinson J., Lim J., Ansermino J.M. Monitoring nociception during general anesthesia with cardiorespiratory coherence. *J. Clin. Monit. Comput.* 2013; 27(5): 551 – 560. DOI: 10.1007/s10877-013-9463-4
- Vide S., Kreuzer M., Ferreira A., Couto M., Agustí M., Jaramillo S., Schneider G., García P.S., Abella F., Amorim P., Trocóniz I., Larson M., Gambús P. Cortical, subcortical, brainstem and autonomic responses to nociception under total intravenous anesthesia. *J. Clin. Anesth.* 2025; 103: 111825. DOI: 10.1016/j.jclinane.2025.111825
- Bergmann I., Gohner A., Crozier T.A., Hesjedal B., Wiese C.H., Popov A.F., Bauer M., Hinz J.M. Surgical pleth index-guided remifentanyl administration reduces remifentanyl and propofol consumption and shortens recovery times in outpatient anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* 2013; 110(4): 622 – 628. DOI: 10.1093/bja/aes426
- Lim B.G. Nociception monitoring tools using autonomic tone changes for intraoperative analgesic guidance in pediatric patients. *Anesth. Pain Med.* 2019; 14(4): 380 – 392. DOI: 10.17085/apm.2019.14.4.380
- Scheuren PS, Bösch S, Rosner J, Allmendinger F, Kramer J.L.K., Curt A, Hubli M. Priming of the autonomic nervous system after an experimental human pain model. *J. Neurophysiol.* 2023; 130(2): 436 – 446. DOI: 10.1152/jn.00064
- Hans P., Verscheure S., Uutela K., Hans G., Bonhomme V. Effect of a fluid challenge on the Surgical Pleth Index during stable propofol-remifentanyl anaesthesia. *Acta Anaesth. Scand.* 2012; 56(6): 787 – 796. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2011.02639.x
- Xu Q, Zhang H, Zhu Y.M., Shi N.J. Effects of Combined General/Epidual Anesthesia on Hemodynamics, Respiratory Function, and Stress Hormone Levels in Patients with Ovarian Neoplasm Undergoing Laparoscopy. *Med. Sci. Monit.* 2016; 22: 4238 – 4246. DOI: 10.12659/msm.897430

31. Gruenewald M, Willms S, Broch O, Kott M, Steinfath M, Bein B. Sufentanil administration guided by surgical pleth index vs standard practice during sevoflurane anaesthesia: a randomized controlled pilot study. *Br. J. Anaesth.* 2014; 112(5): 898 – 905. DOI: 10.1093/bja/aet485
32. Armstrong S.A., Herr M.J. *Physiology, Nociception*. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
33. Hu J, Modanloo S, Squires JE, Harrold J, Harrison D. The Validity of Skin Conductance for Assessing Acute Pain in Infants: A Scoping Review. *Clin. J. Pain.* 2019; 35(8): 713 – 724. DOI: 10.1097/AJP.0000000000000721
34. Günther AC, Bottai M, Schandl AR, Storm H, Rossi P, Sackey PV. Palmar skin conductance variability and the relation to stimulation, pain and the motor activity assessment scale in intensive care unit patients. *Crit. Care.* 2013; 17(2): R51. DOI: 10.1186/cc12571
35. Fratino S., Peluso L., Talamonti M., Menozzi M., Costa Hirai L.A., Lobo F.A., Prezioso C., Creteur J., Payen J.F., Taccone F.S. Evaluation of Nociception Using Quantitative Pupillometry and Skin Conductance in Critically Ill Unconscious Patients: A Pilot Study. *Brain Sci.* 2021; 11(1): 109. DOI: 10.3390/brainsci11010109
36. Rousseaux F., Faymonville M.E., Nyssen A.S., Dardenne N., Ledoux D., Massion P.B., Vanhaudenhuyse A. Can hypnosis and virtual reality reduce anxiety, pain and fatigue among patients who undergo cardiac surgery: a randomised controlled trial. *Trials.* 2020; 21(1): 330. DOI: 10.1186/s13063-020-4222-6
37. Huang H., Qiu Y., Gu G., Mei X., Pang L., Zhang C., Ran M., Li M. The value of pupillary diameter in evaluating pain perception after awakening in patients undergoing general anesthesia during orthopedic surgery. *BMC Anesth.* 2024; 24(1): 61. DOI: 10.1186/s12871-024-02428-6
38. Vide S., Castro A., Correia R., Cabral T., Lima D., Nunes C.S., Gambús P., Amorim P. Foreseeing postoperative pain in neurosurgical patients: pupillometry predicts postoperative pain ratings-an observational study. *J. Clin. Monit. Comp.* 2021; 35(5): 1111 – 1118. DOI: 10.1007/s10877-020-00570-3
39. Kantor E., Montravers P., Longrois D., Guglielminotti J. Pain assessment in the postanesthesia care unit using pupillometry: A cross-sectional study after standard anaesthetic care. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2014; 31(2): 91 – 97. DOI: 10.1097/01.EJA.0000434966.96165.c9
40. Migeon A., Desgranges F.P., Chassard D., Blaise B.J., De Queiroz M., Stewart A., Cejka J.C., Combet S., Rhondali O. Pupillary reflex dilatation and analgesia nociception index monitoring to assess the effectiveness of regional anesthesia in children anesthetised with sevoflurane. *Pediatr. Anesth.* 2013; 23(12): 1160 – 1165. DOI: 10.1111/pan.12243
41. Van Oosterwijck S., Billens A., Cnockaert E., Danneels L., Mertens T., Dhondt E., Van Oosterwijck J. Spinal hyperexcitability in patients with chronic musculoskeletal pain or headache as evidenced by alterations in the nociceptive withdrawal reflex: a systematic review and meta-analysis. *Pain.* 2025; 166(5): 1002 – 1029. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000003436
42. Mauritz M.D., Uhlenberg F., Vettorazzi E., Ebenebe C.U., Singer D., Deindl P. Impact of Propofol Bolus Administration on the Nociceptive Flexion Reflex Threshold and Bispectral Index in Children-A Case Series. *Children.* 2021; 8(8): 639. DOI: 10.3390/children8080639
43. Qiu D, Wang W, Mei Y, Tang H, Yuan Z, Zhang P, Zhang Y, Yu X, Yang C, Wang Q, Wang Y. Brain structure and cortical activity changes of new daily persistent headache: multimodal evidence from MEG/sMRI. *J. Headache Pain.* 2023; 24(1): 45. DOI: 10.1186/s10194-023-01581-6
44. Von Dincklage F., Olbrich H., Baars J.H., Rehberg B. Habituation of the nociceptive flexion reflex is dependent on inter-stimulus interval and stimulus intensity. *J. Clin. Neurosci.* 2013; 20(6): 848 – 850. DOI: 10.1016/j.jocn.2012.07.013
45. Nikiforova O.S., Delva M.Y. Neurophysiological features of the nociceptive trigeminal pathway in abdominally obese migraineurs. *Wiad. Lek.* 2020; 73(4): 674 – 678.
46. Untergehrer G, Jordan D, Eyl S, Schneider G. Effects of propofol, sevoflurane, remifentanyl, and (S)-ketamine in subanesthetic concentrations on visceral and somatosensory pain-evoked potentials. *Anesthesiology.* 2013; 118(2): 308 – 317. DOI: 10.1097/ALN.0b013e318279fb21.
47. Heid C., Mouraux A., Treede R.D., Schuh-Hofer S., Rupp A., Baumgärtner U. Early gamma-oscillations as correlate of localized nociceptive processing in primary sensorimotor cortex. *J. Neurophysiol.* 2020; 123(5): 1711 – 1726. DOI: 10.1152/jn.00444.2019
48. Ren S., Gliske S.V., Brang D., Stacey W.C. Redaction of false high frequency oscillations due to muscle artifact improves specificity to epileptic tissue. *Clin. Neurophysiol.* 2019; 130(6): 976 – 985. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.03.028
49. Ajayan N., Hrishi A.P., Mathew O., Saravanan G. Evaluation and correlation of nociceptive response index and spectral entropy indices as monitors of nociception in anesthetized patients. *J. Neurosci. Rural Pract.* 2023; 14(3): 440 – 446. DOI: 10.25259/JNRP_75_2023
50. DaSilva A.F., Zubietta J.K., DosSantos M.F. Positron emission tomography imaging of endogenous mu-opioid mechanisms during pain and migraine. *Pain Rep.* 2019; 4(4): e769. DOI: 10.1097/PR9.0000000000000769.
51. Mitsi V., Zachariou V. Modulation of pain, nociception, and analgesia by the brain reward center. *Neuroscience.* 2016; 338: 81 – 92. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.05.017
52. Song Y., Wang X., Su Q., Zhao R., Zhang J., Qin W., Yu C., Liang M. Pain-Discriminating Information Decoded from Spatiotemporal Patterns of Hemodynamic Responses Measured by fMRI in the Human Brain. *Hum. Brain Mapp.* 2024; 45(16): e70065. DOI: 10.1002/hbm.70065.
53. Gunn J., Hill M., Cotten B., Deer T. An Analysis of Biomarkers in Patients with Chronic Pain. *Pain Physician.* 2020; 23(1): 41 – 49.
54. Ashina M., Hansen J.M., Á Dunga B.O., Olesen J. Human models of migraine – short-term pain for long-term gain. *Nat. Rev. Neurol.* 2017; 13(12): 713 – 724. DOI: 10.1038/nrneurol.2017.137
55. Ben-Israel N., Kliger M., Zuckerman G., Katz Y., Edry R. Monitoring the nociception level: a multi-parameter approach. *J. Clin. Monit. Comput.* 2013; 27(6): 659 – 668. DOI: 10.1007/s10877-013-9487-9
56. Nijs J., Leysen L., Vanlauwe J., Logghe T., Ickmans K., Polli A., Malfliet A., Coppieters I., Huysmans E. Treatment of central sensitization in patients with chronic pain: time for change? *Expert Opin. Pharmacother.* 2019; 20(16): 1961 – 1970. DOI: 10.1080/14656566.2019.1647166
57. Jang Y.E., Kim E.H., Huang X., Lee J.H., Kim H.S., Kim J.T., Kim H.S. Usefulness of bispectral index and patient state index during sevoflurane anesthesia in children: A prospective observational study. *Medicine (Baltimore).* 2022; 101(30): e29925. DOI: 10.1097/MD.00000000000029925.
58. Thee C., Ilies C., Gruenewald M., Steinfath M., Bein B. Reliability of the surgical Pleth index for assessment of postoperative pain: a pilot study. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2015; 32(1): 44 – 48. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000095
59. Wang Y., Li Y., Sun J., Feng S., Lian D., Bo H., Li Z. Factors influencing the occurrence of neonatal procedural pain. *J. Spec. Pediatr. Nurs.* 2020; 25(2): e12281. DOI: 10.1111/jspn.12281
60. Selvanathan T., Miller S.P. Effects of pain, sedation and analgesia on neonatal brain injury and brain development. *Semin. Perinatol.* 2024; 48(5): 151928. DOI: 10.1016/j.semperi.2024.151928
61. Duerden E.G., Grunau R.E., Guo T., Foong J., Pearson A., Au-Young S., Lavoie R., Chakravarty M.M., Chau V., Synnes A., Miller S.P. Early Procedural Pain Is Associated with Regionally-Specific Alterations in Thalamic Development in Preterm Neonates. *J. Neurosci.* 2018; 38(4): 878 – 886. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0867-17.2017
62. Chau V., Synnes A., Grunau R.E., Poskitt K.J., Brant R., Miller S.P. Abnormal brain maturation in preterm neonates associated with adverse developmental outcomes. *Neurology.* 2013; 81(24): 2082 – 2089. DOI: 10.1212/01.wnl.0000437298.43688.b9
63. Kelly C.E., Cheong J.L., Gabra Fam L., Leemans A., Seal M.L., Doyle L.W., Anderson P.J., Spittle A.J., Thompson D.K. Moderate and late preterm infants exhibit widespread brain white matter microstructure alterations

- at term-equivalent age relative to term-born controls. *Brain Imaging Behav.* 2016; 10(1): 41 – 49. DOI: 10.1007/s11682-015-9361-0
64. Grunau R.E., Cepeda I.L., Chau C.M., Brummelte S., Weinberg J., Lavoie P.M., Ladd M., Hirschfeld A.F., Russell E., Koren G., Van Uum S., Brant R., Turvey S.E. Neonatal pain-related stress and NFKBIA genotype are associated with altered cortisol levels in preterm boys at school age. *PLoS One.* 2013; 8(9): e73926. DOI: 10.1371/journal.pone.0073926
 65. Shi Q., Rammes G., Wang P., Xia C., Mou F., Zhu J., Guo H., Shao S., Wang X. Effects of Xenon on the Developing Brain: Current Insights from Pre-clinical and Clinical Studies. *J. Integr. Neurosci.* 2025; 24(3): 26388. DOI: 10.31083/JIN26388
 66. Santonocito R., Puglisi R., Cavallaro A., Pappalardo A., Trusso Sfrazzetto G. Cortisol sensing by optical sensors. *Ana-lyst.* 2024; 149(4): 989 – 1001. DOI: 10.1039/d3an01801f
 67. Bellù R., Romantsik O., Nava C., de Waal K.A., Zanini R., Bruschettini M. Opioids for newborn infants receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2021; 3: CD013732. DOI: 10.1002/14651858.CD013732.pub2
 68. Flahault A, Bollée G, El-Jalbout R, Cloutier A, Santos RAS, Lapeyraqe AL, Luu TM, Nuyt AM. Plasma copeptin is increased and associated with smaller kidney volume in young adults born very preterm. *Clin. Kidney J.* 2021; 15(4): 709 – 717. DOI: 10.1093/ckj/sfab226
 69. Dionysakopoulou C., Lianou L., Boutopoulou B., Giannakopoulou M., Vlachioti E., Koumpagioti D., Bozas E., Matziou V. The Role of Substance P, Neurokinin A, Neuropeptide Y, and Cortisol in Assessing Neonatal Pain. *Neonatal Netw.* 2023; 42(2): 65 – 71. DOI: 10.1891/NN.2022-0006
 70. Lembo C., Buonocore G., Perrone S. Oxidative Stress in Preterm Newborns. *Antioxidants.* 2021; 10(11): 1672. DOI: 10.3390/antiox10111672.
 71. Forde D., Deming D.D., Tan J.C., Phillips R.M., Fry-Bowers E.K., Barger M.K., Bahjri K., Angeles D.M., Boskovic D.S. Oxidative Stress Biomarker Decreased in Preterm Neonates Treated with Kangaroo Mother Care. *Bi-ol. Res. Nurs.* 2020; 22(2): 188 – 196. DOI: 10.1177/1099800419900231
 72. Guo W., Liu X., Zhou X., Wu T., Sun J. Efficacy and safety of combined nonpharmacological interventions for repeated procedural pain in preterm neonates: A systematic review of randomized controlled trials. *Int. J. Nurs. Studies.* 2020; 102: 103471. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2019.103471
 73. Bucsea O., Rupawala M., Shiff I., Wang X., Meek J., Fitzgerald M., Fabrizi L., Pillai Riddell R., Jones L. Clinical thresholds in pain-related facial activity linked to differences in cortical network activation in neonates. *Pain.* 2023; 164(5): 1039 – 1050. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000002798
 74. Gursul D., Hartley C., Slater R. Nociception and the neonatal brain. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2019; 24(4): 101016. DOI: 10.1016/j.siny.2019.05.008

References

1. Raja S.N., Carr D.B., Cohen M., Finnerup N.B., Flor H., Gibson S., Keefe F., Mogil J.S., Ringkamp M., Sluka K.A., Song X.-J., Stevens B., Sullivan M.D., Tutelman P.R., Ushida T., Vader K. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain.* 2020; 161(9): 1976 – 1982. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001939
2. Yahno N.N., Kukushkin M.L., Churyukanov M.V., Davydov O.S., Bahtadze M.A. [New definition of pain by the International Association for the Study of Pain]. *Rossiyskiy zhurnal boli [Russian Journal of Pain]*. 2020; 18(4): 5 – 7. DOI: 10.17116/pain2020180415 (in Russian).
3. Bahtadze M.A., Dorofeev M.A. [The use of the 11-point numeric pain rating scale and the adapted Russian version of the Oswestry questionnaire for assessing the effectiveness of manual therapy for chronic non-specific low back pain]. *Rossiyskiy zhurnal boli [Russian Journal of Pain]*. 2019; 17(S1): 54 – 55. (in Russian)
4. Moskaleva P.V., Shnajder N.A., Petrova M.M., Nasyrova R.F. [Scales and questionnaires for diagnosing tension-type headache]. *Rossiyskiy zhurnal boli [Russian Journal of Pain]*. 2020; 18(4): 8 – 18. DOI: 10.17116/pain2020180418 (in Russian)
5. Morozov A.M., Sorokovikova T.V., Men'shikova T.V., Sitnova V.A., Smyslova A.Yu., Fisyuk E.A. [On the possibility of using pain questionnaires and scales in clinical practice (literature review)]. *Vestnik nevrologii, psichiatrii i neirohirurgii [Bulletin of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery]*. 2024; 17(6(173)): 697 – 709. DOI: 10.33920/med-01-2406-02 (in Russian)
6. Protasova S.A., Kolesnikov A.N. [Tools for pain assessment in infants: a meta-review]. *Voennaya i takticheskaya medicina, medicina neotlozhnyh sostoyaniy [Military and Tactical Medicine, Emergency Medicine]*. 2024; 1(12): 97 – 101. DOI: 10.55359/2782-3296.2024.68.95.008 (in Russian)
7. Kokurkina R.G., Mendelevich E.G. [Cognitive dysfunction, pain and affective disorders in patients with Chiari malformation type I in the context of reciprocal relationships]. *Nevrologicheskiy vestnik [Neurological Bulletin]*. 2022; 54(2): 33 – 43. DOI: 10.17816/nb10697. (in Russian)
8. Karnauh Yu.G. [Cognitive impairment and migraine]. *Vseennaya mozga [Universe of the Brain]*. 2021; 3(1(8)): 29 – 31. (in Russian)
9. Bahtadze M.A., Shevchenko E.I. [Pain assessment scale in the intensive care unit: a brief introduction]. *Rossiyskiy zhurnal boli [Russian Journal of Pain]*. 2024; 22(1): 84 – 86. DOI: 10.17116/pain20242201184 (in Russian)
10. Ivanov S.L., Shabalov N.P. [Pain and analgesia in neonatology]. In: *Neonatologiya. Tom 2. Moscow: GEOTAR-Media, 2020, 640 – 649. (in Russian)*
11. García-Valdivieso I., Sánchez-Infante J., Pando Cerra P., Yáñez-Araque B., Hernández-Iglesias S., Peña Cambón F., Álvarez-Bueno C., Checa Peñalver A., Pérez-Pozuelo J.M., Gómez-Cantarino S. Assessment of cortisol as a neonatal pain biomarker in the application of non-pharmacological analgesia therapies: systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatrics.* 2025; 25(1): 243. DOI: 10.1186/s12887-025-05577-w
12. Wistrom E., Chase R., Smith P.R., Campbell Z.T. A compendium of validated pain genes. *WIREs Mech. Dis.* 2022; 14(6): e1570. DOI: 10.1002/wsbm.1570
13. Rasouli H.R., Talebi S., Ahmadvpour F. Evaluation of Associated Genes with Traumatic Pain: A Systematic Review. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2022; 21(9): 830 – 840. DOI: 10.2174/1871527320666211206121645.
14. Zhai Y., Cai S., Zhang Y. The Diagnostic Accuracy of Critical Care Pain Observation Tool (CPOT) in ICU Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Pain Symptom Manage.* 2020; 60(4): 847 – 856. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2020.06.006
15. Lee H.J., Lee K.H., Moon J.Y., Kim Y.C. Prevalence of autonomic nervous system dysfunction in complex regional pain syndrome. *Reg. Anesth. Pain Med.* 2021; 46(3): 196 – 202. DOI: 10.1136/rapm-2020-101644
16. Forte G., Troisi G., Pazzaglia M., Pascalis V., Casagrande M. Heart Rate Variability and Pain: A Systematic Review. *Brain Sci.* 2022; 12(2): 153. DOI: 10.3390/brainsci12020153
17. Grinevich A.A., Chemeris N.K. [Age-related changes in heart rate variability from newborns to adulthood]. *Doklady Rossiyskoy akademii nauk. Nauki o zhizni [Reports of the Russian Academy of Sciences. Life Sciences]*. 2024; 519(1): 69 – 74. DOI: 10.31857/S2686738924060107
18. Sorge R.E., Totsch S.K. Sex Differences in Pain. *J. Neurosci. Res.* 2017; 95(6): 1271-1281. DOI: 10.1002/jnr.23841
19. Bruk T.M., Litvin F.B. [Gender features of heart rate variability in young short-track skaters aged 12 and 13]. *Nauka i sport:*

- sovremennyye tendentsii [Science and Sport: Modern Tendencies]. 2024; 12(S2(47)): 74 – 80. DOI: 10.36028/2308-8826-2024-12-S2-74-80 (in Russian)
20. Bai J., Gu L., Chen Y., Liu X., Yang J., Li M., Dong X., Yang S., Huang B., Wang T., Jin L., Liu J., Wang S. Evaluation of psychological stress, cortisol awakening response, and heart rate variability in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome complicated by lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *Front. Psychol.* 2022; 13: 903250. DOI: 10.3389/fpsyg.2022.903250
 21. Hann A, Gruss S, Goetze S, Mehlhase N, Frisch S, Walter B, Walter S. Autonomous Nervous Response During Sedation in Colonoscopy and the Relationship with Clinician Satisfaction. *Front. Med. (Lausanne)*. 2021; 8: 643158. DOI: 10.3389/fmed.2021.643158
 22. Spicin A.P., Knyazhev I.S., Rezcov O.V. [Comprehensive assessment of the cardiovascular system of junior students during exams]. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik [Medical Newsletters of Vyatka]*. 2020; 4(68): 33 – 37. DOI: 10.24411/2220-7880-2020-10126. (in Russian)
 23. Kondrat'eva E.A., Ajbazova M.I., Lesteva N.A., Kondrat'ev S.A., Dryagina N.V., Kondrat'ev A.N. [Assessment of nociception in patients with chronic disorders of consciousness using the analgesia nociception index]. *Anesteziologiya i reanimatologiya [Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology]*. 2021; 5: 34 – 39. DOI: 10.17116/anaesthesiology202105134 (in Russian)
 24. Brouse C.J., Karlen W., Dumont G.A., Myers D., Cooke E., Stinson J., Lim J., Ansermino J.M. Monitoring nociception during general anesthesia with cardiorespiratory coherence. *J. Clin. Monit. Comput.* 2013; 27(5): 551 – 560. DOI: 10.1007/s10877-013-9463-4
 25. Vide S., Kreuzer M., Ferreira A., Couto M., Agustí M., Jaramillo S., Schneider G., García P.S., Abelha F., Amorim P., Trocóniz I., Larson M., Gambús P. Cortical, subcortical, brainstem and autonomic responses to nociception under total intravenous anesthesia. *J. Clin. Anesth.* 2025; 103: 111825. DOI: 10.1016/j.jclinane.2025.111825
 26. Bergmann I., Gohner A., Crozier T.A., Hesjedal B., Wiese C.H., Popov A.F., Bauer M., Hinz J.M. Surgical pleth index-guided remifentanyl administration reduces remifentanyl and propofol consumption and shortens recovery times in outpatient anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* 2013; 110(4): 622 – 628. DOI: 10.1093/bja/aes426
 27. Lim B.G. Nociception monitoring tools using autonomic tone changes for intraoperative analgesic guidance in pediatric patients. *Anesth. Pain Med.* 2019; 14(4): 380 – 392. DOI: 10.17085/apm.2019.14.4.380
 28. Scheuren PS, Bösch S, Rosner J, Allmendinger F, Kramer J.L.K., Curt A, Hubli M. Priming of the autonomic nervous system after an experimental human pain model. *J. Neurophysiol.* 2023; 130(2): 436 – 446. DOI: 10.1152/jn.00064
 29. Hans P., Verscheure S., Uutela K., Hans G., Bonhomme V. Effect of a fluid challenge on the Surgical Pleth Index during stable propofol-remifentanyl anaesthesia. *Acta Anaesth. Scand.* 2012; 56(6): 787 – 796. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2011.02639.x
 30. Xu Q, Zhang H, Zhu YM, Shi NJ. Effects of Combined General/Epidural Anesthesia on Hemodynamics, Respiratory Function, and Stress Hormone Levels in Patients with Ovarian Neoplasm Undergoing Laparoscopy. *Med. Sci. Monit.* 2016; 22: 4238 – 4246. DOI: 10.12659/msm.897430
 31. Gruenewald M, Willms S, Broch O, Kott M, Steinfath M, Bein B. Sufentanil administration guided by surgical pleth index vs standard practice during sevoflurane anaesthesia: a randomized controlled pilot study. *Br. J. Anaesth.* 2014; 112(5): 898 – 905. DOI: 10.1093/bja/aet485
 32. Armstrong S.A., Herr M.J. *Physiology, Nociception*. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
 33. Hu J, Modanloo S, Squires JE, Harrold J, Harrison D. The Validity of Skin Conductance for Assessing Acute Pain in Infants: A Scoping Review. *Clin. J. Pain.* 2019; 35(8): 713 – 724. DOI: 10.1097/AJP.0000000000000721
 34. Günther AC, Bottai M, Schandl AR, Storm H, Rossi P, Sackey PV. Palmar skin conductance variability and the relation to stimulation, pain and the motor activity assessment scale in intensive care unit patients. *Crit. Care.* 2013; 17(2): R51. DOI: 10.1186/cc12571
 35. Fratino S., Peluso L., Talamonti M., Menozzi M., Costa Hirai L.A., Lobo F.A., Prezioso C., Creteur J., Payen J.F., Taccone F.S. Evaluation of Nociception Using Quantitative Pupillometry and Skin Conductance in Critically Ill Unconscious Patients: A Pilot Study. *Brain Sci.* 2021; 11(1): 109. DOI: 10.3390/brainsci11010109
 36. Rousseaux F., Faymonville M.E., Nyssen A.S., Dardenne N., Ledoux D., Massion P.B., Vanhaudenhuyse A. Can hypnosis and virtual reality reduce anxiety, pain and fatigue among patients who undergo cardiac surgery: a randomised controlled trial. *Trials.* 2020; 21(1): 330. DOI: 10.1186/s13063-020-4222-6
 37. Huang H., Qiu Y., Gu G., Mei X., Pang L., Zhang C., Ran M., Li M. The value of pupillary diameter in evaluating pain perception after awakening in patients undergoing general anesthesia during orthopedic surgery. *BMC Anesth.* 2024; 24(1): 61. DOI: 10.1186/s12871-024-02428-6
 38. Vide S., Castro A., Correia R., Cabral T., Lima D., Nunes C.S., Gambús P., Amorim P. Foreseeing postoperative pain in neurosurgical patients: pupillometry predicts postoperative pain ratings-an observational study. *J. Clin. Monit. Comp.* 2021; 35(5): 1111 – 1118. DOI: 10.1007/s10877-020-00570-3
 39. Kantor E., Montravers P., Longrois D., Guglielminotti J. Pain assessment in the postanesthesia care unit using pupillometry: A cross-sectional study after standard anaesthetic care. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2014; 31(2): 91 – 97. DOI: 10.1097/01.EJA.0000434966.96165.c9
 40. Migeon A., Desgranges F.P., Chassard D., Blaise B.J., De Queiroz M., Stewart A., Cejka J.C., Combet S., Rhondali O. Pupillary reflex dilatation and analgesia nociception index monitoring to assess the effectiveness of regional anesthesia in children anesthetised with sevoflurane. *Pediatr. Anesth.* 2013; 23(12): 1160 – 1165. DOI: 10.1111/pan.12243
 41. Van Oosterwijck S., Billens A., Cnockaert E., Danneels L., Mertens T., Dhondt E., Van Oosterwijck J. Spinal hyperexcitability in patients with chronic musculoskeletal pain or headache as evidenced by alterations in the nociceptive withdrawal reflex: a systematic review and meta-analysis. *Pain.* 2025; 166(5): 1002 – 1029. DOI: 10.1097/j.pain.00000000000003436
 42. Mauritz M.D., Uhlenberg F., Vettorazzi E., Ebenebe C.U., Singer D., Deindl P. Impact of Propofol Bolus Administration on the Nociceptive Flexion Reflex Threshold and Bispectral Index in Children-A Case Series. *Children.* 2021; 8(8): 639. DOI: 10.3390/children8080639
 43. Qiu D, Wang W, Mei Y, Tang H, Yuan Z, Zhang P, Zhang Y, Yu X, Yang C, Wang Q, Wang Y. Brain structure and cortical activity changes of new daily persistent headache: multimodal evidence from MEG/sMRI. *J. Headache Pain.* 2023; 24(1): 45. DOI: 10.1186/s10194-023-01581-6
 44. Von Dincklage F., Olbrich H., Baars J.H., Rehberg B. Habituation of the nociceptive flexion reflex is dependent on inter-stimulus interval and stimulus intensity. *J. Clin. Neurosci.* 2013; 20(6): 848 – 850. DOI: 10.1016/j.jocn.2012.07.013
 45. Nikiforova O.S., Delva M.Y. Neurophysiological features of the nociceptive trigeminal pathway in abdominally obese migraineurs. *Wiad. Lek.* 2020; 73(4): 674 – 678.
 46. Untergehrer G, Jordan D, Eyl S, Schneider G. Effects of propofol, sevoflurane, remifentanyl, and (S)-ketamine in subanesthetic concentrations on visceral and somatosensory pain-evoked potentials. *Anesthesiology.* 2013; 118(2): 308 – 317. DOI: 10.1097/ALN.0b013e318279fb21.
 47. Heid C., Mouraux A., Treede R.D., Schuh-Hofer S., Rupp A., Baumgartner U. Early gamma-oscillations as correlate of localized nociceptive processing in primary sensorimotor cortex. *J. Neurophysiol.* 2020; 123(5): 1711 – 1726. DOI: 10.1152/jn.00444.2019
 48. Ren S., Gliske S.V., Brang D., Stacey W.C. Redaction of false high frequency oscillations due to muscle artifact improves specificity to epilep-

- tic tissue. *Clin. Neurophysiol.* 2019; 130(6): 976 – 985. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.03.028
49. Ajayan N., Hrish A.P., Mathew O., Saravanan G. Evaluation and correlation of nociceptive response index and spectral entropy indices as monitors of nociception in anesthetized patients. *J Neurosci. Rural Pract.* 2023; 14(3): 440 – 446. DOI: 10.25259/JNRP_75_2023
 50. DaSilva A.F., Zubieta J.K., DosSantos M.F. Positron emission tomography imaging of endogenous mu-opioid mechanisms during pain and migraine. *Pain Rep.* 2019; 4(4): e769. DOI: 10.1097/PR9.0000000000000769.
 51. Mitsi V., Zachariou V. Modulation of pain, nociception, and analgesia by the brain reward center. *Neuroscience.* 2016; 338: 81 – 92. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.05.017
 52. Song Y., Wang X., Su Q., Zhao R., Zhang J., Qin W., Yu C., Liang M. Pain-Discriminating Information Decoded from Spatiotemporal Patterns of Hemodynamic Responses Measured by fMRI in the Human Brain. *Hum. Brain Mapp.* 2024; 45(16): e70065. DOI: 10.1002/hbm.70065.
 53. Gunn J., Hill M., Cotten B., Deer T. An Analysis of Biomarkers in Patients with Chronic Pain. *Pain Physician.* 2020; 23(1): 41 – 49.
 54. Ashina M., Hansen J.M., Á Dunga B.O., Olesen J. Human models of migraine – short-term pain for long-term gain. *Nat. Rev. Neurol.* 2017; 13(12): 713 – 724. DOI: 10.1038/nrneurol.2017.137
 55. Ben-Israel N., Kliger M., Zuckerman G., Katz Y., Edry R. Monitoring the nociception level: a multi-parameter approach. *J. Clin. Monit. Comput.* 2013; 27(6): 659 – 668. DOI: 10.1007/s10877-013-9487-9
 56. Nijs J., Leysen L., Vanlauwe J., Logghe T., Ickmans K., Polli A., Malfliet A., Coppieters I., Huysmans E. Treatment of central sensitization in patients with chronic pain: time for change? *Expert Opin. Pharmacother.* 2019; 20(16): 1961 – 1970. DOI: 10.1080/14656566.2019.1647166
 57. Jang Y.E., Kim E.H., Huang X., Lee J.H., Kim H.S., Kim J.T., Kim H.S. Usefulness of bispectral index and patient state index during sevoflurane anesthesia in children: A prospective observational study. *Medicine (Baltimore).* 2022; 101(30): e29925. DOI: 10.1097/MD.00000000000029925.
 58. Thee C., Ilies C., Gruenewald M., Steinfath M., Bein B. Reliability of the surgical Pleth index for assessment of postoperative pain: a pilot study. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2015; 32(1): 44 – 48. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000095
 59. Wang Y., Li Y., Sun J., Feng S., Lian D., Bo H., Li Z. Factors influencing the occurrence of neonatal procedural pain. *J. Spec. Pediatr. Nurs.* 2020; 25(2): e12281. DOI: 10.1111/jspn.12281
 60. Selvanathan T., Miller S.P. Effects of pain, sedation and analgesia on neonatal brain injury and brain development. *Semin. Perinatol.* 2024; 48(5): 151928. DOI: 10.1016/j.semperi.2024.151928
 61. Duerden E.G., Grunau R.E., Guo T., Foong J., Pearson A., Au-Young S., Lavoie R., Chakravarty M.M., Chau V., Synnes A., Miller S.P. Early Procedural Pain Is Associated with Regionally-Specific Alterations in Thalamic Development in Preterm Neonates. *J. Neurosci.* 2018; 38(4): 878 – 886. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0867-17.2017
 62. Chau V., Synnes A., Grunau R.E., Poskitt K.J., Brant R., Miller S.P. Abnormal brain maturation in preterm neonates associated with adverse developmental outcomes. *Neurology.* 2013; 81(24): 2082 – 2089. DOI: 10.1212/01.wnl.0000437298.43688.b9
 63. Kelly C.E., Cheong J.L., Gabra Fam L., Leemans A., Seal M.L., Doyle L.W., Anderson P.J., Spittle A.J., Thompson D.K. Moderate and late preterm infants exhibit widespread brain white matter microstructure alterations at term-equivalent age relative to term-born controls. *Brain Imaging Behav.* 2016; 10(1): 41 – 49. DOI: 10.1007/s11682-015-9361-0
 64. Grunau R.E., Cepeda I.L., Chau C.M., Brummelte S., Weinberg J., Lavoie P.M., Ladd M., Hirschfeld A.F., Russell E., Koren G., Van Uum S., Brant R., Turvey S.E. Neonatal pain-related stress and NFKBIA genotype are associated with altered cortisol levels in preterm boys at school age. *PLoS One.* 2013; 8(9): e73926. DOI: 10.1371/journal.pone.0073926
 65. Shi Q., Rammes G., Wang P., Xia C., Mou F., Zhu J., Guo H., Shao S., Wang X. Effects of Xenon on the Developing Brain: Current Insights from Pre-clinical and Clinical Studies. *J. Integr. Neurosci.* 2025; 24(3): 26388. DOI: 10.31083/JIN26388
 66. Santonocito R., Puglisi R., Cavallaro A., Pappalardo A., Trusso Sfrazzetto G. Cortisol sensing by optical sensors. *Ana-lyst.* 2024; 149(4): 989 – 1001. DOI: 10.1039/d3an01801f
 67. Bellù R., Romantsik O., Nava C., de Waal K.A., Zanini R., Bruschetti-ni M. Opioids for newborn infants receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2021; 3: CD013732. DOI: 10.1002/14651858.CD013732.pub2
 68. Flahault A., Bollée G., El-Jalbout R., Cloutier A., Santos RAS, Lapeyraque AL, Luu TM, Nuyt AM. Plasma copeptin is increased and associated with smaller kidney volume in young adults born very preterm. *Clin. Kidney J.* 2021; 15(4): 709 – 717. DOI: 10.1093/ckj/sfab226
 69. Dionysakopoulou C., Lianou L., Boutopoulou B., Giannakopoulou M., Vlachioti E., Koumpagioti D., Bozas E., Matziou V. The Role of Substance P, Neurokinin A, Neuropeptide Y, and Cortisol in Assessing Neonatal Pain. *Neonatal Netw.* 2023; 42(2): 65 – 71. DOI: 10.1891/NN.2022-0006
 70. Lembo C., Buonocore G., Perrone S. Oxidative Stress in Preterm Newborns. *Antioxidants.* 2021; 10(11): 1672. DOI: 10.3390/antiox10111672.
 71. Forde D., Deming D.D., Tan J.C., Phillips R.M., Fry-Bowers E.K., Barger M.K., Bahjri K., Angeles D.M., Boskovic D.S. Oxidative Stress Biomarker Decreased in Preterm Neonates Treated with Kangaroo Mother Care. *Biol. Res. Nurs.* 2020; 22(2): 188 – 196. DOI: 10.1177/1099800419900231
 72. Guo W., Liu X., Zhou X., Wu T., Sun J. Efficacy and safety of combined nonpharmacological interventions for repeated procedural pain in preterm neonates: A systematic review of randomized controlled trials. *Int. J. Nurs. Studies.* 2020; 102: 103471. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2019.103471
 73. Bucsea O., Rupawala M., Shiff I., Wang X., Meek J., Fitzgerald M., Fabrizi L., Pillai Riddell R., Jones L. Clinical thresholds in pain-related facial activity linked to differences in cortical network activation in neonates. *Pain.* 2023; 164(5): 1039 – 1050. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000002798
 74. Gursul D., Hartley C., Slater R. Nociception and the neonatal brain. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2019; 24(4): 101016. DOI: 10.1016/j.siny.2019.05.008

Сведения об авторах:

Золотова Софья Александровна — студентка педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0009-0004-9991-4431>

Пальянов Сергей Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры патофизиологии Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0001-7755-4157>

Корпачева Ольга Валентиновна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Омский государ-

ственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0001-6110-3933>

Золотов Александр Николаевич — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры патофизиологии Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-6775-323X>

Таран Наталья Ивановна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры патофизиологии Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0001-8321-6314>

Торопов Андрей Петрович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры патофизиологии Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0009-0001-2096-5390>