

# Боль как самостоятельная форма болезни

Е.М. Франциянц, И.М. Котиева, Е.А. Шейко

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

## Резюме

В обзоре рассмотрены и проанализированы научные публикации, посвященные хроническому болевому синдрому, который определяется как самостоятельная форма заболевания. Освещаются теоретические основы и практические результаты, посвященные боли. Хроническая боль уже не исполняет защитной функции и не является биологически целесообразной. Приводятся сведения о том, что боль, как самостоятельная форма болезни, независимо от этиологии ее возникновения, является результатом функциональных, структурных и иных изменений на уровне ноцицептивной системы. Основной причиной возникновения хронического болевого синдрома является генетически детерминированная реактивность организма, которая вызывает дисбаланс в работе периферической нервной системы и ЦНС под влиянием длительно существующей постоянной боли в живом организме. Нейрональные рецепторы и волокна за счет чрезмерной, неадекватной повреждению реактивности подвергаются постоянной активации, вследствие чего образуется порочный круг, поддерживающий длительное время гипервозбудимость ноцицептивной системы, появление комплексов гиперактивных нейронов на разных уровнях ЦНС. Их патологическая активность объясняется нарушением механизмов торможения, активацией неактивных синапсов и гипервозбудимостью нейронов, которые объединяются в своеобразную систему с самоподдерживающейся эктопической активностью, что приводит к различным изменениям на уровне головного и спинного мозга с формированием патологических очагов, из-за чего боль продолжается даже в тех случаях, когда причина ее возникновения уже отсутствует.

**Ключевые слова:** хроническая боль, ноцицептивная боль, невропатическая боль.

**Для цитирования:** Франциянц Е.М., Котиева И.М., Шейко Е.А. Боль как самостоятельная форма болезни. Российский журнал боли. 2019; 17 (3): 46–51. <https://doi.org/10.25731/RASP.2019.03.32>

## Информация об авторах:

Франциянц Е.М. – <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>  
Котиева И.М. – <http://orcid.org/0000-0002-3972-2152>  
Шейко Е.А. – <http://orcid.org/0000-0002-9616-8996>

**Автор, ответственный за переписку:** Шейко Е.А. – e-mail: esheiko@inbox.ru, [https://orcid.org/0000-0002-9616-8996](http://orcid.org/0000-0002-9616-8996)

# Pain as an independent form of the disease

E.M. Frantsiyants, I.M. Kotieva, E.A. Sheiko

*Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia*

## Abstract

The review considers and analyzes scientific publications on chronic pain syndrome which is defined as an independent form of the disease. Theoretical basis and practical results on pain are highlighted. Chronic pain no longer performs a protective function and is not biologically appropriate. As an independent form of the disease, pain, regardless of its etiology, is reported to be the result of functional, structural and other changes at the nociceptive system level. The main cause of chronic pain syndrome is genetically determined body reactivity which causes an imbalance in the functioning of the peripheral nervous system and central nervous system under the influence of a persistently existing pain in a living organism. Neuronal receptors and fibers, due to excessive, inadequate damage to reactivity, are subject to constant activation, resulting in a vicious circle that sustains a hyper-excitability of the nociceptive system for a long time and leads to the appearance of complexes of hyperactive neurons at different levels of the CNS. Their pathological activity is explained by the violation of inhibition mechanisms, activation of inactive synapses and hyper excitability of neurons, which combine into a kind of system with self-sustaining ectopic activity leading to various changes at the level of the brain and spinal cord with the formation of pathological foci, due to which the pain continues, even if the reason of its occurrence is already absent.

**Keywords:** primary dysmenorrhea, chronic pelvic pain, central sensitization.

**For citation:** Frantsiyants E.M., Kotieva I.M., Sheiko E.A. Pain as an independent form of the disease. Russian journal of pain. 2019; 17 (3): 46–51. <https://doi.org/10.25731/RASP.2019.03.32>

**Information about the authors:**

Frantsiyants E.M. –<http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>  
Kotieva I.M. –<http://orcid.org/0000-0002-3972-2152>  
Sheiko E.A. –<http://orcid.org/0000-0002-9616-8996>

**Correspondence author:** Sheiko E.A. – e-mail: esheiko@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9616-8996>

**П**роблема боли в той или иной степени затрагивает каждого человека. Несмотря на постоянный рост числа анальгезирующих средств, несмотря на увеличение инструментальных физиотерапевтических, психотерапевтических методов лечения, несмотря на широкое распространение нейровизуальных и нейрофизиологических способов выявления скрытых и латентно протекающих органических поражений, эффективность лечения пациентов, страдающих различными видами болевых синдромов, остаётся низкой. Это приводит к частому и неоправданному использованию сильнодействующих и наркотических препаратов, возникновению опасных лекарственных осложнений, появлению психофизических изменений в организме людей, приводящих к различного рода аддикциям.

Хронические болевые синдромы представляют серьёзную угрозу качеству жизни населению всего мира, поскольку частота их встречаемости составляет порядка 33%. У онкологических больных в ранних стадиях заболевания болевой синдром диагностируется у 35–50%, а в терминальных стадиях – у 100% больных [1, 2]. Распространенность, многообразие форм, социальные факторы делают проблему боли чрезвычайно важной. Этим можно объяснить актуальность решения ее проблемы. Назрела необходимость изменить концептуальный подход к понятию патологической (хронической) боли не как одному из симптомов основного заболевания, а как самостоятельному патологическому процессу либо форме болезни. В настоящей работе мы предприняли попытку обобщить имеющиеся в литературе данные по этому вопросу.

## Общие вопросы

Международная ассоциация по изучению боли (IASP) [3] дала следующее определение понятию боль: Боль – неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с истинным или потенциальным повреждением ткани или описываемое в терминах такого повреждения. То есть боль, как правило, нечто большее, чем чистое ощущение, связанное с существующим или возможным органическим повреждением, поскольку обычно сопровождается эмоциональным переживанием. Боль является самой распространённой причиной страданий у пациентов с любым хроническим и острым заболеванием. Поэтому в настоящее время в медицине сформировалось новое направление – медицина боли. Наряду с этим приходится признать, что в нашей стране наблюдается значительное отставание как в активности научных исследований, так и в медицинской помощи больным с различными болевыми синдромами. Несмотря на значительный прогресс в понимании нейрофизиологии и психологии боли, фундаментальные и клинические аспекты проблемы хронической боли остаются

во многом нерешенными [4]. Ноцицепция и острые боли служат важной защитной функцией для предотвращения повреждения тканей. Однако боль может стать хронической, когда неадекватные процессы, вызванные патофизиологическими факторами, усугубляются на раннем этапе рядом психосоциальных переменных. Действительно, хроническая боль является основной причиной человеческих страданий во всем мире и связано это с отсутствием конкретных эффективных и безопасных методов лечения [5]. Основные виды болевых синдромов, их патофизиология, клинические проявления были квалифицированно описаны в нескольких замечательных обзорах [6–10].

## Патогенез развития хронической боли

Как правило, клиническая структура хронического болевого синдрома гетерогенна и часто представляет собой комбинацию ноцицептивной боли, невропатической боли и боли психологической природы [11, 12]. Системы формирования, восприятия и оценки боли имеют многоуровневую организацию [13, 14]. Все варианты болевых синдромов успешно классифицированы [15, 16]. Болевые синдромы в зависимости от этиопатогенеза условно подразделяются на три основные группы: ноцицептивные, невропатические и психогенные (дисфункциональные) [17, 18].

Невропатическая боль определяется как «боль, возникающая вследствие поражения или заболевания соматосенсорной нервной системы» [19]. Хроническая невропатическая боль распространена во всем мире, затрагивает от 7% до 10% населения земли [20]. У пациентов с хронической невропатической болью качество жизни, связанное со здоровьем, ниже, чем у населения в целом. [21]. Патофизиологической основой этого рода боли является нарушение механизмов генерации и проведения ноцицептивного сигнала в нервных волокнах и процессов контроля возбудимости ноцицептивных нейронов в структурах спинного и головного мозга [22]. Ее можно классифицировать как центральную или периферическую в зависимости от места поражения [23]. Среди причин хронической невропатической боли выделяют метаболические и онкологические заболевания, инфекции, травмы и аутоиммune изменения [24, 25]. Боль может быть спонтанной или вызванной в ответ на физические раздражители. Последнее может проявляться как повышенная чувствительность к боли – гипералгезия, или как болезненный ответ на стимул, который обычно не был бы болезненным, – аллодиния [26]. Важное значение в генерации ноцицептивных импульсов отводится  $\text{Na}^+$ -каналам ( $\text{NaV}$ ), особенно подтипам  $\text{NaV}_{1.7}$  и  $\text{NaV}_{1.8}$  [27, 28]. Повышенная возбудимость сенсорных нейронов, наблюдаемая после травмы, вероятно, является ключевым фактором как спонтанной, так и стимул-зависимой боли у пациентов с невропати-

ческим болевым синдромом. Повреждение нервов приводит к структурно-функциональным преобразованиям в нервном волокне, что проявляется увеличением количества натриевых каналов на их мембранах, появлением новых нетипичных рецепторов и зон эктопической генерации импульсов, что в целом приводит к избыточной механочувствительности. Происходит перекрестное возбуждение нейронов ганглия заднего корешка, создаются условия их контактов с симпатическими автономными волокнами, вследствие чего меняется паттерн передаваемого сигнала. Усиленная периферическая импульсация дезорганизует работу центральных структур. Отмечается сенситизация ноцицептивных нейронов таламуса, соматосенсорной коры, гибель тормозных интернейронов, инициируются неадаптивные нейропластические процессы. В этих условиях происходит формирование болевого симптомокомплекса. Наблюдается частичная или полная потеря чувствительности в зонах поражения с одновременным возникновением патологических болевых ощущений в виде аллодинии, гипералгезии, дизестезии, гиперпатии [29]. Повреждение периферии или спинного мозга вызывает также неадекватные пластические изменения в соматосенсорной нервной системе от периферии до коры, часто приводящие к хронической боли. В обзоре [30] авторы ищут связь пластичности нейронных цепей в кортикальных слоях «болевого матрикса», таких как передняя поясная извилина, префронтальная кора и первичная соматосенсорная кора, с хронической болью. Обсуждается роль ремоделирования нервной цепи и структурной синоптической пластичности в кортикальных слоях «болевого матрикса», охватывающих несколько анатомических и пространственных областей при хронической боли на моделях животных, а также при клинических наблюдениях у людей. Недавние разработки в области двухфотонной и флуоресцентной микроскопии позволили авторам проследить в продольном направлении структурные и функциональные изменения в локальных цепях, одиночных нейронах и даже отдельных синапсах у людей и животных. Оказалось, что структурное ремоделирование коры после повреждения ткани или нерва может быстро происходить в течение нескольких дней, а не длительное время, как считалось ранее; это связано с функциональной пластичностью корковых контуров, а также с развитием и поддержанием поведения при хронической боли. Интересные сведения приведены в обзора [31, 32], полученные *in vivo / in vitro*: данные, показывают, что некоторые ноцицепторы являются миелинизированными А<sub>B</sub>-волокнами, а другие не миелинизированными С-волокнами. Одни из них – полимодальны и чувствительны к широкому диапазону стимулов, другие реагируют на более узкий спектр стимулов. Последние разработки в этой области с применением трансгенных мышей и технологий визуализации позволили разработать эксперименты *in vivo* с использованием генетически закодированного Ca<sup>2+</sup>-индикатора GCaMP, интенсивность флуоресценции которого пропорциональна внутриклеточному [Ca<sup>2+</sup>]. При исследовании GCaMP обнаружено, что в контрольных условиях большинство сенсорных нейронов *in vivo* на самом деле не несут полимодальный фенотип ноцицептора, а являются специфичными для модальности, то есть они реагируют на один болевой стимул [33–35]. Исследования GCaMP *in vivo* подтвердили, что повреждение и воспаление вызывают повышенную чувствительность и возбудимость сенсорных нейронов, отчетливо наблюдаемые после травмы, что, вероятно, является ключевым

фактором невропатической боли и возможной индукции ноцицептивной полимодальности [34, 35].

На модели трансгенных мышей при невропатической боли методом РНК-секвенирования предпринята попытка идентифицировать молекулярный отпечаток отдельных подмножеств нейронов, иннервирующих различные ткани [35–37]. Было показано, что нейроны могут быть разделены на группы в соответствии с их транскриптором, экспрессия нейронов и изменение их профиля значительно меняются при невропатической боли [37, 38]. Натриевые каналы играют фундаментальную роль в определении возбудимости нейронов. В частности, потенциал-управляемый натриевый канал подтипа NaV<sub>1,7</sub> необходим для ощущения острой и воспалительной соматической боли, как у мышей, так и людей, но его значение в боли, возникающей из внутренних органов, неизвестно. Используя сравнительные поведенческие модели, действующие соматические и висцеральные пути боли [39], удалось определить значение NaV<sub>1,7</sub> в регуляции соматической боли, но не в передаче сигналов висцеральной боли, где его значение в боли, возникающей из внутренних органов, продолжает оставаться неясным. Аналогичные данные получены в резецированном аппендиксе человека, стимулированного растягивающим давлением, после введения антагониста NaV<sub>1,7</sub>. Широкий спектр стимулов может активировать сенсорные нейроны; нейроны, иннервирующие определенные ткани, часто обладают различными свойствами [40], возможно, отражающими разные функции при формировании боли.

В настоящее время в патогенезе хронической боли доказана актуальная роль ионных каналов мембран нервных волокон. Именно благодаря ионным каналам поврежденного нервного волокна генерируются и проводятся эктопические разряды, воспринимаемые мозгом как чувство боли. L.-N. Schuhmacher и E.J. Smith [41] подробно исследовали роль кислоточувствительных ионных каналов (ASIC), которые экспрессируются в периферической и центральной нервной системах. ASIC были вовлечены в широкий спектр физиологических и патофизиологических процессов: боль, дыхание, синоптическая пластичность и эксайтотоксичность. ASIC3 был наиболее высоко экспрессирован в ганглиях дорсальных корешков, а ASIC1a, ASIC2b и ASIC3 были более высоко экспрессированы во всех областях мозга по сравнению с другими субъединицами [42, 43]. Идентификация ASICs в нейронах различных тканей и их изменения имеют решающее значение для понимания патофизиологии боли в различных органах.

На модели хронической боли у животных [44] было показано, что болезненные механические стимулы активируют одновременно несколько периферических сенсорных афферентных подтипов, включая ноцицепторы и низкогороговые механорецепторы. Используя онтогенетический подход, авторы демонстрируют, что низкогороговые механорецепторы не только являются сенсорными рецепторами, но также играют важную роль в передаче сигналов острой боли, осуществляя их модуляцию [45].

Доклинические исследования невропатической боли на моделях грызунов и приматов позволили предположить ряд потенциальных нейропатологических ме-

низмов, которые могли бы послужить платформой для разработки новых методов обезболивания. [46]. Периферическая невропатическая боль возникает как следствие повреждения сенсорных нейронов; считается, что развитие эктопической активности в этих нейронах имеет решающее значение для индукции и поддержания такой боли. Глутамат-управляемый хлорный канал, модифицированный для активации низкими дозами ивермектина (но не глутамата), очень эффективен в подавлении чувствительных нейронов и обращении гиперчувствительности, связанной с невропатической болью. Активация глутамат-закрытого хлорного канала в сенсорных нейронах как человека, так и грызунов, ингибитирует их реакцию как на электрические, так и на альгогенные стимулы. Рефракторность достигается как на нервных окончаниях, так и на соме и не зависит от гиперполяризации мембранны и, скорее всего, опосредуется снижением ее сопротивления. Используя интратекальную доставку ивермектина на основе аденоассоциированного вируса серотипа 9, глутамат-управляемый хлорный канал был успешно «направлен» на сенсорные нейроны мыши *in vivo*. Это позволило зафиксировать у мышей воспроизведенную и обратимую модуляцию тепловых и механических болевых порогов *in vivo*. Введение ивермектина, после однократного системного приема, обезболивало животных в течение 3 дней. Не было отмечено каких-либо двигательных или проприоцептивных нарушений, снижения афферентной иннервации кожи после продолжительной экспрессии глутамат-контролируемого хлорного канала. Таким образом, на модели невропатической боли с сохраненным повреждением нерва, механическая и связанная с болью гиперчувствительность была прекращена путем воздействия ивермектина. Эффективность ивермектина отражалась на клеточном уровне в виде прекращения эктопической активности в сенсорных нейронах. Эти результаты демонстрируют важность аберрантного афферентного входа в поддержание невропатической боли и потенциал для целенаправленной химиогенетической рефрактерности как нового метода лечения невропатической боли [47].

В патогенезе хронической боли важное значение уделяется психосоциальным факторам [48, 49, 50]. Клинические проявления боли, особенно у больных с хроническими болевыми синдромами, не коррелируют линейно с ноцицепцией и могут зависеть от психосоциальных сопутствующих состояний, таких как депрессия, тревожность и др. [50]. Это критическое различие между ноцицепцией и клинической болью, а также связанными с болью психосоциальными сопутствующими заболеваниями мало изучено в фундаментальных научных исследованиях, хотя играет ключевую роль в поддержании хронического болевого синдрома [51, 52].

Появляется все больше свидетельств того, что невропатическая боль, вызванная повреждением нервов, вызвана хроническим воспалением. При травме нерва поврежденные клетки выделяют провоспалительные молекулы, которые активируют клетки в окружающей ткани и рекрутируют циркулирующие лейкоциты в очаг. Среди них существенную роль играют макрофаги, которые продукцииуют несколько ключевых молекул, участвующих в усилении боли, включая цитокины и хемокины. Учитывая их центральную роль в регуляции периферической сенсибилизации, цитокины и хемоки-

ны, происходящие из макрофагов, могут быть полезными мишениями для разработки новых терапевтических средств. Ингибиование ключевых провоспалительных цитокинов и хемокинов предотвращает нейровоспаление и невропатическую боль; Более того, недавние исследования продемонстрировали эффективность фармакологического ингибиования воспалительных (M1) макрофагов. Никотиновые лиганда ацетилхолиновых рецепторов и цитокины Т-хелперов 2-го типа, которые уменьшают количество макрофагов M1, способны облегчать невропатическую боль. Планируемые трансляционные исследования на приматах, будут иметь решающее значение для определения регуляторных механизмов, лежащих в основе невропатической боли, связанной с нейровоспалением. В свою очередь, эти знания помогут в разработке новых фармакотерапевтических средств, направленных на нейровоспаление, вызываемое макрофагами, для лечения некупируемых невропатической боли. Фармакологическое ингибиование этих компонентов значительно подавляет невропатические боли после повреждения нерва [53, 54].

В исследованиях, проводимых сотрудниками нашего института, было показано, что хроническая боль приводит к разнонаправленному изменению экспрессии и других факторов роста в коже мышей [55]. Так, увеличивался относительно показателей в коже животных контрольной группы уровень инсулиноподобных факторов роста: IGF1 – в 23,7 раза, IGF2 – в 2,8 раза. Содержание FGF-21, напротив, снижалось в 1,4 раза, а TGF- $\beta$ 1 – не имело достоверных отличий. Уровень EGF под действием хронической боли возрастал в 2,7 раза, а его растворимого рецептора EGFR – снижался в 1,6 раза, в результате чего содержание свободного EGF было повышенено в 4,5 раза: EGF/EGFR=0,9±0,06 в коже мышей основной группы с хронической болью против 0,2±0,01 в коже мышей контрольной группы. Авторы приходят к заключению, что хроническая боль приводила к разнонаправленному изменению экспрессии факторов роста в коже мышей: IGF1, IGF2, TGF- $\beta$ , FGF-21, EGF, EGFR [65] – системы ростовых факторов – хроническая боль провоцировала рост VEGF-A и VEGF-C (активацию гемангио- и лимфангиогенеза) и изменение экспрессии других факторов: увеличение уровня инсулиноподобных (IGFs) и эпидермального (EGF) факторов роста и уменьшение содержания фактора роста фибробластов 21 (FGF-21).

Хроническая невропатическая боль вызывает в организме животных стойкие нарушения метаболизма [56]: работы фибринолитической и калликреин-кининовой систем [57], уровня биогенных аминов [58], гормонов и активности системы оксида азота [59, 60]; в мозге – нарушение медиаторных систем [61]; в щитовидной железе – нарушение тиреоидного обмена [62].

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что при хронической боли возникают существенные изменения в работе систем, регулирующих болевую чувствительность, которые отмечаются на молекулярном и клеточном уровнях, затрагивают сферы эмоционального реагирования, когнитивных функций, сна. Такая боль не исчезает даже тогда, когда вылечено основное заболевание, вызвавшее ее появление. В этих случаях следует рассматривать хроническую боль как самостоятельный патологический процесс.

## Список литературы / References

- 1 Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Сыровегин А.В. Результаты открытого мультицентрового исследования «МЕРИДИАН» по оценке распространенности болевых синдромов в амбулаторной практике и терапевтических предпочтений врачей. Российский журнал боли. 2012; 3(36–37): 10–14.
- Yakhno N.N., Kukushkin M.L., Churyukanov M.V., Syrovegin A.V. [The results of open multicentre study "Meridian" for assessment of pain syndromes prevalence in ambulatory and therapeutic preferences of physicians]. Rossiyskiy zhurnal boli. 2012; 3(36–37): 10–14 (In Russ.).
- 2 Jackson T., Thomas S., Stabile V. et al. Prevalence of chronic pain in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2015; 385(2): S10. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60805-4.
- 3 Международная Ассоциация по изучению боли (IASP) – www.painstudy.ru/org/iasp.htm.
- 4 Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. Хроническая боль: медико-биологические и социально-экономические аспекты. Вестник РАМН. 2012; (9): 54–58.
- Yakhno N.N., Kukushkin M.L. [Chronic pain: medical-biological and social-economic aspects]. Vestnik RAMS. 2012; (9): 54–58 (In Russ.).
- 5 Kuhner R., Flor H. Structural plasticity and reorganization in chronic pain. Nature Reviews Neuroscience. 2017; 18: 20–30. doi: 10.1038/nrn.2016.162.
- 6 Данилов А.Б. Нейропатическая боль. М.: Нейромедиа, Боль: руководство для врачей и студентов (под ред. акад. РАМН Яхно Н.Н.) М.: МЕДпресс-информ, 2009. 304 с.
- Danilov A.B. [Neuropathic pain]. Moscow: Neuromedia. Yakhno N.N. (ed.) [Pain: guidance for physicians and students]. Moscow: MEDpress-inform, 2009. (In Russ.).
- 7 Merskey H.R., Bogduk N. (ed.) International Pain Association, Part III, Pain Conditions, current list with definitions and Usage Notes, Q: Classification of chronic pain, Seattle: IASP Press, 2014.
- 8 Wilder-Smith C.H. Balancing act: endogenous modulation of pain in functional gastrointestinal disorders. Gut. 2011; 60: 1589–1599.
- 9 Woolf C.J. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. Pain. 2011; 152: S2–15.
- 10 Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. М.: Медицина, 2004.
- Kukushkin M.L., Khitrov N.K. [General pain pathology]. Moscow: Meditsina, 2004 (In Russ.).
- 11 Кукушкин М.Л. Этиопатогенетические принципы лечения хронической боли. Русский мед. журнал. 2007; 15 (10): 827.
- Kukushkin M.L. [Etiopathogenetic principles of treatment of chronic pain]. Russkiy meditsinskii zhurnal. 2007; 15 (10): 827 (In Russ.).
- 12 Парfenов В.А., Яхно Н.Н., Евзиков Г.Ю. Нервные болезни. М.: Медицинское информационное агентство, 2018.
- Parfenov V.A., Yakhno N.N., Evzikov G.Yu. [Nervous diseases]. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo, 2018 (In Russ.).
- 13 Рачин А.П., Шаров М.Н., Аверченкова А.А. и др. Хроническая боль: от патогенеза к инновационному лечению. РМЖ. 2017; (9): 625–631.
- Rachin A.P., Sharov M.N., Averchenkova A.A. et al. [Chronic pain: from pathogenesis to innovative treatment]. Russkiy meditsinskii zhurnal. 2017; (9): 625–631 (In Russ.).
- 14 Поддубная И.В., Яхно Н.Н., Мартынов А.И. и др. Диагностика и рациональная терапия хронической боли у онкологических пациентов. Современная онкология. 2018; 20(2): 5–17.
- Poddubnaya I.V., Yakhno N.N., Martynov A.I. et al. [Diagnosis and rational treatment of chronic pain in cancer patients]. Sovremennaya onkologiya. 2018; 20(2): 5–17 (In Russ.).
- 15 Международная ассоциация по изучению боли (IASP). Классификация хронической боли, второе издание (пересмотренный). 2011 г. [ONLINE] Доступно по адресу: <http://www.iasp-pain.org/PublicationsNews/Content.aspx?ItemNumber=1673;navItemNumber=677>.
- The International Association for the Study of Pain (IASP). [Classification of chronic pain, the second edition, revised]. 2011. [ONLINE] Available at: <http://www.iasp-pain.org/PublicationsNews/Content.aspx?ItemNumber=1673;navItemNumber=677>
- 16 Benyamin R., Svensson P., Evers S. et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11 chronic secondary headache or orofacial pain. The IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain. PAIN. 2019; 160(1): 60–68. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001435.
- 17 Кукушкин М.Л. Хронический болевой синдром. Лечащий врач. 2010; 4: 20–23.
- Kukushkin M.L. [Chronic pain syndrome]. Lechashchiy vrach. 2010; 4: 20–23 (In Russ.).
- 18 Давыдов О.С. Хронизация боли: факторы риска, механизмы и возможность предупреждения. Лечащий врач. 2017. 5: 6–11.
- Davydov O.S. [Chronization of pain: risk factors, mechanisms and possibility of prevention]. Lechashchiy vrach. 2017. 5: 6–11 (In Russ.).
- 19 Treede R.D., Jensen T.S., Campbell J. et al. Neuropathic pain Redefinition and classification system for clinical and research purposes. Neurology. 2008; 70: 1630–5.
- 20 Langley P.C., Van Litsenburg C., Cappelleri J.C. et al. The burden associated with neuropathic pain in West Europe. J Med Econ. 2013; 16: 85–95. doi: 10.3111/13696998.2012.729548.
- 21 Mulla S.M., Buckley N.D., Moulin D.E. et al. Management of chronic neuropathic pain: a protocol for a multiple treatment comparison meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ Open. 2014; 4: e006112. doi: 10.1136/bmjjopen-2014-006112.
- 22 Baron R., Binder A., Wasner G. Neuropathic pain: Diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. Lancet Neurol. 2010; 9: 807–819. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70143-5.
- 23 Baron R., Förster M., Binder A. A subgroup of patients with neuropathic pain, depending on pain-related sensory anomalies: the first step towards a stratified approach to treatment. Lancet Neurol. 2012; 11: 999–1005.
- 24 Gilron I., Watson C.P.N., Cahill C.M. et al. Neuropathic pain: a practical guide for the doctor. CMAJ. 2006; 175: 265–75.
- 25 O'Donnell M.J., Diener H.C., Sacco R.L. et al. Chronic pain syndromes after ischemic stroke: PROFESSION trial. Stroke. 2013; 44: 1238–43.
- 26 Attal N. Neuropathic pain: mechanisms, therapeutic approach and interpretation of clinical trials. Continuum. 2012; 18(1): 161–75.
- 27 Reichling D.B., Green P.G., Levine J.D. The fundamental unit of pain is the cell. Pain. 2013; 154: S2–S9. doi: 10.1016/j.pain.2013.05.037.
- 28 St. John Smith E. Advances in understandings noncognition and neuropathic pain. J Neurol. 2018; 265: 231–238. doi: 10.1007/s00415-017-8641-6.
- 29 Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. и др. Невропатическая боль. Клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли. Российский журнал боли. 2018; 4: 5–41.
- Davydov O.S., Yakhno N.N., Kukushkin M.L. et al. [Neuropathic pain. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of the Russian society for the study of pain]. Russian journal of pain. 2018; 4: 5–41.
- 30 Kim W., Kim S.K. Neural circuit remodeling and structural plasticity in the cortex during chronic pain. Korean J Physiol Pharmacol. 2016; 20(1): 1–8. doi: 10.4196/kjpp.2016.20.1.1.
- 31 Dubin A.E., Patapoutian A. Nociceptors: the sensors of the pain pathway. Clin Investig. 2010; J 120: 3760–3772. doi: 10.1172/JCI42843.
- 32 Kuhner R., Flor H. Structural plasticity and reorganization in chronic pain. Nature reviews Neuroscience. 2017; 18 (2): 113–123. doi: 10.1038/nrn.2017.5.
- 33 Emery E.C., Luiz A.P., Sikandar S. et al. In vivo characterization of distinct modality-specific subsets of somatosensory neurons using GCaMP. Sci Adv. 2016; 2(11): e1600990. doi: 10.1126/sciadv.1600990.
- 34 Smith-Edwards K.M., DeBerry J.J., Saloman J.L. et al. Profound alteration in cutaneous primary afferent activity produced by inflammatory mediators. eLife. 2016; 5: e20527. doi: 10.7554/eLife.20527.
- 35 Kim Y.S., Anderson M., Park K. et al. Coupled activation of primary sensory neurons contributes to chronic pain. Neuron. 2016; 91: 1085–1096. doi: 10.1016/j.neuron.2016.07.044.
- 36 Perkins J.R., Antunes-Martins A., Calvo M. et al. A comparison of RNA-seq and exon arrays for whole genome transcription profiling of the L5 spinal nerve transection model of neuropathic pain in the rat. Mol Pain. 2014; 10: 7–14. doi: 10.1186/1744-8069-10-7.
- 37 Li C.-L., Li K.-C., Wu D. et al. Somatosensory neuron types identified by high-coverage single-cell RNA-sequencing and functional heterogeneity. Cell Res. 2016; 26: 83–102. doi: 10.1038/cr.2015.149.
- 38 Kuhner R., Flor H. Structural plasticity and reorganization in chronic pain. Nature reviews Neuroscience. 2016; 18 (1): 20–30. doi: 10.1038/nrn.2016.162.
- 39 Hockley J.R.F., González-Cano R., McMurray S. et al. Visceral and somatic pain modalities reveal NaV 1.7-independent visceral nociceptive pathways. J Physiol. 2017; 595: 2661–2679. doi: 10.1113/JPhysiol272837.
- 40 da Silva Serra I., Husson Z., Bartlett J.D., Smith E.S.J. Characterization of cutaneous and articular sensory neurons. Mol Pain. 2016; 12: 1–14. doi: 10.1177/1744806916636387.
- 41 Schuhmacher L.-N., Smith E.J. Expression of acid-sensing ion channels and selection of reference genes in mouse and naked mole rat. Molecular Brain. 2016; 9: 97. doi: 10.1186/s13041-016-0279-2.
- 42 Yan J., Wei X., Bischoff C. et al. pH-evoked dural afferent signaling is mediated by ASIC3 and is sensitized by mast cell mediators. Headache. 2013; 53: 1250–1261. doi: 10.1111/head.12152.
- 43 Callejo G., Castellanos A., Castany M. et al. Acid-sensing ion channels detect moderate acidifications to induce ocular pain. Pain. 2015; 156: 483–495. doi: 10.1097/j.pain.00000460335.49525.17.
- 44 Burma N.E., Leduc-Pessah H., Fan C.Y., Trang T. Animal models of chronic pain: advances and challenges for clinical translation: animal models of chronic pain. J Neurosci Res. 2017; 95: 1242–1256. doi: 10.1002/jnr.23768.

- 45 Arcourt A., Gorham L., Dhandapani R. et al. Touch receptor-derived sensory information alleviates acute pain signaling and fine-tunes nociceptive reflex coordination. *Neuron*. 2017; 93(1): 179–193. doi: 10.1016/j.neuron.2016.11.027.
- 46 Hama A., Takamatsu H. Chemotherapy-induced peripheral neuropathic pain and rodent models. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2016; 15(1): 7–19.
- 47 Weir G.A., Middleton S.J., Clark A.J. et al. Using an engineered glutamate-gated chloride channel to silence sensory neurons and treat neuropathic pain at the source. *Brain*. 2017; 140(10): 2570–2585. doi: 10.1093/brain/awx201.
- 48 Finnerup N.B., Attal N., Haroutounian S. et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neuro* 2015; 14(2): 162–173. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0.
- 49 Mao J. Current challenges in translational pain research. *Trends Pharmacol Sci*. 2012; 33(11): 568–573. doi: 10.1016/j.tips.2012.08.001.
- 50 Attal N. Neuropathic pain: mechanisms, therapeutic approach and interpretation of clinical trial. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*. 2012; 18(1): 161–175.
- 51 Колвин Л.А., Феллон М. Основы медицины боли; Пер с англ; под ред. А.Б. Данилова. 2015; М: ТЭОТАР-Медиа.
- Kolvin L.A., Fellon M. [Basics of pain medicine]. Danilov A.B. (ed.). Moscow: GEOTAR-Media, 2015 (In Russ.).
- 52 Мументайлер М., Маттие Х. Неврология; Пер. с нем.; под ред. О.С. Левина. М.: Медпресс-информ, 2019.
- Mumentayler M., Matti Kh. [Neurology]. Levin O.S. (ed.). Moscow: Medpress-inform, 2019 (In Russ.).
- 53 Kiguchi N., Kobayashi Y., Saika F. et al. Pharmacological Regulation of Neuropathic Pain Driven by Inflammatory Macrophages. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(11): 2296. doi: 10.3390/ijms18112296.
- 54 Kiguchi N., Kobayashi Y., Kadovaki Y. et al. Transmission of vascular endothelial growth factor signals in damaged nerves underlies peripheral sensitization in neuropathic pain. *J Neurochem*. 2014; 129 (1): 169–78. doi: 10.1111/jnc.12614.
- 55 Кит О.И., Франциянц Е.М., Котиева И.М. и др. Влияние хронической боли на динамику некоторых ростовых факторов в интактной и патологически измененной коже самок мышей с меланомой B16/F10. *Российский журнал боли*. 2017; 3–4 (54): 37–44.
- Kit O.I., Frantsiyants E.M., Kotieva I.M. et al. [Effect of chronic pain on dynamics of some growth factors in intact and pathologically changed skin of female mice with B16 melanoma]. *Rossiyskiy zhurnal boli*. 2017; 3–42 (198) (54): 37–44 (In Russ.).
- 56 Кит О.И., Котиева И.М., Франциянц Е.М. и др. Влияние хронической боли на некоторые метаболические процессы в коже самок мышей. *Российский журнал боли*. 2018; 4 (58): 46–54.
- Kit O.I., Kotieva I.M., Frantsiyants E.M. et al. [Influence of chronic pain on some metabolic processes in the skin of female mice]. *Rossiyskiy zhurnal boli*. 2018; 4 (58): 46–54 (In Russ.).
- 57 Кит О.И., Котиева И.М., Франциянц Е.М. и др. Влияние нейрогенной хронической боли на показатели калликреин-кининовой системы в коже самок мышей в динамике развития меланомы B16/F10. *Медицинский вестник Юга России*. 2018; 9(2): 51–60.
- Kit O.I., Kotieva I.M., Frantsiyants E.M. et al. [Influence of neurogenic chronic pain on indicators of kallikrein-kinin system in skin of female mice in dynamics of B16/F10 melanoma development]. *Meditinskii vestnik Yuga Rossii*. 2018; 9(2): 51–60 (In Russ.).
- 58 Котиева И.М., Кит О.И., Франциянц Е.М. и др. Влияние экспериментальной хронической боли на уровень биогенных аминов в коже у мышей в динамике роста меланомы B16/F10. *Известия вузов. Северо-Кавказский регион. Естественные науки*. 2018; 1 (197): 130–139.
- Kotieva I.M., Kit O.I., Frantsiyants E.M. et al. [Effect of experimental chronic pain on levels of biogenic amines in skin of mice in dynamics of B16/F10 melanoma growth]. *Izvestiya vuzov. Severo-Kavkazskiy Region. Estestvennye nauki*. 2018; 1 (197): 130–139 (In Russ.).
- 59 Котиева И.М., Кит О.И., Франциянц Е.М. и др. Влияние хронической боли на уровень половых гормонов, пролактина и гонадотропных гормонов в сыворотке крови и патологически измененной коже у самок мышей. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки*. 2018; 2 (198): 106–116.
- Kotieva I.M., Kit O.I., Frantsiyants E.M. et al. [Effect of chronic pain on the level of sex hormones, prolactin and gonadotropins in serum and pathologically changed skin of female mice in dynamics of malignant melanoma growth]. *Izvestiya vuzov. Severo-Kavkazskiy Region. Estestvennye nauki*. 2018; 2 (198): 106–116 (In Russ.).
- 60 Бандовкина В.А., Франциянц Е.М., Каплиева И.В. и др. Особенности регуляции гормонального баланса кожи у самок мышей в динамике роста первивной меланомы B16/F10. *Трансляционная медицина*. 2017; 4 (3): 45–53.
- Bandovkina V.A., Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V. et al. [Characteristics of skin hormonal balance regulation in female mice in dynamics of transplantable B16/F10 melanoma growth]. *Translyatsionnaya meditsina*. 2017; 4 (3): 45–53 (In Russ.).
- 61 Кит О.И., Котиева И.М., Франциянц Е.М. и др. Нейромедиаторные системы головного мозга самок мышей в динамике роста злокачественной меланомы, воспроизведенной на фоне хронической боли. *Патогенез*. 2017; 15(4): 49–55.
- Kit O.I., Kotieva I.M., Frantsiyants E.M. et al. [Neurotransmitter systems of female mouse brain during growth of malignant melanoma modeled on the background of chronic pain]. *Patogenet*. 2017; 15(4): 49–55 (In Russ.).
- 62 Котиева И.М., Франциянц Е.М., Бандовкина В.А. и др. Содержание гормонов в ткани щитовидной железы в динамике роста первивной меланомы B16/F10, воспроизведенной на фоне хронической нейрогенной боли у самок мышей. *Известия Вузов. Северо-Кавказский регион. Естественные науки*. 2018; 4–2 (198): 76–84.
- Kotieva I.M., Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A. et al. [Hormone levels in thyroid tissues in the dynamics of growth of transplantable B16/F10 melanoma in female mice with chronic neurogenic pain]. *Izvestiya vuzov. Severo-Kavkazskiy Region. Estestvennye nauki*. 2018; 4–2 (198): 76–84 (In Russ.).

Поступила: 23.04.19  
Принята в печать: 08.09.19

Received: 23.04.19  
Accepted: 08.09.19