

Решетняк В.К., Кукушкин М.Л., Гурко Н.С.

Значение корково-подкорковых структур мозга в восприятии острой и хронической боли

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»
125315, Москва, ул. Балтийская, 8

В обзоре представлены современные данные литературы о роли коры и подкорковых структурах мозга в восприятии острой и хронической боли. Обсуждается значение различных областей мозга в восприятии дискриминативных и аффективных компонентов боли. Обсуждаются также гендерные различия восприятия боли, зависящие от функциональной активности коры мозга и антиноцицептивных подкорковых структур. Анализируются морфологические изменения корковых и подкорковых структур мозга при хронических болевых синдромах. Доказывается, что уменьшение объема серого и белого вещества коры мозга и подкорковых структур является следствием, а не причиной формирования хронических болевых синдромов. Рассматриваются особенности активации и деактивации определенных областей коры мозга при острой и хронической боли.

Ключевые слова: восприятие острой и хронической боли, кора головного мозга, таламус, антиноцицептивные подкорковые структуры, объем серого вещества, объем белого вещества

Reschetniak V.K., Kukushkin M.L., Gurko N.S.

The importance of the cortex and subcortical structures of the brain in the perception of acute and chronic pain

Federal State Budgetary Scientific Institution «Institute of General Pathology and Pathophysiology», 125315, Moscow, Baltijskaa, 8

This review presents the current data in the literature about the importance of the cortex and subcortical structures of the brain in the perception of acute and chronic pain. Discussed the importance of various areas of the brain in perception discriminative and affective components of pain. Discusses also gender differences in pain perception depending on the functional activity of brain cortex and antinociceptive subcortical structures. Analyzed the morphological changes of cortical and subcortical structures of the brain in chronic pain syndromes. It is proved that the decrease in the volume of gray and white matter of cerebral cortex and subcortical structures is a consequence and not the cause of chronic pain syndrome. Discusses the features activate and deactivate certain areas of the cortex of the brain in acute and chronic pain. Analyzed same features the activation of several brain structures in migraine and cluster headache.

Key words: perception of acute and chronic pain, cortex of the brain, thalamus, antinociceptive subcortical structures, volume of gray matter, volume of white matter

Проблема борьбы с болью до настоящего времени остается важной не только медико-биологической, но и социально-экономической проблемой [1]. Восприятие боли всегда субъективно и зависит от целого ряда факторов. Оно зависит от места и характера повреждения, от психологического состояния человека, его возраста и жизненного опыта, культурных, социальных, этнических и религиозных особенностей личности [2—5].

Боль — понятие многокомпонентное. Оно включает в себя:

- перцептуально-дискриминативный компонент, позволяющий определить место повреждения;

- эмоционально-аффективный компонент, формирующий неприятное психоэмоциональное переживание;

- двигательный компонент, направленный на устранение действия повреждающего фактора;

- вегетативный компонент, отражающий рефлекторные изменения работы внутренних органов и тонуса симпатoadренальной системы;

- когнитивный компонент, формирующий субъективное отношение к испытываемой в данный момент боли на основе предшествующего опыта [6].

Кроме того восприятие ноцицептивной афферентации существенно различается при нанесении болевого раздражения у бодрствующего и спящего индивидуума [7, 8].

Необходимо подчеркнуть также, что, рассматривая такое многокомпонентное понятие, как боль, сле-

Для корреспонденции: Решетняк Виталий Кузьмич, д.м.н., проф., член-кор. РАН, зав. лаб. общей патологии нервной системы ФГБНУ «НИИ ОПП», e-mail: VKR46@yandex.ru

дует иметь в виду двойственное биологическое значение боли. Она может быть полезна, сигнализируя о повреждении организма (физиологическая боль) и может выступать как, безусловно, патологический фактор, являясь самостоятельной хронической формой болезни [9].

Как это ни парадоксально, но значение коры больших полушарий мозга в механизмах восприятия боли долгое время недооценивалось или даже отрицалось. После опубликования в 1920 г. работы известного невролога Хэда [10], изучавшего клинические проявления таламического болевого синдрома, ведущее значение в патофизиологических механизмах восприятия боли придавалось ядрам медиального таламуса. Мнение о том, что кора больших полушарий мозга не участвует в формировании болевого восприятия, получило дальнейшее развитие после того, как классики нейрофизиологии Пенфилд и Расмуссен в 1950 г. опубликовали результаты своего исследования, в котором было установлено, что при стимуляции моторной и соматосенсорной областей коры только в 1% случаев возникает болевое ощущение у пациентов [11]. В дальнейших клинических исследованиях было установлено, что удаление соматосенсорной области коры мозга не приводит к снижению интенсивности хронической боли [12]. Результаты этих клинических, а также экспериментальных исследований привели к тому, что до 80-х годов прошлого столетия некоторые авторы недооценивали значение коры больших полушарий мозга и, в частности соматосенсорных областей в восприятии и модуляции боли. Так, например, Бишоп [13] считал, что соматосенсорная область коры не имеет существенного значения в перцепции боли. Аналогичного мнения придерживался Стиммел [14]. В своей монографии опубликованной в 1983 г. он приводит схему, на которой таламус, получая проекции из спиноталамического тракта, даже не посылает свои ноцицептивные проекции в кору больших полушарий. Недооценка роли коры больших полушарий в восприятии и модуляции боли сказалась также и при разработке представлений о механизмах действия антиноцицептивной системы мозга. На широко известной схеме антиноцицептивной системы предложенной Басбаумом и Филдсом не представлена кора больших полушарий мозга, и все взаимодействия антиноцицептивных структур замыкаются на периакведуктальном сером веществе [15].

Вопреки всем вышеупомянутым данным достаточно давно было показано, что стимуляция соматосенсорной области коры мозга вызывает боль у пациентов, страдающих болевыми синдромами [16]. Расхождения между результатами этих исследований и наблюдениями Пенфилда и его сторонников объясняется тем, что они проводили свои исследования у па-

циентов, не страдавших болевыми синдромами. В тех случаях, когда у пациентов имеется хроническая боль, стимуляция коры вызывает боль. Причем ощущение боли возникает только при раздражении того участка соматосенсорной коры, который соответствует зоне представительства болевой конечности [17]. Такой же феномен был показан не только для коры, но и для подкорковых структур. У пациентов с хронической болью стимуляция медиального таламуса вызывала болевые ощущения, а у пациентов, оперируемых по другому поводу (дискинезии), раздражение данной подкорковой структуры не давало болевых ощущений [18]. Одним из аргументов сторонников В. Пенфилда и Б. Бишопа являлся тот факт, что в экспериментальных исследованиях не обнаруживались ноцицептивные нейроны в коре головного мозга [19]. Однако затем последовала целая серия работ, в которых были обнаружены ноцицептивные нейроны в первой соматосенсорной области коры больших полушарий (S1) у крыс [20], кошек [21, 22] и обезьян [23]. В дальнейших исследованиях удалось обнаружить ноцицептивные нейроны и во второй соматосенсорной области коры больших полушарий у кошек [24]. Удалось показать также, что после перерезки седалищного нерва болевой синдром у крыс возникает только в том случае, когда в патологический процесс, вызванный деафферентацией, вовлекается кора больших полушарий. В противном случае хронический болевой синдром не развивается [25].

Об участии коры головного мозга в восприятии боли свидетельствуют также клинические и лабораторные исследования, в которых было показано, что амплитуда соматосенсорных вызванных потенциалов при ноцицептивной стимуляции у людей коррелирует с интенсивностью болевого ощущения [26—28]. Первое сообщение о вызванных соматосенсорных потенциалах, возникающих в коре головного мозга при коротком болевом раздражении, появилось в 1964 г. [29]. В дальнейшем использование этого метода позволило получить целый ряд данных, свидетельствующих об усилении электрической активности различных областей коры мозга при электрическом или лазерном болевом раздражении [30—32].

В начале 90-х годов появился принципиально новый метод исследования головного мозга человека с использованием позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ). Эти исследования, несмотря на некоторые различия в полученных результатах, показали, что при тепловом ноцицептивном раздражении кожи активируется целый ряд корковых и подкорковых структур у здоровых индивидуумов [33—35].

В дальнейшем было проведено много исследований выполненных с помощью ПЭТ и магнитно-резонансной томографии (МРТ), которые подтвердили

факт того, что при тепловом болевом раздражении кожи активируется ряд корковых и подкорковых структур. Обычно активируются обе соматосенсорные области: первая (S1) и вторая (S2). Есть все основания считать, что эти области ответственны за восприятие сенсорного компонента боли [36—38]. Интенсивность боли зависит от уровня активации таламуса, передней цингулярной области коры, островка, областей S1 и S2 [39].

Другие области в задней париетальной коре, такие, как интрапариетальная борозда и нижняя париетальная долька также обнаруживают индивидуальные различия в чувствительности к боли, привлекая внимание к наносимому болевому раздражению [40].

В большинстве исследований с использованием ПЭТ и МРТ показано также, что при тепловом ноцицептивном раздражении кожи у здоровых добровольцев происходит активация передней цингулярной и инсулярной областей коры головного мозга. Эти два корковых образования входят состав лимбической системы мозга и ответственны за восприятие аффективного компонента боли [41—43].

Этими методами было установлено также, что префронтальная и париетальная ассоциативная области коры мозга, активируются при тепловом ноцицептивном раздражении и могут быть связаны с когнитивными процессами, такими, как память или оценка раздражителя [36, 44]. Методом ПЭТ было установлено, что при болевом раздражении происходит также активация таких подкорковых структур, как таламус, базальные ганглии и мозжечок [45]. Исследования, выполненные с помощью регистрации вызванных потенциалов, и данные полученные с помощью ПЭТ и МРТ исследований, хорошо согласуются и взаимодополняют друг друга. Сопоставление результатов этих исследований позволяет лучше понять динамику взаимодействия всех корково-подкорковых структур, составляющих нейроматрикс, обеспечивающий восприятие различных компонентов боли. В частности, внутрикорковая регистрация биоэлектрической активности мозга у человека показала, что при болевом раздражении прежде всего активируется вторая соматосенсорная область S2 [46, 47]. Дальнейшие исследования подтвердили тот факт, что область S2 и соседствующая с ней инсулярная кора получают ноцицептивную информацию раньше, чем другие области коры мозга [48]. По мнению некоторых исследователей, инсулярная кора играет важную роль не только в сенсорном восприятии боли, но и в привлечении внимания индивидуума к месту нанесения ноцицептивного раздражения [49]. Тот факт, что область S2 и инсулярная кора получают не только ноцицептивную, но и неноцицептивную информацию раньше других областей коры мозга, был достаточно

давно установлен нами в острых и хронических экспериментах на кошках. В этих же экспериментах было показано, что активация области S2 и инсулярной коры вызывает реакцию внимания у животного, в отличие от стимуляции области S1 [21]. В области S1 у человека имеется соматотопическое представление боли, соответствующее тактильным входам (гомункулус). В S2 нет четкой соматотопической представленности как тактильной, так и болевой чувствительности [50]. Следует подчеркнуть, что при тепловом ноцицептивном раздражении отмечается билатеральная активация второй соматосенсорной области и островка. Первая соматосенсорная область активируется контралатерально. Таламус активируется ипсилатерально [51]. Островок анатомически гетерогенен. Его задние отделы больше связаны с сенсорным восприятием боли. А передние отделы анатомически теснее связаны с префронтальной корой и вследствие этого ответственны за восприятие эмоционального, когнитивного компонентов и за запоминание боли. При нанесении болевых стимулов после ранней активации S2 и затем островка отмечается активация S1 и передней цингулярной области коры [52, 53]. Более длительная латентность активации этой структуры дает основание считать, что она ответственна за восприятие психоэмоционального компонента боли [50]. Передняя цингулярная область коры постоянно активируется при нанесении ноцицептивных стимулов различной модальности и при регистрации различными методами. Предполагается, что ее роstralная часть ответственна за аффективные реакции, а когнитивные процессы осуществляются в средне-цингулярной области и вокруг дополнительной моторной области.

В некоторых случаях в восприятии сенсорно-дискриминативного компонента боли принимают участие нижняя париетальная и премоторная области коры [54] и отмечается также активация дополнительной моторной области [51]. Активация дополнительной моторной и премоторной областей коры менее выражена по сравнению с другими вышеупомянутыми областями коры и предполагается, что это проявление болевого эпифеномена, направленного или на подавление движений, или, наоборот, на инициацию движений в ответ на болевое раздражение. Активация моторной области может быть лишь отражением активации области S1, так же, как плохо выраженная активация дополнительной моторной области может быть обусловлена активацией средней части цингулярной области коры.

Болевые стимулы вызывают не только активацию ряда областей мозга, но также и деактивацию некоторых областей коры: медиальной префронтальной ко-

ры, задней поясной коры и прекилиновидного участка коры [36, 55, 56].

Медиальная ноцицептивная система медленная (полисинаптическая) не имеющая соматотопической организации, осуществляет восприятие аффективных компонентов боли. Она состоит из медиальных ядер таламуса, цингулярной, инсулярной, префронтальной, нижней париетальной, энторинальной и премоторной областей коры, а также таких подкорковых структур, как амигдала и гиппокамп [43, 57—59]. Сравнительно недавно Д. Прайсом была предложена новая модель взаимодействия между различными компонентами болевого восприятия, которая описывает два пути аффективного восприятия боли. Вдобавок к вышеупомянутым путям активации различных корковых структур, участвующих в восприятии дискриминативного и аффективного компонентов боли, описан кортико-лимбический путь. Он проходит от С1 и С2 к инсулярной, париетальной, периренальной областям коры, к амигдале, и к гиппокампу и в конечном итоге конвергирует в тех же структурах, которые прямо активируются таламо-корковыми путями. Этот второй путь интеграции боли сочетается с информацией, поступающей из других сенсорных систем, так же как из систем обучения, памяти и когнитивных функций. Данный вид интеграции обеспечивает вторичную оценку боли в контексте переживания и ожидания боли, которую Д. Прайс назвал «вторичным аффектом» [57]. Префронтальная, орбито-фронтальная и энторинальные области коры также имеют важное значение в восприятии вторичного аффекта или когнитивной оценке боли [43, 54, 60].

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

Таким образом, результаты исследований, проведенных в последние годы, свидетельствуют, что в восприятии различных компонентов боли участвует большое количество корковых и подкорковых структур, составляющих сложную систему нейроматрикса, обеспечивающего параллельное и последовательное поступление ноцицептивной информации в целый ряд корковых структур мозга. Кроме того, большинство корковых образований имеет билатеральные ноцицептивные входы. Поскольку боль является результатом интеграции процессов, протекающих в таком матриксе, то неудивительно, что удаление одного из образований этого матрикса не дает очевидного эф-

фекта, если другие структуры матрикса компенсируют его отсутствие. Эти параллельные процессы, вероятно, обеспечивают надежные резервные возможности ноцицептивной системы, имеющей важное биологическое значение для выживания организма.

Как уже было сказано выше, на индивидуальную чувствительность к боли могут влиять психологические и социальные факторы. Кроме этих факторов, причиной различий в восприятии боли могут быть также генетические, морфофункциональные различия в корковых областях мозга, участвующих в восприятии боли и ответственных за сенсорную перцепцию, сенсомоторную интеграцию, модуляцию боли, аффективный и когнитивный контроль [39]. Морфометрические исследования свидетельствуют, что объем и плотность серого вещества головного мозга зависят от пола [61], возраста [62] и этнической принадлежности [63].

Установлено, что первая соматосенсорная область, передняя цингулярная кора и префронтальная кора сильнее активируются у людей, более чувствительных к боли, чем у людей, менее чувствительных. У более чувствительных людей толщина серого вещества в этих областях коры меньше, чем у менее чувствительных. Вариабельность толщины серого вещества может быть обусловлена различным объемом клеток, плотностью дендритов, кровотоком и интерстициальной жидкостью [64]. В другом исследовании было также показано, что морфологические различия мозга действительно играют роль в восприятии соматической боли у здоровых людей во всей популяции [65]. Аналогичные данные получены и при исследовании индивидуальных морфологических различий мозга и различий в восприятии не только боли, но и температурной чувствительности у здоровых людей [64, 66].

Увеличенная чувствительность к боли может быть фактором риска для последующего развития хронической боли в дальнейшей жизни. Например, было показано, что пациенты с фибромиалгией имеют повышенную чувствительность к боли и повышенное «взвинчивание» боли [67]. Другие исследования подтвердили это предположение. В них было показано, что у пациентов с хронической болью понижены болевые пороги при нанесении болевых стимулов в лабораторных условиях [68—70].

В то же время морфометрические исследования мозга показали, что болевая стимуляция может приводить к кратковременным и длительным изменениям морфологии мозга. Было установлено, что болевая стимуляция, осуществляемая в течение 8 сут., значительно увеличивает объем серого вещества в соматосенсорных областях коры и в среднем отделе цингулярной коры. При этом происходит снижение болевой чувствительности параллельно с увеличением

объема серого вещества в SI. Через год эти изменения объема серого вещества не обнаруживаются, т.е. структуры мозга возвращаются к исходному уровню при отсутствии болевой стимуляции [71]. От объема серого вещества мозга зависит не только соматическая, но и висцеральная болевая чувствительность. У здоровых женщин было установлено, что увеличение ректальной болевой чувствительности существенно коррелировало со снижением объема серого вещества билатерально в ядрах переднего таламуса (более выражено в правом таламусе), билатерально в передних и задних отделах островка, в заднем отделе цингулярной коры, в правой вендролатеральной и орбитофронтальной частях префронтальной коры, билатеральной миндалине и в правых базальных ганглиях.

Эти данные свидетельствуют, что от объема серого вещества существенно зависит индивидуальное восприятие висцеральной боли, включая как сенсорно-дискриминативный компонент, так и аффективно-мотивационные и когнитивные аспекты восприятия боли. Эти различия в восприятии боли у здоровых людей могут быть основой для возникновения патологической хронической абдоминальной боли и висцеральной гипералгезии у людей с повышенной висцеральной чувствительностью [39]. Авторы подчеркивают также роль цингулярной коры, от объема серого вещества которой зависит не только болевая, но и температурная чувствительность. Они предполагают, что эти морфологические особенности индивидуальной висцеральной чувствительности при возникновении абдоминальной боли могут сочетаться с другими факторами, такими, как аффективные расстройства, длительность заболевания, как это имеет место и при других видах боли.

У пациентов с хронической болью различного генеза отмечается не только снижение болевых порогов, но и снижение адаптации к болевым раздражениям [72—75]. Было установлено, что адаптация к болевым стимулам, наносившимся в течение 8 сут., ассоциируется с повышением активности (подколенной области) субгенуальной области передней цингулярной коры [76, 77]. Эти данные дают основание предполагать связь этой области коры с антиноцицептивной системой при адаптации к болевой стимуляции.

Известно, что болевые пороги и толерантность к боли у женщин ниже, чем у мужчин. Женщины чаще и сильнее страдают от хронических болевых синдромов [78]. Этот феномен частично можно объяснить морфологическими различиями строения женского и мужского мозга. В настоящее время показано, что толщина серого вещества целого ряда корковых и подкорковых образований у женщин разного возраста больше, чем у мужчин того же возраста [79, 80]. Известно, что объем мужского мозга на 10% превы-

шает объем женского мозга, однако сравнение большого количества женских и мужских образцов мозга одинакового объема также показало большую толщину серого вещества у женщин [81]. В другом исследовании также показаны гендерные различия в морфометрии ряда областей мозга мужчин и женщин [82]. Следует отметить, что в период менструального цикла в зависимости от уровня половых гормонов, и у женщин, применяющих контрацептивы, отмечается вариация не только болевой чувствительности, но также и объема серого вещества [83]. Мужские половые гормоны, в частности тестостерон, также влияют на объем серого вещества мозга [84].

Гендерные различия восприятия боли обусловлены также разным уровнем активации ряда корково-подкорковых структур мозга. При нанесении стандартных болевых стимулов у женщин более выражена активация средней части цингулярной коры, префронтальной коры, островка и таламуса. Это свидетельствует, что у женщин сильнее активируются участки мозга, получающие информацию по медиальным ноцицептивным путям. Это подтверждает предположение, что у женщин восприятие боли сильнее связано с эмоциональным компонентом боли [85]. Об этом же свидетельствует тот факт, что при болевом раздражении у женщин активируется передняя цингулярная кора — область, связанная с сенсорным и аффективным восприятием боли, а у мужчин больше активируются орбито-фронтальная и медиальная префронтальная области коры. Эти области ответственны за оценку и торможение негативного аффекта. Вероятно, поэтому неприятное восприятие боли у женщин выражено сильнее [86]. Существенные гендерные различия в восприятии боли обусловлены также и тем обстоятельством, что у мужчин сильнее активируется антиноцицептивная система. Показано, что при интенсивной боли у мужчин сильнее активируется центральное серое вещество, более значительно, чем у женщин, усиливаются связи между этой центральной антиноцицептивной структурой и амигдалой, подушкой и хвостатым ядром. Кроме того, у женщин отмечается меньший объем белого вещества в среднем мозге, что свидетельствует о меньшей мощности нисходящих трактов, осуществляющих нисходящий тормозный контроль боли [87].

В другой работе установлено, что структурные связи подколенной области передней цингулярной коры (ответственной за адаптацию к болевым стимулам) с периакведуктальным серым веществом, таламусом, передней частью срединной цингулярной коры и миндалиной у мужчин и женщин аналогичны. В то же время субгенуальная область цингулярной коры у женщин имеет более выраженные функциональные связи с периакведуктальным серым веществом, ядра-

ми шва, медиальным таламусом и передней частью срединной цингулярной корой. У мужчин более выражены связи с передней долей островка височно-теменным сочленением коры и с гипоталамусом [88]. Таким образом, в основе гендерных различий восприятия боли лежат не только генетические, гормональные, социальные, когнитивные, но и морфофункциональные различия корково-подкорковых структур головного мозга человека.

Интенсивные исследования, проводимые на животных и человеке, свидетельствуют, что хроническая боль ассоциируется с реорганизацией периферической и центральной нервной системы проявляющейся рядом нейрональных и глиальных изменений [89]. В частности, исследования человеческого мозга свидетельствуют об изменении его функциональной активности и морфологии при хронической боли [90]. Экспериментальная боль у здоровых индивидуумов и клиническая хроническая боль различны, но активируют одни и те же корковые области. Как уже было сказано, у здоровых людей ноцицептивная информация поступает через спиноталамические пути к SI, SII, островку, передней цингулярной области коры. При хронической боли снижается афферентация через этот путь и, соответственно, активация этих областей коры. В противоположность этому активность префронтальной коры увеличивается при хронической боли. Поскольку другие пути, кроме спиноталамического, такие, как спинопарабрахиальный, спиногипоталамический и спиноретикулярный, могут активировать префронтальную область коры, предполагается, что эти тракты могут становиться более значимыми при наличии хронической боли [91].

Стриатум, получающий проекции практически от всех корковых областей, обычно не активируется при экспериментальных болевых раздражениях. Однако показана его активация при невралгии, фибромиалгии, комплексном регионарном болевом синдроме. При хронической боли важное значение имеет активация и взаимодействие между префронтальной корой, островком, цингулярной извилиной, стриатумом и таламусом [92]. Как уже было сказано выше, болевые стимулы вызывают деактивацию медиальной префронтальной коры, задней поясной коры и преклиновидного участка коры. Следует подчеркнуть, что у пациентов страдающих хроническими болевыми синдромами эти области коры значительно меньше деактивируются по сравнению со здоровыми людьми [93]. Предполагается, что особое значение для хронизации боли имеет изменение функционального взаимодействия между медиальной частью префронтальной области коры и стриатумом [94], а также изменение функционального взаимодействия этого участка коры с гиппокампом [95, 96].

Большинство хронических болевых синдромов не проявляется активацией специфических только для них областей мозга. Однако при приступе мигрени происходит активация среднего мозга и моста, а при приступе кластерной головной боли активация гипоталамуса [97—100]. Эти наблюдения в комплексе со знаниями о механизмах этих видов боли могут свидетельствовать о важности нейроваскулярной этиологии, а не о первичных васкулярных механизмах.

Недавно были получены интересные данные о циклическом изменении функциональной активности целого ряда структур мозга в течение дня. Эти исследования были выполнены на пациентах с хроническим болевым синдромом «горящего рта». Было установлено, что утром, когда жгучая боль наименее выражена, отмечается незначительное взаимодействие между медиальной частью префронтальной области коры с цингулярной и окципитальной корой, вентромедиальной областью префронтальной коры, и билатерально с гиппокампом и миндалиной. В середине дня, когда интенсивность боли становится максимальной, отмечается значительное усиление взаимодействия между медиальной частью префронтальной области коры и другими вышеперечисленными структурами [96].

Помимо особенностей изменения функциональной активности различных структур мозга при хронической боли, у пациентов с хроническими болевыми синдромами отмечаются структурные изменения в областях мозга, участвующих в восприятии и модуляции боли [101—103].

Показано, что пациенты с хронической болью имеют снижение объема серого вещества в областях коры, связанных с восприятием боли [65, 104]. Эти изменения различны при каждом болевом синдроме, но перекрываются в цингулярной коре, орбитофронтальной коре и инсулярной области, а также в dorsal rons.

Например, часто встречаются изменения в объеме/плотности серого вещества в таламусе, цингулярной коре и инсулярной коре и других областях мозга при мигрени [105—108], при головной боли напряжения [43, 109] и при хронической лицевой боли [110]. Снижение объема серого вещества в коре отмечается также при хронической боли в спине [94, 111—113], комплексном региональном болевом синдроме [112, 114—116] у пациентов с фибромиалгией [117—120], с темпорамандибулярным болевым синдромом [121—123] и с остеоартритом [124, 125].

При хронических болевых синдромах висцерального генеза также отмечается снижение объема серого вещества мозга. Этот феномен имеет место при синдроме раздраженной кишки [126—128], хроническом панкреатите [129, 130], хронической тазовой боли у мужчин [131, 132] и хронической тазовой боли

у женщин [133], при вульводинии [134], циклической менструальной боли [135] и болезни Крона [136].

При всех вышеупомянутых хронических болевых синдромах наиболее часто снижение объема серого вещества отмечается в цингулярной коре, островке, в височной доле, в префронтальной коре, а также в таламусе и в базальных ганглиях [101, 137]. Большой интерес представляют данные о том, что у пациентов с нейропатической болью происходит не только снижение объема серого вещества в соматосенсорном таламусе, но и значительное снижение уровня ГАМК [138]. Как известно, этот тормозный нейромедиатор играет ведущую роль в механизмах восприятия боли, и снижение его уровня в структурах мозга, безусловно, является одним из ведущих патогенетических механизмов хронической боли. Подробно о роли ГАМК в патогенезе болевых синдромов см. в обзоре [139].

Морфофункциональные изменения структуры мозга имеют довольно сложный неоднородный, мозаичный характер. Наряду со снижением объема серого вещества в вышеупомянутых структурах при хронической боли отмечается увеличение объема серого вещества в ряде корковых и подкорковых образований мозга. Такое увеличение отмечается в передней цингулярной области коры, в заднем отделе островка, области SI, а также в некоторых участках базальных ганглиев и в гиппокампе [112, 121, 128, 134].

В частности, в ряде работ показано, что при хронической боли различного генеза одновременно происходит снижение объема серого вещества в медиальной области префронтальной коры и увеличение — серого вещества в гиппокампе [96, 137]. Иными словами, при хронических болевых синдромах происходит как снижение, так и увеличение объема серого вещества в различных структурах мозга в зависимости от их функционального значения в совместной деятельности нейроматрикса, ответственного за восприятие боли. Так, совсем недавно в специальном сравнительном исследовании было показано, что у женщин, страдающих синдромом раздраженного кишечника, происходит снижение объема серого вещества билатерально в переднем отделе фронтальной борозды, билатерально в островке и в средней части борозды орбито-фронтальной коры, в левой цингулярной коре, левой прямой извилине, а также билатерально в миндалине, билатерально в гиппокампе, в стволе мозга и в левой подушке. Одновременно с этим происходит увеличение объема серого вещества в постцентральной извилине [140].

Объем белого вещества также изменяется при хронической боли параллельно с изменением функциональной активности и реорганизацией серого вещества [92]. Структурные изменения белого вещества

показаны при комплексном региональном болевом синдроме [114], кластерной головной боли [141], синдроме раздраженного кишечника [142], темпоромандибулярных нарушениях [143] и фибромиалгии [118].

Первоначально, после установления факта снижения объема серого вещества у пациентов с хронической болью некоторые исследователи полагали, что хроническая боль является прогрессирующим заболеванием. Однако в дальнейшем было доказано, что изменения серого вещества у пациентов с хронической болью имеют обратимый характер. Восстановление объема серого вещества после прекращения болевого синдрома отмечается у пациентов с остеоартритами [124], после излечения хронической боли в спине [94, 144].

Было показано, что снижение толщины слоя серого вещества является последствием хронической боли, а не её причиной [125]. Установлено также, что уменьшение объема серого вещества мозга является следствием болевого воздействия, и эти изменения объема исчезают после прекращения поступления ноцицептивной информации как при острой боли, так и хронической в случае ее успешного лечения [43]. Пока нет окончательного ответа на вопрос, почему у одних пациентов развивается хроническая боль, а у других с такими же причинами, вызвавшими первоначальную боль, не происходит ее хронизация. Недавно было показано, что в тех случаях, когда у пациенток с эндометриозом отмечается увеличение объема серого вещества в среднем мозге (периакведуктальном сером веществе) и в правой префронтальной коре, то есть структурах модулирующих боль, болевой синдром отсутствует [133]. Следовательно, можно сделать предварительный вывод о том, что хронизация боли зависит не только от гендерных, когнитивных, социальных, возрастных факторов, но и от постоянства и интенсивности ноцицептивного входа, эффективности антиноцицептивной системы и неадаптивной нейропластичности системы болевого восприятия.

Необходимо отметить, что для хронизации боли определенное значение имеет также состояние ГАМК-Кергической, опиатэргической, серотонинергической и других нейромедиаторных систем мозга [139, 144—148]. Однако анализ этих сведений не входит в задачу настоящего обзора.

Все вышеперечисленные данные, полученные в исследованиях на людях методами ПЭТ и МРТ, хорошо согласуются с мнением о ведущем значении коры головного мозга в восприятии боли, отсутствии единого болевого центра, различном функциональном значении ряда областей коры мозга и подкорковых структур при восприятии болевого раздражения [6], а также о ведущей роли коры головного мозга в процессе формирования хронических болевых синдромов [9].

Список литературы

1. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. Хроническая боль: Медико-биологические и социально-экономические аспекты. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2012; 9: 54-8.
2. Кукушкин М.Л., Табеева Г.Р., Подчуфарова Е.В. *Болевой синдром: патофизиология, клиника, лечение*. Ред. Н.Н.Яхно. Москва. ИМА-ПРЕСС. 2011; 72 с.
3. Осипова В.В. Психологические аспекты боли. С. 90 -105. В кн.: *Болевые синдромы в неврологической практике*. Ред. А.М. Вейн. М.: МЕДпресс. 1999; 372 с.
4. Coghill R.C. Individual differences in the subjective experience of pain: new insights into mechanisms and models. *Headache*. 2010; 50: 1531-5.
5. Nielsen C.S., Staud R., Price D.D. Individual differences in pain sensitivity: measurement, causation and consequences. *J Pain*. 2009; 10: 231-7.
6. Решетняк В.К., Кукушкин М.Л. *Боль: физиологические и патофизиологические аспекты. Актуальные проблемы патофизиологии* (избранные лекции). Под. ред. Б.Б.Мороза. М.: Медицина. 2001; 354-89.
7. Решетняк В.К. Взаимовлияние боли и сна. *Российский журнал боли*. 2013; 2: 42-48.
8. Решетняк В.К., Решетняк Д.В. Болевые синдромы и нарушения сна. *Патогенез*. 2013; 4: 22-31.
9. Кукушкин М.Л., Решетняк В.К. Хронический болевой синдром или боль как самостоятельная форма боли. *Патогенез* 2003; 1: 34-42.
10. Head H. *Studies in Neurology*. London: Oxford University Press. 1920; 2: Part 4. 333-862.
11. Penfield W., Rasmussen T. *The cerebral cortex of man: a clinical study of localization of function*. New York: Hafner. 1950; 248 p.
12. White J.C., Sweet W.H. *Pain and the neurosurgeon: a forty-year experience*. Springfield: Thomas. 1969; 237 p.
13. Bishop B.Y. Pain: its physiology and rationale for management. Part 1. Neuroanatomical substrate of pain. *Phys. Ther.* 1980; 60 (1): 13-20.
14. Stimmel B. *Pain, analgesia and addiction: the pharmacologic treatment of pain*. New York: Raven Press; 1983: 312 p.
15. Basbaum A.I., Fields H.L. Endogenous pain control mechanisms: review and hypothesis. *Ann. Neurol*; 1978 (4): 451-62.
16. Sano K. Intralaminar thalamotomy (thalamolaminotomy) and posteromedial hypothalamotomy in the treatment of intractable pain. *Progress in Neurological Surgery*. Basel: Karger. 1977; 8: 50-103.
17. Tasker R.R. *Deafferentation. Textbook of Pain*. Edinburgh, London, Melbourne, New York: Churchill Livingstone. 1984; 119 — 132.
18. Albe-Fessard D., Condes-Lara M., Sanderson P. et al. Tentative explanation of the special role played by the areas of paleospinothalamic projection in patients with deafferentation pain syndromes. *Neural. Mech. Pain. 16 th Annu. Symp. Intra Sci. Found*. New York. 1984; 167- 82.
19. Morse R.W., Adkins R.J., Towe A.L. Population and modality characteristics of neurons in coronal regions of somatosensory area 1 of the cat. *Exp. Neurol*. 1965; 11: 419-40.
20. Lamour Y., Willer J., Guilbaud G. Neuronal responses to noxious stimulation in the rat somatosensory cortex. *Neurosci. Lett*. 1982; 29: 35-40.
21. Решетняк В.К. Нейрофизиологические основы боли и рефлекторного обезболевания. В кн. *«Итоги науки и техники. Физиол. чел. и животных»*. Москва. 1985; 29: 39 -109;
22. Matsumoto N. Functional difference of tooth pulp-driven neurons in oral and facial areas of the somatosensory cortex (S1) of the cat. *Exp. Neurol*. 1984; 85: 437-51.
23. Kenhalo D.R., Perkins W.C. Organization on primate S1 cortical nociceptive neurons. *Pain*. 1984; 19: Suppl.2. S 312.
24. Кукушкин М.Л., Решетняк В.К. Влияние электроакупунктуры на характер изменения активности нейронов второй соматосенсорной области коры больших полушарий. *БЭБ и мед*. 1986; 11: 517-9.
25. Крыжановский Г.Н. Решетняк В.К., Кукушкин М.Л. и др. Электрическая активность в дорсальных рогах спинного мозга и соматосенсорной коре у крыс с развившимся и неразвившимся болевым синдромом после перерезки седалищного нерва. *БЭБ и мед*. 1993; 5: 461-3.
26. Абрамов Ю.Б. Отражение эмоционального восприятия боли в соматосенсорном вызванном ответе у животных и человека в состоянии бодрствования и общей анестезии. *Всероссийская конф. «Фармакологические аспекты обезболевания»* Л. 1983; 111 — 2.
27. Лившиц А.В., Соколова А.А., Хазанов И.Б. и др. Попытка объективизации боли и противоболевого эффекта при стимуляции задних столбов у больных с поражениями спинного мозга. *Вопросы нейрохирургии*. 1984; 6: 42-7.
28. Дуринян Р.А., Решетняк В.К., Василенко А.М. Исследование механизмов острой и хронической боли методом регистрации соматосенсорных вызванных потенциалов. В кн. *Принципы и механизмы деятельности мозга человека*. Ленинград. 1985; 2-4
29. Spreng M. Ichioka M. Langsame rindenpotentiale bei schmerzreizung am menschen. *Pflugers Arch*. 1964; 279: 121-32.
30. Tarkka I.M., Treede R.D. Equivalent electrical source analysis of pain-related somatosensory evoked potentials elicited by a CO2 laser. *J. Clin Neurophysiol*. 1993; 10: 513- 9.
31. Valleriani M., Restuccia D., Le Pera et al. Attention-related modification of ultra-late CO(2) laser evoked potentials to human trigeminal nerve stimulation. *Neurosci. Lett*. 2002; 329: 329 — 33.
32. Kanda M., Nagamine T., Ikeda A. et al. Primary somatosensory cortex is actively involved in pain processing in human. *Brain Res*. 2000; 853: 282 — 9.
33. Apkarian A.V., Stea R.A., Manglos S.H. et al. Persistent pain inhibits contralateral somatosensory cortical activity in humans. *Neurosci. Lett*. 1992; 140: 141-7.
34. Jones A.K., Brown W.D., Friston K.J. et al. Cortical and subcortical localization of response to pain in man using positron emission tomography. *Proc. R. Soc. Lond* . 1991; 244: 39 — 44.
35. Talbot J.D., Marret S., Evans A.C. et al. Multiple representations of pain in human cerebral cortex. *Science*. 1991; 251: 1355 -8.
36. Coghill R.C., Sang C.N., Maisog J.M., Iadarola M.J. Pain intensity processing within the human brain: a bilateral, distributed mechanism. *J. Neurophysiol*. 1999; 82: 1934-43.
37. Bushnell M.C., Duncan G.H., Hofbauer R.K. et al. Pain perception: is there a role for primary somatosensory cortex? *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1999; 96: 7705-9.
38. Chen J.I., Ha B., Bushnell M.C. et al. Differentiating noxious- and innocuous-related activation of human soma-

tosensory cortices using temporal analysis of fMRI. *J. Neurophysiol.* 2002; 88: 464-74.

39. Emerson N.M., Zeidan F., Lobanov O. et al. Pain sensitivity is related to regional grey matter density. *Pain.* 2014; 155: 566-73.

40. Lobanov O.V., Quevedo A.S., Hadsel M.S., Kraft R.A., Coghill R.C. Frontoparietal mechanisms supporting attention to location and intensity of painful stimuli. *Pain.* 2013; 154: 1758 — 68.

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

42. Fulbright R.K., Troche C.J., Skudlarski P. et al. Functional MR imaging of regional brain activation associated with affective experience of pain. *AJR. Am. J Roentgenol.* 2001; 177: 1205-10.

43. May A. Structure equals function: Cortical correlates of pain. *Pain.* 2012; 153: 1551-2.

44. Strigo I.A., Duncan G.H., Boivin M. et al. Differentiation of visceral and cutaneous pain in the human brain. *J. Neurophysiol.* 2003; 89: 3294 — 303.

45. Jones A.K., Brown W.D., Friston K.J. et al. Cortical and subcortical localization of response to pain in man using positron emission tomography. *Proc. R. Soc. Lond.* 1991; 244: 39-44.

46. Lenz F.A., Rios M., Chau D. et al. Painful stimuli evoke potentials recorded from the parasympathetic cortex in humans. *J. Neurophysiol.* 1998; 80: 2077 — 2088.

47. Frot M., Rambaud L., Guenot M., Mauguier F. Intracortical recordings of early pain-related CO₂ — laser evoked potentials in the human second somatosensory (SII) area. *Clin. Neurophysiol.* 1999; 110: 133-45.

48. Craig A.D. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat. Rev. Neurosci.* 2002; 3: 655-66.

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

50. Apkarian A.V., Bushnell M.C., Treede R-D., Zubieta J-K. Human mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Europ. J. of Pain.* 2005; 9: 463 — 84.

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

52. Bentley D.E., Youell P.D., Jones A.K. Anatomical localization and intrasubject reproducibility of laser evoked potential source in cingulate cortex using a realistic head model. *Clin. Neurophysiol.* 2002; 113: 1352 — 6.

53. Peyron R., Frot M., Schneider F. et al. Role of operculoinsular cortices in human pain processing: converging evidence from PET, fMRI, dipole modeling and intracerebral recording of evoked potentials. *Neuroimage.* 2002; 17: 1336-46.

54. Janig W. Autonomic reaction in pain. *Pain.* 2012; 153: 733 — 735.

55. Seminowicz D.A., Davis K.D. Pain enhances functional connectivity of brain network evoked by performance of a cognitive task. *Neurophysiol.* 2007; 97: 3651 — 3659.

56. Kong J., Loggia M.L., Zyloney C., Tu P. Exploring the brain in pain: activations, deactivations and their relation. *Pain.* 2010; 148: 257 -267.

57. Price D.D., Hirsh A., Robinson M.E. Psychological modulation of pain. In: Basbaum A.L., Bushnell M.C. edi-

tors. *Science of Pain.* San Diego: Academic Press; 2009: 975 — 1002. 55.

58. Shackman A.J., Salomons T.V., Slagter H.F. et al. The integration of negative affect, pain and cognitive control in the cingulate cortex. *Nat. Rev. Neurosci.* 2011; 12: 154—67.

59. Tseng M-T., Chiang M-C., Yazhuo K. et al. Effect of aging on cerebral processing of thermal pain in the human brain. *Pain.* 2013; 154 : 2120-9.

60. Neugebauer V., Galhardo V., Maione S., Mackey S.C. Forebrain pain mechanisms. *Brain Res. Rev.* 2009; 60: 226-42.

61. Goldstein J.M., Seidman L.J., Horton N.J. et al. Normal sexual dimorphism of the adult human brain assessed by in vivo magnetic resonance imaging. *Cereb. Cortex.* 2001; 11: 490-7.

62. Good C.D., Johnsrude I.S., Ashburner J. Et al. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage.* 2001; 14: 21-36.

63. Chee M.W., Zheng H., Goh J.O., Park D., Sutton B.P. Brain structure in young and old East Asians and Westerners: comparisons of structural volume and cortical thickness. *J. Cogn. Neurosci.* 2011; 23: 1065 — 79.

64. Erpelding N., Moayed M., Davis K.D. Cortical thickness correlates of pain and temperature sensitivity. *Pain.* 2012; 153: 1602 — 9.

65. Ruscheweyh R., Deppe M., Lohmann H., Stehling C. Pain is associated with regional gray matter reduction in general population. *Pain.* 2011; 152: 904-11.

66. Erpelding N., Davis K.D. Neural underpinnings of behavioral strategies that prioritize either cognitive task performance or pain. *Pain.* 2013; 154: 2060-71.

67. Staud R., Robinson M.E., Vierck C.J. et al. *Rating of experimental pain pain-related negative affect predict clinical pain in patients with fibromyalgia syndrome.* 2003;105: 215—22.

68. Carli G., Suman A.L., Biasi G., Marcolongo R. Reactivity to superficial and deep stimuli in patients with chronic musculoskeletal pain. *Pain.* 2002; 100: 259-69.

69. Giesecke T., Gracely R.H., Grant M.A.B. et al. Evidence of augmented central pain processing in idiopathic chronic low back pain. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 613 — 623.

70. Petzke F., Clauw D.J., Ambrose K. et al. Increased pain sensitivity in fibromyalgia: effect of stimulus type and mode of presentation. *Pain.* 2003; 105: 403-13.

71. Teutsch S., Herken W., Bingel U., Shoell E., May A. Changes in brain gray matter due to repetitive painful stimulation. *Neuroimage.* 2008; 42: 845-9.

72. Flor H., Diers M., Birbaumer N. Peripheral and electrocortical responses to painful and non-painful stimulation in chronic pain patients, tension headache patients and healthy controls. *Neurosci. Lett.* 2004; 361: 147-50.

73. Bingel U., Herken W., Teutsch S., May A. Habituation to painful stimulation involves the antinociceptive system — a 1-year follow-up 10 participants. *Pain.* 2008; 140: 393-4.

74. Proetty C.A., Sandrini G., Fokin I.V. et al. Trigemino-facial reflex in primary headaches. *Cephalgia.* 2003; 23: 33-41.

75. Valeriani M., de Nommaso M., Restuccia D. et al. reduced habituation to experimental pain in migraine patients: a CO (2) laser evoked potential study. *Pain.* 2003; 105: 57 — 64.

76. Bingel U., Herken W., Teutsch S., May A. Habituation to painful stimulation involves the antinociceptive system — a 1-year follow-up 10 participants. *Pain.* 2008; 140: 393- 4.

77. Bingel U., Schoell E., Herken W. et al. Habituation to painful stimulation involves the antinociceptive system. *Pain*. 2007; 131: 21 — 30.
78. Решетняк В.К., Кукушкин М.Л. Возрастные и половые различия восприятия боли. *Клиническая геронтология*. 2003; 9 (6): 34-8.
79. Kan E. et al. Sex differences in cortical thickness mapped in 176 healthy individuals between 7 and 87 years of age. *Cereb. Cortex*. 2007; 17: 1550 -60.
80. Witelson S.F., Gleser I.I., Kigar D.L. *Women have greater of neurons in posterior temporal cortex*. 1995; 15(5): 3418-28.
81. Luders E., Gaser C., Narr L., Toga A.W. Why sex matters: Brain size independent differences in gray matter distribution men and women. *J. Neurosci*. 2009; 29(45): 14265-70.
82. Sacher J., Neumann J., Okon-Singer H., Gotowiec S. Sexual dimorphism in the human brain: evidence from neuroimaging. *Magn Reson Imaging*. 2013; 31: 366-75.
83. Bondt De., Jacquemyn Y., Van H.W., Sijbers J., Sunaert S. Regional gray matter volume differences and sex-gormone correlations as function of menstrual cycle phase and gormonal contraceptives use. *Brain Res*. 2013; 1530: 22 — 31.
84. Hofer P., Lansenberger R., Kasper S. Testosterone in the brain: neuroimaging findings and the potential role for neuropsychopharmacology. *Eur. Neuropsychopharmacol*. 2013; 23: 79 -88.
85. Goffaux P., Michaud K., Gaudreau J. et al. Sex differences in perceived pain are affected by an anxious brain. *Pain*. 2011; 152: 2065-73.
86. Girard-Tremblay L., Daigle K., Goffaux P. Sex differences in cortical responses to pain unpleasantness. *15-th World Congress of Clinicians. Granada 27 — 30 June*. 2012; PH 293.
87. Linnman C., Beucke J.-C., Jensen K.B. et al. Sex similarities and differences in pain-related periaqueductal gray connectivity. *Pain*. 2012; 153: 444 — 54.
88. Wang G., Erpelding N., Davis K.D. Sex differences in connectivity of the subgenual anterior cingulate cortex. *Pain*. 2014; 155: 755-63.
89. Basbaum A.L., Bautista D.M., Scherrer G., Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*. 2009; 139: 267 — 84.
90. Apkarian A.V., Baliki M.N., Geha P.Y. Towards a theory of chronic pain. *Prog. Neurobiol*. 2009; 87: 81 — 97.
91. Apkarian A.V., Hashmi J.A., Baliki M.N. Pain and the brain: specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain. *Pain*. 2011; 152:49 — 64.
92. Mansour A.R., Baliki M.N., Huang L. et al. Brain white matter structural properties predict transition to chronic pain. *Pain*. 2013;154: 2160- 8.
93. Baliki M.N., Geha P.Y., Apkarian A.V., Chialvo D.R. Beyond feeling: chronic pain hurts the brain, disrupting the default-mode network dynamics. *J. Neurosci*. 2008; 28: 1398-403.
94. Baliki M.N., Petre B., Torbey S. et al. Corticostriatal functional connectivity predict transition to chronic back pain. *Nat. Neurosci*. 2012; 15: 1117-9.
95. Maleki N., Beccera L., Brawn J. et al. Common hippocampal structural and functional changes in migraine. *Brain Struct. Funct*. 2013; 218: 903-312.
96. Khan S.A., Keaser M.L., Meiller N.F., Semnowicz D.A. Altered structure and function in the hippocampus and medial prefrontal cortex in patients with burning mous syndrome. *Pain*. 2014; 155: 1472- 80.
97. Leone M., Franzini A., Broggi G., May A., Busso-ne G. Long-term follow-up of bilateral hypothalamic stimulation for intractable cluster headache. *Brain*. 2004; 127: 225 -64.
98. May A., Bahra A., Buchel C. et al. PET and MRA findings in cluster headache and VRA in experimental pain. *Neurology*. 2000; 55: 1328 — 35.
99. Qiu E., Wang Y., Ma L. et al. Abnormal brain functional connectivity of the hypothalamus in cluster headache. *PLos One*. 2013; 8: 57896.
100. Vetrugno R., Pierangeli G., Leone M. et al. Effect on sleep of posterior hypothalamus stimulation in cluster headache. *Headache*. 2007; 47: 1085-90.
101. May A. Chronic pain may change the structure of the brain. *Pain*. 2008; 137: 7 — 15.
102. Baliki M.N., Schnitzer T.J., Bauer W.R., Apkarian A.V. Brain morphological signatures for chronic pain. *Plos One*. 2011; 6: 26010.
103. Moayedli M., Weissman-Fogel I., Salomons T.V. et al. Abnormal gray matter aging in chronic pain patients. *Brain Res*. 2012; 1456: 82 — 93.
104. Valet M., Gundel H., Sprenger T. et al. Patients with pain disorder show gray-matter loss in pain-processing structure: a voxel-based morphometric study. *Psychosom. Med*. 2009; 71: 49-56.
105. Schmidt-Wilcke T., Ganssbauer S., Neuner T. et al. Subtle grey matter changes between migraine patients and healthy controls. *Cephalalgia*. 2008; 28: 1 — 4.
106. Kim J.H., Suh S.I., Seol H.Y., Oh K. Regional gray matter changes in patients with migraine: a voxel-based morphometry study. *Cephalgia*. 2008; 28: 598 — 604.
107. Rocca M.A., Ceccarelli A., Falini A. et al. Brain gray matter changes in migraine patients with T2-visible lesions: a 3-T MRI study. *Stroke*. 2006; 37: 1765-70.
108. Valfre W., Rainero I., Berguei M., Pinessi L. Voxel-based morphometry reveals gray matter abnormalities in migraine. *Headache*. 2008; 48: 109 — 117.
109. Schmidt-Wilcke T., Leinisch E., Straube A. et al. Gray matter decrease in patients with chronic tension type headache. *Neurology*. 2005; 65: 1483 — 6.
110. Schmidt-Wilke T., Hierlmeier S., Leinisch E. Altered regional brain morphology in patients with chronic facial pain. *Headache*. 2010; 50: 1278-85.
111. Apkarian A.V., Sosa Y., Sonty S., Levy R.M. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J. Neurosci*. 2004; 24: 10410-5.
112. Mutso A.A., Radzicki D., Baliki M.N. et al. Abnormalities in hippocampal functioning with persistent pain. *J. Neurosci*. 2012; 32: 5747-56.
113. Schmidt-Wilke T., Leinisch E., Ganssbauer S. et al. Affective components and intensity of pain correlate with structural differences in gray matter in chronic back pain patients. *Pain*. 2006; 125: 89-97.
114. Geha P.Y., Baliki M.N., Harden R.N. et al. The brain in chronic CRPS pain: abnormal gray-white matter interactions in emotional and autonomic regions. *Neuron*. 2008; 60: 570-81.
115. Custin S.M., Peck C.C., Wilcox S.I. et al. Different pain, different brain: thalamic anatomy in neuropathic and non-neuropathic chronic pain syndromes. *J. Neurosci*. 2011; 31: 5956-64.
116. Custin S.M., Peck C.C., Cheney L.B. et al. Pain and plasticity: is chronic pain always associated with somatosen-

- sory cortex activity and reorganisation? *J. Neurosci.* 2012; 32: 14874-84.
117. Kuchinad A., Schweinhardt P., Seminowicz D.A., Wood P.B. Acceleration brain gray matter loss in fibromyalgia patients: premature aging of the brain? *J. Neurosci.* 2007; 27: 4004-7.
118. Lutz J., Jager L., de Quervain D. et al. White and gray matter abnormalities in the brain patients with fibromyalgia: a diffusion-tensor and volumetric imaging study. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 3960-9.
119. Burgner M., Gaubitz M., Konrad C. et al. Decreased gray matter volumes in the cingulo-frontal cortex and the amygdale in patients with fibromyalgia. *Psychosom. Med.* 2009; 71: 566-73.
120. Wood P.B., Glabus M.F., Simpson R., Paterson J.C. Changes in gray matter density in fibromyalgia: correlation with dopamine metabolism. *J. Pain.* 2009; 10: 609-18.
121. Moayed M., Weissman-Fogel L., Crawley A.P. et al. Contribution of chronic pain and neuroticism to abnormal forebrain gray matter in patients with temporomandibular disorder. *Neuroimage.* 2011; 55: 277-86.
122. Younger J.W., Shen Y.F., Goddard G., Mackey S.C. Chronic myofascial temporomandibular pain is associated with neural abnormalities in the trigeminal and limbic systems. *Pain.* 2010; 149: 222-8.
123. Gerstner G., Ichesco E., Quintero A., Schmidt-Wilcke T. Changes in regional gray and white matter volume in patients with myofascial-type temporomandibular disorders: voxel-based morphometry study. *J. Orofac. Pain.* 2011; 25: 99-106.
124. Gwilym S.E., Filippini N., Douaud G., Carr A.J., Tracey I. Thalamic atrophy associated with painful osteoarthritis of the hip is reversible after arthroplasty: a longitudinal voxel-based morphometric study. *Arthritis Rheum.* 2010; 62: 2930-40.
125. Rodrigues-Raecke R., Niemeier A., Ihle K. et al. Brain gray matter decrease in chronic pain is the consequence and not the cause of pain. *J. Neurosci.* 2009; 29: 13746-50.
126. Blankstein U., Chen J., Diamant N.E., Davis K.D. Altered brain structure in irritable bowel syndrome: potential contributions of pre-existing and disease-driven factors. *Gastroenterology.* 2010; 138: 1783-9.
127. Davis K.D., Pope G., Chen J., Kwan C.L., Crawley A.P., Diamant N.E. Cortical thinning in IBS: implications for homeostatic, attention, and pain processing. *Neurology.* 2008; 70: 153-4.
128. Seminowicz D.A., Labus J.S., Bueller J.A., Tilling K., Naliboff B.D., Bushnell M.C., Mayer E.A. Regional gray matter density changes in brains of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2010; 139: 48 — 57.
129. Frokjaer J.B., Olesen S.S., Gram M. Altered brain microstructure assessed by diffusion tensor imaging in patients with chronic pancreatitis. *Gut.* 2011; 60: 155 -62.
130. Tertulino F.F., Goldman S.M., Ardengh J.C. et al. Differentiation of acute and chronic pancreatitis by diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DW-MRI): a prospective study. *Gastroenterology.* 2012; 142: (S242-242).
131. Farmer M.A., Chanda M.L., Parks E.L., Baliki M.N., Apkarian A.V. Brain functional and anatomical changes in chronic prostatitis /chronic pelvic pain syndrome. *J. Urol.* 2011; 186: 117-24.
132. Mordasini L., Weisstanner C., Rummel C. et al. Chronic pelvic pain syndrome in men is associated with reduction of relative gray matter volume in the anterior cingulate cortex compared to healthy controls. *J. Urol.* 2012; 188: 2233 -7.
133. As-Sanie S., Harris R.E., Napadow V., Kim J., Neshewat G. Changes in regional gray matter volume in women with chronic pelvic pain: a voxel-based morphometry study. *Pain.* 2012; 153: 1006-14.
134. Schweinhardt P., Kuchinad A., Pukall C.F., Bushnell M.C. Increased gray matter density in young women with chronic vulvar pain. *Pain.* 2008; 140: 411-9.
135. Tu C.H., Niddam D.V., Chao H.T. et al. Brain morphological changes associated with cyclic menstrual pain. *Pain.* 2010; 150: 462-8.
136. Agostini A., Benuzzi F., Filippini N., Bertani A. New insights into the brain involvement in patients with Crohn's disease: voxel-based morphometry study. *Neurogastroenterol. Motil.* 2012; 25: 147-82.
137. Davis K.D., Moayed M. Central mechanisms of pain revealed through functional and structural MRI. *J. neuro-immune Pharmacol.* 2013; 8: 518 — 534.
138. Henderson L.A., Peck C.C., Peterson E.T. et al. Chronic pain: lost inhibition? *J. Neurosci.* 2013; 33: 7574-82.
139. Кукушкин М.Л., Игонькина С.И. Значение ГАМК в патогенезе болевых синдромов. *Патол. физиол. и эксперимент. тер.* 2014; 1: 68-78.
140. Labus J.S., Dinov I.D., Jiang Z. et al. Irritable bowel syndrome in female patients is associated with alterations in structural brain networks. *Pain.* 2014; 155: 137-49.
141. Teepker M., Menzler K., Belke M. et al. Diffusion tensor imaging in episodic cluster headache. *Headache.* 2012; 52: 274 -82.
142. Chen J.Y., Blankstein U., Diamant N.F., Davis K.D. White matter abnormalities in irritable bowel syndrome and relation to individual factors. *Brain Res.* 2011; 1392: 121-31.
143. Moayed M., Weissman-Fogel L., Salomons T.V. et al. White matter brain and trigeminal nerve abnormalities in temporomandibular disorder. *Pain.* 2012; 153: 1467-77.
144. Basbaum A.J., Fields H.L. Endogenous pain control systems: brainstem spinal pathway and endorphin circuitry. *Annu. Rev. Neurosci.* 1984; 7: 309-38.
145. Beits A.J. The sites of origin brain stem neurotensin and serotonin projections to the rodent nucleus raphe magnus. *Pain.* 1992; 2: 829-42.
146. Spetea M., Rydelis G., Nylander I. et al. Alteration in endogenous opioid systems due to chronic inflammatory pain conditions. *Eur. J. Pharmacol.* 2002; 435: 245-52.
147. Графова В.Н., Карганов М.Ю. Анальгетические эффекты пептидных факторов спинного мозга крыс при формировании и развитии в нем генераторов патологически усиленного возбуждения. *Бюлл. эксперимент. биол. и мед.* 1994; 10: 374-7.
148. Jones A.K.P., Cunningham V.J., Ha K.S. et al. Changes in central opioid receptor binding in relation to inflammation and pain patients with rheumatoid arthritis. *Br. J. Rheumatol.* 1994; 33: 909 — 16.

Reference

- Jahno N.N., Kukushkin M.L. Chronic pain: Medico-biological and socio-economic aspects. *Vestnik Russian academiі medicinskih nauk.* (in Russian) 2012; 9: 54-8.
- Kukushkin M.L., Tabeeva G.R., Podchufarova E.V. *Pain syndrome: pathophysiology, clinical course, treatment.* Ed. N.N. Jahno. Moscow. IMA PRESS. 2011; 72 p. (in Russian)

3. Osipova V.V. Psychological aspects of pain. P. 90 -105. In book.: *Pain syndromes in neurological practice*. Ed. A.M. Vein. M.: MEDpress. 1999; 372 p. (in Russian)
4. Coghill R.C. Individual differences in the subjective experience of pain: new insights into mechanisms and models. *Headache*. 2010; 50: 1531 — 5.
5. Nielsen C.S., Staud R., Price D.D. Individual differences in pain sensitivity: measurement, causation and consequences. *J Pain*. 2009; 10: 231 — 7.
6. Reschetniak V.K., Kukushkin M.L. *Pain: physiological and pathophysiological aspects. Aktualnie problemi pathophysiology (izbrannie lekicii)*. Ed. B.B.Moroz. M.: Medicina. 2001; 354 — 89. (in Russian)
7. Reschetniak V.K. The interaction between pain and sleep. *Rossijskij jurnal boli*. 2013; 2: 42-8. (in Russian)
8. Reschetniak V.K. Reschetniak D.V. Pain syndromes and disturbance of sleep. *Pathogenes*. 2013; 4: 22-31. (in Russian).
9. Kukushkin M.L. Reschetniak V.K. Chronic pain syndrome or pain as separate form of the disease. *Pathogenes*. 2003; 1: 34 — 42. (in Russian)
10. Head H. *Studies in Neurology*. — London: Oxford University Press. 1920; 2: Part 4. 333 — 862.
11. Penfield W., Rasmussen T. The cerebral cortex of man: a clinical study of localization of function. — New York: Hafner. 1950; 248 p.
12. White J.C., Sweet W.H. *Pain and the neurosurgeon: a forty-year experience* Springfield: Thomas. 1969; 237 p.
13. Bishop B.Y. Pain: its physiology and rationale for management. Part 1. Neuroanatomical substrate of pain. *Phys. Ther*. 1980; 60 (1): 13 -20.
14. Stimmel B. *Pain, analgesia and addiction: the pharmacological treatment of pain*. New York: Raven Press; 1983: 312 p.
15. Basbaum A.I., Fields H.L. Endogenous pain control mechanisms: review and hypothesis. *Ann. Neurol*; 1978 (4): 451 — 62.
16. Sano K. Intralaminar thalamotomy (thalamolaminotomy) and posteromedial hypothalamotomy in the treatment of intractable pain. *Progress in Neurological Surgery. Basel: Karger*. 1977; 8: 50 — 103.
17. Tasker R.R. *Deafferentation*. Textbook of Pain. — Edinburg, London, Melburn, New York: Churchill Livingstone. 1984; 119 — 32.
18. Albe-Fessard D., Condes-Lara M., Sanderson P. et al. Tentative explanation of the special role played by the areas of paleospinothalamic projection in patients with deafferentation pain syndromes. *Neural. Mech. Pain*. 16 th Annu. Symp. Intra Sci. Found. — New York. 1984; 167 — 82.
19. Morse R.W., Adkins R.J., Towe A.L. Population and modality characteristics of neurons in coronal regions of somatosensory area I of the cat. *Exp. Neurol*. 1965; 11: 419 — 40.
20. Iamour Y., Willer J., Guilbaud G. Neuronal responses to noxious stimulation in the rat somatosensory cortex. *Neurosci. Lett*. 1982; 29: 35 — 40.
21. Reschetniak V.K. Neurophysiological basis of pain and reflex anesthesia. In book. «Itogi nauki i tehnici. Physiologia cheloveka i zivotnih». Moskva. 1985; 29: 39 -109; (in Russian)
22. Matsumoto N. Functional difference of tooth pulp-driven neurons in oral and facial areas of the somatosensory cortex (S1) of the cat. *Exp. Neurol*. 1984; 85: 437 — 51.
23. Kenhalo D.R., Perkins W.C. Organization on primate S1 cortical nociceptive neurons. *Pain*. 1984; 19: Suppl.2. S 312.
24. Kukushkin M.L., Reschetniak V.K. Influence of cupuncture on the nature of changes in the activity of the second somatosensory area of the cerebral cortex. *Bulleten experimentalnoi biologii i medicini*. 1986; 11: 517-9. (in Russian)
25. Krizanovsky G.N., Reschetniak V.K., Kukushkin M.L. The electrical activity in the dorsal horns of the spinal cord and cortex in rats with developed and undeveloped pain syndrome after transection of the sciatic nerve. *Bulleten experimentalnoi biologii i medicini*. 1993; 5: 461-3. (in Russian)
26. Abramov U.B. The reflection of the emotional pain in somatosensory evoked response in animals and humans in the waking state and general anesthesia. *Vsesousnaa konferencia «Farmacologicheskie aspekti obezbolivania»* L. 1983; 111 — 2. (in Russian)
27. Livchic AV., Sokolova A.A., Chazanov I.B. Attempt obiectification of pain and analgesic effect during stimulation of the posterior columns in patients with lesions of the spinal cord. *Voprosi neurochirurgii*. 1984; 6: 42 — 47. (in Russia).
28. Durinian R.A., Reschetniak V.K., Vasilenko A.M. Investigation of the mechanisms of acute and chronic pain by method of registration of evoked potentials. In book. *Principi i mehanizmi deatelnosti mozga cheloveka*. L 1985; 2-4. (in Russian)
29. Spreng M., Ichioka M. Langsame rindenpotentiale bei schmerzreizung am menschen. *Pflugers Arch*. 1964; 279: 121—32.
30. Tarkka I.M., Treede R.D. Equivalent electrical source analysis of pain-related somatosensory evoked potentials elicited by a CO2 laser. *J. Clin Neurophysiol*. 1993; 10: 513 — 9.
31. Valleriani M., Restuccia D., Le Pera. et al. Attention-related modification of ultra-late CO(2) laser evoked potentials to human trigeminal nerve stimulation. *Neurosci. Lett*. 2002; 329: 329 — 33.
32. Kanda M., Nagamine T., Ikeda A. et al. Primary somatosensory cortex is actively involved in pain processing in human. *Brain Res*. 2000; 853: 282 — 9.
33. Apkarian A.V., Stea R.A., Manglos S.H. et al. Persistent pain inhibits contralateral somatosensory cortical activity in humans. *Neurosci. Lett*. 1992; 140: 141 -7.
34. Jones A.K., Brown W.D., Friston K.J. et al. Cortical and subcortical localization of response to pain in man using positron emission tomography. *Proc. R. Soc. Lond*. 1991; 244: 39 — 44.
35. Talbot J.D., Marret S., Evans A.C. et al. Multiple representations of pain in human cerebral cortex. *Science*. 1991; 251: 1355-8.
36. Coghill R.C., Sang C.N., Maisog J.M., Iadarola M.J. Pain intensity processing within the human brain: a bilateral, distributed mechanism. *J. Neurophysiol*. 1999; 82: 1934 — 43.
37. Bushnell M.C., Duncan G.H., Hofbauer R.K. et al. Pain perception: is there a role for primary somatosensory cortex? *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1999; 96: 7705 — 7709.
38. Chen J.I., Ha B., Bushnell M.C. et al. Differentiating noxious- and innocuous-related activation of human somatosensory cortices using temporal analysis of fMRI. *J. Neurophysiol*. 2002; 88: 464 — 74.
39. Emerson N.M., Zeidan F., Lobanov O. et al. Pain sensitivity is related to regional grey matter density. *Pain*. 2014; 155: 566 — 73.
40. Lobanov O.V., Quevedo A.S., Hadsel M.S., Kraft R.A. Coghill R.C. Frontoparietal mechanisms supporting attention to location and intensity of painful stimuli. *Pain* 2013; 154: 1758 — 68.
41. Rainville P., Duncan G.H., Price D.D. et al. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science*. 1997; 277: 968 — 971.
42. Fulbright R.K., Troche C.J., Skudlarski P. et al. Functional MR imaging of regional brain activation associated

with affective experience of pain. *AJR. Am. J Roentgenol.* 2001; 177: 1205 — 10.

43. May A. Structure equals function: Cortical correlates of pain. *Pain.* 2012; 153: 1551 — 2.

44. Strigo I.A., Duncan G.H., Boivin M. et al. Differentiation of visceral and cutaneous pain in the human brain. *J. Neurophysiol.* 2003; 89: 3294 — 303.

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

46. Lenz F.A., Rios M., Chau D. et al. Painful stimuli evoke potentials recorded from the parasympathetic cortex in humans. *J. Neurophysiol.* 1998; 80: 2077 — 88.

47. Frot M., Rambaud L., Guenot M., Mauguier F. Intracortical recordings of early pain-related CO₂ — laser evoked potentials in the human second somatosensory (SII) area. *Clin. Neurophysiol.* 1999; 110: 133 — 45.

48. Craig A.D. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat. Rev. Neurosci.* 2002; 3: 655 — 66.

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

50. Apkarian A.V., Bushnell M.C., Treede R-D., Zubieta J-K. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Europ. J. of Pain.* 2005; 9: 463 — 84.

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

52. Bentley D.E., Youell P.D., Jones A.K. Anatomical localization and intrasubject reproducibility of laser evoked potential source in cingulate cortex using a realistic head model. *Clin. Neurophysiol.* 2002; 113: 1352 — 16.

53. Peyron R., Frot M., Schneider F. et al. Role of operculo-insular cortices in human pain processing: converging evidence from PET, fMRI, dipole modeling and intracerebral recording of evoked potentials. *Neuroimage.* 2002; 17: 1336-46.

54. Janig W. Autonomic reaction in pain. *Pain.* 2012; 153: 733 — 735.

55. Seminowicz D.A., Davis K.D. Pain enhances functional connectivity of brain network evoked by performance of a cognitive task. *Neurophysiol.* 2007; 97: 3651-9.

56. Kong J., Loggia M.L., Zyloney C., Tu P. Exploring the brain in pain: activations, deactivations and their relation. *Pain.* 2010; 148: 257 -267.

57. Price D.D., Hirsh A., Robinson M.E. Psychological modulation of pain. In: Basbaum A.L., Bushnell M.C. editors. *Science of Pain.* San Diego: Academic Press; 2009: 975 — 1002. 55.

58. Shackman A.J., Salomons T.V., Slagter H.F. et al. The integration of negative affect, pain and cognitive control in the cingulate cortex. *Nat. Rev. Neurosci.* 2011; 12: 154 — 67.

59. Tseng M-T., Chiang M-C., Yazhuo K. et al. Effect of aging on cerebral processing of thermal pain in the human brain. *Pain.* 2013; 154 : 2120 — 2129.

60. Neugebauer V., Galhardo V., Maione S., Mackey S.C. Forebrain pain mechanisms. *Brain Res. Rev.* 2009; 60: 226 — 42.

61. Goldstein J.M., Seidman L.J., Horton N.J. et al. Normal sexual dimorphism of the adult human brain assessed by in vivo magnetic resonance imaging. *Cereb. Cortex.* 2001; 11: 490-7.

62. Good C.D., Johnsrude I.S., Ashburner J. Et al. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage.* 2001; 14: 21 — 36.

63. Chee M.W., Zheng H., Goh J.O., Park D., Sutton B.P. Brain structure in young and old East Asians and

Westerners: comparisons of structural volume and cortical thickness. *J. Cogn. Neurosci.* 2011; 23: 1065 — 79.

64. Erpelding N., Moayed M., Davis K.D. Cortical thickness correlates of pain and temperature sensitivity. *Pain.* 2012; 153: 1602 — 9.

65. Ruscheweyh R., Deppe M., Lohmann H., Stehling C. Pain is associated with regional gray matter reduction in general population. *Pain.* 2011; 152: 904 — 11.

66. Erpelding N., Davis K.D. Neural underpinnings of behavioral strategies that prioritize either cognitive task performance or pain. *Pain.* 2013; 154: 2060-71.

67. Staud R., Robinson M.E., Vierck C.J. et al. Rating of experimental pain pain-related negative affect predict clinical pain in patients with fibromyalgia syndrome. 2003;105: 215 — 22.

68. Carli G., Suman A.L., Biasi G., Marcolongo R. Reactivity to superficial and deep stimuli in patients with chronic musculoskeletal pain. *Pain.* 2002; 100: 259 — 69.

69. Giesecke T., Gracely R.H., Grant M.A.B. et al. Evidence of augmented central pain processing in idiopathic chronic low back pain. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 613 — 23.

70. Petzke F., Clauw D.J., Ambrose K. et al. Increased pain sensitivity in fibromyalgia: effect of stimulus type and mode of presentation. *Pain.* 2003; 105: 403 — 13.

71. Teutsch S., Herken W., Bingel U., Shoell E., May A. Changes in brain gray matter due to repetitive painful stimulation. *Neuroimage.* 2008; 42: 845-9.

72. Flor H., Diers M., Birbaumer N. Peripheral and electrocortical responses to painful and non-painful stimulation in chronic pain patients, tension headache patients and healthy controls. *Neurosci. Lett.* 2004; 361: 147 — 150.

73. Bingel U., Herken W., Teutsch S., May A. Habituation to painful stimulation involves the antinociceptive system — a 1-year follow-up 10 participants. *Pain.* 2008; 140: 393 — 4.

74. Proetty C.A., Sandrini G., Fokin I.V. et al. Trigemino-facial reflex in primary headaches. *Cephalgia.* 2003; 23: 33 — 41.

75. Valeriani M., de Nommaso M., Restuccia D. et al. reduced habituation to experimental pain in migraine patients: a CO (2) laser evoked potential study. *Pain.* 2003; 105: 57 — 64.

76. Bingel U., Herken W., Teutsch S., May A. Habituation to painful stimulation involves the antinociceptive system — a 1-year follow-up 10 participants. *Pain.* 2008; 140: 393 — 4.

77. Bingel U., Schoell E., Herken W. et al. Habituation to painful stimulation involves the antinociceptive system. *Pain.* 2007; 131: 21 — 30.

78. Reschetniak V.K., Kukushkin M.L. Age and gender differences in pain perception. *Klinicheskaya gerontologia.* 2003; 9 (6): 34 — 8. (in Russian)

79. Kan E. et al. Sex differences in cortical thickness mapped in 176 healthy individuals between 7 and 87 years of age. *Cereb. Cortex.* 2007; 17: 1550 -1560.

80. Witelson S.F., Gleser I.I., Kigar D.L. Women have greater of neurons in posterior temporal cortex. 1995; 15(5): 3418 -28.

81. Luders E., Gaser C., Narr L., Toga A.W. Why sex matters: Brain size independent differences in gray matter distribution on men and women. *J. Neurosci.* 2009; 29(45): 14265 — 70.

82. Sacher J., Neumann J., Okon-Singer H., Gotowiec S. Sexual dimorphism in the human brain: evidence from neuroimaging. *Magn Reson Imaging.* 2013; 31: 366 — 75.

83. Bondt De., Jacquemyn Y., Van H.W., Sijbers J., Sunaert S. Regional gray matter volume differences and sex-gormone correlations as function of menstrual cycle phase and gormonal contraceptives use. *Brain Res.* 2013; 1530: 22 — 31.

84. Hofer P., Lansenberger R., Kasper S. Testosterone in the brain: neuroimaging findings and the potential role for

neuropsychopharmacology. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2013; 23: 79–88.

85. Goffaux P., Michaud K., Gaudreau J. et al. Sex differences in perceived pain are affected by an anxious brain. *Pain.* 2011; 152: 2065–73.

86. Girard-Tremblay L., Daigle K., Goffaux P. Sex differences in cortical responses to pain unpleasantness. 15-th World Congress of Clinicians. Granada 27–30 June 2012; PH 293.

87. Linnman C., Beucke J.-C., Jensen K.B. et al. Sex similarities and differences in pain-related periaqueductal gray connectivity. *Pain.* 2012; 153: 444–54.

88. Wang G., Erpelding N., Davis K.D. Sex differences in connectivity of the subgenual anterior cingulate cortex. *Pain.* 2014; 155: 755–63.

89. Basbaum A.L., Bautista D.M., Scherrer G., Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell.* 2009; 139: 267–284.

90. Apkarian A.V., Baliki M.N., Geha P.Y. Towards a theory of chronic pain. *Prog. Neurobiol.* 2009; 87: 81–97.

91. Apkarian A.V., Hashmi J.A., Baliki M.N. Pain and the brain: specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain. *Pain.* 2011; 152:49–64.

92. Mansour A.R., Baliki M.N., Huang L. et al. Brain white matter structural properties predict transition to chronic pain. *Pain.* 2013;154: 2160–8.

93. Baliki M.N., Geha P.Y., Apkarian A.V., Chialvo D.R. Beyond feeling: chronic pain hurts the brain, disrupting the default-mode network dynamics. *J. Neurosci.* 2008; 28: 1398–403.

94. Baliki M.N., Petre B., Torbey S. et al. Corticostriatal functional connectivity predict transition to chronic back pain. *Nat. Neurosci.* 2012; 15: 1117–9.

95. Maleki N., Beccera L., Brawn J. et al. Common hippocampal structural and functional changes in migraine. *Brain Struct. Funct.* 2013; 218: 903–312.

96. Khan S.A., Keaser M.L., Meiller N.F., Seminowicz D.A. Altered structure and function in the hippocampus and medial prefrontal cortex in patients with burning mouth syndrome. *Pain.* 2014; 155: 1472–80.

97. Leone M., Franzini A., Broggi G., May A., Bussone G. Long-term follow-up of bilateral hypothalamic stimulation for intractable cluster headache. *Brain.* 2004; 127: 2259–2264.

98. May A., Bahra A., Buchel C. et al. PET and MRA findings in cluster headache and VRA in experimental pain. *Neurology.* 2000; 55: 1328–35.

99. Qiu E., Wang Y., Ma L. et al. Abnormal brain functional connectivity of the hypothalamus in cluster headache. *PLoS One.* 2013; 8: 57896.

100. Vetrugno R., Pierangeli G., Leone M. et al. Effect on sleep of posterior hypothalamus stimulation in cluster headache. *Headache.* 2007; 47: 1085–90.

101. May A. Chronic pain may change the structure of the brain. *Pain.* 2008; 137: 7–15.

102. Baliki M.N., Schnitzer T.J., Bauer W.R., Apkarian A.V. Brain morphological signatures for chronic pain. *PLoS ONE.* 2011; 6: 26010.

103. Moayed M., Weissman-Fogel I., Salomons T.V. et al. Abnormal gray matter aging in chronic pain patients. *Brain Res.* 2012; 1456: 82–93.

104. Valet M., Gundel H., Sprenger T. et al. Patients with pain disorder show gray-matter loss in pain-processing structure: a voxel-based morphometric study. *Psychosom. Med.* 2009; 71: 49–56.

105. Schmidt-Wilcke T., Ganssbauer S., Neuner T. et al. Subtle grey matter changes between migraine patients and healthy controls. *Cephalgia.* 2008; 28: 1–4.

106. Kim J.H., Suh S.I., Seol H.Y., Oh K. Regional gray matter changes in patients with migraine: a voxel-based morphometry study. *Cephalgia* 2008; 28: 598–604.

107. Rocca M.A., Ceccarelli A., Falini A. et al. Brain gray matter changes in migraine patients with T2-visible lesions: a 3-T MRI study. *Stroke.* 2006; 37: 1765–1770.

108. Valfre W., Rainero I., Berguei M., Pinessi L. Voxel-based morphometry reveals gray matter abnormalities in migraine. *Headache.* 2008; 48: 109–17.

109. Schmidt-Wilcke T., Leinisch E., Straube A. et al. Gray matter decrease in patients with chronic tension type headache. *Neurology.* 2005; 65: 1483–1486.

110. Schmidt-Wilke T., Hierlmeier S., Leinisch E. Altered regional brain morphology in patients with chronic facial pain. *Headache.* 2010; 50: 1278–85.

111. Apkarian A.V., Sosa Y., Sonty S., Levy R.M. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J. Neurosci.* 2004; 24: 10410–5.

112. Mutso A.A., Radzicki D., Baliki M.N. et al. Abnormalities in hippocampal functioning with persistent pain. *J. Neurosci.* 2012; 32: 5747–56.

113. Schmidt-Wilke T., Leinisch E., Ganssbauer S. et al. Affective components and intensity of pain correlate with structural differences in gray matter in chronic back pain patients. *Pain.* 2006; 125: 89–97.

114. Geha P.Y., Baliki M.N., Harden R.N. et al. The brain in chronic CRPS pain: abnormal gray-white matter interactions in emotional and autonomic regions. *Neuron.* 2008; 60: 570–81.

115. Custin S.M., Peck C.C., Wilcox S.I. et al. Different pain, different brain: thalamic anatomy in neuropathic and non-neuropathic chronic pain syndromes. *J. Neurosci.* 2011; 31: 5956–64.

116. Custin S.M., Peck C.C., Cheney L.B. et al. Pain and plasticity: is chronic pain always associated with somatosensory cortex activity and reorganisation? *J. Neurosci.* 2012; 32: 14874–84.

117. Kuchinad A., Schweinhardt P., Seminowicz D.A., Wood P.B. Acceleration brain gray matter loss in fibromyalgia patients: premature aging of the brain? *J. Neurosci.* 2007; 27: 4004–7.

118. Lutz J., Jager L., de Quervain D. et al. White and gray matter abnormalities in the brain patients with fibromyalgia: a diffusion-tensor and volumetric imaging study. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 3960–9.

119. Burgner M., Gaubitz M., Konrad C. et al. Decreased gray matter volumes in the cingulo-frontal cortex and the amygdala in patients with fibromyalgia. *Psychosom. Med.* 2009; 71: 566–73.

120. Wood P.B., Glabus M.F., Simpson R., Paterson J.C. Changes in gray matter density in fibromyalgia: correlation with dopamine metabolism. *J. Pain.* 2009; 10: 609–18.

121. Moayed M., Weissman-Fogel I., Crawley A.P. et al. Contribution of chronic pain and neuroticism to abnormal forebrain gray matter in patients with temporomandibular disorder. *Neuroimage.* 2011; 55: 277–86.

122. Younger J.W., Shen Y.F., Goddard G., Mackey S.C. Chronic myofascial temporomandibular pain is associated with neural abnormalities in the trigeminal and limbic systems. *Pain.* 2010; 149: 222–8.

123. Gerstner G., Ichesco E., Quintero A., Schmidt-Wilcke T. Changes in regional gray and white matter volume in patients with myofascial-type temporomandibular disorders: voxel-based morphometry study. *J. Orofac. Pain.* 2011; 25: 99–106.

124. Gwilym S.E., Filippini N., Douaud G., Carr A.J., Tracey I. Thalamic atrophy associated with painful osteoarthritis of

the hip is reversible after arthroplasty: a longitudinal voxel-based morphometric study. *Arthritis Rheum.* 2010; 62: 2930-40.

125. Rodrigues-Raecke R., Niemeier A., Ihle K. et al. Brain gray matter decrease in chronic pain is the consequence and not the cause of pain. *J. Neurosci.* 2009; 29: 13746-50.

126. Blankstein U., Chen J., Diamant N.E., Davis K.D. Altered brain structure in irritable bowel syndrome: potential contributions of pre-existing and disease-driven factors. *Gastroenterology.* 2010; 138: 1783 — 9.

127. Davis K.D., Pope G., Chen J., Kwan C.L., Crawley A.P., Diamant N.E. Cortical thinning in IBS: implications for homeostatic, attention, and pain processing. *Neurology.* 2008; 70: 153 — 4.

128. Seminowicz D.A., Labus J.S., Bueller J.A., Tillsch K., Naliboff B.D., Bushnell M.C., Mayer E.A. Regional gray matter density changes in brains of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2010; 139: 48 — 57.

129. Frokjaer J.B., Olesen S.S., Gram M. Altered brain microstructure assessed by diffusion tensor imaging in patients with chronic pancreatitis. *Gut.* 2011; 60: 1554 — 1562.

130. Tertulino F.F., Goldman S.M., Ardengh J.C. et al. Differentiation of acute and chronic pancreatitis by diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DW-MRI): a prospective study. *Gastroenterology.* 2012; 142: (S242-242).

131. Farmer M.A., Chanda M.L., Parks E.L., Baliki M.N., Apkarian A.V. Brain functional and anatomical changes in chronic prostatitis /chronic pelvic pain syndrome. *J. Urol.* 2011; 186: 117 — 124.

132. Mordasini L., Weisstanner C., Rummel C. et al. Chronic pelvic pain syndrome in men is associated with reduction of relative gray matter volume in the anterior cingulate cortex compared to healthy controls. *J. Urol.* 2012; 188: 2233-7.

133. As-Sanie S., Harris R.E., Napadow V., Kim J., Neshewat G. Changes in regional gray matter volume in women with chronic pelvic pain: a voxel-based morphometry study. *Pain.* 2012; 153: 1006 -14.

134. Schweinhardt P., Kuchinad A., Pukall C.F., Bushnell M.C. Increased gray matter density in young women with chronic vulvar pain. *Pain.* 2008; 140: 411-9.

135. Tu C.H., Niddam D.V., Chao H.T. et al. Brain morphological changes associated with cyclic menstrual pain. *Pain.* 2010; 150: 462 — 8.

136. Agostini A., Benuzzi F., Filippini N., Bertani A. New insights into the brain involvement in patients with

Crohn`s disease: voxel-based morphometry study. *Neurogastroenterol. Motil.* 2012; 25: 147 — 82.

137. Davis K.D., Moayed M. Central mechanisms of pain revealed through functional and structural MRI. *J. neuro-immune Pharmacol.* 2013; 8: 518 — 534.

138. Henderson L.A., Peck C.C., Peterson E.T. et al. Chronic pain: lost inhibition? *J. Neurosci.* 2013; 33: 7574 — 82.

139. Kukushkin M.L., Igonkina S.I. Value GAMK in the pathogenesis of pain syndromes. *Patologicheskaya fiziologia i eksperimentalnaya terapiya.* 2014; 1: 68-78. (in Russian)

140. Labus J.S., Dinov I.D., Jiang Z. et al. Irritable bowel syndrome in female patients is associated with alterations in structural brain networks. *Pain.* 2014; 155: 137 — 49.

141. Teepker M., Menzler K., Belke M. et al. Diffusion tensor imaging in episodic cluster headache. *Headache.* 2012; 52: 274 — 82.

142. Chen J.Y., Blankstein U., Diamant N.F., Davis K.D. White matter abnormalities in irritable bowel syndrome and relation to individual factors. *Brain Res.* 2011; 1392: 121 — 31.

143. Moayed M., Weissman-Fogel L., Salomons T.V. et al. White matter brain and trigeminal nerve abnormalities in temporomandibular disorder. *Pain.* 2012; 153: 1467 — 1477.

144. Basbaum A.J., Fields H.L. Endogenous pain control systems: brainstem spinal pathway and endorphin circuitry. *Annu. Rev. Neurosci.* 1984; 7: 309 — 38.

145. Beits A.J. The sites of origin brain stem neurotensin and serotonin projections to the rodent nucleus raphe magnus. *Pain.* 1992; 2: 829-842.

146. Spetea M., Rydelis G., Nylander I. et al. Alteration in endogenous opioid systems due to chronic inflammatory pain conditions. *Eur. J. Pharmacol.* 2002; 435: 245 — 52.

147. Krizhanovsky G.N., Grafova V.N., Karganov M.U. Analgesic effect of peptide factors in the spinal cord of rats in the formation and development of generator pathologically enhanced excitation. *Bulleten eksperimentalnoi biologii i medicini.* 1994; №10. 374-377. (in Russian)

148. Jones A.K.P., Cunningham V.J., Ha K.S. et al. Changes in central opioid receptor binding in relation to inflammation and pain patients with rheumatoid arthritis. *Br. J. Rheumatol.* 1994; 33: 909 — 16.

Поступила 29.10.14
Received 29.10.14

Сведения об авторах:

Кукушкин Михаил Львович — д.м.н., проф., зав. лаб. клинической патофизиологии боли ФГБНУ «НИИ ОПП», e-mail mkuk57@gmail.com

Гурко Наталья Сергеевна — к.б.н. редактор I категории редакционно-издательской группы научно-организационного отдела ФГБНУ «НИИ ОПП», e-mail ngourko@mail.ru