

Н.Н. Яхно<sup>1</sup>, М.Л. Кукушкин<sup>2</sup><sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова<sup>2</sup> НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва

## Хроническая боль: медико-биологические и социально-экономические аспекты

*В работе анализируется значение нейробиологических, психологических и социальных факторов в патогенезе хронической боли. Хроническая боль рассматривается не как симптом повреждения тканей, а как самостоятельная болезнь, возникающая вследствие неоптимальной нейропластической реорганизации систем, осуществляющих регуляцию болевой чувствительности. Важнейшая роль в развитии и поддержании хронической боли отводится первичному генетически детерминированному и/или вторичному нарушению взаимодействия ноцицептивной и антиноцицептивной систем на различных уровнях — от периферического нейрона до центральных структур, обеспечивающих восприятие боли и формирование болевого поведения.*

**Ключевые слова:** хроническая боль, периферическая и центральная сенситизация, нейропластичность, ноцицепция, антиноцицепция. (Вестник РАМН. 2012; 9: 54–58).

54

Хроническая боль является распространенным состоянием, которое оказывает существенное влияние на работоспособность, функциональную активность и качество повседневной жизни, и одновременно поводом для огромных расходов на здравоохранение. Так, например, стоимость финансовых потерь в США в год из-за хронической боли составляет 240 млрд долларов [1]. Из них 75% расходов составляют выплаты по инвалидности. По данным Европейского эпидемиологического исследования, распространенность хронических неонкологических болевых синдромов в странах западной Европы составляет около 20% [2]. Мигрень в популяции регистрируется, по разным данным, у 12–20% населения, головные боли напряжения — у 30–38%, хронические головные боли (возникающие чаще чем 15 дней в течение месяца) — у 10%, хронические боли в шее и внизу спины, суставах, тазовые боли — у 37, 35–56 и 4–8%, соответственно. При онкологических заболеваниях хронические боли отмечаются у 70% больных. Анализ обращаемости в амбулаторную сеть нашей страны только по поводу боли в спине показал, что она является причиной визитов к врачу в 17–46% случаев [3]. С жалобами на боль на поликлинический прием к врачу-неврологу приходят около 40% пациентов [4].

Хроническая боль также увеличивает риск смерти независимо от социально-демографических факторов [5]. Она связана с ограничением трудоспособности, снижением качества жизни, финансовой несостоятельностью, семейными проблемами. Столь высокая распространенность острых и хронических болевых синдромов, их тяжелое гуманитарное, социальное и экономическое бремя заставило значительно активизировать за рубежом фундаментальные и клинические исследования, оптимизировать организацию медицинской помощи (созданы специализированные центры и клиники боли), вынести рассмотрение проблемы на правительственный уровень. В результате 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.

Согласно определению, принятому Международной ассоциацией по изучению боли, к хронической боли

N.N. Yakhno<sup>1</sup>, M.L. Kukushkin<sup>2</sup><sup>1</sup> The first Moscow state medical university<sup>2</sup> Scientific research institute of the general pathology and pathophysiology, Moscow

## Chronic pain: medico-biologic and sotsio-economic aspects

*In this article the role of neurobiological, psychological and social factors in pathogenesis of chronic pain is analyzed. The chronic pain is considered not as a symptom of damage of tissue and as independent illness due to non-adequate neuroplasticity of systems involved into regulation of pain sensitivity. The major role in development and maintenance of chronic pain is devoted to the primary genetically determined and/or secondary disturbance of interaction between nociceptive and antinociceptive systems at various levels - from peripheral neuron to central structures — that provides pain perception and painful behaviour development.*

**Keywords:** chronic pain, peripheral and central sensitization, neuroplasticity, nociception, antinociception.

(Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2012. 9: 54–58).

относят боль длительностью более 3 мес или продолжающуюся сверх нормального периода заживления тканей [6]. При этом идентификация и устранение повреждения не всегда сопровождается исчезновением болевого синдрома, и не обязательно прослеживается прямая связь боли со структурными повреждениями, либо эта связь имеет неопределенный характер [6, 7].

В настоящее время распространено положение о том, что хроническая боль — это не симптом какого-либо заболевания, а самостоятельная болезнь, требующая специального комплексного этиопатогенетического лечения.

Что лежит в основе хронизации боли и почему хроническая боль нередко устойчива к действию классических анальгетиков? Причиной этому является сложный патофизиологический сценарий, который включает не только изменения в системах, осуществляющих регуляцию болевой чувствительности, но и в психологической сфере человека, и формирует у больного свое особое отношение к возникшей проблеме. Существует тесная связь между субъективной интенсивностью боли и такими факторами, как стресс, тревога, депрессия, пассивные стратегии преодоления боли, катастрофизация. В определенных условиях сила и продолжительность боли могут превышать ее сигнальную функцию и не соответствовать степени повреждения тканей. В таких случаях боль сама становится патогенным фактором, не только отрицательно влияя на качество жизни человека, но и вызывая серьезные нарушения многих функций организма, способствуя развитию или утяжелению коморбидных расстройств [5, 8].

Структура хронической боли, как правило, гетерогенна и представлена сочетанием комплекса симптомов, отражающих наличие ноцицептивной и неврогенной составляющих боли [9]. Часто боль возникает при поражении тканей и является следствием активации соответствующих ноцицепторов. Такую боль принято называть ноцицептивной [10]. Примерами ноцицептивной боли являются послеоперационная боль, боль при травме, артритах и т.д. В клинической картине у больных с ноцицептивными болями всегда обнаруживаются зоны первичной и вторичной гипералгезии (участки с повышенной болевой чувствительностью). Первичная гипералгезия развивается в области повреждения тканей, зона вторичной гипералгезии может распространяться на рядом находящиеся неповрежденные зоны. В основе развития первичной гипералгезии лежит феномен сенситизации ноцицепторов — повышение их чувствительности к действию механических и термических стимулов [11, 12]. Эта периферическая сенситизация возникает вследствие действия веществ, обладающих провоспалительным и аллогенным эффектом (простагландинов, цитокинов, биогенных аминов, нейрокининов, глутамата, фактора роста нерва и др.), которые выделяются из поврежденной ткани, тучных клеток, поступают из плазмы крови, секретируются из периферических терминалей немиелинизированных нервных волокон. Нейропептиды (субстанция P, нейрокинин A и др.), выделяясь при активации ноцицептивных C-волокон, приводят к развитию нейрогенного воспаления, вызывая местную вазодилатацию и увеличение проницаемости сосудистой стенки [11]. Выделившиеся химические соединения посредством взаимодействия с соответствующими рецепторами на терминалях ноцицептивных афферентов запускают каскад биохимических реакций, которые делают нервное волокно более возбудимым и более чувствительным к внешним раздражителям.

Вторичная гипералгезия возникает в результате центральной сенситизации — повышения возбудимости ноцицептивных нейронов в задних рогах спинного мозга и других структурах центральной нервной системы (ЦНС). Патофизиологической основой сенситизации ноцицептивных нейронов задних рогов спинного мозга является длительное деполяризующее влияние глутамата и нейрокининов, выделяющихся из центральных терминалей ноцицептивных афферентов вследствие интенсивной постоянной импульсации, идущей из зоны поврежденных тканей [11, 12]. Показана также важная роль в этом процессе микроглии и выделяемых ею цитокинов, хемокинов и факторов роста [13]. Возникающая вследствие этого повышенная возбудимость ноцицептивных нейронов задних рогов спинного мозга может сохраняться в течение длительного времени, способствуя расширению площади гипералгезии, ее распространению на здоровые ткани. Помимо сенситизации ноцицептивных нейронов заднего рога развивается повышение возбудимости ноцицептивных нейронов и в вышележащих структурах ЦНС, включая ядра таламуса, участвующие в обработке и передаче ноцицептивной афферентации, и соматосенсорную кору больших полушарий. При помощи современных методов нейровизуализации (позитронно-эмиссионной томографии — ПЭТ), функциональной ядерной магнитно-резонансной томографии (фЯМР) доказана также активация не только коркового отдела соматосенсорного анализатора, но и передней части поясной извилины, островка, префронтальной коры, задней области теменной коры, базальных ядер, гипоталамуса, миндалина, парабрахиальных ядер, околосредного серого вещества, то есть, по существу, всех основных структур головного мозга, участвующих в формировании комплексной реакции организма, включая регуляцию когнитивных и эмоциональных процессов. Это и обеспечивает неразрывную связь между ноцицепцией и поведенческими реакциями индивидуума при развитии боли.

Таким образом, периферическое повреждение тканей запускает целый каскад патофизиологических процессов, затрагивающих всю ноцицептивную систему от тканевых рецепторов до корковых нейронов, вызывая в них стойкие изменения возбудимости, которые проявляются повышением болевой чувствительности в зоне повреждения тканей и за ее пределами.

Одновременно с активацией ноцицептивной системы активируются исходящие из ствола мозга (околосредного серого вещества, ядер покрышки, варолиева моста и продолговатого мозга) модулирующие боль влияния, которые могут дополнительно повышать активность ноцицептивных нейронов задних рогов спинного мозга или активно их тормозить. В этом процессе принимают участие такие нейротрансмиттеры, как  $\gamma$ -аминомасляная кислота, серотонин, норадреналин, глицин, опиоиды и другие, воздействующие на пресинаптическую терминаль периферических ноцицептивных афферентов или на постсинаптическую мембрану ноцицептивных нейронов заднего рога. Антиноцицептивная система, модулирующая боль, находится в тесной связи с указанными выше отделами коры головного мозга, реализующими восприятие не только сенсорного компонента боли, но и других ее компонентов — эмоционально-аффективного, когнитивного и нейроэндокринного. Этим и объясняется, в частности, важная роль психологических факторов в формировании оптимального или дезадаптивного ответа ЦНС, способствующего прекра-

щению боли по мере восстановления поврежденной ткани или ее продолжению независимо от периферических ноциогенных факторов.

Выраженность и продолжительность периферической и центральной сенситизации при острой ноцицептивной боли напрямую зависят от характера и длительности повреждения тканей. При заживлении ткани в норме также должен исчезать феномен периферической и центральной сенситизации. Однако в условиях измененной реактивности организма периферическая и центральная сенситизация может сохраняться и после заживления тканей, формируя таким образом хронизацию боли. В значительной степени это может быть связано с неэффективностью нисходящего тормозного контроля.

Существенные межиндивидуальные различия в реакции организма на повреждение связывают с генетическими факторами. В качестве кандидатов, участвующих в механизмах хронизации боли с высокой степенью вероятности, рассматриваются зарегистрированные изменения в генах, кодирующих ряд провоспалительных цитокинов: интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухоли (TNF) [14]. Большое значение также придается полиморфизму генов, ответственных за синтез индуцибельной формы оксида азота, фактора роста нервов, рецепторов к брадикинину [15]. Доказана связь между хронической болью и полиморфизмом генов для нейромедиаторов, их транспортеров и рецепторов (норадренергических, серотониновых, дофаминовых, опиоидных), для ферментов, метаболизирующих нейромедиаторы (катехол-О-метилтрансфераза, гидроксилаза тирозина) [16, 17]. Схожие данные существуют в отношении полиморфизма генов, детерминирующих структуру и функциональную активность  $Ca^{2+}$ ,  $Na^{+}$  и  $K^{+}$  ионных каналов [18]. Иными словами, существует генетическая предрасположенность, отражающая неадекватную реактивность организма на повреждение, дисфункцию центральных структур, модулирующих боль, и способствующая хронизации боли. На генетическую детерминированность развития хронической боли также указывают данные, отражающие различную устойчивость к развитию невропатического болевого синдрома у крыс линий August и Wistar, обладающих разной врожденной устойчивостью к стрессорному воздействию [19].

Другой причиной, способной вызвать боль, является повреждение периферической нервной системы или центральных отделов соматосенсорного анализатора. Такие боли, по определению Международной ассоциации по изучению боли, считают невропатическими [2, 4, 10]. Их причинами является патология периферической нервной системы (периферические невропатии различной этиологии) или повреждения структур ЦНС (травмы спинного и головного мозга, инсульты, рассеянный склероз, сирингомиелия, болезнь Паркинсона и др.).

Патофизиологической основой невропатических болей являются нарушения механизмов генерации и проведения ноцицептивного сигнала в нервных волокнах и процессов контроля возбудимости ноцицептивных нейронов в структурах спинного и головного мозга [11]. Повреждение нервов приводит к структурно-функциональным преобразованиям в нервном волокне: увеличивается количество натриевых каналов на мембране нервного волокна, появляются новые нетипичные рецепторы и зоны эктопической генерации

импульсов, возникает избыточная механочувствительность. Создаются условия для перекрестного возбуждения нейронов ганглия заднего корешка, их контактов с автономными симпатическими волокнами. Все перечисленное изменяет паттерн передаваемого сигнала. Усиленная импульсация с периферии дезорганизует работу центральных структур: происходит сенситизация ноцицептивных нейронов таламуса, соматосенсорной коры, гибель тормозных интернейронов, инициируются неадаптивные нейропластические процессы, приводящие к формированию межнейронных контактов тактильных и ноцицептивных афферентов, повышается эффективность синаптической передачи [11]. В этих условиях происходит формирование особого болевого симптомокомплекса, который клинически проявляется комбинацией негативных и позитивных неврологических симптомов в виде частичной или полной потери чувствительности (в том числе и болевой) с одновременным возникновением в зоне поражения патологических болевых ощущений в виде аллодинии, гипералгезии, дизестезии, гиперпатии [9].

Однако повреждение периферических и центральных структур соматосенсорной системы не может рассматриваться в качестве непосредственной самостоятельной причины возникновения невропатической боли, а является лишь предрасполагающим фактором. Основанием для подобных рассуждений служат данные, свидетельствующие о том, что невропатическая боль возникает далеко не всегда, даже при наличии клинически подтвержденного повреждения структур соматосенсорного анализатора [10, 20]. Учитывая также, что выраженность болевой симптоматики и степень нарушений чувствительности у подавляющего большинства пациентов с невропатиями не взаимосвязаны, можно полагать, что для развития невропатической боли недостаточно наличия повреждения соматосенсорной нервной системы, а требуется ряд условий, приводящих к нарушению нейропластических процессов в сфере системной регуляции болевой чувствительности.

Нейропластические изменения могут затрагивать изменения эффективности синаптической передачи, структуры и функции несинаптических участков мембраны нейронов, сопровождающиеся стойким перепрограммированием экспрессии генов нейронов, приводящие к реорганизации взаимодействия между различными отделами мозга. Например, в условиях сенсорной деафферентации изменение рецептивных полей корковых нейронов происходит в первые 15 мин [12]. В последнее время появились сообщения, свидетельствующие о том, что схожие изменения в функционировании нейронов наблюдаются не только в структурах коры больших полушарий, но и в стволе мозга и таламусе [13]. Другим примером функциональной и структурной реорганизации мозга является кросс-модальная пластичность, наиболее ярко проявляющаяся в нейронах вторичных сенсорных и ассоциативных областей коры больших полушарий [19, 13]. Кросс-модальная нейропластичность может стать причиной запуска болевых ощущений не только через специализированную ноцицептивную систему, но и другие сенсорные входы, преобразуя сетевую структуру нейронов и их перцептивную способность. В этих случаях также доказана дисфункция модулирующей боль антиноцицептивной системы. Характер

нейропластических изменений, их выраженность, скорость являются генетически детерминированной функцией. Приведенные выше данные по изучению связи между полиморфизмом генов и особенностями изменения болевой чувствительности подтверждают высказанное предположение. Кроме этого, анализ заболеваний, сопутствующих невропатической боли, также свидетельствует о первоначальной несостоятельности нейрохимических регуляторных систем организма у этих пациентов. Так, у пациентов с невропатической болью заболеваемость идиопатическими болевыми синдромами (мигрень, фибромиалгия) и тревожно-депрессивными расстройствами значительно выше по сравнению с пациентами без невропатической боли [22]. Иными словами, у ряда индивидуумов изначально существует предрасположенность к развитию устойчивых патологических состояний, которая в случае повреждения структур соматосенсорной нервной системы может привести к возникновению невропатической боли. Регистрируемые у таких больных дисфункциональные изменения в корково-подкорковых отношениях, скорее всего, также являются генетически детерминированными и во многом определяют реакцию мозга на повреждение, способствуя продолжительной гипервозбудимости ноцицептивной системы и персистенции болевой симптоматики [9, 23].

Третья группа болевых синдромов представлена так называемыми идиопатическими болевыми синдромами, возникновение которых нельзя объяснить только соматическими заболеваниями или структурным повреждением нервной системы. Идиопатические боли чаще бывают распространенными и ощущаются в нескольких анатомических зонах (фибромиалгия) или же могут быть временно локализованными в каком-либо участке тела (интерстициальный цистит, синдром раздраженной кишки). Часто появление идиопатических болей бывает связано с психологическими факторами, а не с актуальным повреждением тканей или структур соматосенсорной нервной системы. Патогенез идиопатических болевых синдромов не ясен. Если при возникновении ноцицептивной или невропатической боли происходит прямая активация структур ноцицептивной системы (вследствие травмы тканей или повреждения структур соматосенсорной нервной системы), то у больных с идиопатической болью возбуждение ноцицептивной афферентной системы может происходить опосредованно: по механизму ретроградной активации симпатических эфферентов посредством рефлексомодальной нейропластичности. В этих условиях обычные сенсорные сигналы (свет, звук), эмоции, сокращения мышц могут ретроградно активировать ноцицепторы и запускать механизмы нейрогенного воспаления.

Помимо основной жалобы на боль, у больных с идиопатическими болевыми синдромами, как правило, диагностируются повышенная утомляемость, раздражительность, нарушение сна, отмечаются неадаптивные стратегии преодоления боли и других жизненных проблем, выявляется схожий генетический полиморфизм и измененная реактивность ЦНС на функциональные пробы [24]. В этих условиях любые стрессорные раздражители могут приводить к несбалансированной реакции систем, осуществляющих регуляцию болевой чувствительности и длительной гипервозбудимости ноцицептивной системы.

Таким образом, вышеизложенные факты дают основание предполагать, что важнейшую роль в развитии и поддержании хронической боли играет первичное исходное конституциональное и/или вторичное нарушение взаимодействия ноцицептивной и антиноцицептивной систем, что можно обозначить как «дисфункциональный» механизм хронической боли [25]. Он может быть обусловлен неоптимальными нейропластическими изменениями в системах, осуществляющих регуляцию болевой чувствительности на различных уровнях — от периферического нейрона до центральных структур, обеспечивающих восприятие боли и формирование болевого поведения. В отличие от острой боли, интенсивность и длительность которой главным образом обусловлена действием периферических алгогенных факторов (ноцицептивных или невропатических), хроническая боль может протекать и вне вызывающих боль повреждений соматических или невралгических тканей. Ее патофизиологическая структура может включать участие в различных комбинациях ноцицептивного, невропатического и психогенного компонентов при обязательном наличии дисфункционального компонента, отражающего нарушение функционирования систем, модулирующих боль, поэтому для успешного лечения хронической боли необходимо оценивать возможный вклад каждого из этих компонентов в ее формирование.

Различный вклад биологических, психологических и социальных факторов в патогенез хронической боли требует использования мультидисциплинарного подхода для помощи таким больным в специализированных противоболевых центрах или клиниках. Такая форма оказания помощи доказала свою медицинскую и финансовую состоятельность в большинстве развитых стран мира. Имеющийся, хотя и небольшой, опыт работы специализированных центров по лечению боли в спине, головной боли, онкологической боли в нашей стране подтверждает целесообразность и необходимость развития специализированной противоболевой помощи. Вместе с тем для проведения индивидуализированной патогенетической терапии, а также обеспечения необходимой профилактики и реабилитации больных с хроническими болевыми синдромами требуется дальнейший поиск и детализация психологических, социальных и нейробиологических факторов риска, лежащих в основе хронизации боли.

В 2010 г. на 13-м Всемирном конгрессе Международной ассоциации по изучению боли была принята декларация, в которой подчеркивается, что «лечение боли является фундаментальным правом человека», для обеспечения которого «...правительства и органы здравоохранения, должны организовать доступ людей к адекватной противоболевой помощи. Непринятие подобных мер противоречит этике и нарушает права людей, которые в результате подобного бездействия продолжают испытывать страдания» [[http://www.iasp-pain.org/AM/Template.cfm?Section=Press\\_Information1&Template=/CM/ContentDisplay.cfm&ContentID=11728](http://www.iasp-pain.org/AM/Template.cfm?Section=Press_Information1&Template=/CM/ContentDisplay.cfm&ContentID=11728)]. Для реализации этого положения в нашей стране необходима активизация научных исследований по проблеме боли, оптимизация организационных форм помощи больным с хронической болью, улучшение образования медицинских работников и повышение информированности населения по данной проблеме, формирование федеральной программы борьбы с болью.

## REFERENCES

1. Diagnostika i lechenie boli. Pod red. Van Roenn Dzh.Kh., Peis Dzh.A., Preoder M.I. *M.: Izdatel'stvo BINOM.* 2012. 496.
2. Breivik H., Collett B., Ventafridda V., Cohen R., Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *European Journal of Pain.* 2006; 10: 287–333.
3. Epdes Sh.F., Dubinina T.V., Galushko E.A. Boli v nizhnei chasti spiny v obshcheklinicheskoi ppaktike. *Terapevticheskii arkhiv.* 2008; 5: 59–61
4. Yakhno N.N., Kukushkin M.L., Danilov A.B., Amelin A.V., Davydov O.S., Kulikov S.M. Rezul'taty Rossiiskogo epidemiologicheskogo issledovaniya rasprostranennosti nevropaticheskoi boli, ee prichin i kharakteristik v populyatsii ambulatornykh bol'nykh, obrativshikh k vrachu-nevrologu. *Bol'.* 2008; 3: 24–32
5. Torrance N., Elliot A.M., Lee A.J., Smith B.H. Severe chronic pain is associated with increased 10 year mortality. A cohort record linkage study. *European journal of pain.* 2010; 14: 380–386.
6. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms /prepared by International Association for the Study of Pain, Task Force on Taxonomy; editors, H. Merskey, N.Bogduk. 2<sup>nd</sup> ed. Seattle. *IASP Press.* 1994. 222.
7. Tunks E.R., Weir R., Crook J. Epidemiologic Perspective on Chronic Pain Treatment. *The Canadian Journal of Psychiatry.* 2008; 53 (4): 235–242.
8. Dizregulyatsionnaya patologiya. Pod red. akademika RAMN G.N. Kryzhanovskogo. *M.: Meditsina.* 2002. 632.
9. Yakhno N.N., Kukushkin M.L. (Red.) *Bol' (prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei).* *M.: Izdatel'stvo RAMN.* 2011. 512.
10. Treede R.D., Jensen T.S., Campbell G.N. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research diagnostic purposes. *Neurology.* 2008; 70: 3680–3685.
4. Kukushkin M.L., Khitrov N.K. Obshchaya patologiya boli. *M.: Meditsina.* 2004. 144.
12. Wall and Melzack's Textbook of Pain. 5th Edition S.B. McMahon, M. Koltzenburg (Eds). Elsevier Churchill Livingstone. 2005. 1239.
13. Jetzer A.K., Morel A., Magnin M., Jeanmonod D. Cross-modal plasticity in the human thalamus: evidence from intraoperative macrostimulations. *Neuroscience.* 2009; 164: 1867–1875.
14. Buskila D. Genetics of chronic pain states. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007; 21: 535–547.
15. Edwards R.R. Genetic predictors of acute and chronic pain. *Curr Rheumatol Rep.* 2006; 8: 411–417.
16. Diatchenko L., Nackley A.G., Slade G.D., Bhalang K., Belfer I., Max M.B., Goldman D., Maixner W. Catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms are associated with multiple pain-evoking stimuli. *Pain.* 2007; 129: 365–370.
17. Diatchenko L., Slade G.D., Nackley A.G., Bhalang K., Sigurdsson A., Belfer I., Goldman D., Xu K., Shabalina S.A., Shagin D., Max M.B., Makarov S.S. Maixner Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Human Molecular Genetics.* 2005; 14 (1): 135–143.
18. Lacroix-Fralish M.L., Mogil J.S. Progress in genetic studies of pain and analgesia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2009; 49: 97–121.
19. Pshennikova M.G., Smirnova V.S., Grafova V.N., Shirkovich M.V., Malyshev I.Yu., Kukushkin M.L. Ustoichivost' k razvitiyu nevropaticheskogo bolevoogo sindroma u kryz linii avgust i populyatsii vistar, obladayushchikh raznoi vrozhdennoi ustoichivost'yu k stressovomu vozdeistviyu. *Bol'.* 2008; 2: 13–16.
20. Attal N., Cruccu G., Haanpaa M., Hansson P., Jensen T.S., Nurmikko T., Sampaio C., Sindrup S., Wiffen P. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *European Journal of Neurology.* 2006; 13: 1153–1169.
21. Seifert F., Maihofner C. Functional and structural imaging of pain-induced neuroplasticity. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2011; 24: 515–523.
22. Tabeeva G.R., Yakhno N.N. *Migren'.* *M.: GEOTAR-Media.* 2011. 624.
23. Krupina N.A., Khadzegova F.R., Maichuk E.Yu., Kukushkin M.L., Kryzhanovskii G.N. Analiz elektricheskoi aktivnosti mozga u bol'nykh s sindromom razdrzhennoi kishki. *Bol'.* 2008; 2: 6–1224.
- Buskila D., Sarzi-Puttini P., Ablin J.N. The genetics of fibromyalgia syndrome. *Pharmacogenomics.* 2007; 8: 67–74.
24. Yakhno N.N., Kukushkin M.L., Podchufarova E.V. O disfunktsional'nom mekhanizme khronicheskoi boli. *Rossiiskii zhurnal boli.* 2012; 1: 24–25.

## КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Яхно Николай Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, заведующий кафедрой нервных болезней Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова

**Адрес:** 119021, Москва, ул. Россолимо, д. 11

**Тел.:** (499) 248-65-38

**E-mail:** yahno@mma.ru

**Кукушкин Михаил Львович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией фундаментальных и прикладных проблем боли ФГБУ НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН

**Адрес:** 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

**Тел.:** (495) 601-24-20; (916) 803-79-16

**E-mail:** mkuk57@gmail.com