

АВТОНОМНАЯ НЕКОММЕРЧЕСКАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СИБИРСКИЙ ИНСТИТУТ НЕПРЕРЫВНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

**ПАТОБИОЛОГИЯ ЧУВСТВА БОЛИ:
НА ПУТИ ОТ РЕЦЕПТОРА ДО ОСОЗНАНИЯ**

Новосибирск
2024 г.

УДК 61
ББК 5

Б12

Рецензент: Амстиславская Тамара Геннадьевна, доктор биологических наук, доцент, зам. директора по научной работе, зав. лабораторией трансляционной биопсихиатрией НИИ Нейронаук и медицины, г. Новосибирск

Б12 Патобиология чувства боли: на пути от рецептора до осознания / В.Я. Бабченко, Р.С. Киселев – Новосибирск: Изд-во АНО ДПО «СИНМО», 2024. – 43 с.
ISBN 978-5-6048150-2-1

В настоящем обзоре литературы изложены и проанализированы механизмы восприятия болевого сигнала на всех уровнях проведения – от периферического болевого рецептора до высших ассоциативных центров коры головного мозга. Описаны молекулярные внутриклеточные и межклеточные сигнальные пути, лежащие в основе процессов центральной, периферической сенситизации, нейрогенного воспаления, а также синаптической пластичности. Рассмотрена функциональная анатомия сегментарного аппарата спинного мозга, проводящих путей ЦНС, а также стволовых, диэнцефальных и корковых центров, воспринимающих информацию о болевом раздражителе. Изложены патомеханизмы хронизации боли. Приведено описание функциональной организации антиноцицептивной системы и ее роли в контроле проведения болевой информации в ЦНС.

УДК 61
ББК 5

ISBN 978-5-6048150-2-1

© АНО ДПО «СИНМО», 2024

Содержание

Введение.....	4
Классификация боли.....	5
Периферические механизмы возникновения чувства боли.....	6
Спинальные механизмы возникновения чувства боли.....	16
Механизмы анализа болевого сигнала в головном мозге.....	28
Вклад нисходящей модулирующей системы в проведение болевого сигнала.....	29
Заключение.....	31
Список литературы.....	32

Введение

Каждый из людей испытывал в жизни чувство боли (англ. pain, лат. dolor). Возникает оно в самые неприятные моменты жизни: в моменты травмы, медицинских манипуляций, болезни. Любой человек хорошо представляет его себе. И любой человек не хочет испытывать его повторно. Но почти никто не сможет описать его словами, из-за этого возникают проблемы с определением этого термина.

Понятие «боль» есть во всех народах и языках. Оно играет двойную роль в жизни отдельного человека. С одной стороны, это сигнал, о нарушении целостности организма или об угрозе. С другой, это мучительное, заставляющее страдать ощущение, которое может возникать без видимой причины, или по причинам, масштабы которых не соответствуют силе неприятного ощущения и никак не угрожают жизни и целостности организма.

Актуальность данного вопроса не вызывает сомнения. Любое, даже небольшое повреждение сопровождается чувством боли. Боль - является основным симптомом большого числа заболеваний, на которые жалуются пациенты. Эволюционно оно возникло для оповещения индивида о повреждении или грубом нарушении функции того или иного органа его тела, и последующей мобилизации, и запуска защитных механизмов, направленных на устранение повреждающего агента и восстановление анатомической и функциональной целостности организма.

По мимо того, само по себе чувство боли может являться патологией. Как например, комплексный региональный болевой синдром, аллодинию, гипералгезию после перенесенной травмы или операции. Подобного характера болевые синдромы способны подорвать социальную и бытовую активность любого человека, вводя его во все более и более недееспособное состояние. В этой ситуации терапия должна быть направлена на звенья цепи трансмиссии болевого сигнала в центральную нервную систему (ЦНС).

В ситуации избыточной активности ноцицептивной системы существует т.н. антиноцицептивная система, представляющая собой объединение ряда образований головного и спинного мозга, совместной задачей которых является супрессия проведения болевого сигнала в высшие интегративные центры головного мозга. Антиноцицептивная система является потенциальной мишенью для терапевтического воздействия, направленного на борьбу с болевыми синдромами.

Целью данного обзора литературы является проведение анализа публикаций по данной теме и структурирование имеющихся литературных данных о патомеханизмах развития болевых ощущений на молекулярном клеточном и системном уровнях.

На данный момент в литературе приводится большое количество определений термина «боль» (англ. pain, лат. dolor). Международная ассоциация изучения боли (сокр., IASP) определяют боль как нежелательное сенсорное и эмоциональное чувство, связанное с действующим, или

потенциальным повреждением тканей, либо описываемое в контексте данного повреждения [1]. Что является наиболее точным и общепринятым определением.

По данным *N. Henschke et al.* наиболее часто встречаемые виды боли: люмбагия, цефалгия, и гастралгия [2]. Процент детей и взрослых, страдающих люмбагией в течении года составил от 11.8% до 33.0%. Тот же вид боли в течении 1 месяца: от 9.8% до 36.0% [3]. По данным *Sara Kingetal.*, цефалгией страдали от 26% до 69% пациентов, в возрастных рамках от 7 до 18 лет. Всего в исследовании принимали участие 29746 человек [4]. Гастралгией страдали 49.8% [5]. Приведенные данные наглядно демонстрируют актуальность проблемы болевых синдромом в медицинской практике.

Заключение

Происхождение болевого сигнала имеет сложную природу. Помимо самого повреждающего фактора, оно требует локального участия провоспалительных цитокинов, нейропептидов, возбуждающих медиаторов. В основе процесса хронизации боли и ее усиления на протяжении времени лежат явления центральной, периферической сенситизации, и синаптической пластичности. Триггерным механизмом запуска этих явлений служит процесс нейрогенного воспаления, активации нейроглии и большого количества внутриклеточных и внеклеточных сигнальных путей на уровне ЦНС и периферии. В анализе и интеграции болевой информации лежит большое количество структур ствола головного мозга, диэнцефальной и лимбической областей, а также коры головного мозга, которые образуют т.н. болевой нейроматрикс. Процесс проведения болевого сигнала по ЦНС находится под сложным контролем нисходящей модулирующей системы, способной как усиливать так подавлять проведение. На текущий момент, понимание данного каскада событий остается неполным и даже, можно сказать, поверхностным.

Однако, по мере совершенствования методов фундаментальной медицины и нейробиологии, накопления публикаций научных статей, понимание процесса передачи и анализа болевой информации неуклонно растет. Необходимо продолжать расширять базу знаний в этом направлении для расширения возможностей патогенетической терапии хронических болевых синдромов.

Список литературы

1. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, Keefe FJ, Mogil JS, Ringkamp M, Sluka KA, Song XJ, Stevens B, Sullivan MD, Tutelman PR, Ushida T, Vader K. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020 Sep 1;161(9):1976-1982. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001939. PMID: 32694387; PMCID: PMC7680716.
2. Henschke N, Kamper SJ, Maher CG. The epidemiology and economic consequences of pain. *Mayo Clin Proc*. 2015 Jan;90(1):139-47. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.09.010. PMID: 25572198.
3. Jeffries LJ, Milanese SF, Grimmer-Somers KA. Epidemiology of adolescent spinal pain: a systematic overview of the research literature. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007 Nov 1;32(23):2630-7. doi: 10.1097/BRS.0b013e318158d70b. PMID: 17978666.
4. King S, Chambers CT, Huguet A, MacNevin RC, McGrath PJ, Parker L, MacDonald AJ. The epidemiology of chronic pain in children and adolescents revisited: a systematic review. *Pain*. 2011 Dec;152(12):2729-2738. doi: 10.1016/j.pain.2011.07.016. PMID: 22078064.
5. Swain MS, Henschke N, Kamper SJ, Gobina I, Ottová-Jordan V, Maher CG. An international survey of pain in adolescents. *BMC Public Health*. 2014 May 13;14:447. doi: 10.1186/1471-2458-14-447. PMID: 24885027; PMCID: PMC4046513.
6. Orr PM, Shank BC, Black AC. The Role of Pain Classification Systems in Pain Management. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2017 Dec;29(4):407-418. doi: 10.1016/j.cnc.2017.08.002. Epub 2017 Sep 21. PMID: 29107304.
7. WHO Guidelines on the Pharmacological Treatment of Persisting Pain in Children with Medical Illnesses. Geneva: World Health Organization; 2012. PMID: 23720867.
8. Chapman CR, Tuckett RP, Song CW. Pain and stress in a systems perspective: reciprocal neural, endocrine, and immune interactions. *J Pain*. 2008 Feb;9(2):122-45. doi: 10.1016/j.jpain.2007.09.006. Epub 2007 Dec 21. PMID: 18088561; PMCID: PMC2278005.
9. A Feizerfan, G Sheh, Transition from acute to chronic pain, *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*, Volume 15, Issue 2, April 2015, Pages 98–102.
10. Sommer C. Serotonin in pain and analgesia: actions in the periphery. *Mol Neurobiol*. 2004 Oct;30(2):117-25. doi: 10.1385/MN:30:2:117. PMID: 15475622.
11. Viguiier F, Michot B, Hamon M, Bourgoin S. Multiple roles of serotonin in pain control mechanisms--implications of 5-HT₇ and other 5-HT receptor types. *Eur J Pharmacol*. 2013 Sep 15;716(1-3):8-16. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.01.074. Epub 2013 Mar 13. PMID: 23500207.

12. Pezet S, McMahon SB. Neurotrophins: mediators and modulators of pain. *Annu Rev Neurosci.* 2006;29:507-38. doi: 10.1146/annurev.neuro.29.051605.112929. PMID: 16776595.
13. Cook SP, Vulchanova L, Hargreaves KM, Elde R, McCleskey EW. Distinct ATP receptors on pain-sensing and stretch-sensing neurons. *Nature.* 1997 May 29;387(6632):505-8. doi: 10.1038/387505a0. PMID: 9168113.
14. Ringkamp M, Raja SN, Campbell JN, Meyer RA. Peripheral mechanisms of cutaneous nociception. In: McMahon SB, Koltzenburg M, Tracey I, Turk DC, editors. *Wall and Melzack's textbook of pain.* 6th ed. Philadelphia: Saunders; 2013. p. 1–30.
15. Pierce PA, Xie GX, Levine JD, Peroutka SJ. 5-Hydroxytryptamine receptor subtype messenger RNAs in rat peripheral sensory and sympathetic ganglia: a polymerase chain reaction study. *Neuroscience.* 1996 Jan;70(2):553-9. doi: 10.1016/0306-4522(95)00329-0. PMID: 8848158.
16. Fozard JR. Neuronal 5-HT receptors in the periphery. *Neuropharmacology.* 1984 Dec;23(12B):1473-86. doi: 10.1016/0028-3908(84)90091-1. PMID: 6527747.
17. Carlton SM, Coggeshall RE. Immunohistochemical localization of 5-HT_{2A} receptors in peripheral sensory axons in rat glabrous skin. *Brain Res.* 1997 Jul 25;763(2):271-5. doi: 10.1016/s0006-8993(97)00489-7. PMID: 9296571.
18. Yoder EJ, Tamir H, Ellisman MH. Serotonin receptors expressed by myelinating Schwann cells in rat sciatic nerve. *Brain Res.* 1997 Apr 11;753(2):299-308. doi: 10.1016/s0006-8993(96)01411-4. Erratum in: *Brain Res* 1997 Jul 25;763(2):288. PMID: 9125415.
19. Ernberg M, Lundeberg T, Kopp S. Effect of propranolol and granisetron on experimentally induced pain and allodynia/hyperalgesia by intramuscular injection of serotonin into the human masseter muscle. *Pain.* 2000 Feb;84(2-3):339-46. doi: 10.1016/s0304-3959(99)00221-3. PMID: 10666539.
20. Cervantes-Durán C, Rocha-González HI, Granados-Soto V. Peripheral and spinal 5-HT receptors participate in the pronociceptive and antinociceptive effects of fluoxetine in rats. *Neuroscience.* 2013 Nov 12;252:396-409. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.08.022. Epub 2013 Aug 27. PMID: 23994595.
21. Brenchat A, Rocasalbas M, Zamanillo D, Hamon M, Vela JM, Romero L. Assessment of 5-HT₇ Receptor Agonists Selectivity Using Nociceptive and Thermoregulation Tests in Knockout versus Wild-Type Mice. *Adv Pharmacol Sci.* 2012;2012:312041. doi: 10.1155/2012/312041. Epub 2012 Jun 19. PMID: 22761612; PMCID: PMC3385710.
- 22) Loyd DR, Weiss G, Henry MA, Hargreaves KM. Serotonin increases the functional activity of capsaicin-sensitive rat trigeminal nociceptors via peripheral serotonin receptors. *Pain.* 2011 Oct;152(10):2267-2276. doi: 10.1016/j.pain.2011.06.002. Epub 2011 Jul 6. PMID: 21737202; PMCID: PMC3183408.
23. Okamoto K, Imbe H, Morikawa Y, Itoh M, Sekimoto M, Nemoto K, Senba E. 5-HT_{2A} receptor subtype in the peripheral branch of sensory fibers is involved in the

- potentiation of inflammatory pain in rats. *Pain*. 2002 Sep;99(1-2):133-43. doi: 10.1016/s0304-3959(02)00070-2. PMID: 12237191.
24. Horigome K, Pryor JC, Bullock ED, Johnson EM Jr. Mediator release from mast cells by nerve growth factor. Neurotrophin specificity and receptor mediation. *J Biol Chem*. 1993 Jul 15;268(20):14881-7. PMID: 8325866.
- 25) Lewin GR, Rueff A, Mendell LM. Peripheral and central mechanisms of NGF-induced hyperalgesia. *Eur J Neurosci*. 1994 Dec 1;6(12):1903-12. doi: 10.1111/j.1460-9568.1994.tb00581.x. PMID: 7704300.
- 26) Marchand F, Perretti M, McMahon SB. Role of the immune system in chronic pain. *Nat Rev Neurosci*. 2005 Jul;6(7):521-32. doi: 10.1038/nrn1700. PMID: 15995723.
27. Miller RJ, Jung H, Bhangoo SK, White FA. Cytokine and chemokine regulation of sensory neuron function. *Handb Exp Pharmacol*. 2009;(194):417-49. doi: 10.1007/978-3-540-79090-7_12. PMID: 19655114; PMCID: PMC2746245.
28. Arruda JL, Colburn RW, Rickman AJ, Rutkowski MD, DeLeo JA. Increase of interleukin-6 mRNA in the spinal cord following peripheral nerve injury in the rat: potential role of IL-6 in neuropathic pain. *Brain Res Mol Brain Res*. 1998 Nov 20;62(2):228-35. doi: 10.1016/s0169-328x(98)00257-5. PMID: 9813345.
29. Winkelstein BA, Rutkowski MD, Weinstein JN, DeLeo JA. Quantification of neural tissue injury in a rat radiculopathy model: comparison of local deformation, behavioral outcomes, and spinal cytokine mRNA for two surgeons. *J Neurosci Methods*. 2001 Oct 15;111(1):49-57. doi: 10.1016/s0165-0270(01)00445-9. PMID: 11574119.
30. Winkelstein BA, Rutkowski MD, Sweitzer SM, Pahl JL, DeLeo JA. Nerve injury proximal or distal to the DRG induces similar spinal glial activation and selective cytokine expression but differential behavioral responses to pharmacologic treatment. *J Comp Neurol*. 2001 Oct 15;439(2):127-39. PMID: 11596043.
31. Milligan ED, O'Connor KA, Nguyen KT, Armstrong CB, Twining C, Gaykema RP, Holguin A, Martin D, Maier SF, Watkins LR. Intrathecal HIV-1 envelope glycoprotein gp120 induces enhanced pain states mediated by spinal cord proinflammatory cytokines. *J Neurosci*. 2001 Apr 15;21(8):2808-19. doi: 10.1523/JNEUROSCI.21-08-02808.2001. PMID: 11306633; PMCID: PMC6762530.
32. Oh SB, Tran PB, Gillard SE, Hurley RW, Hammond DL, Miller RJ. Chemokines and glycoprotein120 produce pain hypersensitivity by directly exciting primary nociceptive neurons. *J Neurosci*. 2001 Jul 15;21(14):5027-35. doi: 10.1523/JNEUROSCI.21-14-05027.2001. PMID: 11438578; PMCID: PMC6762869.
33. Kiguchi N, Maeda T, Kobayashi Y, Fukazawa Y, Kishioka S. Macrophage inflammatory protein-1alpha mediates the development of neuropathic pain following peripheral nerve injury through interleukin-1beta up-regulation. *Pain*. 2010 May;149(2):305-315. doi: 10.1016/j.pain.2010.02.025. Epub 2010 Mar 12. PMID: 20223588.

34. Romeo HE, Tio DL, Rahman SU, Chiappelli F, Taylor AN. The glossopharyngeal nerve as a novel pathway in immune-to-brain communication: relevance to neuroimmune surveillance of the oral cavity. *J Neuroimmunol.* 2001 Apr 2;115(1-2):91-100. doi: 10.1016/s0165-5728(01)00270-3. PMID: 11282158.
35. Aley KO, McCarter G, Levine JD. Nitric oxide signaling in pain and nociceptor sensitization in the rat. *J Neurosci.* 1998 Sep 1;18(17):7008-14. doi: 10.1523/JNEUROSCI.18-17-07008.1998. PMID: 9712669; PMCID: PMC6792985.
36. Holthausen H, Arndt JO. Nitric oxide evokes pain in humans on intracutaneous injection. *Neurosci Lett.* 1994 Jan 3;165(1-2):71-4. doi: 10.1016/0304-3940(94)90712-9. PMID: 8015741.
37. Robbins RA, Grisham MB. Nitric oxide. *Int J Biochem Cell Biol.* 1997 Jun;29(6):857-60. doi: 10.1016/s1357-2725(96)00167-7. PMID: 9304799.
38. Regoli D, Barabé J. Pharmacology of bradykinin and related kinins. *Pharmacol Rev.* 1980 Mar;32(1):1-46. PMID: 7015371.
39. Burch RM, Connor JR, Tiffany CW. The kallikrein-kininogen-kinin system in chronic inflammation. *Agents Actions.* 1989 Jun;27(3-4):258-60. doi: 10.1007/BF01972790. PMID: 2801307.
40. Dray A, Perkins M. Bradykinin and inflammatory pain. *Trends Neurosci.* 1993 Mar;16(3):99-104. doi: 10.1016/0166-2236(93)90133-7. PMID: 7681240.
41. Mayer S, Izydorczyk I, Reeh PW, Grubb BD. Bradykinin-induced nociceptor sensitisation to heat depends on cox-1 and cox-2 in isolated rat skin. *Pain.* 2007 Jul;130(1-2):14-24. doi: 10.1016/j.pain.2006.10.027. Epub 2006 Dec 28. PMID: 17196338.
- 42) Hargreaves KM, Troullos ES, Dionne RA, Schmidt EA, Schafer SC, Joris JL. Bradykinin is increased during acute and chronic inflammation: therapeutic implications. *Clin Pharmacol Ther.* 1988 Dec;44(6):613-21. doi: 10.1038/clpt.1988.202. PMID: 3197362.
43. A. Fox, G. Wotherspoon, K. McNair¹, L. Hudson², S. Patel, C. Gentry, J. Winter. Regulation and function of spinal and peripheral neuronal B1bradykininreceptors in inflammatory mechanical hyperalgesia. *Pain.* 2003.
44. Rupniak NM, Boyce S, Webb JK, Williams AR, Carlson EJ, Hill RG, Borkowski JA, Hess JF. Effects of the bradykinin B1 receptor antagonist des-Arg⁹[Leu⁸]bradykinin and genetic disruption of the B2 receptor on nociception in rats and mice. *Pain.* 1997 May;71(1):89-97. doi: 10.1016/s0304-3959(97)03343-5. PMID: 9200178.
45. Gomez R, Por ED, Berg KA, Clarke WP, Glucksman MJ, Jeske NA. Metallopeptidase inhibition potentiates bradykinin-induced hyperalgesia. *Pain.* 2011 Jul;152(7):1548-1554. doi: 10.1016/j.pain.2011.02.044. Epub 2011 Apr 1. PMID: 21458920; PMCID: PMC3114295.
46. Chen X, Li W, Hiatt SC, Obukhov AG. Novel Roles for Kv7 Channels in Shaping Histamine-Induced Contractions and Bradykinin-Dependent Relaxations in Pig Coronary Arteries. *PLoS One.* 2016 Feb 4;11(2):e0148569. doi: 10.1371/journal.pone.0148569. PMID: 26844882; PMCID: PMC4742238.

47. Vogalis F, Harvey JR, Furness JB. PKA-mediated inhibition of a novel K⁺ channel underlies the slow after-hyperpolarization in enteric AH neurons. *J Physiol*. 2003 May 1;548(Pt 3):801-14. doi: 10.1113/jphysiol.2002.037325. Epub 2003 Mar 14. PMID: 12640013; PMCID: PMC2342885.
48. Nieto-Alamilla G, Márquez-Gómez R, García-Gálvez AM, Morales-Figueroa GE, Arias-Montaña JA. The Histamine H₃ Receptor: Structure, Pharmacology, and Function. *Mol Pharmacol*. 2016 Nov;90(5):649-673. doi: 10.1124/mol.116.104752. Epub 2016 Aug 25. PMID: 27563055.
49. Bongers G, Sallmen T, Passani MB, Mariottini C, Wendelin D, Lozada A, Marle Av, Navis M, Blandina P, Bakker RA, Panula P, Leurs R. The Akt/GSK-3 β axis as a new signaling pathway of the histamine H₃ receptor. *J Neurochem*. 2007 Oct;103(1):248-58. doi: 10.1111/j.1471-4159.2007.04752.x. Epub 2007 Jul 10. PMID: 17623045.
50. Schneider EH, Seifert R. The histamine H₄-receptor and the central and peripheral nervous system: A critical analysis of the literature. *Neuropharmacology*. 2016 Jul;106:116-28. doi: 10.1016/j.neuropharm.2015.05.004. Epub 2015 May 15. PMID: 25986697.
51. Barnes PJ, Brown MJ, Dollery CT, Fuller RW, Heavey DJ, Ind PW. Histamine is released from skin by substance P but does not act as the final vasodilator in the axon reflex. *Br J Pharmacol*. 1986 Aug;88(4):741-5. doi: 10.1111/j.1476-5381.1986.tb16246.x. PMID: 2427144; PMCID: PMC1917064.
52. Obara I, Telezhkin V, Alrashdi I, Chazot PL. Histamine, histamine receptors, and neuropathic pain relief. *Br J Pharmacol*. 2020 Feb;177(3):580-599. doi: 10.1111/bph.14696. Epub 2019 Jun 7. PMID: 31046146; PMCID: PMC7012972.
53. Ferreira SH. Prostaglandins, aspirin-like drugs and analgesia. *Nat New Biol*. 1972 Dec 13;240(102):200-3. doi: 10.1038/newbio240200a0. PMID: 4629913.
54. Ferreira SH, Lorenzetti BB, Corrêa FM. Central and peripheral antialgesic action of aspirin-like drugs. *Eur J Pharmacol*. 1978 Dec 15;53(1):39-48. doi: 10.1016/0014-2999(78)90265-0. PMID: 310771.
55. Moncada S, Ferreira SH, Vane JR. Inhibition of prostaglandin biosynthesis as the mechanism of analgesia of aspirin-like drugs in the dog knee joint. *Eur J Pharmacol*. 1975 Apr;31(2):250-60. doi: 10.1016/0014-2999(75)90047-3. PMID: 1149792.
56. Uda R, Horiguchi S, Ito S, Hyodo M, Hayaishi O. Nociceptive effects induced by intrathecal administration of prostaglandin D₂, E₂, or F₂ α to conscious mice. *Brain Res*. 1990 Feb 26;510(1):26-32. doi: 10.1016/0006-8993(90)90723-o. PMID: 2322844.
57. Burian M, Geisslinger G. COX-dependent mechanisms involved in the antinociceptive action of NSAIDs at central and peripheral sites. *Pharmacol Ther*. 2005 Aug;107(2):139-54. doi: 10.1016/j.pharmthera.2005.02.004. Epub 2005 Apr 19. PMID: 15993252.
58. Sauer SK, Bove GM, Averbek B, Reeh PW. Rat peripheral nerve components release calcitonin gene-related peptide and prostaglandin E₂ in response to noxious

- stimuli: evidence that nervi nervorum are nociceptors. *Neuroscience*. 1999;92(1):319-25. doi: 10.1016/s0306-4522(98)00731-3. PMID: 10392853.
59. Kawabata A. Prostaglandin E2 and pain--an update. *Biol Pharm Bull*. 2011;34(8):1170-3. doi: 10.1248/bpb.34.1170. PMID: 21804201.
60. Christensen MD, Hulsebosch CE. Spinal cord injury and anti-NGF treatment results in changes in CGRP density and distribution in the dorsal horn in the rat. *Exp Neurol*. 1997 Oct;147(2):463-75. doi: 10.1006/exnr.1997.6608. PMID: 9344570.
61. Pezet S, Onténiente B, Jullien J, Junier MP, Grannec G, Rudkin BB, Calvino B. Differential regulation of NGF receptors in primary sensory neurons by adjuvant-induced arthritis in the rat. *Pain*. 2001 Feb 1;90(1-2):113-25. doi: 10.1016/s0304-3959(00)00393-6. PMID: 11166977.
62. Lewin GR, Mendell LM. Regulation of cutaneous C-fiber heat nociceptors by nerve growth factor in the developing rat. *J Neurophysiol*. 1994 Mar;71(3):941-9. doi: 10.1152/jn.1994.71.3.941. PMID: 8201434.
63. Michael GJ, Averill S, Nitkunan A, Rattray M, Bennett DL, Yan Q, Priestley JV. Nerve growth factor treatment increases brain-derived neurotrophic factor selectively in TrkA-expressing dorsal root ganglion cells and in their central terminations within the spinal cord. *J Neurosci*. 1997 Nov 1;17(21):8476-90. doi: 10.1523/JNEUROSCI.17-21-08476.1997. PMID: 9334420; PMCID: PMC6573719.
64. Kim HS, Lee SJ, Kim DS, Cho HJ. Effects of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 on expression of mRNAs encoding c-Fos, neuropeptides and glutamic acid decarboxylase in cultured spinal neurons. *Neuroreport*. 2000 Nov 27;11(17):3873-6. doi: 10.1097/00001756-200011270-00053. PMID: 11117506.
65. Kessler W, Kirchhoff C, Reeh PW, Handwerker HO. Excitation of cutaneous afferent nerve endings in vitro by a combination of inflammatory mediators and conditioning effect of substance P. *Exp Brain Res*. 1992;91(3):467-76. doi: 10.1007/BF00227842. PMID: 1282891.
66. Andrews PV, Helme RD, Thomas KL. NK-1 receptor mediation of neurogenic plasma extravasation in rat skin. *Br J Pharmacol*. 1989 Aug;97(4):1232-8. doi: 10.1111/j.1476-5381.1989.tb12583.x. PMID: 2477105; PMCID: PMC1854634.
67. Payan DG. Neuropeptides and inflammation: the role of substance P. *Annu Rev Med*. 1989;40:341-52. doi: 10.1146/annurev.me.40.020189.002013. PMID: 2471450.
68. Quartara L, Maggi CA. The tachykinin NK1 receptor. Part I: ligands and mechanisms of cellular activation. *Neuropeptides*. 1997 Dec;31(6):537-63. doi: 10.1016/s0143-4179(97)90001-9. PMID: 9574822.
69. Louis SM, Jamieson A, Russell NJ, Dockray GJ. The role of substance P and calcitonin gene-related peptide in neurogenic plasma extravasation and vasodilatation in the rat. *Neuroscience*. 1989;32(3):581-6. doi: 10.1016/0306-4522(89)90281-9. PMID: 2481241.
70. Eskandari F, Webster JI, Sternberg EM. Neural immune pathways and their connection to inflammatory diseases. *Arthritis Res Ther*. 2003;5(6):251-65. doi: 10.1186/ar1002. Epub 2003 Sep 23. PMID: 14680500; PMCID: PMC333413.

71. Dina OA, Parada CA, Yeh J, Chen X, McCarter GC, Levine JD. Integrin signaling in inflammatory and neuropathic pain in the rat. *Eur J Neurosci*. 2004 Feb;19(3):634-42. doi: 10.1111/j.1460-9568.2004.03169.x. PMID: 14984413.
72. Folgueras AR, Valdés-Sánchez T, Llano E, Menéndez L, Baamonde A, Denlinger BL, Belmonte C, Juárez L, Lastra A, García-Suárez O, Astudillo A, Kirstein M, Pendás AM, Fariñas I, López-Otín C. Metalloproteinase MT5-MMP is an essential modulator of neuro-immune interactions in thermal pain stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Sep 22;106(38):16451-6. doi: 10.1073/pnas.0908507106. Epub 2009 Sep 4. PMID: 19805319; PMCID: PMC2752566.
73. Butour JL, Moisand C, Mazarguil H, Mollereau C, Meunier JC. Recognition and activation of the opioid receptor-like ORL 1 receptor by nociceptin, nociceptin analogs and opioids. *Eur J Pharmacol*. 1997 Feb 19;321(1):97-103. doi: 10.1016/s0014-2999(96)00919-3. PMID: 9083791.
74. Numazaki M, Tominaga M. Nociception and TRP Channels. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*. 2004 Dec;3(6):479-85. doi: 10.2174/1568007043336789. PMID: 15578965.
75. Noorbakhsh F, Vergnolle N, Hollenberg MD, Power C. Proteinase-activated receptors in the nervous system. *Nat Rev Neurosci*. 2003 Dec;4(12):981-90. doi: 10.1038/nrn1255. PMID: 14682360.
76. Ren K, Dubner R. Interactions between the immune and nervous systems in pain. *Nat Med*. 2010 Nov;16(11):1267-76. doi: 10.1038/nm.2234. Epub 2010 Oct 14. PMID: 20948535; PMCID: PMC3077564.
77. Ringkamp M, Raja SN, Campbell JN, Meyer RA. Peripheral mechanisms of cutaneous nociception. In: McMahon SB, Koltzenburg M, Tracey I, Turk DC, editors. *Wall and Melzack's textbook of pain*. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 2013. p. 1–30.
78. Moayedi M, Davis KD. Theories of pain: from specificity to gate control. *J Neurophysiol*. 2013 Jan;109(1):5-12. doi: 10.1152/jn.00457.2012. Epub 2012 Oct 3. PMID: 23034364.
79. Dallenbach KM. Pain: history and present status. *Am J Psychol*52: 331–347,1939.
80. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science*. 1965 Nov 19;150(3699):971-9. doi: 10.1126/science.150.3699.971. PMID: 5320816.
81. Braz J, Solorzano C, Wang X, Basbaum AI. Transmitting pain and itch messages: a contemporary view of the spinal cord circuits that generate gate control. *Neuron*. 2014 May 7;82(3):522-36. doi: 10.1016/j.neuron.2014.01.018. PMID: 24811377; PMCID: PMC4492533.
82. Miraucourt LS, Dallel R, Voisin DL. Glycine inhibitory dysfunction turns touch into pain through PKCgamma interneurons. *PLoS One*. 2007 Nov 7;2(11):e1116. doi: 10.1371/journal.pone.0001116. PMID: 17987109; PMCID: PMC2043493.

83. Ahmadi S, Lippross S, Neuhuber WL, Zeilhofer HU. PGE(2) selectively blocks inhibitory glycinergic neurotransmission onto rat superficial dorsal horn neurons. *Nat Neurosci.* 2002 Jan;5(1):34-40. doi: 10.1038/nn778. PMID: 11740501.
84. Dirig DM, Yaksh TL. Intrathecal baclofen and muscimol, but not midazolam, are antinociceptive using the rat-formalin model. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995 Oct;275(1):219-27. PMID: 7562553.
85. Todd AJ, Spike RC. The localization of classical transmitters and neuropeptides within neurons in laminae I-III of the mammalian spinal dorsal horn. *Prog Neurobiol.* 1993 Nov;41(5):609-45. doi: 10.1016/0301-0082(93)90045-t. PMID: 7904359.
86. Todd AJ. Immunohistochemical evidence that acetylcholine and glycine exist in different populations of GABAergic neurons in lamina III of rat spinal dorsal horn. *Neuroscience.* 1991;44(3):741-6. doi: 10.1016/0306-4522(91)90093-4. PMID: 1754057.
87. Laing I, Todd AJ, Heizmann CW, Schmidt HH. Subpopulations of GABAergic neurons in laminae I-III of rat spinal dorsal horn defined by coexistence with classical transmitters, peptides, nitric oxide synthase or parvalbumin. *Neuroscience.* 1994 Jul;61(1):123-32. doi: 10.1016/0306-4522(94)90065-5. PMID: 7526265.
88. Puskár Z, Polgár E, Todd AJ. A population of large lamina I projection neurons with selective inhibitory input in rat spinal cord. *Neuroscience.* 2001;102(1):167-76. doi: 10.1016/S0306-4522(00)00445-0. PMID: 11226680.
89. Kosaka T, Tauchi M, Dahl JL. Cholinergic neurons containing GABA-like and/or glutamic acid decarboxylase-like immunoreactivities in various brain regions of the rat. *Exp Brain Res.* 1988;70(3):605-17. doi: 10.1007/BF00247609. PMID: 3384059.
90. Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain.* 1999 Dec;83(3):389-400. doi: 10.1016/S0304-3959(99)00154-2. PMID: 10568846.
91. Price DD, Mao J, Frenk H, Mayer DJ. The N-methyl-D-aspartate receptor antagonist dextromethorphan selectively reduces temporal summation of second pain in man. *Pain.* 1994 Nov;59(2):165-174. doi: 10.1016/0304-3959(94)90069-8. PMID: 7892014.
92. Duggan AW, Morton CR, Zhao ZQ, Hendry IA. Noxious heating of the skin releases immunoreactive substance P in the substantia gelatinosa of the cat: a study with antibody microprobes. *Brain Res.* 1987 Feb 17;403(2):345-9. doi: 10.1016/0006-8993(87)90073-4. PMID: 2435371.
93. Schaible HG, Jarrott B, Hope PJ, Duggan AW. Release of immunoreactive substance P in the spinal cord during development of acute arthritis in the knee joint of the cat: a study with antibody microprobes. *Brain Res.* 1990 Oct 8;529(1-2):214-23. doi: 10.1016/0006-8993(90)90830-5. PMID: 1704282.
94. Hökfelt T, Kellerth JO, Nilsson G, Pernow B. Substance p: localization in the central nervous system and in some primary sensory neurons. *Science.* 1975 Nov 28;190(4217):889-90. doi: 10.1126/science.242075. PMID: 242075.

95. Brown JL, Liu H, Maggio JE, Vigna SR, Mantyh PW, Basbaum AI. Morphological characterization of substance P receptor-immunoreactive neurons in the rat spinal cord and trigeminal nucleus caudalis. *J Comp Neurol.* 1995 Jun 5;356(3):327-44. doi: 10.1002/cne.903560302. PMID: 7642798.
96. Ji RR, Woolf CJ. Neuronal plasticity and signal transduction in nociceptive neurons: implications for the initiation and maintenance of pathological pain. *Neurobiol Dis.* 2001 Feb;8(1):1-10. doi: 10.1006/nbdi.2000.0360. PMID: 11162235.
97. Hucho T, Levine JD. Signaling pathways in sensitization: toward a nociceptor cell biology. *Neuron.* 2007 Aug 2;55(3):365-76. doi: 10.1016/j.neuron.2007.07.008. PMID: 17678851.
98. Petrenko AB, Yamakura T, Baba H, Shimoji K. The role of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in pain: a review. *Anesth Analg.* 2003 Oct;97(4):1108-1116. doi: 10.1213/01.ANE.0000081061.12235.55. PMID: 14500166.
99. Khasabov SG, Rogers SD, Ghilardi JR, Peters CM, Mantyh PW, Simone DA. Spinal neurons that possess the substance P receptor are required for the development of central sensitization. *J Neurosci.* 2002 Oct 15;22(20):9086-98. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-20-09086.2002. PMID: 12388616; PMCID: PMC6757691.
100. Radhakrishnan V, Henry JL. Novel substance P antagonist, CP-96,345, blocks responses of cat spinal dorsal horn neurons to noxious cutaneous stimulation and to substance P. *Neurosci Lett.* 1991 Oct 28;132(1):39-43. doi: 10.1016/0304-3940(91)90428-v. PMID: 1724068.
101. Salter MW, Henry JL. Responses of functionally identified neurones in the dorsal horn of the cat spinal cord to substance P, neurokinin A and physalaemin. *Neuroscience.* 1991;43(2-3):601-10. doi: 10.1016/0306-4522(91)90319-j. PMID: 1717888.
102. Chung K, Lee WT, Carlton SM. The effects of dorsal rhizotomy and spinal cord isolation on calcitonin gene-related peptide-labeled terminals in the rat lumbar dorsal horn. *Neurosci Lett.* 1988 Jul 19;90(1-2):27-32. doi: 10.1016/0304-3940(88)90781-1. PMID: 3261850.
103. Conrath M, Taquet H, Pohl M, Carayon A. Immunocytochemical evidence for calcitonin gene-related peptide-like neurons in the dorsal horn and lateral spinal nucleus of the rat cervical spinal cord. *J Chem Neuroanat.* 1989 Nov-Dec;2(6):335-47. PMID: 2610948.
104. Kruger L, Sternini C, Brecha NC, Mantyh PW. Distribution of calcitonin gene-related peptide immunoreactivity in relation to the rat central somatosensory projection. *J Comp Neurol.* 1988 Jul 8;273(2):149-62. doi: 10.1002/cne.902730203. PMID: 3047185.
105. McMahon SB, Malcangio M. Current challenges in glia-pain biology. *Neuron.* 2009 Oct 15;64(1):46-54. doi: 10.1016/j.neuron.2009.09.033. PMID: 19840548.
106. Clark AK, Staniland AA, Marchand F, Kaan TK, McMahon SB, Malcangio M. P2X7-dependent release of interleukin-1beta and nociception in the spinal cord following lipopolysaccharide. *J Neurosci.* 2010 Jan 13;30(2):573-82. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3295-09.2010. PMID: 20071520; PMCID: PMC2880485.

107. Reeve AJ, Patel S, Fox A, Walker K, Urban L. Intrathecally administered endotoxin or cytokines produce allodynia, hyperalgesia and changes in spinal cord neuronal responses to nociceptive stimuli in the rat. *Eur J Pain*. 2000;4(3):247-57. doi: 10.1053/eujp.2000.0177. PMID: 10985868.
108. Gustafson-Vickers SL, Lu VB, Lai AY, Todd KG, Ballanyi K, Smith PA. Long-term actions of interleukin-1beta on delay and tonic firing neurons in rat superficial dorsal horn and their relevance to central sensitization. *Mol Pain*. 2008 Dec 17;4:63. doi: 10.1186/1744-8069-4-63. PMID: 19091115; PMCID: PMC2625335.
109. Morenilla-Palao C, Planells-Cases R, García-Sanz N, Ferrer-Montiel A. Regulated exocytosis contributes to protein kinase C potentiation of vanilloid receptor activity. *J Biol Chem*. 2004 Jun 11;279(24):25665-72. doi: 10.1074/jbc.M311515200. Epub 2004 Apr 5. PMID: 15066994.
110. Van Buren JJ, Bhat S, Rotello R, Pauza ME, Premkumar LS. Sensitization and translocation of TRPV1 by insulin and IGF-I. *Mol Pain*. 2005 Apr 27;1:17. doi: 10.1186/1744-8069-1-17. PMID: 15857517; PMCID: PMC1142339.
111. Souza AL, Moreira FA, Almeida KR, Bertollo CM, Costa KA, Coelho MM. In vivo evidence for a role of protein kinase C in peripheral nociceptive processing. *Br J Pharmacol*. 2002 Jan;135(1):239-47. doi: 10.1038/sj.bjp.0704434. PMID: 11786500; PMCID: PMC1573102.
112. Ji RR, Baba H, Brenner GJ, Woolf CJ. Nociceptive-specific activation of ERK in spinal neurons contributes to pain hypersensitivity. *Nat Neurosci*. 1999 Dec;2(12):1114-9. doi: 10.1038/16040. PMID: 10570489.
113. Ji RR, Samad TA, Jin SX, Schmoll R, Woolf CJ. p38 MAPK activation by NGF in primary sensory neurons after inflammation increases TRPV1 levels and maintains heat hyperalgesia. *Neuron*. 2002 Sep 26;36(1):57-68. doi: 10.1016/s0896-6273(02)00908-x. PMID: 12367506.
114. Mizushima T, Obata K, Yamanaka H, Dai Y, Fukuoka T, Tokunaga A, Mashimo T, Noguchi K. Activation of p38 MAPK in primary afferent neurons by noxious stimulation and its involvement in the development of thermal hyperalgesia. *Pain*. 2005 Jan;113(1-2):51-60. doi: 10.1016/j.pain.2004.09.038. PMID: 15621364.
115. Kramer RM, Roberts EF, Um SL, Börsch-Haubold AG, Watson SP, Fisher MJ, Jakubowski JA. p38 mitogen-activated protein kinase phosphorylates cytosolic phospholipase A2 (cPLA2) in thrombin-stimulated platelets. Evidence that proline-directed phosphorylation is not required for mobilization of arachidonic acid by cPLA2. *J Biol Chem*. 1996 Nov 1;271(44):27723-9. doi: 10.1074/jbc.271.44.27723. PMID: 8910365.
116. Yaksh TL, Hua XY, Kalcheva I, Nozaki-Taguchi N, Marsala M. The spinal biology in humans and animals of pain states generated by persistent small afferent input. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Jul 6;96(14):7680-6. doi: 10.1073/pnas.96.14.7680. PMID: 10393880; PMCID: PMC33601.
117. Widmann C, Gibson S, Jarpe MB, Johnson GL. Mitogen-activated protein kinase: conservation of a three-kinase module from yeast to human. *Physiol Rev*. 1999 Jan;79(1):143-80. doi: 10.1152/physrev.1999.79.1.143. PMID: 9922370.

118. Pollock J, McFarlane SM, Connell MC, Zehavi U, Vandenabeele P, MacEwan DJ, Scott RH. TNF-alpha receptors simultaneously activate Ca²⁺ mobilisation and stress kinases in cultured sensory neurones. *Neuropharmacology*. 2002 Jan;42(1):93-106. doi: 10.1016/s0028-3908(01)00163-0. PMID: 11750919.
119. Kolaj M, Cerne R, Cheng G, Brickey DA, Randić M. Alpha subunit of calcium/calmodulin-dependent protein kinase enhances excitatory amino acid and synaptic responses of rat spinal dorsal horn neurons. *J Neurophysiol*. 1994 Nov;72(5):2525-31. doi: 10.1152/jn.1994.72.5.2525. PMID: 7884477.
120. Ji RR, Shi TJ, Xu ZQ, Zhang Q, Sakagami H, Tsubochi H, Kondo H, Hökfelt T. Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase type IV in dorsal root ganglion: colocalization with peptides, axonal transport and effect of axotomy. *Brain Res*. 1996 May 20;721(1-2):167-73. doi: 10.1016/0006-8993(95)01316-4. PMID: 8793097.
121. Mo Y, Liu B, Qiu S, Wang X, Zhong L, Han X, Mi F. Down-regulation of microRNA-34c-5p alleviates neuropathic pain via the SIRT1/STAT3 signaling pathway in rat models of chronic constriction injury of sciatic nerve. *J Neurochem*. 2020 Aug;154(3):301-315. doi: 10.1111/jnc.14998. Epub 2020 Mar 24. PMID: 32126145.
122. Willis WD, Westlund KN. Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain. *J Clin Neurophysiol*. 1997 Jan;14(1):2-31. doi: 10.1097/00004691-199701000-00002. PMID: 9013357; PMCID: PMC7859971.
123. Dubner R, Bennett GJ. Spinal and trigeminal mechanisms of nociception. *Annu Rev Neurosci*. 1983;6:381-418. doi: 10.1146/annurev.ne.06.030183.002121. PMID: 6132587.
124. Price DD, Dubner R, Hu JW. Trigeminothalamic neurons in nucleus caudalis responsive to tactile, thermal, and nociceptive stimulation of monkey's face. *J Neurophysiol*. 1976 Sep;39(5):936-53. doi: 10.1152/jn.1976.39.5.936. PMID: 824411.
125. Magnusson KR, Clements JR, Larson AA, Madl JE, Beitz AJ. Localization of glutamate in trigeminothalamic projection neurons: a combined retrograde transport-immunohistochemical study. *Somatosens Res*. 1987;4(3):177-90. doi: 10.3109/07367228709144605. PMID: 2882592.
126. Persson S, Broman J. Glutamate, but not aspartate, is enriched in trigeminothalamic tract terminals and associated with their synaptic vesicles in the rat nucleus submedius. *Exp Brain Res*. 2004 Jul;157(2):152-61. doi: 10.1007/s00221-004-1837-x. Epub 2004 Feb 17. PMID: 14968283.
- 127) Ericson AC, Blomqvist A, Craig AD, Ottersen OP, Broman J. Evidence for glutamate as neurotransmitter in trigemino- and spinothalamic tract terminals in the nucleus submedius of cats. *Eur J Neurosci*. 1995 Feb 1;7(2):305-17. doi: 10.1111/j.1460-9568.1995.tb01066.x. PMID: 7757265.
128. Standaert DG, Watson SJ, Houghten RA, Saper CB. Opioid peptide immunoreactivity in spinal and trigeminal dorsal horn neurons projecting to the parabrachial nucleus in the rat. *J Neurosci*. 1986 May;6(5):1220-6. doi: 10.1523/JNEUROSCI.06-05-01220.1986. PMID: 3012010; PMCID: PMC6568574.

129. Leah J, Menétrey D, de Pommery J. neuropeptides in long ascending spinal tract cells in the rat: evidence for parallel processing of ascending information. *Neuroscience*. 1988 Jan;24(1):195-207. doi: 10.1016/0306-4522(88)90323-5. PMID: 3368049.
130. Ju G, Melander T, Ceccatelli S, Hökfelt T, Frey P. Immunohistochemical evidence for a spinothalamic pathway co-containing cholecystokinin- and galanin-like immunoreactivities in the rat. *Neuroscience*. 1987 Feb;20(2):439-56. doi: 10.1016/0306-4522(87)90103-5. PMID: 2438590.
131. Napadow V, Sclocco R, Henderson LA. Brainstem neuroimaging of nociception and pain circuitries. *Pain Rep*. 2019 Aug 7;4(4):e745. doi: 10.1097/PR9.0000000000000745. PMID: 31579846; PMCID: PMC6727990.
132. Garcia-Larrea L, Peyron R. Pain matrices and neuropathic pain matrices: a review. *Pain*. 2013 Dec;154 Suppl 1:S29-S43. doi: 10.1016/j.pain.2013.09.001. Epub 2013 Sep 8. PMID: 24021862.
133. Ossipov MH, Morimura K, Porreca F. Descending pain modulation and chronification of pain. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2014 Jun;8(2):143-51. doi: 10.1097/SPC.0000000000000055. PMID: 24752199; PMCID: PMC4301419.
134. Suzuki R, Rygh LJ, Dickenson AH. Bad news from the brain: descending 5-HT pathways that control spinal pain processing. *Trends Pharmacol Sci*. 2004 Dec;25(12):613-7. doi: 10.1016/j.tips.2004.10.002. PMID: 15530638.
135. Henry MS, Gendron L, Tremblay ME, Drolet G. Enkephalins: Endogenous Analgesics with an Emerging Role in Stress Resilience. *Neural Plast*. 2017;2017:1546125. doi: 10.1155/2017/1546125. Epub 2017 Jul 11. PMID: 28781901; PMCID: PMC5525068.
136. Bencherif B, Fuchs PN, Sheth R, Dannals RF, Campbell JN, Frost JJ. Pain activation of human supraspinal opioid pathways as demonstrated by [¹¹C]-carfentanil and positron emission tomography (PET). *Pain*. 2002 Oct;99(3):589-598. doi: 10.1016/S0304-3959(02)00266-X. PMID: 12406535.
137. Benson S, Siebert C, Koenen LR, Engler H, Kleine-Borgmann J, Bingel U, Icenhour A, Elsenbruch S. Cortisol affects pain sensitivity and pain-related emotional learning in experimental visceral but not somatic pain: a randomized controlled study in healthy men and women. *Pain*. 2019 Aug;160(8):1719-1728. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001579. PMID: 31335642.
138. Dussor G, Koerber HR, Oaklander AL, et al 2009. Nucleotide signaling and cutaneous mechanisms of pain transduction. *Brain Research Reviews* 60:24–35.
139. Susan Standring. Spinal cord: internal organization. *Gray's anatomy*, 41ed., p. 294. Elsevier, 2016.
140. S. Warren, R.P. Yezierski, and N.F. Capra. The Somatosensory System II: Nociception, Thermal Sense, and Touch. *Fundamental Neuroscience For Basic And Clinical Applications*. D. Haines, 4ed, p. 247. Elsevier, 2013
141. S. Warren, N.F. Capra, and R.P. Yezierski. The Somatosensory System I: Tactile Discrimination and Position Sense. *Fundamental Neuroscience For Basic And Clinical Applications*. D. Haines, 4ed, p. 248. Elsevier, 2013.

В.Я. Бабченко, Р.С. Киселев

ПАТОБИОЛОГИЯ ЧУВСТВА БОЛИ:
НА ПУТИ ОТ РЕЦЕПТОРА ДО ОСОЗНАНИЯ

В авторской редакции

Отпечатано ООО «Союзник»
в полном соответствии с качеством предоставленного оригинал-макета издательства
АНО ДПО «СИНМО»

Подписано в печать 10.05. 2024
Бумага офсетная. Печать офсетная.
Формат 60x84/8. Гарнитура «Times New Roman».
Усл. печ. л. 2,53
Тираж 500. Заказ 1005/24

Издание АНО ДПО «Сибирский институт непрерывного медицинского образования»,
630009, г. Новосибирск, ул. Добролюбова 18/1

Отпечатано: ООО «Союзник»
630005, г. Новосибирск, Демьяна Бедного, 55 оф. 115