



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.16.2.063>



Аленикова О.А.

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии,
Минск, Беларусь

Полифакторность хронической боли: понимание основополагающих механизмов и путь к успешной терапии

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 17.02.2026

Принята: 21.05.2026

Контакты: alenikovaolga@gmail.com

Резюме

Структура хронической боли – смешанная по своей природе и представлена сочетанием нейропатического, ноцицептивного, а в ряде случаев и дисфункционального (ноципластического) компонентов. Для развития хронической боли недостаточно только лишь повреждения соматосенсорной нервной системы, требуется ряд условий, приводящих к нарушению системной регуляции болевой чувствительности, а также наличие предрасполагающих факторов, таких как психоэмоциональные нарушения, социокультурные, когнитивные и поведенческие особенности, возраст, гормональный фон и тесно связанная с ним гендерная принадлежность, нарушения сна. Перечисленные факторы, как и персональная позиция и убеждения пациента, а также его отношение к проводимому лечению оказывают существенное влияние и на интенсивность боли, и на эффективность проводимой терапии. В статье рассматриваются биологические механизмы, лежащие в основе эффектов ноцебо и плацебо, с выводом о том, что негативные и позитивные ожидания являются мощными модулирующими поведенческими факторами, которые должны приниматься во внимание при проведении успешной психотерапии.

При рассмотрении проблемы возрастного и гендерного факторов в статье также обсуждается новый класс биологически активных веществ, к которым относят нейростероиды. Нейростероиды активно изучаются как перспективное направление в лечении хронической боли, сопутствующей тревоги и депрессии, предлагая альтернативу или дополнение к антидепрессантам и антиконвульсантам. Отдельно были отмечены важные особенности действия пароксетина, заключающиеся в увеличении концентрации нейростероидов в кортиколимбических зонах головного мозга и способности влиять на эндогенную опиоидную систему, что наделяет его дополнительными преимуществами в лечении тревожно-депрессивных расстройств при хронической боли.

Ключевые слова: хроническая боль, лимфатическая система, плацебо, ноцебо, нейростероиды, пароксетин

Alenikova O.

Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Multifactorial Nature of Chronic Pain: Understanding the Underlying Mechanisms and Pathways to Successful Therapy

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 17.02.2026

Accepted: 21.05.2026

Contact: alenikovaolga@gmail.com

Abstract

The structure of chronic pain is mixed in nature and is represented by a combination of neuropathic, nociceptive, and, in some cases, dysfunctional (nociplastic) components. Chronic pain does not arise only as a result of somatosensory nervous system damage; a combination of factors leading to a disruption in the systemic pain sensitivity regulation is required, as well as certain predisposing factors, such as psychoemotional disorders, social and cultural, cognitive, and behavioral characteristics, age, hormonal status and its close-related gender identity, and sleep disturbances. These factors, along with patients' personal beliefs and attitudes, as well as their adherence to the prescribed therapy, significantly affect both pain intensity and the therapy effectiveness. The article presents biological mechanisms underlying the nocebo and placebo effects, concluding that negative and positive expectations are powerful behavioral modulator factors that should be taken into account when conducting successful psychotherapy.

While considering the issue of age and gender factors, the article also discusses a new class of biologically active substances, known as neurosteroids. Neurosteroids are being actively explored as a promising approach to treating chronic pain and associated anxiety and depression, offering an alternative or complement to antidepressants and anticonvulsants. Particular attention was drawn to key mechanisms of paroxetine's action, consisting in an increase in neurosteroids levels in the corticolimbic regions of the brain, and its ability to affect the endogenous opioid system, thus providing additional benefits when treating anxiety-depressive disorders in chronic pain.

Keywords: chronic pain, glymphatic system, placebo, nocebo, neurosteroids, paroxetine

Хроническая боль (ХБ) представляет собой одну из самых серьезных медицинских проблем в мире с точки зрения как социальных, так и экономических издержек, часто вызывая трудно курабельные физические и психологические страдания. Отсутствие биологических маркеров боли, которые могли бы помочь в постановке более точных диагнозов и прогнозов, создают дополнительные трудности в лечении ХБ. К ХБ относят боль, которая продолжается сверх нормального периода заживления. IASP (Международная ассоциация по изучению боли) называет срок около 3 месяцев. При этом идентификация и устранение повреждения не всегда сопровождаются исчезновением болевого синдрома.



Хроническая боль – распространенная глобальная проблема, затрагивающая около 20–30% взрослого населения мира [1]. В России распространенность достигает 43%, по данным анкетирования взрослых россиян путем всероссийского телефонного опроса. Чаще страдают женщины, пожилые люди [2]. Распространенность ХБ в Беларуси также широка, и у лиц старше 60 лет уровень заболеваемости варьируется от 27 до 86%, являясь серьезной медико-социальной проблемой [3].

Структура ХБ, как правило, смешанная по своей природе и представлена сочетанием нейропатического, ноцицептивного, а в ряде случаев и дисфункционального (ноципластического) компонентов. Ноцицептивная боль – это тип боли, который возникает в ответ на физическое повреждение или раздражение тканей в организме. Служит важной функцией защиты, предупреждая организм об угрозах (обычно описывается как острая и локализованная). Нейропатическая боль появляется при повреждении периферической нервной системы или центральных отделов соматосенсорного анализатора, что приводит к нарушению контроля возбудимости ноцицептивных нейронов в структурах спинного и головного мозга. Дисфункциональные (психогенные) боли – это боли, возникновение которых нельзя объяснить соматическими заболеваниями или повреждением нервной системы. Появление дисфункциональных болей связано с психологическими факторами, а не с актуальным повреждением тканей или структур соматосенсорной нервной системы [4]. В настоящее время диагноз психогенной боли является чаще диагнозом исключения. Тем не менее уже по характеристикам болевого синдрома можно предположить ее психогенный характер. Основные черты психогенного болевого синдрома:

- нет четкого начала, боль плохо локализована;
- могут быть выявлены неанатомические симптомы в виде «болей во всей ноге»;
- интенсивность боли связана с настроением пациента;
- боль не купируется обезболивающими средствами, но облегчается при приеме антидепрессантов и седативных препаратов;
- боль не беспокоит пациента во время сна;
- боль может сопровождаться невротическими расстройствами или расстройствами личности.

Кукушкин М.Л. в своих работах очень точно описал суть психогенной боли: «Боль в данном случае уменьшает внутренний конфликт, являясь приспособительной реакцией, которая отвлекает внимание пациента от душевных тревог и неосознанно понимается как выигрыш. Естественное в этих условиях сочувствие со стороны окружающих, внимательное отношение и забота родственников могут закрепляться у определенной группы пациентов в симптомокомплекс болевого поведения с жалобами на боль, стонами, мимикой страдальца, формируя "защитное поведение" при очередном психологическом конфликте. Такой пациент, чувствуя себя ослабленным и не готовым принять на себя ответственность за решение сложившихся проблем, и в дальнейшем скорее предпочтет поведение, связанное с болью, чем попытается возвратиться к работе, преодолеть возникшую трудность» [5].

Согласно современным представлениям, ХБ отличается от острой не только временными характеристиками, для ее развития недостаточно только лишь повреждения соматосенсорной нервной системы, но требуется ряд условий, приводящих

к нарушению системной регуляции болевой чувствительности. В общей структуре боли можно выделить 5 основных компонентов [6]:

- перцептуальный (позволяет определить место повреждения);
- эмоционально-аффективный (отражает психоэмоциональную реакцию на повреждение);
- вегетативный (связан с рефлекторным изменением тонуса симпатoadренальной системы);
- двигательный (направлен на устранение действия повреждающих стимулов);
- когнитивный (участвует в формировании субъективного отношения к испытываемой в данный момент боли на основе накопленного опыта).

Вместе с тем в подборе терапии необходимо учитывать и предрасполагающие факторы хронизации боли: 1) первичное исходное конституциональное и/или вторичное нарушение взаимодействия ноцицептивной и антиноцицептивной систем; 2) психоэмоциональные нарушения; 3) психологические, социокультурные, когнитивные и поведенческие составляющие; 4) возраст пациента; 5) гормональный фон и тесно связанная с ним гендерная принадлежность; 6) генетическая предрасположенность; 7) нарушения сна. Перечисленные компоненты, как и персональная позиция и убеждения пациента, его привычки, а также его отношение к проводимому лечению оказывают существенное влияние и на интенсивность боли, и на эффективность проводимой терапии [7].

При дисбалансе во взаимодействии ноцицептивной и антиноцицептивной систем наблюдается избыточная активация структур, отвечающих за восприятие и проведение болевых сигналов, при этом активность собственных противоболевых систем организма оказывается недостаточной [5]. 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 (околоводопроводного серого вещества, ядер покрышки, варолиева моста и продолговатого мозга) модулирующие боль процессы, которые дополнительно повышают активность ноцицептивных нейронов задних рогов спинного мозга [8]. Это приводит к центральной сенситизации, выражающейся в усилении восприятия болевых сигналов, и в конечном итоге способствует хронизации боли.

Исходя из того, что боль рассматривается как комплексный процесс, при котором деятельность сенсорных систем интегрирована с активностью других мозговых систем, осуществляющих эмоциональные, вегетативные и другие функции, хронические болевые синдромы почти всегда сосуществуют с тревожными и депрессивными расстройствами. Боль с одной стороны и тревога и депрессия с другой являются взаимозависимыми: ХБ создает условия для развития тревожно-депрессивных расстройств, а они, в свою очередь, повышают болевую чувствительность (снижают болевой порог), делая физические ощущения более интенсивными. При этом выделяют 3 варианта проявления взаимозависимости депрессия – боль:

- хроническая боль, приводящая к депрессии;
- депрессия как предиктор хронизации боли;
- коморбидный вариант развития депрессии и боли [9].



Существование депрессии и боли может быть объяснено общими нейробиологическими механизмами, связанными с активностью различных нейротрансмиттеров (субстанция Р, серотонин, норадреналин, допамин, мозговой нейротрофический фактор и ГАМК), функциональная активность которых изменена и при ХБ, и при депрессии [10]. В большей степени изучены серотонинергические и норадренергические механизмы, участвующие в патогенезе депрессии и одновременно являющиеся частью противоболевой системы головного мозга [11]. На основании этого и был создан ряд лекарственных средств для лечения ХБ и депрессии, относящихся к разным фармакологическим группам, в основе действия которых лежит влияние на указанные нейротрансмиттерные системы.

Помимо тревоги и депрессии, к эмоциональному компоненту, усиливающему/снижающему болевое восприятие, следует также относить аффективные реакции и позитивные эмоции.

Исследований, изучающих влияние на боль кратковременных аффективных эмоциональных реакций, таких как гнев, проводилось гораздо меньше. Подобные аффективные всплески вызывают усиление болевой чувствительности, что было подтверждено при анализе дневников пациентов с ХБ в спине. Помимо прямого воздействия на болевую чувствительность, аффект также может оказать негативное влияние на исход лечения и способствовать развитию личностных проблем [12].

Ряд исследователей описывают влияние положительных эмоций на болевую чувствительность, при этом были обнаружены как их корреляция, так и независимое изменение. Экспериментальные исследования на здоровых людях показали, что положительные эмоции приводят к снижению болевой чувствительности. Положительные эмоции также могут оказывать протективное воздействие в отношении трансформации острой боли в хроническую, так как эти эмоции препятствуют развитию или нивелируют ощущение страха, связанного с болью [13].

У пациентов с ХБ, как правило, наблюдаются нарушения сна, выраженность которых коррелирует с длительностью заболевания и интенсивностью боли [14]. Типичные расстройства сна при ХБ – частые пробуждения среди ночи, отсутствие ощущения отдыха после сна. Расстройства сна и боль также часто выступают в качестве сочетанной патологии и приводят к серьезным негативным влияниям на здоровье и качество жизни. Доказано, что инсомния значительно сильнее увеличивает риск развития ХБ, чем болевой синдром провоцирует нарушение сна [15]. Расстройства сна диагностируют у 67–88% пациентов с хроническими болевыми синдромами, и не менее 50% лиц с инсомнией страдают от ХБ [16]. Хотя точный механизм этой ассоциации неизвестен, в литературе представлены исследования, в которых отмечены схожие изменения в функционировании стволовых и гипоталамических структур мозга, нейронные сети которых участвуют в регуляции не только боли, но и цикла сон – бодрствование [17]. Двухнаправленная связь ХБ и сна поддерживается несколькими общими механизмами, такими как активация лимбической системы, нарушение регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Изменение архитектоники сна проявляется фрагментацией сна с частыми пробуждениями, что влечет за собой редукцию или отсутствие 3-й стадии NREM-сна (дельта-сон). Это очень важная фаза, необходимая для восстановления ресурсов мозга и когнитивных процессов. Кроме того, именно с этой фазой сна связана наибольшая активность глимфатической системы. Продукты метаболизма, включая нейротоксичные продукты распада белков,

такие как бета-амилоид, выводятся этим путем. Нарушения сна вместе с ХБ негативно влияют на гомеостаз мозга, склоняя систему к нейровоспалению, что вызывает снижение глимфатического клиренса.

В диагностической концепции боли, разработанной Международной ассоциацией боли (IASP) в 2020 г., введено новое понятийное звено определения боли – «или напоминающее... неприятное сенсорное/эмоциональное переживание, связанное с действительным или потенциальным повреждением тканей». Это дополнение указывает на большую роль памяти в переживании болевого ощущения. Таким образом, в возникновении ощущения боли обозначен когнитивный компонент, который в значительной степени изменяет восприятие боли, и в этих случаях болевое ощущение и сопровождающее его поведение могут не соответствовать тяжести повреждения. Исследования последних 15 лет, посвященные нейробиологии боли, базируются на том, что боль представляет собой эмоциональный и когнитивный опыт. Как показали исследования с использованием функциональной МРТ, проноцицептивные и ингибиторные системы остаются основными путями, по которым когнитивные и эмоциональные влияния изменяют переживание боли и болевые ощущения в эффектах плацебо [18, 19]. Известный факт о повышении частоты появления ХБ с возрастом и у пациентов с деменцией позволяет объяснить еще один механизм, связанный со снижением активности наиболее мощного, модулирующего боль источника нисходящего пути, тормозящего восходящие болевые сигналы, – дорсолатеральной префронтальной коры (DLPFC). При снижении ее активности нарушается баланс между двумя системами – болевой и противоболевой [20]. Это является еще одним подтверждением эффективности антидепрессантов, влияющих на восстановление активности DLPFC, сниженной в результате развития депрессии и тревоги, ассоциированных с болью, а также антиконвульсантов, способных гасить патологическую доминанту в лимбических структурах. Потерю серого вещества DLPFC обуславливают также медикаменты или наркотические вещества, оказывающие токсическое влияние на DLPFC. Необходимо учитывать это при лечении и не злоупотреблять обезболивающими средствами, длительное применение которых может привести к снижению болевого порога [21].

На практике очень часто эффект плацебо расценивается в пользу функциональных расстройств. Но плацебо – это не просто эффект самовнушения, а сложный психофизиологический процесс, в котором задействованы реальные нейронные механизмы мозга. При ХБ плацебо демонстрирует крайне высокий уровень, сопоставимый с действием ЛС.

В период ожидания эффекта плацебо наблюдается активация когнитивно-лимбических областей мозга и усиление экспрессии μ -опиоидных рецепторов, что свидетельствует о нейробиологической основе этого явления. Этот процесс включает в себя как когнитивное ожидание (связанное с префронтальной корой и другими лимбическими структурами), так и эндогенное обезболивание (выделение собственных опиоидов), что в сумме формирует плацебо-эффект. Ключевой структурой в этих процессах оказалось прилежащее ядро (NAcc), получающее дофаминовые проекции в предвидении или ощущении удовольствия. Плацебо-аналгезия улучшает функциональные связи между ACC и PAG, лимбическими структурами и PFC [22]. При этом усиление позитивного настроения на предстоящее лечение уменьшает тревогу и усиливает эффект плацебо [23].



Необходимо отметить, что помимо выделения собственных опиоидов и усиления экспрессии μ -опиоидных рецепторов, плацебо-эффект включает в себя также высвобождение других собственных обезболивающих и регулирующих настроение химических веществ, таких как дофамин, эндоканнабиноиды, серотонин.

Помимо эффекта плацебо, префронтальные области играют важную роль и в развитии эффекта ноцебо. В частности, когнитивные процессы модулируют «болевою систему» через миндалевидное тело и ось передняя поясная кора – околотоводное серое вещество – спинной мозг, влияя на обработку ноцицептивных сигналов на спинальном уровне [24]. Недавнее исследование предполагает важную роль гиппокампа и его функциональных связей с областями мозга, участвующими в обработке сенсорно-дискриминативных аспектов боли в развитии ноцебо-гипералгезии [25].

В качестве примера катастрофизация боли является одним из наглядных феноменов, который может индуцировать развитие ноцебо. Катастрофизация представляет собой психологический процесс, имеющий ряд схожих черт с тревожно-депрессивными расстройствами, и характеризуется дезадаптивной, негативной оценкой определенных симптомов и повышенным вниманием к ним. В катастрофизации выделяют 3 компонента: постоянное размышление (rumination) – пациент постоянно думает о каком-то симптоме; преувеличение (magnification) – пациент ожидает чего-то плохого, преувеличивая тяжесть заболевания; безнадежность (helplessness) – пациент считает, что его состояние ужасно и сложившаяся ситуация непреодолима [26].

Таким образом, негативные и позитивные ожидания являются мощными модулирующими поведенческими факторами, которые должны приниматься во внимание при проведении успешной психотерапии.

Немаловажное место занимают гендерные и возрастные факторы в развитии ХБ. Распространенность ХБ неуклонно растет с возрастом, достигая максимума у лиц старше 65 (до 87–91%). У пожилых (60+) ХБ характеризуется длительным течением (3–30 лет), высокой частотой скелетно-мышечных (40%) и суставных (20%) болей, а также более широкой распространенностью у женщин [27].

Сложное взаимодействие половых гормонов и боли широко изучалось многими авторами, начиная с фундаментальных научных исследований, связанных с болью, у пациентов с различными гормональными профилями. Роль гормонального фактора была показана в ряде работ, в которых сообщалось о повышении риска возникновения головных болей перед менструацией из-за резкого падения уровня эстрогена, об изменении выраженности восприятия боли в различные фазы менструального цикла [28, 29]. Лучше всего изучен вопрос о депрессии у женщин, возникающей при резком падении продукции прогестерона при послеродовой депрессии и при предменструальном синдроме [30]. Известно, что максимальная активность стероидогенеза наблюдается в молодости (до 30 лет), а после 50 лет уровень многих гормонов, включая нейроактивные стероиды, снижается, что может способствовать не только развитию возрастных депрессивных состояний, но и различных хронических болевых синдромов.

Глубокое понимание эффектов влияния половых стероидных гормонов на организм при различных патологиях может дать теоретическое обоснование для разработки терапевтического сопровождения с учетом пола и возраста. Некоторые половые стероидные гормоны и их предшественники могут преодолевать гематоэнцефалический барьер, попадая в центральную нервную систему, где модулируют

множество физиологических функций. Кроме того, некоторые нейроны и глиальные клетки также способны синтезировать половые гормоны *de novo* (нейростероиды), независимо от периферических тканей [31]. Нейростероиды оказывают мощное влияние на многие важные процессы в ЦНС. Воздействуя на несколько различных рецепторных систем, они способны уменьшить дезадаптивные изменения в сенсорной системе, что, в свою очередь, предотвращает развитие центральной сенситизации и ХБ. Нейростероиды активно изучаются как перспективное направление в лечении ХБ и сопутствующей депрессии, так как они влияют на ГАМК-рецепторы и могут быстро облегчать боль, тревогу и депрессию, предлагая альтернативу или дополнение к антидепрессантам и антиконвульсантам. Кроме того, этот класс биологически активных веществ играет важную роль в развитии плацебо-эффекта, участвуя в механизмах, связанных с эндогенными опиоидами, и действуя как модуляторы нейрональной активности, что способствует снижению стресса, уменьшению боли и улучшению настроения.

В ряде исследований было показано, что некоторые антидепрессанты, такие как пароксетин, способны повышать концентрацию аллопрегнанолона и некоторых других НС в кортиколимбических зонах головного мозга. В результате лечебный эффект отчасти развивается не вследствие хорошо известной модуляции серотониновых рецепторов, а за счет нейростероид-опосредованной активации рецепторов ГАМК [32].

С одной стороны, негативные и позитивные ожидания, являющиеся мощными модулирующими поведенческими факторами, должны лечь в основу проведения успешной психотерапевтической коррекции ХБ. С другой стороны, лекарственная терапия должна в полной мере воздействовать на основные механизмы болевых синдромов и иметь положительное влияние на сопутствующие, патогенетически связанные с ХБ проявления тревоги и депрессии. Такими препаратами являются антидепрессанты различных групп, которые в последнее время эффективно применяются в клинической практике благодаря их способности воздействовать на нейромедиаторы (серотонин, норадреналин), регулирующие болевые пути. Необходимо указать, что анальгетический эффект антидепрессантов не параллелен их антидепрессантному действию. Антидепрессантное действие проявляется через несколько недель лечения, тогда как анальгетическое действие наиболее выражено после однократного приема, при этом доза может быть меньше той, которая необходима для его антидепрессантного эффекта [33].

Среди серотонинергических препаратов пароксетин является одним из наиболее мощных блокаторов обратного захвата серотонина, что наделяет его высокой эффективностью в лечении тревоги и депрессии, коморбидных с ХБ. Повышая концентрацию серотонина в синапсах, пароксетин, как и другие СИОЗС, активирует антиноцицептивную систему через усиление активности в нисходящих тормозных путях боли (bulbospinal pathways). Они берут начало в структурах ствола мозга, в первую очередь в ядрах шва (nucleus raphe magnus). Эти пути идут из ствола мозга (raphe nuclei), посылая свои аксоны вниз в задние рога спинного мозга, осуществляя торможение передачи болевого импульса от первичных чувствительных волокон к восходящим трактам, идущим в мозг [34]. СИОЗС дополнительно активируют антиноцицептивную систему через околосинаптическое серое вещество (PAG), которое богато эндогенными опиоидами (эндорфинами). Опиоидные пептиды подавляют



активность тормозных ГАМК-ергических нейронов, что в итоге активирует нисходящие пути, блокирующие боль. Но наиболее выраженный антиноцицептивный эффект, опосредованный эндогенной опиоидной системой, был доказан для пароксетина [35]. Не являясь опиоидом, пароксетин усиливает высвобождение эндогенных опиоидных пептидов и, возможно, повышает чувствительность опиоидных рецепторов. Как было показано в нескольких независимых экспериментах, налоксон значительно устранял обезболивающий эффект пароксетина, значит, этот эффект опосредован эндогенной опиоидной системой [36]. В отношении способности других СИОЗС влиять на эндогенную опиоидную систему существующие данные противоречивы. Часть работ указывает на неполную или отсутствующую блокаду налоксоном, при этом обезболивающий эффект менее стабильный и часто проявлялся в комбинации с опиоидами, а не как самостоятельный. Таким образом, пароксетин не является единственным СИОЗС, который может взаимодействовать с опиоидной системой, но он является единственным, для которого этот эффект доказан последовательно, воспроизводимо и с прямой чувствительностью к налоксону.

Другой важной особенностью пароксетина, которая наделяет его дополнительными преимуществами в лечении ХБ и тревожно-депрессивных расстройств, является способность увеличивать концентрацию нейростероида аллопрегнанолон в кортиколимбических зонах головного мозга с развитием лечебного эффекта как вследствие модуляции серотониновых рецепторов, так и за счет нейростероид-опосредованной активации рецепторов ГАМК [32].

Таким образом, для эффективного лечения крайне важно учитывать различные компоненты ХБ и факторы, влияющие на ее развитие, с пониманием базовых механизмов функционирования мозга, его реорганизации и адаптации в условиях хронизации боли.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006;10(4):287–333. doi: 10.1016/j.ejpain.2005.06.009
2. Churyukanov MV, Davydov OS, Kukushkin ML, et al. Prevalence of chronic pain in adult population of the Russian Federation: an all-Russian epidemiological study. *Russian Journal of Pain*. 2025;23(2):54–62. doi: 10.17116/pain20252302154 (In Russ., In Engl.)
3. Lazebnik LB, Konev YuV. Chronic pain features in the elderly. *Clin Gerontol*. 2021;27(1–2):64–68. doi.org/10.26347/1607-2499202101-02064-068 (In Russ.)
4. Danilov AB, Isagulyan ED, Makashova ES. Psychogenic pain. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(11):103–108. doi: 10.17116/jnevro2018118111103 (In Russ.)
5. Kukushkin ML. Etiopathogenetic principles of chronic pain treatment. *Lechaschi Vrach*. 2008;(3):12–16. (In Russ.)
6. Reshetnyak VK. Neurophysiological basis of pain and reflex analgesia. *Results of Science and Technology of All-Russian Institute for Scientific and Technical Information. Physiology of Man and Animals*. 1985;29:39–103. (In Russ.)
7. Kukushkin ML. Mechanisms of development and principles of etiopathogenetic therapy of chronic pain. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2011;111(12):89–95. (In Russ.)
8. Kukushkin ML. Mechanisms of chronic pain development. Approaches to prevention and treatment. *Consilium Medicum*. 2017;19(2):110–117. <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94745> (In Russ.)
9. Shvayko EG. Features of subjective experience of pain. *Journal of Modern Foreign Psychology* 2022;11(2):141–147. doi: 10.17759/jmfp.2022110213 (In Russ.)
10. Goldenberg DL. Pain/depression dyad: a key to a better understanding and treatment of functional somatic syndromes. *Am J Med*. 2010;123(8):675–682. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.01.014
11. Doan L, Manders T, Wang J. Neuroplasticity underlying the comorbidity of pain and depression. *Neural Plast*. 2015;2015:504691. doi: 10.1155/2015/504691
12. Koberskaya NN, Tabeeva GR. A role of cognitive and emotional factors in the formation of pain. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(11):111–118. doi: 10.17116/jnevro202112111111 (In Russ.)
13. Finan PH, Garland EL. The role of positive affect in pain and its treatment. *Clin J Pain*. 2015;31(2):177–187. doi: 10.1097/ajp.0000000000000092
14. Vinogradov DK, Doronina OB. Characteristics of sleep disorders in patients with chronic back pain. *Journal of Clinical Practice*. 2019;10(2):46–52. doi: 10.17816/clinpract10246-52 (In Russ.)

15. Finan PH, Goodin BR, Smith MT. The association of sleep and pain: an update and a path forward. *J Pain*. 2013;14(12):1539–1552. doi: 10.1016/j.jpain.2013.08.007
16. Smith MT, Haythornthwaite JA. How do sleep disturbance and chronic pain inter-relate? Insights from the longitudinal and cognitive-behavioral clinical trials literature. *Sleep Med Rev*. 2004;8(2):119–132. doi: 10.1016/S1087-0792(03)00044-3
17. Kukushkin ML, Poluektov MG. Contemporary approaches to the relationships between chronic pain and sleep. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(4–2):19–27. doi: 10.17116/jnevro20171174219-27 (In Russ.)
18. Büchel C, Geuter S, Sprenger C, et al. Placebo analgesia: a predictive coding perspective. *Neuron*. 2014;81(6):1223–1239. doi: 10.1016/j.neuron.2014.02.042
19. Anchisi D, Zanon M, A Bayesian perspective on sensory and cognitive integration in pain perception and placebo analgesia. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117270. doi: 10.1371/journal.pone.0117270
20. Sandström A, Ellerbrock I, Tour J, et al. Dysfunctional activation of the dorsolateral prefrontal cortex during pain anticipation is associated with altered subsequent pain experience in fibromyalgia patients. *J Pain*. 2023;24(10):1731–1743. doi: 10.1016/j.jpain.2023.05.006
21. Slobodin TM, Maslova IH. Pathogenesis and the modern comprehensive approach to the treatment of pain syndromes in neurology. *International Neurological Journal*. 2021;6(100): 17–22. doi: 10.22141/2224-0713.6.100.2018.146453 (In Russ.)
22. Medoff ZM, Colloca L. Placebo analgesia: understanding the mechanisms. *Pain Manag*. 2015;5(2):89–96. doi: 10.2217/pmt.15.3
23. Wager TD, Scott DJ, Zubieta JK. Placebo effects on human mu-opioid activity during pain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(26):11056–11061. doi: 10.1073/pnas.0702413104
24. Rossetini G, Campaci F, Bialosky J, et al. The biology of placebo and nocebo effects on experimental and chronic pain: state of the art. *J Clin Med*. 2023;12(12):4113. doi: 10.3390/jcm12124113
25. Bingel U, Wiech K, Ritter C, et al. Hippocampus mediates nocebo impairment of opioid analgesia through changes in functional connectivity. *Eur J Neurosci*. 2022;56(1):3967–3978. doi: 10.1111/ejn.15682
26. Lovchev IM, Shmidt DA, Sorokina DA, et al. Catastrophizing and chronic pain: a modern view on the problem. *Russian Journal of Pain*. 2023;21(1):60–72. doi: 10.17116/pain20232101160 (In Russ.)
27. Naumov AV, Khovasova NO, Polyanskaya AR, et al. Chronic pain in elderly and senile patients :clinical recommendations and difficulties in real practice. *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(10):680–686. doi: 10.32364/2587-6821-2023-7-10-11 (In Russ.)
28. Pustotina OA. Estrogen-associated migraine and hormonal contraception. *Obstetrics and gynecology. News, Opinions, Training*. 2017;(3):144–150. doi: 10.24411/2303-9698-2017-00047 (In Russ.)
29. Danilov AB, Ilyasov RR. Sex hormones and pain. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(2):149–154. doi.org/10.17116/jnevro201711721149-154 (In Russ.)
30. Zhukov DA, Vinogradova EP. Neurosteroids and Depression. *Neurochemistry*. 2021;38(3):228–234. doi: 10.1134/s181971242103014x (In Russ.)
31. Giatti S, Garcia-Segura L, Barreto G, et al. Neuroactive steroids, neurosteroidogenesis and sex. *Prog Neurobiol*. 2018;176:1–17. doi: 10.1016/j.pneurobio.2018.06.007
32. Pinna G, Rasmusson AM. Up-regulation of neurosteroid biosynthesis as a pharmacological strategy to improve behavioural deficits. *J Neuroendocrinol*. 2012;24(1):102–116. doi: 10.1111/j.1365-2826.2011.02234.x
33. Riediger C, Schuster T, Briel M, et al. Adverse effects of antidepressants for chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2017;8:307. doi: 10.3389/fneur.2017.00307
34. Heijmans L, Joosten EA, Schipke J, et al. A systematic review on descending serotonergic projections and modulation of spinal nociception in chronic neuropathic pain and after spinal cord stimulation. *Mol Pain*. 2021;17:17448069211043965. doi: 10.1177/17448069211043965
35. Tavares I, Costa-Pereira JT, Martins I. Monoaminergic and opioidergic modulation of brainstem circuits: new insights into the clinical challenges of pain treatment. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2021;2:696515. doi: 10.3389/fpain.2021.696515
36. Duman EN, Kesim M, Kadioglu M, et al. Possible involvement of opioidergic and serotonergic mechanisms in antinociceptive effect of paroxetine in acute pain. *J Pharmacol Sci*. 2004;94(2):161–165. doi: 10.1254/jphs.94.161