

УДК 612.884+616-009.021.1

ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ВИСЦЕРАЛЬНОЙ И СОМАТИЧЕСКОЙ БОЛИ

© 2022 г. О. А. Любашина^а, *, И. Б. Сиваченко^а, **, И. И. Бусыгина^а, ***

^аФедеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН,
Санкт Петербург, 199034 Россия

*e-mail: lyubashinaoa@infran.ru

**e-mail: sivachenkoib@infran.ru

***e-mail: busyginaii@infran.ru

Поступила в редакцию 23.08.2021 г.

После доработки 28.08.2021 г.

Принята к публикации 02.09.2021 г.

Основная масса современных сведений о нейрофизиологии боли получена при изучении соматических болевых синдромов. До недавнего времени эти процессы считали общими для разных видов болевой чувствительности и поэтому полностью экстраполировали на боль во внутренних органах или висцеральную боль. Однако более глубокое изучение висцеральной боли выявило ее существенные отличия от соматической не только по клиническим характеристикам, но и лежащим в их основе нейрофизиологическим механизмам. В обзоре представлены полученные к настоящему времени данные о структурно-функциональных различиях висцеральных и соматических ноцицептивных афферентов, организации их спинальных проекций и особенностях реакций нейронов дорсального рога спинного мозга на активацию разных болевых входов. Специальное внимание уделено экспериментальным и клиническим данным, свидетельствующим о дифференцированной обработке висцеральной и соматической болевой информации супраспинальными структурами. Рассматриваются спинальные и супраспинальные нейрофизиологические механизмы взаимодействия висцеральной и соматической ноцицептивной систем при формировании отраженной боли.

Ключевые слова: висцеральная боль, соматическая боль, ноцицептивные афференты, спинальные механизмы, супраспинальный контроль, отраженная боль

DOI: 10.31857/S0301179822020072

Изучение нейрофизиологических механизмов боли имеет давнюю историю. Однако основная масса имеющихся в современной литературе сведений по этому вопросу получена при изучении боли, возникающей в коже, мышцах и суставах, то есть соматической боли. До недавнего времени в научной среде было популярным мнение, что эти механизмы являются общими для разных видов болевой чувствительности и поэтому могут быть полностью экстраполированы на боль во внутренних органах – висцеральную боль [26, 43]. Однако более глубокое изучение этого вида боли, получившее максимальное развитие в последние годы, выявило ее существенные отличия от соматической. В первую очередь были отмечены уникальные клинические особенности висцеральной боли, которая возникает не во всех внутренних органах, чаще всего связана с их растяжением, спазмом или ишемией, а не порезом, сжатием или ожогом, которые обычно вызывают боль в соматических тканях. При этом даже опасные для

жизни повреждения стенок внутренних органов, такие как прободение или неопластическая трансформация, часто не сопровождаются болевыми ощущениями. Висцеральная боль, как правило, имеет неопределенную локализацию, диффузна, инертна, широко иррадирует в удаленные от места возникновения области тела, сопровождается ярко выраженными вегетативными и эмоционально-аффективными компонентами, а запускаемое ею адаптивное поведение носит неспецифический характер и зачастую ограничено принятием “вынужденной” позы [2, 3, 5, 26, 35, 41, 43, 88].

В настоящее время уже ни у кого не вызывает сомнений, что указанные клинические характеристики висцеральной боли обусловлены особенностями сенсорной иннервации внутренних органов, а также спецификой центральных путей проведения и механизмов обработки висцеральных болевых сигналов [2, 3, 26, 35, 85, 88]. В частности, диффузный характер висцеральной боли

связывают с низкой плотностью афферентной иннервации внутренних органов по сравнению с соматическими тканями и широкой дивергенцией висцеральных ноцицептивных путей в центральной нервной системе [25, 26, 44, 88]. А причиной плохой дискриминации висцеральной боли и ее отражения в поверхностных и глубоких соматических тканях, как полагают, является конвергенция висцеральных и соматических ноцицептивных афферентов на уровне спинного мозга [2, 43, 85]. Между тем, конкретные нейрофизиологические механизмы, которые определяют специфику висцеральной болевой чувствительности по отношению к соматической, во многом остаются неясными. Изучение таких механизмов является одной из актуальных научных задач, решение которой относится к числу необходимых условий для успешной разработки дифференцированных, то есть более эффективных по сравнению с существующими, методов лечения висцеральных болевых синдромов.

ОСОБЕННОСТИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ВИСЦЕРАЛЬНОЙ И СОМАТИЧЕСКОЙ НОЦИЦЕПЦИИ

К настоящему времени достигнут определенный прогресс в сравнительном изучении соматических и висцеральных первичных афферентов, позволивший выявить ряд их структурно-функциональных различий. Так, показано, что в отличие от соматических афферентов, снабженных разными видами специализированных концевых образований (диски Меркеля, тельца Фаттера–Пачини, окончания Руфини) и в равной степени представленных тонкими слабомиелинизированными А-дельта- и немиелинизированными С-волоконками, большая часть висцеральных афферентов (до 80% в зависимости от иннервируемого органа) является свободными окончаниями С-волокон и лишь меньшая (до 40%) — окончаниями А-дельта волокон [45, 69, 85]. При этом в функциональном плане чувствительные окончания соматических первичных афферентов делятся на низкопороговые, кодирующие раздражители в пределах физиологического диапазона, и высокопороговые, активирующиеся при действии повреждающих стимулов. Острую соматическую боль преимущественно связывают с возбуждением специфических высокопороговых рецепторов, селективно реагирующих на повреждающие механические, термические или химические воздействия — механо-, термо- и хемоноцицепторов. В свою очередь, исследования висцеральной ноцицепции свидетельствуют, что она возникает при активации не только специфических высокопороговых, но в значительно большей степени — при определенном уровне возбуждения низкопо-

роговых чувствительных нервных окончаний [26, 35, 85].

Показано, что помимо локализованных в полых внутренних органах (сердце, венах, легких, бронхах, пищевом, желчевыводящих путях, тонком и толстом кишечнике, уретре, мочевом пузыре и матке) механоноцицепторов, в генерацию висцеральной боли существенный вклад вносят имеющиеся в висцеральных тканях полимодальные интерорецепторы, реагирующие как на физиологические (неповреждающие), так и повреждающие механические, температурные, химические раздражители и способные кодировать их интенсивность в частоте генерации разрядов [2, 9, 39, 41, 87]. Отличительной особенностью внутренних органов также является существование в них гораздо большего в сравнении с соматическими тканями количества “спящих” или “молчащих” ноцицепторов, которые в нормальных условиях не реагируют даже на значительные по силе стимулы, но проявляют механоноцицептивную активность при повреждении или воспалении ткани [40, 69, 87, 88]. Полагают, что этот специфический вид ноцицепторов вовлечен в усиление висцеральной болевой чувствительности (формирование висцеральной гипералгезии) при органической патологии [3, 40, 43]. Как недавно установлено, важная роль в регуляции уровня висцеральной ноцицепции принадлежит внутриорганной (интрамуральной) нервной сети, собственная реакция которой на повреждающие стимулы не только запускает местные защитные рефлексы, но и способна изменять функциональное состояние первичных (внешних) висцеральных афферентов, в частности усиливая их возбудимость в условиях патологии [35, 56, 57]. Это еще один фактор, который может определять уникальные характеристики висцеральной боли.

Определенный вклад в функциональные особенности висцеральных и соматических ноцицепторов могут вносить выявленные различия в их биохимических характеристиках. Установлено, что большинство афферентов, иннервирующих внутренние органы (70–90% по сравнению с 20–50% в соматических тканях), являются пептидергическими и синтезируют вещество Р, кальцитонин ген-родственный пептид и рецептор фактора роста нервов *trkA* [14, 85]. В свою очередь показано, что значительное количество соматических ноцицептивных афферентов (30–40% по сравнению с 3–6% висцеральных) связывают изолектин *IB4* и экспрессируют пуринергические *P2X3* рецепторы, то есть не относятся к пептидергическим [14, 29]. Особенностью висцеральных механоноцицепторов по сравнению с соматическими также является экспрессия ими значительно большего количества капсаициновых *TRPV1* и *TRPV4* рецепторов [22, 28], а также *Nav1.7*-независимая активация при действии аллогенных механи-

ческих и химических стимулов [51]. Таким образом, полученные к настоящему времени сведения указывают на существование различий в нейрональных и нейрохимических процессах, обеспечивающих висцеральную и соматическую ноцицепцию на периферическом уровне.

СПИНАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВИСЦЕРАЛЬНОЙ И СОМАТИЧЕСКОЙ НОЦИЦЕПЦИИ

Специфика в структурно-функциональной организации соматической и висцеральной ноцицептивных систем продемонстрирована также на спинальном уровне. Так, центральные пути проведения соматической болевой информации характеризуются как достаточно дискретные. Показано, что соматические ноцицептивные афференты, проходящие в составе конкретных соматических нервов и имеющие тела в соответствующих им ганглиях спинальных дорсальных корешков, передают болевые сигналы от разных частей тела нейронам дорсальных рогов определенных сегментов спинного мозга, откуда в достаточной степени локализованный болевой поток преимущественно по спиноталамическим проекциям поступает в реципиентные для них ядра таламуса и затем — в соматосенсорную область коры больших полушарий [1, 13, 26, 50]. Для висцеральных ноцицептивных путей выявлена более сложная организация. Особенностью внутренних органов является их двойная сенсорная иннервация афферентами, проходящими в составе симпатических (подчревный, поясничный и внутренностный) и парасимпатических (блуждающий и тазовый) нервов, что является особенно характерным для органов пищеварительного тракта [19, 25, 46, 56].

Так, установлено, что афференты блуждающего нерва иннервируют преимущественно верхнюю часть пищеварительного тракта от пищевода до поперечной кишки. Клеточные тела этих афферентов находятся в узловатом ганглии и отдают проекции непосредственно в ядро одиночного тракта продолговатого мозга [43, 44]. В свою очередь, чувствительная информация от нижележащих отделов (от поперечной до прямой кишки) поступает по волокнам тазового нерва через ганглии дорсальных корешков в дорсальные рога L6–S2 спинальных сегментов [18, 88]. Одновременно все отделы пищеварительного тракта снабжены афферентами внутренностного нерва, сенсорная информация по которым поступает в сегменты T10–L2 торако-люмбального отдела спинного мозга [11, 43]. Принято полагать, что в норме в висцеральной ноцицепции основную роль играют сенсорные окончания внутренностного нерва, расположенные в брыжейке, вокруг брыжеечных сосудов, в серозной и слизистой

оболочках и реагирующие на чрезмерное растяжение внутреннего органа, резкое сокращение его мускулатуры (спазм) или изменение кровоснабжения [4, 6, 35]. Рецепторным образованиям блуждающего и тазового нервов приписывают кодирование сигналов физиологического диапазона [18, 25, 69]. Однако, как показали недавние исследования, при воспалении или ишемии ткани эти афференты также начинают передавать ноцицептивные сигналы, возникающие, в частности, при растяжении полого органа, внося свой вклад в усиление висцерального болевого потока при патологии [40, 43, 87]. При этом недавними исследованиями, выполненными с использованием анатомических, электрофизиологических и генетических методов, установлено, что внутренностный, тазовый и блуждающий нервы содержат уникальные для каждого из них совокупности висцеральных афферентов, которые различаются по своим молекулярным характеристикам и специфике ответов на ноцицептивные раздражители различной природы [21, 49, 68]. Таким образом, болевая информация от одного висцерального образования по функционально различным проводникам может передаваться одновременно разным спинальным и бульбарному уровням центральной нервной системы.

Ранее было принято полагать, что большинство висцеральных и соматических афферентов конвергирует на уровне одних и тех же сегментов спинного мозга. Однако в специальных нейроанатомических исследованиях продемонстрировано, что, несмотря на частичное перекрытие висцеральных и соматических входов на спинальном уровне, области максимальной плотности их проекций пространственно разнесены. В частности, наибольшее количество афферентов от нижней части пищеварительного тракта, проходящих в составе внутренностного и тазового нервов, адресовано T8–T12 и L6–S1 спинальным сегментам соответственно, тогда как чувствительные входы от кожи и мышц задней части тела концентрируются на уровне L1–L5 [85].

Показаны различия также в пространственном распределении окончаний висцеральных и соматических афферентов в пределах дорсального рога спинного мозга. Так, центральные терминалы висцеральных ноцицептивных волокон оканчиваются преимущественно в I, V и X его пластинах, однако широко разветвляются в соседние пластины, переходят на контралатеральную сторону, отдавая множество коллатералей и распространяясь на 5–10 сегментов выше и ниже места вхождения [85]. В итоге при относительно малом количестве первичных висцеральных афферентов (всего 5–15% от общего сенсорного притока) наблюдаются широкое распространение и перекрытие зон проекции разных внутренних органов в сегментах спинного мозга, объяс-

няющие диффузный характер висцеральной боли и явление висцеро-висцеральной кросс-сенситизации, то есть повышенной чувствительности одного внутреннего органа при патологии другого [26, 46].

Напротив, локальные (гнездоподобные) терминальные зоны более многочисленных соматических афферентов распределены по всему дорсальному рогу, с преобладанием в I и II пластинках Рекседа и включая V пластину, где перекрываются с зонами висцеральных входов [95]. Однако в области перекрытия терминалей соматических и висцеральных входов обнаружены нейрональные механизмы, которые обеспечивают селективный процессинг поступающих по разным афферентам сенсорных сигналов. Так, в ходе нейрофизиологических исследований в I пластине дорсального рога, среди проекционных и локальных нейронов, получающих конвергентные моносинаптические возбуждающие входы от висцеральных и соматических С-афферентов, были обнаружены модально-специфичные клетки, реагирующие возбуждением только на активацию одного из сенсорных входов, а также нейроны с модально-селективными тормозными ответами [63, 84]. В своей совокупности изложенные выше данные свидетельствуют о существовании структурно-функциональной основы для дифференцированных обработки и трансмиссии соматических и висцеральных болевых сигналов на спинальном уровне.

ОСОБЕННОСТИ ОБРАБОТКИ ВИСЦЕРАЛЬНЫХ И СОМАТИЧЕСКИХ БОЛЕВЫХ СИГНАЛОВ НА СУПРАСПИНАЛЬНОМ УРОВНЕ

Согласно традиционным представлениям, восходящая трансмиссия висцеральных болевых сигналов к супраспинальным структурам осуществляется совместно с соматическим ноцицептивным потоком по волокнам спинальной вентролатеральной системы, включающей в себя вентральный спиноталамический, спинореткулярный и спиномезенцефалический тракты. Как принято полагать, по этим путям общая болевая информация достигает ретикулярной формации ствола мозга, верхних бугров четверохолмия, центрального серого вещества, а также поступает в специфические и интраламинарные ядра таламуса, иннервирующие соматосенсорную кору [11, 13, 96].

Однако недавно выявленные дополнительные спинальные пути для висцеральной ноцицепции — проходящий в дорсальных столбах через нежное и клиновидное ядра, спино(тригемино)-парабрахио-амигдаларный и спиногипоталамический [11, 50, 88] — существенно корректирует общепринятую точку зрения, указывая на более широкое распространение в мозге

висцеральных болевых сигналов, непосредственно вовлекающее целый комплекс субкортикальных структур. Эта особенность предполагает существенные различия в механизмах церебрального контроля разных видов боли [43, 58, 72], однако на сегодняшний день эти различия остаются малоисследованными. Между тем, даже те довольно ограниченные и отчасти противоречивые данные, которые удалось получить в последнее время, свидетельствуют, что висцеральное и соматическое болевые воздействия могут инициировать разные паттерны нейрональной активности в стволовых и субкортикальных образованиях мозга.

Так, клетки, различным образом реагирующие на ноцицептивные колоректальное растяжение и механическую болевую стимуляцию задних конечностей или хвоста, были обнаружены в каудальной вентролатеральной ретикулярной области продолговатого мозга крысы [76, 82]. Эта область представляет собой первое супраспинальное образование, осуществляющее обработку поступающих по вентролатеральным спинальным путям ноцицептивных сигналов, как соматических, так и висцеральных [12, 13]. Общепризнано, что она является центром интеграции кардиоваскулярных и моторных компонентов рефлекторных поведенческих реакций, в том числе инициируемых ноцицептивными раздражителями, и рассматривается в качестве важнейшего звена эндогенной системы контроля болевой чувствительности [12, 61]. При этом в отношении рефлекторного и моторного сопровождения разных видов ноцицепции известно, что тахикардия, гипертензия и активные двигательные реакции, направленные на избегание болевого стимула, обычно ассоциированы с соматической болью, тогда как брадикардия, гипотензия и неподвижность являются атрибутами висцеральной боли [90]. Без сомнения, в основе формирования таких различных кардиоваскулярных и моторных реакций должны лежать специфические бульбарные нейрональные механизмы, инициируемые висцеральными и соматическими ноцицептивными стимулами.

В проведенных нами исследованиях на крысах было установлено, что каудальная вентролатеральная ретикулярная область продолговатого мозга содержит три практически равные по количеству представительства популяции нейронов: возбуждающиеся только при висцеральной болевой стимуляции (колоректальное растяжение), активирующиеся только в ответ на соматический стимул (сдавливание хвоста) и реагирующие возбуждением на оба вида болевого раздражения [66]. Первые две группы клеток, которые были соответственно обозначены как висцеральные и соматические ноцицептивные, могут обеспечивать дифференцированный кон-

троль болевых сигналов от внутренних органов и поверхностных тканей тела на первом этапе их обработки головным мозгом. Эти же клетки могут быть вовлечены в инициацию специфических для разных видов боли реакций сердечно-сосудистой системы, которыми, как показали наши эксперименты, являются преимущественное снижение системного артериального давления при висцеральной стимуляции и его подъем в совокупности с повышением уровня частоты сердечных сокращений — при соматическом раздражении [66]. Определенный вклад в эти процессы могут вносить также сходные по своим функциональным характеристикам висцеральные ноцицептивные нейроны, специфическим образом реагирующие на болевую стимуляцию толстой кишки, которые были обнаружены нами в ядре одиночного тракта [65, 80]. Таким образом, полученные к настоящему времени данные свидетельствуют о существовании на уровне продолговатого мозга дифференцированных нейрональных механизмов для обработки висцеральных и соматических болевых сигналов, которые могут быть вовлечены в реализацию специфических для разных видов боли кардиоваскулярных рефлекторных реакций.

Нейрохимические механизмы, обеспечивающие селективный процессинг висцеральной и соматической болевой информации на бульбарном уровне, в настоящее время остаются неясными. Между тем, проведенные нами исследования позволили установить, что иницируемая коло ректальным растяжением активность висцеральных ноцицептивных нейронов каудальной вентролатеральной ретикулярной области и ядра одиночного тракта продолговатого мозга находится под модулирующим влиянием супраспинальных 5-НТ1А, 5-НТ3 и 5-НТ4 рецептор-зависимых серотонинергических механизмов [64, 65, 67, 79, 80]. В свою очередь, в иммуногистохимическом исследовании других авторов, которое было выполнено с использованием оценки уровней ко-экспрессии с-Fos белков и тирозингидроксилазы установлено, что адренергические клетки латерального и рострального вентролатерального ретикулярных ядер, как и клетки голубого пятна, большей степени активируются при соматическом болевом раздражении (инъекция формалина в переднюю лапу), тогда как такие же нейроны ядра одиночного тракта в одинаковой степени вовлечены в процессы соматической и висцеральной (вызванной инъекцией формалина в пищевод и желудок) ноцицепции [47].

Посредством изучения уровней экспрессии с-Fos белков и с-Fos мРНК в экспериментах на животных установлено также дифференцированное участие в висцеральной и соматической ноцицепции вышележащих супраспинальных структур — разных колонок околотоводного се-

рого вещества среднего мозга, ядер гипоталамуса и амигдалы. Так, показано, что висцеральное ноцицептивное раздражение (внутрибрюшинное введение фенилэфрина) главным образом возбуждает вентролатеральную колонку околотоводного серого вещества, тогда как инъекция уксусной кислоты в заднюю лапу в качестве соматического болевого раздражения — латеральную и дорсолатеральную колонки [81, 89]. В этих же работах продемонстрировано, что паравентрикулярное и супраоптическое ядра гипоталамуса значительно в большей степени реагируют на висцеральные болевые сигналы, чем на соматические [81, 89]. В пределах амигдалы соматическое болевое раздражение (инъекция формалина в заднюю лапу) активирует латеральное и базолатеральное ядра, тогда как висцеральная боль, вызванная внутрибрюшинной инъекцией уксусной кислоты, преимущественно вовлекает центральное ядро и в меньшей степени — латеральное [75].

Более того, в единичных работах, выполненных с помощью техники микроэлектродной регистрации нейрональной активности, в одних и тех же стволовых и субкортикальных образованиях мозга крысы выявлены клетки с селективными реакциями на висцеральную и соматическую боль. Так, в большом ядре шва [23, 24, 88] и в вентральном заднелатеральном ядре таламуса [97, 98] зарегистрированы нейроны, демонстрирующие противоположные (возбудительные или тормозные) реакции на висцеральное (колоректальное растяжение) и соматическое (механическое или температурное воздействие на заднюю лапу или хвост) болевые раздражения. В свою очередь, модально-специфичные нейроны, возбуждающиеся только при висцеральной химической болевой стимуляции, обнаружены в переднем гипоталамусе [89], а клетки, реагирующие только на болевое соматическое раздражение (температурное или химическое) — в латеральной части вентромедиального ядра таламуса [73].

Однако данные экспериментальных исследований на животных отличаются от сведений, полученных с помощью функциональных методов визуализации мозга человека. Так, в исследовании, выполненном с использованием метода функциональной магнитно-резонансной томографии, продемонстрирована сходная для висцеральной и соматической ноцицепции паттерны активации таких стволовых структур мозга человека, как парабрахиальный комплекс, голубое пятно, красное ядро, вентральная тегментальная область, черная субстанция, околотоводопроводное серое вещество и клиновидное ядро [34]. При этом, однако, отмечено, что висцеральная болевая стимуляция по сравнению с соматической в большей степени задействует правую часть околотоводопроводного серого вещества и клиновидное ядро, что рассматривается авторами как ос-

нова для более выраженного ноцицептивного поведенческого ответа на раздражение внутренних органов. Также установлено, что для висцеральной боли характерен более высокий уровень активации мозжечка [30]. В этих же методических условиях продемонстрировано, что при висцеральной боли в отличие от соматической отсутствуют признаки возбуждения в таламусе [31]. Однако им противоречат данные других авторов, демонстрирующие одинаковое вовлечение таламуса в оба вида боли [15, 55], что указывает на необходимость дальнейшего изучения относительного вклада этой структуры в рассматриваемые процессы. В отношении этих исследований стоит отметить, что при всей информативности неинвазивных функциональных методов визуализации мозга, их разрешающая способность не позволяет выявлять локальные нейрональные процессы, лежащие в основе специфических изменений функциональной активности тех или иных областей мозга при разных видах болевого раздражения, особенно на стволовом уровне. Экспериментальные работы на животных с использованием иммуногистохимических и нейрофизиологических методов в этом аспекте представляются более перспективными. Однако в настоящее время наблюдается существенный недостаток таких работ.

Известные к настоящему времени сведения о степени вовлечения различных кортикальных областей головного мозга в висцеральную и соматическую ноцицепцию также получены в клинических исследованиях с помощью позитронной эмиссионной томографии, функциональной магнитно-резонансной томографии и магнитоэнцефалографии. При этом в качестве висцеральной болевой стимуляции были использованы механическое (растяжение баллоном) или электрическое раздражение прямой кишки, желудка или пищевода, в качестве соматической – механическое или температурное воздействие на кожу груди, живота, спины или стопы [15, 31, 43]. В ряде таких работ показано, что основными кортикальными образованиями, участвующими в процессинге висцеральной боли, являются префронтальная, первичная и вторичная соматосенсорные области, средняя и перигенуальная части передней цингулярной коры, дополнительная моторная, орбитофронтальная и инсулярная кортикальные зоны [31, 55]. Другими исследованиями установлено, что такие кортикальные области как цингулярная, первичная и вторичная соматосенсорные, инсулярная и префронтальная кора активируются как при соматической, так и висцеральной боли [15, 90, 93]. Однако, в отличие от воздействия на поверхностные соматические ткани, при болевой стимуляции внутренних органов были отмечены более выраженное вовлечение перигенуальной части передней цингулярной и правой инсуляр-

ной коры, а также отсутствие возбуждения в левой префронтальной коре [33, 90].

В свою очередь, меньший уровень активации первичной соматосенсорной кортикальной области рассматривается как отличительный признак висцеральной ноцицепции [32, 55], а вовлечение левой дорсолатеральной префронтальной коры и передней теменной коры – соматической [33, 90]. Как полагают, эти особенности кортикальной активации определяют специфику поведенческого ответа на висцеральный болевой стимул с более выраженной перцептуальной и эмоционально-аффективной составляющей, дефицитом когнитивных функций (затруднение в принятии решений) и сниженным тонусом нисходящих тормозных систем [35, 43, 58, 59, 96]. Несмотря на очевидную противоречивость изложенных данных, они свидетельствуют, что способность супраспинальных структур дифференцировать разные виды болевых стимулов сохраняется вплоть до кортикального уровня.

МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ВИСЦЕРАЛЬНОЙ И СОМАТИЧЕСКОЙ НОЦИЦЕПТИВНЫХ СИСТЕМ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ОТРАЖЕННОЙ БОЛИ

Как уже упоминалось выше, одной из уникальных особенностей висцеральной ноцицепции является ассоциированная с ней отраженная боль, то есть болевые ощущения в удаленных от их первоисточника областях, преимущественно соматических [5, 26, 43]. Отраженная боль ощущается в тех участках тела, которые иннервируются теми же сегментами спинного мозга, что и пораженный внутренний орган. В частности, абдоминальная боль при воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта часто сопровождается болезненными ощущениями в нижней части спины, в коже и мышцах живота и ног [5, 37, 78]. Типичные для разных органических заболеваний соматические области, в которых появляются отраженные боли, а также изменения чувствительности в виде болевой и температурной гиперестезии, хорошо описаны (в частности, как кожные зоны Захарьина-Геда) и используются для диагностики висцеральных патологий в клинике. Как полагают, основой для формирования отраженной боли могут являться дихотомия периферических отростков первичных спинальных афферентов, одновременно иннервирующих внутренние органы и соматические структуры, и/или конвергенция висцеральных и соматических ноцицептивных входов на общих нейронах дорсального рога спинного мозга [3, 26, 36, 43]. Последняя рассматривается большинством специалистов как наиболее вероятная причина отраженных соматических болей [38, 63, 78].

Экспериментальные исследования на животных позволили установить лежащие в основе такого феномена периферические и спинальные механизмы. Так, продемонстрировано, что экспериментальное воспаление толстой кишки вызывает усиление чувствительности висцеральных афферентов к механическим и химическим раздражителям, включая болевые. Следствием этого является развитие состояния висцеральной гиперчувствительности и гипералгезии, проявляющееся в поведенческих тестах в виде усиления рефлекторных висцеромоторных реакций животного на кишечное растяжение [7, 40, 52, 70]. Показано, что важную роль в этом процессе, называемом периферическая сенситизация, играют экспрессируемые кишечными афферентами капсаициновые рецепторы TRPV1 [70]. Усиленный воспалением ноцицептивный поток с периферии, в свою очередь, вызывает сенситизацию нейронов дорсального рога спинного мозга (центральной сенситизацию), которая проявляется в повышении уровней их спонтанной и вызванной висцеральными стимулами активностей [8, 38, 77, 94]. При этом наблюдается усиление экспрессии этими клетками кальцитонин ген-родственного пептида, субстанции P, такикининовых рецепторов NK1 и NK2 [38, 91], а также маркеров функциональной активации (c-Fos, pERK) в ответ на механическое растяжение кишки [48, 92].

Результатом сенситизации спинальных нейронов с конвергентными висцеро-соматическими входами, как показано, является не только повышение уровня их реактивности к висцеральным болевым сигналам (центральный компонент висцеральной гипералгезии), но и усиление их ответов на соматическую стимуляцию, способствующее формированию отраженной боли [8]. Подтверждением последнему может служить сочетанные висцеральная и отраженная соматическая гиперчувствительности, продемонстрированные в поведенческих экспериментах на животных с воспалительной патологией кишки [20, 53, 60, 99]. Установлено, что важную роль в кросс-сенситизации висцерального и соматического ноцицептивных путей на спинальном уровне играют глутаматные NMDA и AMPA [42, 71], а также анкириновые TRPA1 [54] рецепторы

Между тем, имеются данные, подтверждающие ранее высказанное предположение, что существенный вклад в совместное развитие висцеральной гипералгезии и отраженной соматической гиперчувствительности при патологии пищеварительного тракта могут вносить инициируемые последней функциональные перестройки в структурах головного мозга [74, 83].

В частности, в проведенном нами нейрофизиологическом исследовании у крыс с колитом в каудальной вентролатеральной ретикулярной об-

ласти продолговатого мозга было зарегистрировано существенно меньшее по сравнению со здоровыми животными количество нейронов, способных селективно реагировать на висцеральное (колоректальное растяжение) или соматическое (сдавливание хвоста) болевые раздражения, то есть специализированных висцеральных и соматических ноцицептивных клеток [66]. Это изменение сопровождалось значительным увеличением числа общих ноцицептивных нейронов, отвечающих возбуждением на оба типа болевых сигналов. При этом было отмечено существенное усиление реакций специализированных и общих ноцицептивных нейронов не только на растяжение воспаленной толстой кишки, но и на сдавливание не затронутого патологией хвоста, которые в большинстве случаев сопровождались сходными кардиоваскулярными реакциями, проявлявшимися в повышении системного артериального давления [66]. Полученные данные свидетельствуют, что кишечное воспаление сопровождается нарушениями в бульбарных механизмах дифференцировки висцеральных и соматических болевых стимулов, которые могут способствовать сочетанному развитию висцеральной и соматической гипералгезий и быть причиной унификации, то есть неадекватности, кардиоваскулярного сопровождения разных видов ноцицепции при кишечной патологии.

Ассоциированные с висцеральной патологией функциональные перестройки на бульбарном уровне, которые могут вносить вклад в формирование отраженной боли, продемонстрированы также в работах других авторов. В частности, установлено, что экспериментальный хронический панкреатит и сопровождающая его гипералгезия кожи живота у крыс связаны с усилением глутаматергической нейротрансмиссии в каудальном ядре одиночного тракта, локальная блокада которой с помощью микроинъекций антагонистов глутаматных AMPA и NMDA рецепторов приводила к нормализации висцеральной и соматической болевых чувствительностей [16]. Также продемонстрировано, что индуцированное капсаицином повреждение толстой кишки крысы вызывает сенситизацию ON-подобных нейронов ростральной вентромедиальной медуллы, которая проявляется в усилении их реакций как на болевое колоректальное растяжение, так и на ноцицептивное раздражение задней лапы, а также в генерации ответов на исходно безразличные для них неповреждающие висцеральный и соматический стимулы [86]. Как показано авторами, эти изменения сопровождаются висцеральной болью (животные демонстрируют абдоминальный рефлекс) и механической гипералгезией кожи живота, которые можно предотвратить с помощью микроинъекции в указанную бульбарную структуру селективного антагониста глутамат-

ных NMDA рецепторов, участвующих в активации локальных ON-подобных нейронов [86].

Примечательно, что на уровне среднего мозга при висцеральной патологии были выявлены противоположные по характеру нейропластические перестройки. Так, у животных с панкреатитом отраженная механическая гиперчувствительность кожи и мышц живота сопровождалась уменьшением AMPA рецептор-зависимой глутаматергической нейротрансмиссии в вентролатеральной колонке центрального серого вещества [62]. Было показано, что восстановление местной глутаматергической синаптической передачи с помощью микроинъекции AMPA снижает вызванную панкреатитом соматическую гиперчувствительность [62].

В свою очередь, в гипоталамусе, амигдале, таламусе и префронтальной коре головного мозга мышцей с колитом и отраженной механической гипералгезией кожи живота и подошвы задней лапы отмечена повышенная экспрессия c-Fos, свидетельствующая об усилении нейрональной активности этих структур при патологии [53]. В согласии с этими данными передняя инсулярная область коры крыс при хроническом панкреатите и связанной с ним длительной соматической гипералгезии, как и бульбарные структуры, продемонстрировала усиление локальной возбуждающей глутаматергической синаптической передачи [17]. Двусторонняя микроинъекция в эту область NMDA- или AMPA-антагониста значительно ослабляла механическую гипералгезию кожи и мышц живота [17].

В своей совокупности представленные данные свидетельствуют, что при висцеральной патологии наблюдаются не только перестройки на периферическом и спинальном уровнях, но и изменения в функционировании ключевых стволовых, субкортикальных и кортикальных образований головного мозга, участвующих в контроле болевой чувствительности, которые могут способствовать облегчению восходящего проведения не только висцеральных, но и соматических болевых сигналов и нарушать присущие норме процессы их дифференцировки. Однако влияние висцеральной патологии на процессы супраспинального контроля соматической ноцицепции как таковые, так же, как и вовлеченные в эти эффекты нейрональные и нейрорхимические механизмы, остаются малоизученными, диктуя необходимость дальнейших исследований в этой области.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинические и экспериментальные данные последних лет свидетельствуют о существенных различиях в нейрофизиологических механизмах висцеральной и соматической боли. Как установ-

лено, в основе этих различий лежат не только функциональные особенности периферических нервных окончаний и анатомических путей, обеспечивающих поступление висцеральных и соматических болевых сигналов в центральную нервную систему, но и специфичные для каждого вида ноцицепции процессы нейрональной обработки и нейротрансмиссии на спинальном и супраспинальном уровнях. Продемонстрировано, что для каждого вида боли характерны свои паттерны нейрональной активности в пределах различных церебральных структур, что указывает на дифференцированный супраспинальный процессинг висцеральной и соматической болевой информации, который сохраняется вплоть до кортикального уровня и может нарушаться при органической патологии. Однако эти данные отрывочны, касаются только отдельных супраспинальных структур, получены в различных методических условиях и отчасти противоречивы, что не позволяет сформировать целостное представление о рассматриваемых процессах. Кроме того, практически неисследованными остаются нейрональные и нейромедиаторные механизмы, обеспечивающие дифференцированный центральный контроль висцеральной и соматической ноцицепции, а также нарушения в них, ведущие к формированию отраженных гипералгезий. Недостаток знаний по этому вопросу отрицательным образом сказывается на разработке эффективных методов лечения висцеральных и соматических болевых синдромов, особенно их наиболее устойчивых к современной терапии хронических и сочетанных форм с выраженным центральным звеном патогенеза (рекуррентная абдоминальная боль при синдроме раздраженной кишки и болезни Крона, хроническая боль в спине и ногах, фибромиалгия). Поэтому дальнейшие более подробные исследования в этой области являются необходимыми не только для успешного решения задач фундаментальной науки, но и диктуются нуждами практической медицины.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке Госпрограммы 47 ГП “Научно-технологическое развитие Российской Федерации” (2019–2030) в рамках подпрограммы “Фундаментальные научные исследования для долгосрочного развития и обеспечения конкурентоспособности общества и государства” (47_110_ДРиОК), а также частично поддержана грантом РФФИ № 18-015-00055.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гордеев С.А. Боль: классификация, структурно-функциональная организация ноцицептивной и антиноцицептивной систем, электронноймиографические методы исследования // Успехи физиол. наук. 2019. Т. 50. № 4. С. 87–104.

2. *Копишинская С.В., Густов А.В., Репин А.А., Светозарский С.Н.* Висцеральная боль (обзор) // Медицинский альманах. 2013. № 1(25). С. 116–120.
3. *Овсянников В.Г., Шлык С.В., Бойченко А.Е., Алексеев В.В., Алексеева Н.С., Каплунова О.А.* Особенности патогенеза висцеральной боли // Медицинский вестник Юга России. 2013. № 3. С. 12–19.
4. *Садовникова И.И.* Абдоминальный болевой синдром: диагностика, лечение // РМЖ (Русский медицинский журнал). Приложение. Болезни органов пищеварения. 2009. № 2. С. 72–75.
5. *Шульпекова Ю., Ивашкин В.* Симптом висцеральной боли при патологии органов пищеварения // Врач. 2008. № 9. С. 12–16.
6. *Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Агафонова Н.А., Иванов А.Н., Прянишникова А.С., Попова Е.В., Григорьева Ю.В.* Абдоминальные боли: механизмы формирования, рациональный подход к выбору терапии // РМЖ (Русский медицинский журнал). Приложение. Болезни органов пищеварения. 2009. № 2. С. 48–53.
7. *Adam B., Liebrechts T., Gschossmann J.M., Krippner C., Scholl F., Ruwe M., Holtmann G.* Severity of mucosal inflammation as a predictor for alterations of visceral sensory function in a rat model // Pain. 2006. V. 123. № 1–2. P. 179–186.
8. *Al Chaer E.D., Kawasaki M., Pasricha P.J.* A new model of chronic visceral hypersensitivity in adult rats by colon irritation during postnatal development // Gastroenterology. 2000. V. 119. № 5. P. 1276–1285.
9. *Al-Chaer E.D., Traub R.J.* Biological basis of visceral pain: recent developments // Pain. 2002. V. 96. № 3. P. 221–225.
10. *Al-Chaer E.D., Westlund K.N., Willis W.D.* Potentiation of thalamic responses to colorectal distension by visceral inflammation // Neuroreport. 1996. V. 7. № 10. P. 1635–1639.
11. *Al-Chaer E.D., Willis W.D.* Neuroanatomy of visceral pain: pathways and processes // Chronic abdominal and visceral pain. Theory and practice / Edited by P.J. Pasricha, W.D. Willis, G.F. Gebhart. CRC Press: New York, 2007. P. 33–44.
12. *Almeida A., Leite-Almeida H., Tavares I.* Medullary control of nociceptive transmission: Reciprocal dual communication with the spinal cord // Drug Discovery Today: Disease Mechanisms. 2006. V. 3. № 3. P. 305–312.
13. *Almeida T.F., Roizenblatt S., Tufik S.* Afferent pain pathways: a neuroanatomical review // Brain Res. 2004. V. 1000. № 1–2. P. 40–56.
14. *Aoki Y., Ohtori S., Takahashi K., Ino H., Douya H., Ozawa T., Saito T., Moriya H.* Expression and coexpression of VR1, CGRP, and IB4-binding glycoprotein in dorsal root ganglion neurons in rats: Differences between the disc afferents and the cutaneous afferents // Spine. 2005. V. 30. № 13. P. 1496–1500.
15. *Apkarian A.V., Bushnell M.C., Treede R.D., Zubieta J.K.* Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease // Eur. J. Pain. 2005. V. 9. № 4. P. 463–484.
16. *Bai Y., Chen Y.B., Qiu X.T., Chen Y.B., Ma L.T., Li Y.Q., Sun H.K., Zhang M.M., Zhang T., Chen T., Fan B.Y., Li H., Li Y.Q.* Nucleus tractus solitarius mediates hyperalgesia induced by chronic pancreatitis in rats // World J. Gastroenterol. 2019. V. 25. № 40. P. 6077–6093.
17. *Bai Y., Ma L.T., Chen Y.B., Ren D., Chen Y.B., Li Y.Q., Sun H.K., Qiu X.T., Zhang T., Zhang M.M., Yi X.N., Chen T., Li H., Fan B.Y., Li Y.Q.* Anterior insular cortex mediates hyperalgesia induced by chronic pancreatitis in rats // Mol. Brain. 2019. V. 12. № 1. P. 76.
18. *Blackshaw L.A., Brookes S.J., Grundy D., Schemann M.* Sensory transmission in the gastrointestinal tract // Neurogastroenterol. Motil. 2007. V. 19. Suppl 1. P. 1–19.
19. *Boezaart A.P., Smith C.R., Chembrovich S., Zsimovich Y., Server A., Morgan G., Theron A., Booysen K., Reina M.A.* Visceral versus somatic pain: an educational review of anatomy and clinical implications // Reg. Anesth. Pain Med. 2021. V. 46. № 7. P. 629–636.
20. *Bourdu S., Dapoigny M., Chapuy E., Artigue F., Vasson M.P., Dechelotte P., Bommelaer G., Eschalier A., Ardid D.* Rectal instillation of butyrate provides a novel clinically relevant model of noninflammatory colonic hypersensitivity in rats // Gastroenterology. 2005. V. 128. № 7. P. 1996–2008.
21. *Brierley S.M., Hibberd T.J., Spencer N.J.* Spinal afferent innervation of the colon and rectum. Front. Cell. Neurosci. 2018. V. 12 Art. No: 467.
22. *Brierley S.M., Page A.J., Hughes P.A., Adam B., Liebrechts T., Cooper N.J., Holtmann G., Liedtke W., Blackshaw L.A.* Selective role for TRPV4 ion channels in visceral sensory pathways // Gastroenterology. 2008. V. 134. № 7. P. 2059–2069.
23. *Brink T.S., Hellman K.M., Lambert A.M., Mason P.* Raphe magnus neurons help protect reactions to visceral pain from interruption by cutaneous pain // J. Neurophysiol. 2006. V. 96. № 6. P. 3423–3432.
24. *Brink T.S., Mason P.* Raphe magnus neurons respond to noxious colorectal distension // J. Neurophysiol. 2003. V. 89. № 5. P. 2506–2015.
25. *Brookes S.J.H., Spencer N.J., Costa M., Zagorodnyuk V.P.* Extrinsic primary afferent signalling in the gut // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2013. V. 10. № 3. P. 286–296.
26. *Cervero F.* Visceral versus somatic pain: similarities and differences // Dig. Dis. 2009. V. 27. Suppl 1. P. 3–10.
27. *Christianson J.A., Davis B.M.* The role of visceral afferents in disease // Translational pain research: from mouse to man / Edited by L. Kruger, A.R. Light. CRC Press/Taylor & Francis: Boca Raton (FL), 2010. Chapter 3.
28. *Christianson J.A., McIlwrath S.L., Koerber H.R., Davis B.M.* Transient receptor potential vanilloid 1-immunopositive neurons in the mouse are more prevalent within colon afferents compared to skin and muscle afferents // Neuroscience. 2006. V. 140. № 1. P. 247–257.
29. *Christianson J.A., Traub R.J., Davis B.M.* Differences in spinal distribution and neurochemical phenotype of colonic afferents in mouse and rat // J. Comp. Neurol. 2006. V. 494. № 2. P. 246–259.
30. *Claassen J., Koenen L.R., Ernst T.M., Labrenz F., Theysohn N., Forsting M., Bingel U., Timmann D., Elsenbruch S.* Cerebellum is more concerned about vis-

- ceral than somatic pain // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2020. V. 91. № 2. P. 218–219.
31. *Derbyshire S.W.* A systematic review of neuroimaging data during visceral stimulation // *Am. J. Gastroenterol.* 2003. V. 98. № 1. P. 12–20.
 32. *Derbyshire S.W.* Imaging visceral pain // *Curr. Pain Headache Rep.* 2007. V. 11. № 3. P. 178–182.
 33. *Dunckley P., Wise R.G., Aziz Q., Painter D., Brooks J., Tracey I.* Cortical processing of visceral and somatic stimulation: Differentiating pain intensity from unpleasantness // *Neuroscience*. 2005. V. 133. № 3. P. 533–542.
 34. *Dunckley P., Wise R.G., Fairhurst M., Hobden P., Aziz Q., Chang L.* A comparison of visceral and somatic pain processing in the human brainstem using functional magnetic resonance imaging // *J. Neurosci.* 2005. V. 25. № 3. P. 7333–7341.
 35. *Elsenbruch S., Icenhour A., Enck P.* Visceral pain – a biopsychological perspective // *Neuroforum*. 2017. V. 23. № 3. P. A105–A110.
 36. *Fang Y., Han S., Li X., Xie Y., Zhu B., Gao X., Ma C.* Cutaneous hypersensitivity as an indicator of visceral inflammation via C-nociceptor axon bifurcation // *Neurosci. Bull.* 2021. V. 37. № 1. P. 45–54.
 37. *Farrell K.E., Callister R.J., Keely S.* Understanding and targeting centrally mediated visceral pain in inflammatory bowel disease // *Front. Pharmacol.* 2014. V. 5. P. 27.
 38. *Farrell K., Keely S., Graham B., Callister R.* A systematic review of the evidence for central nervous system plasticity in animal models of inflammatory-mediated gastrointestinal pain // *Inflamm. Bowel Dis.* 2014. V. 20. № 1. P. 176–195.
 39. *Feng B., Guo T.* Visceral pain from colon and rectum: the echanotransduction and biomechanics // *J. Neural. Transm. (Vienna)*. 2020. V. 127. № 4. P. 415–429.
 40. *Feng B., La J.H., Schwartz E.S., Tanaka T., McMurray T.P., Gebhart G.F.* Long-term sensitization of mechanosensitive and –insensitive afferents in mice with persistent colorectal hypersensitivity // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2012. V. 302. № 7. P. G676–G683.
 41. *Filippova L.V., Nozdrachev A.D.* Modern concepts on the mechanisms of encoding visceral nociceptive stimuli // *Human Physiology*. 2010. V. 36. № 1. P. 107–117.
 42. *Galan A., Laird J.M.A., Cervero F.* In vivo recruitment by painful stimuli of AMPA receptor subunits to the plasma membrane of spinal cord neurons // *Pain*. 2004. V. 112. № 3. P. 315–323.
 43. *Gebhart G.F., Bielefeldt K.* Physiology of visceral pain // *Compr. Physiol.* 2016. V. 6. № 4. P. 1609–1633.
 44. *Grundy D.* Neuroanatomy of visceral nociception: vagal and splanchnic afferent // *Gut*. 2002. V. 51. Suppl 1. P. i2–i5.
 45. *Grundy D.* Signalling the state of the digestive tract // *Auton. Neurosci.* 2006. V. 125. № 1–2. P. 76–80.
 46. *Grundy L., Erickson A., Brierley S.M.* Visceral pain // *Annu. Rev. Physiol.* 2019. V. 81 P. 261–284.
 47. *Han F., Zhang Y.-F., Li Y.-Q.* Fos expression in tyrosine hydroxylase-containing neurons in rat brainstem after visceral noxious stimulation: an immunohistochemical study // *World J. Gastroenterol.* 2003. V. 9. № 5. P. 1045–1050.
 48. *Harrington A.M., Brierley S.M., Isaacs N., Hughes P.A., Castro J., Blackshaw L.A.* Sprouting of colonic afferent central terminals and increased spinal mitogen-activated protein kinase expression in a mouse model of chronic visceral hypersensitivity // *J. Comp. Neurol.* 2012. V. 520. № 10. P. 2241–2255.
 49. *Harrington A.M., Caraballo S.G., Maddern J.E., Grundy L., Castro J., Brierley S.M.* Colonic afferent input and dorsal horn neuron activation differs between the thoracolumbar and lumbosacral spinal cord // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2019 V. 317. № 3 P. G285–G303.
 50. *Hladnik A., Bicanic I., Petanjek Z.* Functional neuroanatomy of nociception and pain // *Periodicum Biologorum*. 2015. V. 117. № 2. P. 195–204.
 51. *Hockley J.R., González-Cano R., McMurray S., Tejada-Giraldez M.A., McGuire C., Torres A., Wilbrey A.L., Cibert-Goton V., Nieto F.R., Pitcher T., Knowles C.H., Baeyens J.M., Wood J.N., Winchester W.J., Bulmer D.C., Cendán C.M., McMurray G.* Visceral and somatic pain modalities reveal NaV 1.7-independent visceral nociceptive pathways // *J. Physiol.* 2017. V. 595. № 8. P. 2661–2679.
 52. *Hughes P.A., Brierley S.M., Martin C.M., Brookes S. J., Linden D.R., Blackshaw L.A.* Post-inflammatory colonic afferent sensitisation: different subtypes, different pathways and different timecourses // *Gut*. 2009. V. 58. № 10. P. 1333–1341.
 53. *Jain P., Hassan A.M., Koyani C.N., Mayerhofer R., Reichmann F., Farzi A., Schuligoi R., Malle E., Holzer P.* Behavioral and molecular processing of visceral pain in the brain of mice: impact of colitis and psychological stress // *Front. Behav. Neurosci.* 2015. V. 9. P. 177.
 54. *Jain P., Materazzi S., De Logu, F., Rossi Degl'Innocenti D., Fusi C., Li Puma S., Marone I.M., Coppi E., Holzer P., Geppetti P., Nassini R.* Transient receptor potential ankyrin 1 contributes to somatic pain hypersensitivity in experimental colitis // *Sci. Rep.* 2020 V. 10. N 1. Art. No: 8632.
 55. *Johns E., Tracey I.* Neuroimaging of visceral pain // *Rev. Pain*. 2009. V. 3. N 2. P. 2–5.
 56. *Kansal A., Hughes J.* Visceral pain // *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*. 2019. V. 20, Issue 10. P. 550–554. <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2019.07.014>
 57. *Katz B.L., Van Houten T., Sabouri A.S.* Neuroanatomy and mechanisms of visceral pain // *Interventional Management of Chronic Visceral Pain Syndromes* / Edited by D.J. Pak, R.J. Yong, K.B. Shah. Elsevier. 2021. Chapter 2 P. 5–15.
 58. *Labus J.S., Naliboff B.N., Fallon J., Berman S.M., Suyenobu B., Bueller J.A.* Sex differences in brain activity during aversive visceral stimulation and its expectation in patients with chronic abdominal pain: A network analysis // *NeuroImage*. 2008. V. 41. № 3. P. 1032–1043.
 59. *Ladabaum U., Minoshima S., Owyang C.* Pathobiology of visceral pain: molecular mechanisms and therapeutic implications V. Central nervous system processing of somatic and visceral sensory signals // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.* 2000. V. 279. № 1. P. G1–G6.

60. *Lamb K., Zhong F., Gebhart G.F., Bielefeldt K.* Experimental colitis in mice and sensitization of converging visceral and somatic afferent pathways // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2006. V. 290. № 3. P. G451–G457.
61. *Lima D., Albino-Teixeira A., Tavares I.* The caudal medullary ventrolateral reticular formation in nociceptive-cardiovascular integration. An experimental study in the rat // *Exp. Physiol.* 2002. V. 8. № 7. P. 267–274.
62. *Liu Q., Ko C.Y., Zheng C., Ye L., Liu B., Gao H., Huang D., Chou D.* Decreased glutamatergic synaptic strength in the periaqueductal gray contributes to maintenance of visceral pain in male rats with experimental pancreatitis // *Neuroscience.* 2020. V. 428. P. 60–69.
63. *Luz L.L., Fernandes E.C., Miklos Sivado M., Kokai E., Szucs P., Safronov B.V.* Monosynaptic convergence of somatic and visceral C-fiber afferents on projection and local circuit neurons in lamina I: a substrate for referred pain // *Pain.* 2015. V. 156. P. 2042–2051.
64. *Lyubashina O.A., Sivachenko I.B.* The 5-HT₄ receptor-mediated inhibition of visceral nociceptive neurons in the rat caudal ventrolateral medulla // *Neuroscience.* 2017. V. 359. P. 277–288.
65. *Lyubashina O.A., Sivachenko I.B., Busygina I.I., Pantelev S.S.* Colitis-induced alterations in response properties of visceral nociceptive neurons in the rat caudal medulla oblongata and their modulation by 5-HT₃ receptor blockade // *Brain Res. Bull.* 2018. V. 142. P. 183–196.
66. *Lyubashina O.A., Sivachenko I.B., Sokolov A.Y.* Differential responses of neurons in the rat caudal ventrolateral medulla to visceral and somatic noxious stimuli and their alterations in colitis // *Brain Res. Bull.* 2019. V. 152. P. 299–310.
67. *Lyubashina O.A., Sivachenko I.B., Pantelev S.S., Nozdrachev A.D.* Effects of 5-HT₃ receptor blockade on visceral nociceptive neurons in the ventrolateral reticular field of the rat medulla oblongata // *J. Evol. Biochem. Phys.* 2016. V. 52. № 4. P. 313–325.
68. *Meerschaert K.A., Adelman P.C., Friedman R.L., Albers K.M., Koerber H.R., Davis B.M.* Unique molecular characteristics of visceral afferents arising from different levels of the neuraxis: location of afferent somata predicts function and stimulus detection modalities // *J. Neurosci.* 2020. V. 40. № 38. P. 7216–7228.
69. *Millham F.H.* Acute abdominal pain // *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management* / Edited by M. Feldman, L.S. Friedman, L.J. Brandt. Elsevier: Philadelphia, PA. 11th edition, 2021. Chapter 11. P. 144–157.
70. *Miranda A., Nordstrom E., Mannem A., Smith C., Banerjee B., Sengupta J.N.* The role of transient receptor potential vanilloid 1 in mechanical and chemical visceral hyperalgesia following experimental colitis // *Neuroscience.* 2007. V. 148. P. 1021–1032.
71. *Miranda A., Peles S., Rudolph C., Shaker R., Sengupta J.N.* Altered visceral sensation in response to somatic pain in the rat // *Gastroenterology.* 2004. V. 126. № 4. P. 1082–1189.
72. *Moisset X., Bouhassira D., Denis D., Dominique G., Benoit C., Sabate J.M.* Anatomical connections between brain areas activated during rectal distension in healthy volunteers: A visceral pain network // *Eur. J. Pain.* 2010. V. 14. № 2. P. 142–148.
73. *Monconduit L., Bourgeois L., Bernard J.F., Villanueva L.* Convergence of cutaneous, muscular and visceral noxious inputs onto ventromedial thalamic neurons in the rat // *Pain.* 2003. V. 103. № 1–2. P. 83–91.
74. *Moshiree B., Zhou Q., Price D.D., Verne G.N.* Central sensitization in visceral pain disorders // *Gut.* 2006. V. 55. № 7. P. 905–908.
75. *Nakagawa T., Katsuya A., Tanimoto S., Yamamoto J., Yamauchi Y., Minami M., Satoh M.* Differential patterns of c-fos mRNA expression in the amygdaloid nuclei induced by chemical somatic and visceral noxious stimuli in rats // *Neurosci Lett.* 2003. V. 344. № 3. P. 197–200.
76. *Ness T.J., Follett K.A., Piper J., Dirks B.A.* Characterization of neurons in the area of the medullary lateral reticular nucleus responsive to noxious visceral and cutaneous stimuli // *Brain Res.* 1998. V. 802. № 1–2. P. 163–174.
77. *Ness T.J., Gebhart G.F.* Inflammation enhances reflex and spinal neuron responses to noxious visceral stimulation in rats // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2001. V. 280. № 4. P. G649–G657.
78. *Pacheco-Carroza E.A.* Visceral pain, mechanisms, and implications in musculoskeletal clinical practice // *Med. Hypotheses.* 2021. V. 153. Art. No: 110624.
79. *Pantelev S.S., Sivachenko I.B., Lyubashina O.A.* The central effects of buspirone on abdominal pain in rats // *Neurogastroenterol. Motil.* 2018. V. 30. № 11. P. e13431. <https://doi.org/10.1111/nmo.13431>
80. *Pantelev S.S., Sivachenko I.B., Lyubashina O.A.* The buspirone-dependent abdominal pain transmission within the nucleus tractus solitarius in the rat // *Neuroscience.* 2021. V. 452. P. 326–334.
81. *Parry D.M., Semenenko F.M., Conley R.K., Lumb B.M.* Noxious somatic inputs to hypothalamic-midbrain projection neurones: a comparison of the columnar organisation of somatic and visceral inputs to the periaqueductal grey in the rat // *Exp. Physiol.* 2002. V. 87. № 2. P. 117–122.
82. *Pinto-Ribeiro F., Ansah O.S., Almeida A., Pertovaara A.* Response properties of nociceptive neurons in the caudal ventrolateral medulla (CVLM) in monoarthritic and healthy control rats: Modulation of responses by the paraventricular nucleus of the hypothalamus (PVN) // *Brain Res. Bull.* 2011. V. 86. № 1–2. P. 82–90.
83. *Price D.D., Zhou Q., Moshiree B., Robinson M.E., Verne G.N.* Peripheral and central contribution to hyperalgesia in irritable bowel syndrome // *J. Pain.* 2006. V. 7. № 8. P. 529–535.
84. *Qin C., Farber J.P., Linderot B., Shahid A., Foreman R.D.* Neuromodulation of thoracic intraspinal visceroreceptive transmission by electrical stimulation of spinal dorsal column and somatic afferents in rats // *J. Pain.* 2008. V. 9. № 1. P. 71–78.
85. *Robinson D.R., Gebhart G.F.* Inside information – The unique features of visceral sensation // *Mol. Interv.* 2008. V. 8. № 5. P. 242–253.
86. *Sanoja R., Tortorici V., Fernandez C., Price T.J., Cervero F.* Role of RVM neurons in capsaicin-evoked visceral nociception and referred hyperalgesia // *Eur. J. Pain.* 2010. V. 14. № 2. P. 120.e1–120.e9.

87. *Sengupta J.N.* Visceral pain: the neurophysiological mechanism // *Handb. Exp. Pharmacol.* 2009. V. 194. P. 31–74.
88. *Sikandar S., Dickenson A.H.* Visceral Pain – the ins and outs, the ups and downs // *Curr. Opin. Support. Palliat. Care.* 2012. V. 6. № 1. P. 17–26.
89. *Snowball R.K., Semenenko F.M., Lumb B.M.* Visceral inputs to neurones in the anterior hypothalamus including those that project to the periaqueductal gray: a functional anatomical and electrophysiological study // *Neuroscience.* 2000. V. 99. № 2. P. 351–361.
90. *Strigo I.A., Duncan G.H., Boivin M., Bushnell M.C.* Differentiation of visceral and cutaneous pain in the human brain // *J. Neurophysiol.* 2003. V. 89. № 3. P. 3294–3303.
91. *Sun Y.-N., Luo J.-Y.* Effects of tegaserod on Fos, substance P and calcitonin gene-related peptide expression induced by colon inflammation in lumbar-sacral spinal cord // *World J. Gastroenterol.* 2004. V. 10. № 12. P. 1830–1833.
92. *Traub R.J., Murphy A.* Colonic inflammation induces fos expression in the thoracolumbar spinal cord increasing activity in the spinoparabrachial pathway // *Pain.* 2002. V. 95. № 1–2. P. 93–102.
93. *Verne G.N., Himes N.C., Robinson M.E., Gopinath K.S., Briggs R.W., Crosson B.* Central representation of visceral and cutaneous hypersensitivity in the irritable bowel syndrome // *Pain.* 2003. V. 103. № 1–2. P. 99–110.
94. *Wang G., Tang B., Traub R.J.* Differential processing of noxious colonic input by thoracolumbar and lumbosacral dorsal horn neurons in the rat // *J. Neurophysiol.* 2005. V. 94. № 6. P. 3788–3794.
95. *Willis W.D. Jr, Coggeshall R.E.* Sensory mechanisms of the spinal cord: Ascending sensory tracts and their descending control. Kluwer Academic / Plenum Publishers: New York, 2004.
96. *Yarze J.C., Friedman L.S.* Chronic abdominal pain // *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management* / Edited by M. Feldman, L.S. Friedman, L.J. Brandt. Elsevier: Philadelphia, PA. 11th edition, 2021. Chapter 12. P. 158–167.
97. *Zhang H.Q., Al-Chaer E.D., Willis W.D.* Effect of tactile inputs on thalamic responses to noxious colorectal distension in rat // *J. Neurophysiol.* 2002. V. 88. № 3. P. 1185–1196.
98. *Zhang H.Q., Rong P.J., Zhang S.P., Al-Chaer E.D., Willis W.D.* Noxious visceral inputs enhance cutaneous tactile response in rat thalamus // *Neurosci. Lett.* 2003. V. 336. № 2. P. 109–112.
99. *Zhou Q., Price D.D., Caudle R.M., Verne G.N.* Visceral and somatic hypersensitivity in a subset of rats following TNBS-induced colitis // *Pain.* 2008. V. 134. № 1–2. P. 9–15.

Neurophysiological Features of Visceral and Somatic Pain

O. A. Lyubashina^{1, *}, I. B. Sivachenko^{1, **}, and I. I. Busygina^{1, ***}

¹*Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, 199034 Russia*

*e-mail: lyubashinaoa@infran.ru

**e-mail: sivachenkoib@infran.ru

***e-mail: busyginaii@infran.ru

Abstract—The bulk of currently available information about pain neurophysiology has been obtained in studies of somatic pain syndromes. Until recently, the processes described were considered common for different types of pain sensation and therefore were fully extrapolated to the pain occurring in internal organs—visceral pain. However, more detailed investigation of visceral pain has revealed its significant differences from the somatic counterpart not only in clinical characteristics, but also in the underlying neurophysiological mechanisms. In this review, we summarize recently obtained data on the structural and functional differences between visceral and somatic nociceptive afferents, the organization of their spinal projections, and the features of the spinal dorsal horn neuronal responses to different noxious stimuli. A special attention is paid to the experimental and clinical evidences in favor of the differential processing of visceral and somatic pain information by supraspinal structures. The spinal and supraspinal neurophysiological mechanisms underlying interaction between the visceral and somatic nociceptive systems during the development of referred pain are considered.

Keywords: visceral pain, somatic pain, nociceptive afferents, spinal mechanisms, supraspinal control, referred pain