ОБЩИ ФИЗИОЛОГИЧНИ АСПЕКТИ И ВЗАИМОВРЪЗКИ МЕЖДУ СТРЕСА И БОЛКАТА

Татяна Телбизова¹, Иван Александров², Мариана Арнаудова¹

¹Катедра психиатрия и медицинска психология, Медицински университет – Варна

²Катедра по здравни грижи, филиал Сливен, Медицински университет – Варна

COMMON PHYSIOLOGICAL ASPECTS AND INTERCONNECTIONS BETWEEN STRESS AND PAIN

Tatyana Telbizova¹, Ivan Aleksandrov², Mariana Arnaoudova¹

¹Department of Psychiatry and Medical Psychology, Faculty of Medicine,
Medical University of Varna

²Department of Health Care, Sliven Affiliate, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Стресът и болката са феномени с близки концептуални обяснения. Тяхната роля е от съществено значение за оцеляването ни като индивиди и представляват предизвикателство за адаптивните способности на организма и поддържащите хомеостазата процеси. Физиологичните аспекти на двата феномена разкриват общи невробиологични основи и множество взаимовръзки.

Цел: Цел на статията е да концептуализира и структурира доказателствата, отнасящи се до общите физиологични аспекти на феномените болка и стрес и да анализира техните взаимовръзки.

Материали и методи: Обзор и критичен анализ на литературата, засягаща разглежданата тема.

Резултати: Проучени са връзките между стреса и болката. Заложена е идеята, че стресът участва в изявата на острата болка и поддържа процесите на нейното хронифициране. Изведена е хипотезата, че различните стрес-моделни в патогенезата на болката са следствие от влиянието на фактори, асоциирани с психологичните аспекти на стреса.

Заклучение: Застъпва се твърдението, че физиологичните отговори при стрес и болка са относително неспецифични. Те са повлияни от множество фактори: такива, свързани с актуалното физическо състояние, с опита от

ABSTRACT

Introduction: Stress and pain are phenomena with similar conceptual explanations and they both play an essential role in our survival as individuals. They are a challenge to the organism's adaptive capacities and homeostasis processes. The physiological aspects of the two phenomena reveal common neurobiological origins and multiple interconnections.

Aim: The purpose of the article is to conceptualize and structure evidence relating to the common physiological aspects of pain and stress phenomena and to analyze their interconnections.

Materials and Methods: A review and critical analysis of relevant literature.

Results: The relationship between stress and pain has been studied. Stress participates in the manifestation of acute pain and maintains the processes of its chronicity. It has been hypothesized that the different stress models in the pathogenesis of pain are due to the influence of factors associated with the psychological aspects of stress.

Conclusion: Most authors support the idea that physiological responses to stress and pain are relatively nonspecific. They are influenced by many factors related to current physical condition, past experiences of stressful situations and pain, emotional (fear, anxiety, depression) and cognitive factors involved in generating complex programs, aimed at restoring homeostasis. The stress model of pain is a manifestation of the interconnections and the potential interactions between the two phenomena. Data analysis provokes

преживените в миналото стресови ситуации и болка; емоционални фактори (страх, тревожност, депресия) и когнитивни фактори, участващи в генерирането на сложни програми, целящи възстановяването на хомеостазата.

Стрес-моделът на болката е израз на взаимовръзките и евентуалното взаимно влияние между двата феномена. Анализът на данните провокира въпроси и предлага перспективи за по-задълбочени проучвания, свързани с изследване на причинно следствените отношения между двата феномена.

Ключови думи: болка, физиологичен стрес, стрес-модел, концептуализация

questions and offers prospects for more comprehensive studies related to exploration of the causal relationship between the two phenomena.

Keywords: pain, physiological stress, stress model, conceptualization

ВЪВЕДЕНИЕ

Болката и стресът са феномени с близки концептуални обяснения. Те представляват предизвикателство за адаптивните способности на организма и поддържащите хомеостазата процеси (1). Хомеостазата се определя като способност на организма да поддържа своята вътрешна среда в граници, които му позволяват да оцелее. Поддържането ѝ изисква разход на енергия, свързан с работата на регулаторните хомеостатични механизми (31).

Стресът е явление, което оказва натиск върху физиологичните процеси, поддържащи хомеостазата (38,5). Той притежава физиологични и психични аспекти, насочени към постигане на адаптация (18). Провокиращите стрес фактори се наричат стресори. Всеки стресор застрашава живота до момента на включване на адаптивни отговори. Стресори могат да бъдат всяка физическа и психическа заплаха, засягаща безопасността, всяко събитие, надвишаващо физическите и психически ресурси, всяка непредсказуема промяна в околната среда (34). Доказано е, че различните стресори независимо един от друг допринасят за влошаване на здравословно състояние (24). Стресори, които имат директен ефект върху тялото, се наричат физически стресори: студ, влага, вибрации, шум, хипоксия, инфекциозни и токсични агенти и др. Недохранването, отслабената имунна система, недостатъчният сън, мускулната умора, болест или нараняване се отнасят към физиологичните стресори. Психичните

стресори – когнитивни и емоционални, макар да не влияят директно върху човешкото тяло, биват оценявани като потенциална заплаха и несигурност. Когнитивни стресори са изолацията, дезинформацията, неяснота, непредсказуемостта, недостигът на време, липсата на избор и трудности при вземане на решение. Емоционални стресори са заплахата от нараняване, болката, болестите, провалът, загубата (на близки, на вяра), фрустрацията и др. (18).

В настоящата статия ще разгледаме физиологичните аспекти на стреса и болката и техните взаимовръзки.

Болката, подобно на стреса, има отношение за оцеляването ни като индивиди. Тя сигнализира за непосредствена опасност и задейства комплекс от мерки, обезпечаващи защитата на организма. Тя е предупреждение, сигнал за нараняване или заболяване (35). Възникването на болка, резултат от тъканна увреда (физиологичен стресор), генерира сложна реакция на стрес, която се простира отвъд нервната система и допринася за психическото преживяване на болката (7). Една от основните функции на соматосензорната система е да поддържа хомеостазата при болка. Всеки стимул, който заплашва или предизвиква увреждане на тъканите, се нарича болков или ноцицептивен стимул. Системата, която осигурява сетивно (обективно) усещане за болка, се нарича ноцицептивна. Нейните таламокортикални пътища активират лимбичните структури, отговарящи за емоциите, страданието и поведението, асоциирано с болка. Последните са израз на су-

бективното усещане за болка. Болката може да се разглежда като комплекс от хомеостатични реакции, уникални за всеки субект (9,29).

ДЕФИНИЦИЯ НА БОЛКАТА

Според Международната асоциация за изучаване на болката (IASP), болката е неприятно сетивно и емоционално преживяване, свързано с актуално или потенциално увреждане на тъканите. В основата на тази дефиниция лежи предложената от Melzack и Casey (1968 г.) мултидименсионалната теория за болката. Според нея феноменът болка възниква вследствие на сложна неврофизиологична интеграция на сензорно-дискриминативни, афективно-мотивационни и когнитивно-оценяващи процеси, които се влияят от множество биопсихосоциални фактори. Приема се, че болката е мултидименсионално преживяване, обхващащо сетивни, когнитивни, мотивационни и афективни аспекти (30).

Острата болка е свързана с конкретна тъканна увреда и продължава около един месец от началото ѝ. Може да се разглежда като автоматична система за предупреждение с основна протективна функция, заемаща важно място в процесите на адаптация. Хроничната болка продължава повече от три месеца и има по-сложна генеза. Може да съществува и след оздравяването на тъканите в отсъствие на ноцицептивен стимул. В тази връзка острата болка е симптом, докато хроничната няма протективна роля и по-скоро се класифицира като болест (35,29). Хроничната болка е продукт на сложното взаимодействие на биологични, психологични, културални, етнически и социодемографски фактори, които я поддържат и влияят на нейната продължителност и интензивност. Тези биопсихосоциални фактори участват във формирането на модели на поведение за справяне с болката. Дезадаптивните модели обаче поддържат процеса на хронификация, водят до инвалидизация и понижаване на качеството на живот (26,13).

Теорията за невроматрикса е първата теория за болката, основана на нейните мултидименсионални характеристики. Предложена е от Roland Melzack през 1990 г. В същността си тази теория е концептуално свързана с теориите за общия адаптационен синдром, стреса и биопсихосоциалните аспекти на болката. Според R. Melzack феноменът болка не е директна изява на нараняване, възпаление или друга причина, а е продукт на широко разпространена, генетично детерминирана невронна мрежа в мозъка – невроматрикс. Той предполага, че изходният модел на всеки индивидуален невроматрикс активира перцеп-

ционни, хомеостатични и поведенчески програми след нараняване или стрес. Функцията на невроматрикса зависи от множество биопсихосоциални фактори: генетични, когнитивни и емоционални фактори, спомените за минали преживявания, междуличностни взаимоотношения и фактори от социално-икономическа среда. R. Melzack акцентира, че нараняването не просто причинява болка, а разстройва системите за хомеостатично регулиране на мозъка, като генерира реакции на стрес и инициира сложни програми за възстановяване на хомеостазата (28).

АСПЕКТИ НА БОЛКАТА, СТРЕСА И ОБЩИЯ АДАПТАЦИОНЕН СИНДРОМ

Адаптивността и устойчивостта са основни предпоставки на живота. Адаптивността (адаптивна енергия) е способността на живите организми да се адаптират към непрекъснатите промени на околната среда, която има генетично детерминирани ограничени възможности (38). Болката и стресът са феномени, представляващи предизвикателство за адаптивните способности на организма, което определя техните общи концептуални основи (1).

В зависимост от природата на стресора, стресът бива физиологичен и психологичен. Физиологичният стрес възниква вследствие на физични или физиологични стресори, които непосредствено застрашават целостта на тъканите и органите и тяхното функциониране. Психологичният стрес е причинен от емоционални или когнитивни стресори, които се оценяват и възприемат като потенциална заплаха за безопасността на индивида (20). Стресорите, свързани с физиологичния стрес, засягат директно регулиращите хомеостазата процеси (21).

Една от най-известните първоначални теории за стреса е създадена от канадския ендокринолог Hans Selye (1950). Според него различните стресори предизвикват сходни биохимични и физиологични промени в организма. Въз основа на своите открития Selye създава теорията за общия адаптационен синдром, като очертава три етапа, през които преминава организмът под влияние на остър стресор: тревога, съпротива и изтощение. При изчерпване на съпротивителните ресурси, организмът става уязвим към изявата на полиморфни в същността си болести на адаптацията: сърдечно-съдови заболявания, астма, язва на стомаха и автоимунни заболявания. Според H. Selye зад всяка болестна проява има два компонента – увреда и отбрана. Така той подчертава нуждата медицината да не ограничава усилията си само към атакуване на уврежда-

щите патогени, а и към увеличаване съпротивителните ресурси за подобряване на адаптивността на организма (38).

Н. Selye (1950) разглежда стреса като неспецифичен физиологичен отговор на организма при всяко поставено пред него изискване. Следователно неговата концепция за стреса е фокусирана предимно върху физиологичните промени (биологичен стрес) и не отчита емоционалните и когнитивни реакции по време на стрес (психичен стрес) (2).

Отнесена концептуално към общия адаптационен синдром, болката може да се детерминира като стресов фактор. От една страна, заплахата от нараняване и болка може да бъдат емоционални стресори, провокиращи психологичен стрес. От друга страна, определени физически (студ, топлина, токсични, инфекциозни агенти и др.) и физиологични (тъканна увреда) стресори, които застрашават структурно и функционално тъканите и органите, могат да провокират болка, генерираща реакция на физиологичен стрес.

Хомеостазата сама по себе си не може да осигури стабилност на физиологичните процеси, когато организмът е подложен на стрес и болка. Способността на организма да се адаптира към стрес и болка, посредством регулиране на вътрешната среда в краткосрочен план, се нарича алостаза. В основата на концепцията за алостазата е, че тя осигурява стабилност чрез промяна на определени физиологични параметри в отговор на стрес. Когато алостатичната система работи бавно, неефективно или продължително, може да доведе до негативни ефекти върху мозъчната пластичност, имунната, метаболитната система и да застраши физическото и психическото здраве. Тези дезадаптивни физиологични и поведенчески промени се определят като алостатично натоварване (27,36).

НЕВРОБИОЛОГИЧНИ АСПЕКТИ НА БОЛКАТА И СТРЕСА

Централната нервна система (ЦНС) заема главна роля в процесите на болка и стрес. Съществува мрежа от неврони, обхващащи определени структури на главния мозък, които регулират функционирането на основната ендокринна ос, участваща в отговорите при остър и хроничен стрес – хипоталамо-хипофизо-надбъбречната ос (НРА ос). Тази ос е основно медиаторно звено между стреса и болката (17,15). Системата от централни регулаторни структури обхваща: префронтална кора, хипокампус, амигдала и ядра на мозъчния ствол (10). Амигдалът е структура от лимбичната система на мозъка, която е

отговорна за възприемането и регулирането на предизвикани от вредни стимули отговори на стрес. Тя изпраща сигнали до мозъчния ствол и симпатиковата нервна система, които активират НРА ос. Така се повишава производството на кортикотропин-релизинг хормон (CRH), стимулиращ отделянето на адренотропичен хормон (АСТН) от предната част на хипофизата. Последният на свой ред стимулира секрецията на кортизол от надбъбречната кора. Приблизително 15 минути след началото на острия стрес, нивата на циркулиращия кортизол в кръвта се повишават (хиперкортизолемиа) в продължение на няколко часа с цел ефективното справяне на организма със стреса, мобилизирайки всички неговии ресурси. Кортизолът е катаболен хормон, който при остър стрес повишава артериалното налягане, отклонява кръвта от стомашно-чревния тракт към мозъка и мускулите, мобилизира депата на глюкоза с цел осигуряване на енергия за виталните органи. Той притежава и потенциални противовъзпалителни ефекти. При тъканни увреди активира локалната секреция на възпалителни цитокини. Освен че осигуряват възстановяващите тъканите процеси, цитокините повишават прага на болката и понижават усещането за болка (17,15,3). Този феномен, наречен стрес-индуцирана аналгезия или хипоалгезия, се определя като адаптивен механизъм, способстващ за бягството от опасността (6). Установено е, че силата на хипоалгезията при остър стрес зависи от нивата на кортизол и страха от болката. Следователно при остър стрес реактивността на НРА ос се влияе и от психологични фактори, асоциирани с болката (41). От друга страна, стрес-индуцираната хипоалгезия показва различни отговори при изследване с пациенти, страдащи от хронична болка, поради свързаната със стреса индивидуална мозъчна активност. Предполага се, че индивидуалните различия в отговорите при остър стрес са модулиращи хроничната болка фактори (42).

След бързия стрес-индуциран симпатиков отговор се инициира по-бавен и продължителен невроендокринен отговор, но вече на рецепторно ниво. Така освен бързи ефекти, кортизолът има и дълготрайни ефекти. Рецептори за глюкокортикоиди са концентрирани в префронталната кора и лимбичната система (хипокампуса и амигдала) (25,17). Свързвайки се с рецепторите, кортизолът играе роля на транскрипционен фактор, повлиявайки клетъчното функциониране на тези мозъчни структури. Префронталната кора и лимбичната система регулират секрецията на

кортизол в отговор на психологичен стрес (10). Амигдалът може да „интерпретира“ потенциалните стресори като заплашващи и да реактивира базираните на страх спомени за болка, като по този начин активира НРА ос и стимулира кортизоловата секреция. Така кортизолът участва индиректно в изявата на дезадаптивни поведенчески модели под контрола на префронталния кортекс (15).

Clark R. Chapman и сътрудници предлагат интегрирана концепция за възникването на болката. Според нея болка вследствие на тъканна увреда генерира реакция на стрес, в която са въвлечени нервни, ендокринни и имунни процеси, които функционират съвместно, посредством невротрансмитери, пептиди, ендоканабиноиди, цитокини и хормони. Тези взаимосвързани процеси изграждат суперсистема, която е ангажирана с генерирането на сложни адаптивни отговори към ноцицептивни стимули (стресори). Дисрегулацията на суперсистемата е отговорна за изявата на хронична болка и свързаните с нея симптоми на безсъние, умора, депресия и нарушено функциониране (7). Една от причините за дисфункция на суперсистемата е централната сензитизация на ноцицептивната система, вследствие на многократни или особено интензивни вредни стимули. Този феномен понижава прага за болката и генерира свръхчувствителност към болка (хипералгезия). Така усещането за болка може да продължи даже след изчезване на ноцицептивния стимул или да се провокира от безвредни стимули (22). Хипералгезията се свързва с повишени нива на тревожност и страх, провокиран от непредвидима и неконтролируема заплаха (37). Дисрегулацията на нервните процеси в суперсистемата водят до нарушения на ендокринните и имунни процеси. Както при острия стрес, автономната нервна система и НРА ос се активират с последваща хиперкортизолемия. В краткосрочен план действията на кортизола са адаптивни, но в дългосрочен план създават алостатичен товар с вредни и неадаптивни последствия. ЦНС и кортизолът контролират функцията на имунната система и в частност производството на цитокини. При адаптивни отговори те осигуряват възстановяващите тъканите процеси и понижават прага на болката, респ. чувствителността към болка (хипоалгезия), както при острия стрес. Но при дезадаптивни отговори се произвеждат провъзпалителни цитокини, които имат потенциала да стимулират НРА ос, респ. производството на кортизол и допълнителен синтез на цитокини от микрогли-

алните клетки в главния мозък (7). Кортизолът е с доказани невротоксични ефекти (42). Прекомерното активиране на микроглията може да доведе до клетъчна смърт (апоптоза) и необратими структурни промени на главния мозък (7).

Физиологичните процеси при стрес (биологичен стрес) са неделима част от невробиологичните аспекти на острата болка. Образни изследвания с функционален ядрено-магнитен резонанс показват припокриване на зоните, активирани в отговор на стрес и болка. Мозъчните структури, въвлечени в процесите на стрес и болка, са амигдалата, хипокампусът, стриатумът, инсулата и предната цингуларна кора (39,11). Същите тези зони търпят структурни промени вследствие на неадаптивните отговори при стрес и болка. Хроничният стрес е свързан с високи плазмени нива на кортизол, редукция обема на хипокампуса и модулация на обемите на амигдала и префронталната кора (25). Пациенти с хронична болка са със сходни структурни промени на главния мозък – редукция на размерите на префронталния кортекс, хипокампа, амигдала и предната цингуларна кора (45). Тези данни подкрепят теории, според които хроничната болка е следствие от неадаптивни физиологични отговори при стрес. Учените откриват каузални връзки между описаните структурни промени, процесите на хронификация на болката и регулацията на стреса (42). Разкрива се нуждата управлението на стреса да стане съществена част от общата стратегия за управление на хроничната болка за подобряването на прогнозата на пациентите.

СТРЕС-МОДЕЛИ ПРИ ХРОНИЧНА БОЛКА

В дългосрочен план неадаптивните отговори спрямо стресори водят до реактивиране, последващо изтощение, свързано с дисрегулация на НРА ос, и ниски нива на циркулиращия кортизол в кръвта (хипокортизолемия) (12). Хипокортизолемия е установена сред пациенти с хронична болка следствие от синдром на хронична умора, фибромиалгия, посттравматично стресово разстройство, ревматоиден артрит. Тези разстройства са асоциирани със стрес – резултат от преживени травматични събития (16,12). Подобни резултати представя изследване на пациенти с по-тежка степен на изява на бърнаут синдром, придружен с миалгия и арталгия (23). Сред някои пациенти с хронична болка в гърба (32), както и с хронична болка с множествена локализация и депресия (14), също се установяват ниски плазмени нива на кортизол. Други експериментални изследвания доказват високи плазмени нива на кортизол (40) и по-висока стрес-индуци-

рана кортизолова секреция при пациенти с хронична болка спрямо здрави контроли (42). Така на базата на множество натрупани доказателства са описани различни модели на неадаптивни отговори на стрес при пациенти с хронични болкови състояния (44). Много фактори могат да модифицират кортизоловата секреция при хронична болка. Съчетанието на хроничната болка със симптоми на депресия, тревожност или хроничен стрес, нарушава функционирането на НРА ос, които се явяват модулиращи фактори в патогенезата на хроничната болка. Проучване доказва, че тревожността и влиянието на допълнителен стресор имат съществена роля за поддържането на болката в нейния подостър период и предопределят бъдещи поведенчески отговори. Тревожността и отговорите при стрес биха могли да се приемат като индикатори за индивидуалната уязвимост в периода на преход от остра към хронична болка (33). Тези данни подкрепят резултатите от изследване, доказващо, че депресивните симптоми са доминирали след като болката стане хронична, за разлика от тревожните, които преобладавали преди това (19). Влиянието на преживяния в миналото стрес и отговорите към стрес са обсъждани ключови предиктори за преходът от остра към хронична болка (43). Оказва се, че стресът пряко участва в изявата на острата болка и е важен фактор в процеса на нейното хронифициране.

ОБСЪЖДАНЕ

Болката и стресът са феномени, осигуряващи адаптацията на организма в отговор на вредни стимули. Те притежават сходни концептуални основи, свързани с поддържането на хомеостазата на организма и ангажират общи неврологични, ендокринни и имунни процеси, чиято активност зависи от когнитивното и емоционално функциониране в контекста на различните ситуации. Връзките между болката и стреса са многобройни. Стресът участва пряко в изявата на острата болка и опосредства нейното персистиране. Адаптивните отговори при остър стрес се проявяват биологично с временна хиперкортизолемия и хипоалгезия, определени като състояние на алостазата. Продължителната хиперкортизолемия има вредни последствия върху процесите, поддържащи хомеостазата, определени като алостатичен товар, съпроводен с повишена чувствителност към болка (хипералгезия). Алостатичният товар е причина за структурни промени на главния мозък в зоните, отговарящи за стрес и болка. Тези промени се свързват с уяз-

вимост към бъдещи дезадаптивни отговори при стрес и болка.

В същността си стресът е изпитание за съпротивителните сили на организма. В случаи на недостатъчен физически и психически ресурс е възможно да се задейства цикълът стрес-възпаление-болка. Тези процеси лежат в основата на патогенезата на проявяващи се с хронична болка стрес свързани заболявания (11,4). Краен изход от нарушените механизми, регулиращи хомеостазата при стрес свързаните заболявания, е продължителна хипокортизолемия. Не всички заболявания, протичащи с хронична болка, обаче се свързват с ниски плазмени нива на кортизола, което предполага участието на различни стрес-модели при болка.

Отговорите при стрес и тревожността оказват влияние върху прехода от остра към хронична болка. Този период зависи от индивидуалната устойчивост за справяне със стреса в различни житейски ситуации. Множество доказателства разкриват ролята на стреса в патогенезата на хроничната болка и подчертават влиянието на афективните фактори (тревожност и депресия) като основни модулатори в процесите на хронифициране. Афективно-мотивационни аспекти на болката се модулират от когнитивното състояние. Когнитивната модулация на болката може да редуцира интензивността на усещането за болка и да облекчи на страданието. Доказано е, че различни психологични фактори и ситуации могат да предизвикат очаквания за обезболяване, активиращи системите за контрол над болката, отделяне на ендогенни медиатори, осигуряващи плацебо-индуцирани ползи (8).

ИЗВОДИ

Физиологичните аспекти на стреса и болката, отнасящи се до процесите, регулиращи хомеостазата на организма, разкриват общи невробиологични основи. Статията няма за цел да представи интимните физиологични механизми, участващи в изявата на двата феномена, а да концептуализира и структурира натрупани доказателства за различни индивидуални отговори при болка и стрес. Би могло да се приеме, че физиологичните отговори при стрес и болка са относително неспецифични. Те са повлияни от множество фактори: такива, свързани с актуалното физическо състояние, с опита от преживяните в миналото стресови ситуации и болка; емоционални фактори (страх, тревожност, депресия) и когнитивни фактори, участващи в генерирането на

сложни програми, целящи възстановяването на хомеостазата.

Стрес-моделът на болката е израз на доказани взаимовръзки между двата феномена. Различните стрес-модели в патогенезата на болката са следствие от влиянието на фактори, отнасящи се до психологичните аспекти на стреса, които ще бъдат обект следваща разработка. Настоящата статия има за цел да провокира въпроси и да предложи перспективи за бъдещи изследвания, свързани с феномените стрес и болка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abdallah CG, Geha P. Chronic Pain and Chronic Stress: Two Sides of the Same Coin? *Chronic Stress* (Thousand Oaks) 2017 Feb;1:10. [PubMed- <https://doi.org/10.1177/2470547017704763>].
2. Aleksandrov I. Personal regulatory processes in hospital environment. Principal directions in psychological aid. Varna: STENO, Medical University "Prof. Dr. Paraskev Stoyanov"; 2015.
3. Arnaudova-Zhekova MD. Introduction to advanced and late-age psychiatry. University Publishing House of Medical University – Varna; 2015.
4. Brydon L, Walker C, Wawrzyniak A, Whitehead D, Okamura H, Yajima J, Tsuda A, Steptoe A. Synergistic effects of psychological and immune stressors on inflammatory cytokine and sickness responses in humans. *Brain Behav Immun*. 2009;23(2):217-24. doi: 10.1016/j.bbi.2008.09.007.
5. Burchfield SR. The stress response: a new perspective. *Psychosom Med*. 1979 Dec;41(8):661-72.
6. Butler RK, Finn DP. Stress-induced analgesia. *Prog Neurobiol*. 2009 Jul;88(3):184-202. doi: 10.1016/j.pneurobio.2009.04.003.
7. Chapman CR, Tuckett RP, Song CW. Pain and stress in a systems perspective: reciprocal neural, endocrine, and immune interactions. *J Pain*. 2008 Feb;9(2):122-45. Epub 2007 Dec 21. DOI: 10.1016/j.jpain.2007.09.006.
8. Colloca L, Grillon C. Understanding placebo and nocebo responses for pain management. *Curr Pain Headache Rep*. 2014;18(6):419. doi: 10.1007/s11916-014-0419-2.
9. Craig AD. A new view of pain as a homeostatic emotion. *Trends Neurosci*. 2003 Jun;26(6):303-7. DOI: 10.1016/s0166-2236(03)00123-1.
10. Dedovic K, Duchesne A, Andrews J, Engert V, Pruessner JC. The brain and the stress axis: the neural correlates of cortisol regulation in response to stress. *Neuroimage*. 2009 Sep;47(3):864-71. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.05.074.
11. Duan L, Rao X, Sigdel KR. Regulation of Inflammation in Autoimmune Disease. *J Immunol Res*. 2019 Feb 28;2019:7403796. doi: 10.1155/2019/7403796.; 47.
12. Fries E, Hesse J, Hellhammer J, Hellhammer DH. A new view on hypocortisolism. *Psychoneuroendocrinology*. 2005 Nov;30(10):1010-6. DOI:10.1016/j.psyneuen.2005.04.006.
13. Gatchel RJ, Peng YB, Peters ML, Fuchs PN, Turk DC. The biopsychosocial approach to chronic pain: scientific advances and future directions. *Psychol Bull*. 2007 Jul;133(4):581-624. DOI: 10.1037/0033-2909.133.4.581.
14. Generaal E, Vogelzangs N, Macfarlane GJ, Geenen R, Smit JH, Penninx BW, Dekker J. Reduced hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in chronic multi-site musculoskeletal pain: partly masked by depressive and anxiety disorders. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014 Jul, 15, 227. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-15-227>.
15. Hannibal KE, Bishop MD. Chronic stress, cortisol dysfunction, and pain: a psychoneuroendocrine rationale for stress management in pain rehabilitation. *Phys Ther*. 2014 Dec;94(12):1816-25. doi: 10.2522/ptj.20130597.
16. Heim C, Ehlert U, Hellhammer DH. The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. *Psychoneuroendocrinology*. 2000 Jan;25(1):1-35. DOI: 10.1016/s0306-4530(99)00035-9.
17. Herman JP, McKlveen JM, Ghosal S, Kopp B, Wulsin A, Makinson R, et al. Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Stress Response. *Comprehensive Physiology*. 2016 Mar;6(2):603-621. DOI: 10.1002/cphy.c150015.

18. Karastoyanov G. Psychological operations. Military Publishing House EOOD Sofia, 2002: 49-62.
19. Knaster P, Karlsson H, Estlander AM, Kalso E. Psychiatric disorders as assessed with SCID in chronic pain patients: the anxiety disorders precede the onset of pain. *Gen Hosp Psychiatry*, 2012 Jan-Feb, 34(1), 46-52. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2011.09.004.
20. Kogler L, Müller VI, Chang A, Eickhoff SB, Fox PT, Gur RC, Derntl B. Psychosocial versus physiological stress - Meta-analyses on deactivations and activations of the neural correlates of stress reactions. *Neuroimage*. 2015 Oct 1;119:235-51. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.06.059.
21. Kovács KJ, Miklós IH, Bali B. Chapter 6.1 Psychological and physiological stressors. In *Techniques in the Behavioral and Neural Sciences. PART 1* ed. Academic Press. 2005. p. 775-792. [https://doi.org/10.1016/S0921-0709\(05\)80041-0](https://doi.org/10.1016/S0921-0709(05)80041-0).
22. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain*. 2009 Sep;10(9):895-926. doi: 10.1016/j.jpain.2009.06.012.
23. Lennartsson AK, Sjörs A, Währborg P, Ljung T, Jonsdottir IH. Burnout and Hypocortisolism - A Matter of Severity? A Study on ACTH and Cortisol Responses to Acute Psychosocial Stress. *Front Psychiatry*. 2015 Feb 2;6:8. doi: 10.3389/fpsy.2015.00008.
24. Leserman J, Li Z, Hu, YJB, Drossman D. How Multiple Types of Stressors Impact on Health. *Psychosomatic Medicine*. 1998;60(2):175-181. DOI: 10.1097/00006842-199803000-00012.
25. Lupien SJ, Juster RP, Raymond C, Marin MF. The Effects of Chronic Stress on the Human Brain: From Neurotoxicity, to Vulnerability, to Opportunity. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2018; (48): 91-105. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2018.02.00>.
26. McCracken LM. Social context and acceptance of chronic pain: the role of solicitous and punishing responses. *Pain*. 2005 Jan;113(1-2):155-9. DOI: 10.1016/j.pain.2004.10.004.
27. McEwen BS, Gianaros PJ. Stress- and allostasis-induced brain plasticity. *Annu Rev Med*. 2011;62:431-45. doi: 10.1146/annurev-med-052209-100430.
28. Melzack R. Pain and the neuromatrix in the brain. *J Dent Educ*. 2001 Dec;65(12):1378-82.
29. Milanov I. Pain. Medicine and Physical Education Sofia;2016.
30. Moayed M, Davis KD. Theories of pain: from specificity to gate control. *J Neurophysiol*, 2013;109(1): 5-12. DOI: 10.1152/jn.00457.2012.
31. Modell H, Cliff W, Michael J, McFarland J, Wenderoth MP, Wright A. A physiologist's view of homeostasis. *Adv Physiol Educ*. 2015 Dec;39(4):259-66. doi: 10.1152/advan.00107.2015.
32. Muhtz C, Rodriguez-Raecke R, Hinkelmann K, Moeller-Bertram T, Kiefer F, Wiedemann K, et al. Cortisol response to experimental pain in patients with chronic low back pain and patients with major depression. *Pain Med*. 2013;14:498-503.
33. Nees F, Löffler M, Usai K, Flor H. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis feedback sensitivity in different states of back pain. *Psychoneuroendocrinology*. 2019 Mar;101:60-66. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.10.026.
34. Oken BS, Chamine I, Wakeland W. A systems approach to stress, stressors and resilience in humans. *Behav Brain Res*. 2015 Apr 1;282:144-54. doi: 10.1016/j.bbr.2014.12.047.
35. Panerai AE. Pain emotion and homeostasis. *Neurol Sci*. 2011 May;32 Suppl 1:S27-9. doi: 10.1007/s10072-011-0540-5.
36. Ramsay DS, Woods SC. Clarifying the roles of homeostasis and allostasis in physiological regulation. *Psychol Rev*. 2014;121(2):225-47. doi: 10.1037/a0035942.
37. Rhudy JL, Meagher MW. Fear and anxiety: divergent effects on human pain thresholds. *Pain*. 2000 Jan;84(1):65-75. DOI: 10.1016/S0304-3959(99)00183-9.
38. Selye H. Stress and the general adaptation syndrome. *Br Med J*. 1950 Jun 17;1(4667):1383-92. doi: 10.1136/bmj.1.4667.1383.
39. Sinha R, Lacadie CM, Constable RT, Seo D. Dynamic neural activity during stress

- signals resilient coping. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016;113(31):8837-42. doi: 10.1073/pnas.1600965113.
40. Staniszewski K, Lygre H, Bifulco E, Kvinnsland S, Willassen L, Helgeland E, Berge T, Rosén A. Temporomandibular Disorders Related to Stress and HPA-Axis Regulation. Pain Res Manag. 2018 May 2;2018:7020751. doi: 10.1155/2018/7020751.
41. Timmers I, Kaas AL, Quaedflieg CWEM, Biggs EE, Smeets T, de Jong JR. Fear of pain and cortisol reactivity predict the strength of stress-induced hypoalgesia. Eur J Pain. 2018 Aug;22(7):1291-1303. doi: 10.1002/ejp.1217.
42. Vachon-Preseu E, Martel MO, Roy M, Caron E, Albouy G, Marin MF, et al. Acute stress contributes to individual differences in pain and pain-related brain activity in healthy and chronic pain patients. J Neurosci. 2013 Apr 17;33(16):6826-33. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4584-12.2013
43. Vachon-Preseu E. Effects of stress on the corticolimbic system: implications for chronic pain. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2018 Dec 20;87(Pt B):216-223. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.10.014.
44. Woda A, Picard P, Dutheil F. Dysfunctional stress responses in chronic pain. Psychoneuroendocrinology. 2016 Sep;71:127-35. doi: 10.1016/j.psyneuen.2016.05.017.
45. Yang S, Chang MC. Chronic Pain: Structural and Functional Changes in Brain Structures and Associated Negative Affective States. Int J Mol Sci, 2019 Jun, 20(13), 3130. <https://doi.org/10.3390/ijms20133130>.

Адрес за кореспонденция:
Татяна Иванова Телбизова,
УМБАЛ „Св. Марина“ – ЕАД
Психиатрични клиники
бул. „Христо Смирненски“ 1
Варна, 9000
e-mail: ttelbizova@gmail.com